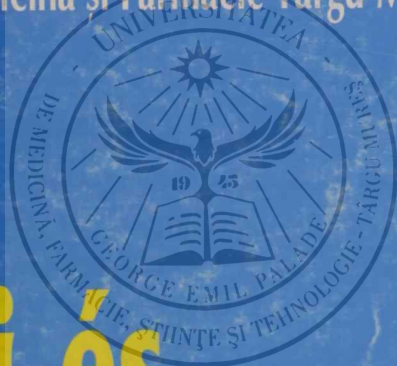


# Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 43  
Nr. 1-2  
1997

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș



## Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

# Atrovent®

bromură de ipratropium

## Bronhodilatatorul anticolinergic eficace

**Atrovent®** este primul bronhodilatator anticolinergic acceptat clinic pentru a modifica răspunsul parasimpatic.

**Atrovent®** poate fi adăugat fără risc în tratamentul pacienților aflați sub o terapie bronhodilatatoare cu scopul de a oferi o bronhodilație suplimentară, fără efecte adverse în plus.

**Atrovent®** nu prezintă risc pentru pacienți indiferent de grupele de vârstă, dacă se utilizează conform regulilor de prescriere.

**Atrovent®** este lipsit de efecte secundare sistemice.

**Atrovent®** nu prezintă efecte adverse în ceea ce privește volumul sputei, vâscozitatea acesteia și clearance-ul mucociliar.

### Informații cu privire la medicament

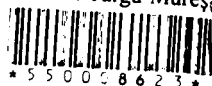
**Compoziție:** 1 doză (1 puff) conține 0,02 mg bromură de ipratropium. Acțiune: Atrovent®, derivat de amoniu cuaternar atropinic, este un medicament anticolinergic cu proprietăți bronhodilatatoare. După inhalare, efectul se inițiază în cca 5-15 minute, la 1-2 ore este complet instalat și, mai durează, în platou, încă 2 ore, după care începe să scadă treptat. O doză inhalată de 40 mcg produce un efect bronhodilatator care durează aproape 6 ore. **Indicații:** Atrovent® este indicat pentru terapia de susținere în cazurile cu răspuns la tratamentul obstrucției reversibile a căilor respiratorii, cum ar fi bronșita cronică și astmul. **Contraindicații:** Hipersensibilitatea cunoscută față de bromura de ipratropium, de atropină sau propulsanții de aerosoli. **Precauții:** Atrovent® nu trebuie folosit pentru tratamentul crizei de astm, deoarece efectul medicamentului se instalează lent, comparativ cu acțiunea rapidă a unui aerosol cu efect agonist beta 2-adrenergic. **Sarcină:** Siguranța produsului, cantitatea față de posibilele riscuri asupra fătului este esențială în cazul administrării în această perioadă fiziologică. Studiile pe șobolani, șoareci și iepuri nu au dovedit efecte embriotoxice sau teratogene. **Utilizarea la copii:** Eficacitatea și siguranța Atroventului la copii mai mici de 12 ani nu au fost stabilite. **Interacțiuni:** Adrenergicele beta și derivații xantinic pot potența efectul Atroventului. **Dozaj:** Doza trebuie adaptată necesităților individuale. Dozajul obișnuit recomandat pentru adulți și copii de 3 ani și peste, este următorul: pentru tratamentul profilactic al bronșospasmului în bronșita cronică obstructivă și în astmul bronșic: 1-2 puff-uri de aerosol dozat, de câte ori este nevoie, la o doză medie fiind de 1-2 puff-uri de 3 ori pe zi. Pentru tratamentul bronșospasmului mai puțin sever sau moderat, se pot inhala 2 până la 3 doze suplimentare. **Forma de prezentare:** 15 ml Atrovent® aerosol dozat cu dispozitiv de administrare (300 de pulverizări).

### Indicații suplimentare:

Acordați atenția cuvenită informațiilor detaliate specificate în prospectele de ambalaj.



U.M.F. Târgu-Mureș



Biblioteca

*Publicație a Universității de  
Medicină și Farmacie din  
Târgu Mureș*

ISSN 1221-2229

**Adresa**

Gheorghe Marinescu nr. 38  
4300 Târgu Mureș  
Tel. (+40)-65-215551  
Fax (+40)-65-210407

**Colegiul de redacție**

**Redactor șef**

Prof. dr. Ion Pascu

**Redactori șefi adjuncți**

Prof. dr. Ludovic Seres-Sturm  
Conf. dr. Alexandru Boțianu  
Conf. dr. Constantin Coporoiu

**Secretar de redacție**  
Carmen Căldăraru

**Redactori**

Dan Dobreanu  
Egyed Imre  
Sigrid Eșianu  
Dumitru Moldovan  
Mühlfay Gheorghe  
Sorin Popșor  
Alexandru Șchiopu  
Tiberiu Bătagă

**Tehnoredactor**  
Kelemen Noémi

**Coperta**  
Master Druck Târgu Mureș

## CUPRINS

### Editorial

Cercetarea clinică ..... 3  
*Simion Cotoi*

### Referate generale

Antileukotriene agents in asthma ..... 4  
*Sheldon L Spector*

Patogeneza calculilor de colesterol: factorii și mecanis-  
mele implicate în cristalizarea colesterolului biliar ..... 8  
*Ana Bratu, Török Imola, Simona Bătagă, Ligia Bancu, Gabriel Nistor,  
Zsigmond Klára*

Insulinorezistența - Metode de evaluare ..... 12  
*Daniela Ciomș*

Structura și variațiile genice ale virusului hepatitei B ..... 15  
*Ion Ciutică, Vasile Gorgan, Dumitru Cârșina, François Bastides,  
Pierre Choutet*

Bazele scintigrafiei pulmonare de perfuzie și aplicațiile  
sale ..... 18

*Romeo Elefterescu, Cosmin Mihalache, Ludovic Seres-Sturm*  
Evaluarea metodelor fizico-chimice din Farmacopeea  
Europeană ..... 22  
*Győresi Árpád, Kelemen Hajnal, Ionela Marcu*

Posibilități de utilizare a antagoniștilor canalelor lente de  
calciu în ateroscleroză - Influența asupra aterogenezei ..... 26  
*György Piroška*

Principii funcționale în endoscopia rinologică ..... 29  
*Mühlfay Gheorghe, Mühlfay Vasile*

Endarterectomia carotidiană ..... 34  
*Ion Pascu*

Factorii de risc în formarea calculilor de colesterol ..... 38  
*Török Imola, Ana Bratu, Simona Bătagă, Ligia Bancu,  
Gabriel Nistor, Zsigmond Klára*

### Studii clinice

Considerații clinice asupra febrei de etiologie neprecizată  
în practica Clinicii de Boli Infecțioase Târgu - Mureș ..... 42  
*Bakos Paula, Rodica Pascu, Carmen Chiriac, Rodica Urcan,  
Dominica Țetcu, Kézdi Zaharia Iringó, Brândușa Țilea*

Modalități terapeutice utile în limfoamele maligne  
nehodgkiniene refractare sau cu recăderi precoce ..... 45  
*Galafteon Oltean, Smaranda Demian, Corneliu Duda*

Unele observații epidemiologice, clinice și de laborator  
privind obezitatea copilului de vârstă școlară ..... 49  
*Elena Pișcu, Constantin Rusnac*

Formele histopatologice ale cancerului de ovar. Studiu din  
materialul Clinicii Ginecologice II Târgu - Mureș ..... 52  
*Carmen Rădulescu*

Considerații pe marginea litiazei vezicale secundare  
operațiilor obstetrico-ginecologice ..... 55  
*Schwartz Ladislau, Dorin Nicolescu*

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Manifestări gastroduodenale clinice și radiologice în giardioza copilului .....                                                         | 57  |
| <i>Marcela Sigmirean, Constantin Rusnac, Jeremiás Béla, Maria Florișteanu, Lucia - Sanda Fetea, Lucian Neagoș</i>                       |     |
| Tratamentul chirurgical conservator al pancreatitei acute necrotico - hemoragice .....                                                  | 60  |
| <i>Eugen Silivășan</i>                                                                                                                  |     |
| Tratamentul neoplasmului eso-gastric în cazuistica pe 11 ani a Clinicii Chirurgie I                                                     |     |
| Târgu - Mureș .....                                                                                                                     | 64  |
| <i>Dorin Zamfir, Victor Emilian Bancă, Șerban Bancu, Bodor Attila</i>                                                                   |     |
| <b>Studii experimentale</b>                                                                                                             |     |
| Prevalența infecției produsă de virusul hepatitei B la gravide .....                                                                    | 70  |
| <i>Monica Dănilă, Cristina Golea, Monica Sabău, Ramona Ureche</i>                                                                       |     |
| Az interfaciális feszültség felhasználása gyógyszerek lipoid membránokon való áthaladásának modellezésében .....                        | 73  |
| <i>Ferencz László</i>                                                                                                                   |     |
| Structura etiologică a hepatitelor virale acute .....                                                                                   | 76  |
| <i>Cristina Golea, Monica Dănilă, Monica Sabău, Mihaela Boariu, Silvia Surcelea</i>                                                     |     |
| Modificări morfolopatologice ale ficatului în intoxicațiile acute letale cu etanol (II) .....                                           | 80  |
| <i>Hecser László, Viorel Hădărean, Sabina Elena Marcu, Ács Ioan</i>                                                                     |     |
| Interacțiunea antidepresivelor triciclice cu un blocant al canalelor calciului în analgezie .....                                       | 86  |
| <i>Romanța Lupșa, Feszt Gheorghe, Monica Turdean</i>                                                                                    |     |
| Efectul antinociceptiv al unor analgezice neopioide și interacțiunea lor cu verapamil ....                                              | 91  |
| <i>Marioara Monea, Feszt Gheorghe, Sorina Cucuiet, Adriana Vereș</i>                                                                    |     |
| Aspecte clinice ale interacțiunii în sistemul azur B - cisteina - $\text{Cu}^{2+}$ .....                                                | 95  |
| <i>Marioara Olariu, Adela Strâmbu</i>                                                                                                   |     |
| Analiza electroforetică a proteinelor din lichidul cefalorahidian neconcentrat prin electrofocusare geometrică .....                    | 98  |
| <i>Alexandru Șchiopu, Andreea Bărsan, Ion Pascu, Alexandru A Șchiopu</i>                                                                |     |
| Evaluarea poluării în mediul de muncă și a mediului înconjurător cu noxe provenite de la fabricarea acidului fluorhidric .....          | 101 |
| <i>Szász Loránd</i>                                                                                                                     |     |
| Particularitățile anatomo-clinice ale unui limfom mediastinal cu interesare timică ....                                                 | 105 |
| <i>Mihai Turcu, Liliana Pop, Diana Treabă, Dragoș Luca, George Simu</i>                                                                 |     |
| <b>Tehnici chirurgicale</b>                                                                                                             |     |
| Toracotomii bilaterale în aceeași ședință operatorie pentru chiste hidatice bilaterale...                                               | 109 |
| <i>Alexandru Boțianu, Csízér Susana, Caterina Gliga, Kész Mártha, Florin Gomotârceanu, Victor Sommer, Valentin Căreianu, Ion Pribac</i> |     |
| <b>Stomatologie</b>                                                                                                                     |     |
| Aprecierea electromiografică cantitativă a activității neuromusculare maseterine printr-un procedeu computerizat .....                  | 115 |
| <i>Sorin Popșor, Lucian Ieremia, Iulius Bagathai</i>                                                                                    |     |
| <b>Farmacie</b>                                                                                                                         |     |
| Microsfere de gelatină cu diclofenac sodic. Cinetica de dizolvare în vitro .....                                                        | 120 |
| <i>Adriana Ciurba, Adriana Popovici, Sipos Emese</i>                                                                                    |     |
| <b>Prezentare de caz</b>                                                                                                                |     |
| Creșterea eficienței tratamentului kineto în parapareza infantilă obstetricală pre - și postoperatorie .....                            | 126 |
| <i>Valeriu Fărcaș</i>                                                                                                                   |     |
| <b>Manifestări științifice</b>                                                                                                          |     |
| Prima reuniune internațională asupra progreselor în cunoștințele despre cancer .....                                                    | 129 |
| <i>George Simu</i>                                                                                                                      |     |
| <b>In memoriam</b>                                                                                                                      |     |
| Megemlékezés Högyes Endréről születésének 150. évfordulója alkalmából .....                                                             | 131 |
| <i>Péter Mihály</i>                                                                                                                     |     |

## Cercetarea clinică

Simion Cotoi

**P**roblema cercetării în general și a celei clinice în special comportă discuții și precizări.

Cu câțiva ani în urmă se considera că oricine și la orice vârstă poate să facă cercetare. Lucrurile sunt însă mult mai complexe. Cercetare științifică înseamnă să faci un mic pas înainte pe calea cunoașterii, ori acest mic pas presupune o bună cunoaștere teoretică și practică a punctului de pornire. În cercetarea clinică acest mic pas spre o nouă înțelegere a unui fenomen presupune o deosebită experiență clinică. Pentru fiecare diagnostic se face o mică cercetare, o cărămidă, cu care apoi se poate construi cercetarea propriu-zisă.

În această activitate sunt două categorii de participanți: unii, cei mai mulți, care nu depășesc statistica, despre care Constantin Noica spunea că ascultă săgețile pentru o categorie mică, dotată și bine pregătită, deasupra statisticii, care sunt cei care trag cu arcul. Adevărata cercetare clinică presupune astfel de oameni, care sesizează aspectele noi din noianul problemelor și care trag cu arcul.

Aceștia sunt ajutați foarte mult de cei care, deși efectuează o muncă serioasă, nu ies din canoane și care ascultă săgeți pentru primii.

Se poate face cercetare clinică studențească?

Desigur, se poate, dar ascuțind săgeți și în mod cu totul excepțional trăgând cu arcul. Cei care ascultă săgeți au șansa ca și ei, cu timpul, să tragă cu arcul.

Aș dori să schematizez câteva din caracteristicile cercetării clinice pe care personal le consider importante:

**CURIOZITATEA** - Mereu să te miri și să-ți pui întrebarea "De ce?" și "Cum?" se produce un anumit fenomen. Să încerci să găsești o explicație observațiilor clinice, diferitelor fenomene și conexiunilor dintre ele.

**NEÎNCREDEREA** - Să nu ai încredere în ce ți se spune și în ce citești, nici chiar în propria ta ipoteză, pentru că nimic nu este perfect. Atitudinea dogmatică este dușmanul principal al cercetării. Să nu accepți dictonul "Magister dixit" și să nu uiți de apostolul Toma Necredinciosul.

**ACCEPTAREA NOULUI** - Orice idee nouă poate fi valoroasă. Nu tot ce se poate măsura

obiectiv sau nu pare logic, trebuie să fie respins. Să ai "ochii deschiși" în fața fiecărei noutăți.

**PERSEVERENȚA** - O idee bună trebuie să fie bine verificată, urmărită în timp, chiar ani. Să ai o informare continuă și critică în legătură cu problema pe care o cercetezi.

**INSUCCESELE** - Să apreciezi obiectiv cât ții de tine nereușita și să fii pregătit ca alții să nu fie de acord chiar dacă tu consideri că ai dreptate. Drumul spre succes este pavat cu insuccese iar din greșeli se învață uneori cel mai mult.

**COLABORATORII** - Este necesar să ai colaboratori deși este greu să-i găsești și să-i formezi. Chiar dacă ai ajutoare, să te bazezi în primul rând pe tine. Colaboratorii să-i cauți, să-i formezi și să-i verifici mereu. Ideea este să ai în preajma ta oameni care reușesc să tragă cu arcul, nu numai să ascultă săgeți.

**SELECTAREA PROBLEMELOR** - Să știi să alegi ce poți și ce merită să cercetezi în condițiile concrete în care îți duci activitatea. Să ai puterea să suporti situația când nu poți efectua cercetarea, curajul să acționezi atunci când poți și înțelepciunea să știi ce nu poți și ce poți.

**PLĂCEREA CERCETĂRII** - Este o mare plăcere să cercetezi și aceasta este de cele mai multe ori motivația muncii tale. Nu numai rezultatul, ci și căutarea lui te fac fericit.

**RECOMPENSE** - Să nu aștepti recompense materiale sau morale, ci mai degrabă să te aștepti la pierderi. Cercetătorul nu are public larg care să-l aplaude, ci doar câțiva amici și adversari. Trebuie să lucrezi dezinteresat.

**PUBLICAREA, VALORIFICAREA** - Să fii conștient că nu ești singurul care-și pune problema pe care o cercetezi; de aceea este bine să concretizezi în scris rezultatele, înainte ca alții să ți-o ia înainte. Să nu întârzi pe drumul cunoașterii care este scurt și noaptea se lasă repede. Rezultatele și concluziile să fie exprimate precis și scurt, să știi ce ai de spus, să găsești modul cum să spui și să te oprești când ai spus ce trebuia spus.

Aceste recomandări, deși nu acoperă toată problematica, pot fi luate ca un ghid pentru cel care vrea să facă cercetare. Pentru cercetător este mereu actual percepul: să citești fără să gândești este inutil, să gândești fără să citești este periculos.

# Antileukotriene agents in asthma

Spector L Sheldon

Receptorii de leucotriene mediază o parte importantă a inflamației din astm. Recent au fost sintetizate două categorii de medicamente capabile să reducă efectul proinflamator al leucotrienelor. Acest articol trece în revistă literatura recentă cu privire la abilitatea antagoniștilor de receptori și inhibitorilor de sinteză ai leucotrienelor de a atenua efectul bronhoconstrictor. Ambele tipuri de medicamente reduc răspunsul la alergenii, fiind eficiente în astmul indus de frig, efort și antiflogistice nesteroidice, precum și în controlul simptomatologiei de fond. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru a stabili categoriile de pacienți astmatici care beneficiază cel mai mult de utilizarea acestor grupe noi terapeutice.

**Cuvinte cheie:** astm, inflamație, antagoniști de leucotriene

*This article reviews the literature of the ability of recently developed receptor antagonists and synthesis inhibitors to attenuate the asthma-causing effects of leukotrienes. Particularly important in asthma, leukotriene receptors on the airways mediate a potent bronchoconstriction. Two general types of drugs have been developed with the goal of attenuating the leukotrienes' effects in inflammation and asthma. The antileukotriene drugs attenuate the responses to inhaled leukotrienes and allergen challenges. These agents produce beneficial effects in cold-, exercise-, and aspirin-induced asthma, as well as clinical asthma. Many of these medications appear to be effective in the treatment of asthma; however, further clinical research is needed to determine which patients would benefit most from their use.*

**Key words:** asthma, inflammation, antileukotriene agents

It is exciting to think that, for the first time in more than 20 years, a new anti-asthma agent has been introduced. Where does it fit into today's guidelines and stepwise approaches to the treatment of the asthmatic patients? Is it safe and easy to use? These are some of the questions which will be answered in this article. Additionally, suggestions will be made for an expanded use of this agent, based on personal views and experiences.

Numerous guidelines in the treatment of asthma have emphasized the role of inflammation in asthma.<sup>1,2</sup> Corticosteroid aerosols represent the most potent anti-inflammatory agents available in the treatment of asthma. Although inhaled corticosteroids are associated with considerably fewer side-effects than oral corticosteroids, they nevertheless are associated with such adverse effects as oral candidiasis, dysphonia, and in high doses, osteoporosis and possible growth retardation. Nedocromil sodium and cromolyn sodium are other classes of anti-inflammatory agents used in the treatment of asthma, but they are not as potent as steroid aerosols. Although theophylline has some anti-inflammatory properties, its narrow therapeutic

range and potential side-effects, which require careful monitoring, make these agents second-line therapy compared to their previous role as front-line agents. Even inhaled beta agonists, the mainstay of bronchodilator therapy, can have adverse effects with overuse. Their potential role in worsening airway reactivity is still under active debate.

Inhaled corticosteroids are currently the anti-inflammatory medication of choice. Steroids reduce inflammation by inhibiting the influx of inflammatory cells, interfering with arachidonic acid metabolism, and reducing the formation of pro-inflammatory cytokines. Concerns linger about long-term side-effects, especially in children, despite studies showing good safety and tolerability profiles. Cromolyn and nedocromil, which inhibit release of histamine from mast cells, were touted as nonsteroidal alternatives, but are less effective than inhaled steroids.

Two new antileukotrienes have been developed as anti-inflammatory therapy alternatives to inhaled corticosteroids and cromolyn or nedocromil.

## LEUKOTRIENES ARE POTENT MEDIATORS OF INFLAMMATION

In the 1930s, a substance found to be involved in anaphylaxis and asthma was identified

and named slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A). It was not until the 1980s that SRS-A was purified and found to be composed of leukotrienes, which are inflammatory mediators that were presumed to be released from leukocytes when they were identified in the late 1970s. In fact, SRS-A is made up of three types of leukotrienes, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, and LTE<sub>4</sub>, which are collectively known as the cysteinyl or sulfidopeptide leukotrienes because each contains a thioether-linked peptide.

The antileukotrienes represent a new class of medication that modulate inflammation. They even have a mild bronchodilator activity. Their virtual lack of side effects represents an advantage over many of the previously mentioned anti-asthmatic compounds. There have been numerous reviews of their structure and synthesis, as well as their role in the pathogenesis of asthma.<sup>3,4,5</sup> Antileukotrienes have the ability to counter most of the basic pathogenic mechanisms of asthma. They mitigate against:

- 1) The increased vascular permeability and edema formation;
- 2) Increased mucus production;
- 3) Bronchoconstriction; and
- 4) Cellular inflammatory exudate present in asthma.

There are two main classes of agents which modulate leukotrienes:

- The leukotriene receptor antagonists; and
- The inhibitors of key enzymes involved in the synthesis of leukotrienes. The latter class can be divided into two further groups:<sup>1</sup> those which inhibit 5-lipoxygenase (5-LO); and<sup>2</sup> those which inhibit the activity of 5-lipoxygenase activating protein (FLAP).

Of the many compounds currently under study, only two agents, zafirlukast (Accolate®) or ICI 204, 219 (Zeneca Pharmaceuticals) and zileuton (Zyflo®) or A-64077 (Abbot Laboratories), have received approval by the United States Food and Drug Administration (FDA).

The potential usefulness of the antileukotrienes has been demonstrated in various experimental and clinical studies.<sup>6</sup> This article will deal primarily with the clinical studies of antileukotrienes.

### BLOCKAGE OF LTD<sub>4</sub> CHALLENGE

Virtually all the receptor agonists under investigation will shift the dose response curve of an LTD<sub>4</sub> challenge to the right. It is often difficult to compare agents, since it is not clear at what dosage they are being compared on the dose response curve. Doubling or tripling the dose of the safe compound might very well show improved blockage, but these agents have

not been compared in dose response curves as an ideal estimate of potency. Agents examined include: SKF-104353, MK-571, montelukast (MK-0476), pranlukast (ONO-1078), iralukast (CGP 45715A), as well as zafirlukast and zileuton.

### BLOCKAGE OF ALLERGEN CHALLENGE

The pharmaceutical industry typically hopes that a new anti-asthmatic compound will block an early-phase reaction, late-phase reaction, and/or the bronchial hyperreactivity (as measured classically by methacholine or histamine) that follows a late-phase reaction. Several of the early LT receptor antagonists did not show an effect of the late-phase reaction. Zafirlukast, on the other hand, has been shown to block all three phases, i.e., the early-, late-, and non-specific bronchial hyperresponsiveness.<sup>7</sup> BAY<sub>x</sub>-10005, a FLAP inhibitor, has also been shown to block both the early- and late-phase reactions.

### BLOCKAGE OF BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS

Studies that delineate changes in bronchial hyperresponsiveness should assess dose response relationships, conducted over months. Such studies have been published with inhaled corticosteroids showing hyperresponsiveness decreases with increasing time for a period of up to one year. As previously mentioned, a single 40 mg dose of zafirlukast reduced both early- and late-phase bronchial responses to allergen, as well as the airway hyperresponsiveness with histamine, six hours after the challenge. In another study, 20 mg of zafirlukast was shown to raise the threshold to methacholine.<sup>7</sup>

Pranlukast has also been shown to block bronchial hyperresponsiveness in a study of 225 mg given orally, twice a day for one week. There was a reduction in the concentration of methacholine required to give an equivalent bronchoconstriction, compared to placebo. In another study using pranlukast there was improvement in clinical symptoms and bronchial responsiveness to histamine at 12 and 24 weeks after treatment.

In animal studies, two FLAP inhibitors, BAY<sub>x</sub>-1005 and MK-886, have been shown to reduce airway hyperresponsiveness to acetylcholine.

### BLOCKAGE OF EXERCISE-INDUCED ASTHMA

Virtually all of the leukotriene antagonists and inhibitors have been shown to block exercise-induced asthma, to some degree. Some of these agents have been administered via the in-

travenous route, and others via the oral or inhaled route. For example, the intravenous administration of MK-571 blocked exercise, compared to placebo. The oral agent zafirlukast, montelukast, and SKF-104353 will also block exercise induced asthma.<sup>8</sup> A single 1500 mcg dose of the receptor antagonist iralukast administered as a dry, powdered inhalant given one hour before exercise blocks exercise-induced asthma, and the synthesis inhibitor, zileuton, also can attenuate exercise-induced asthma.

### BLOCKAGE OF COLD AIR CHALLENGE

Many investigators believe that cold air induced bronchoconstriction is a similar phenomenon to exercise-induced asthma, various models have shown disparities between the two types of challenge. Nevertheless, Zileuton, BAY<sub>1</sub>-1005, and zafirlukast have all been shown to attenuate a cold air challenge (as well as exercise-induced asthma).<sup>4</sup>

### BLOCKAGE OF ASPIRIN CHALLENGE

Aspirin and a number of non-steroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs) can cause bronchial obstruction in a subgroup of asthmatic patients. One hypothesis for aspirin sensitivity postulates that the ability to inhibit cyclo-oxygenase results in high concentrations of the substrate for the alternate 5-LO pathway of arachidonic acid metabolism, leading to the excessive production of Lts. It is thought that antileukotrienes might be particularly effective in the subgroup of patients with aspirin idiosyncrasy.

The LT antagonist SKF-104353 was shown to be effective in the five subjects studied. Similarly, pranlukast in a single dose of 225 mg showed an impressive effect in six aspirin-sensitive patients. A single dose of 750 mg of montelukast blocked an inhaled lysine aspirin challenge in patients with aspirin sensitivity, and zileuton in a dose of 600 mg four times a day for six to eight days also was found to attenuate aspirin challenges and decrease urinary LTE<sub>4</sub> levels. In this latter study, the agent was also found to attenuate nasal, gastrointestinal, and dermal responses to aspirin.

### THE ROLE OF ANTILEUKOTRIENES IN CLINICAL ASTHMA

There are many studies of the commercially available agents, zafirlukast and zileuton. As part of a multi-center, double-blind, randomized placebo-controlled study of 276 subjects with mild to moderate asthma, we studied zafirlukast in doses of 10, 20, or 40 mg, versus placebo. Compared with baseline measure-

ments, patients receiving the 40 mg dose of zafirlukast experienced a 46% decrease in nighttime awakening, a 30% decrease in albuterol use, and 26% improvement in daytime symptoms. The active compound reduced nighttime awakenings, asthma symptoms on awakening in the morning, and daytime asthma scores.<sup>3</sup> The oral compound MK-571 has also been found in clinical studies to improve asthma symptoms and decrease beta agonist use, along with improved pulmonary function. Verlukast (MK-0679) has shown similar effects.

Montelukast (MK-0476) administered in dose of 100 or 250 mg to 22 patients with moderate asthma in three mornings, separated by at least 72 hours, also improved pulmonary function tests. In another study using 200 mg three times a day, there was reduced beta agonist use, daytime symptoms, and nighttime awakenings.<sup>10</sup> Various doses of pranlukast have also demonstrated effectiveness as compared with placebo, showing superiority over nedocromil, as well.

There are many studies of zileuton administered usually as 600 mg four times a day, or 800 mg two times a day, showing improvements in FEV<sub>1</sub>, symptom scores, and in some studies, reduced need for corticosteroid therapy.

### CHRONIC COUGH

We have observed that zafirlukast appears to be beneficial in improving chronic cough, with or without underlying asthma. Irritant receptors line both upper and lower airways, and in patients with cough-variant asthma who experience mainly cough with minimal bronchospasm, airway inflammation is considered a significant stimulus of these receptors. Edema and epithelial desquamation also contribute to triggering them. Patients with chronic cough from other causes, with the common pathology of chronic inflammation may respond to zafirlukast because its anti-inflammatory activity minimizes irritant receptor stimulation. Further studies need to be made to confirm and quantify this beneficial response.

### SAFETY

In general, the antileukotriene agents are quite safe. Some of the earlier agents showed significant elevations of liver function tests and were dropped. However, zafirlukast has been commercially released with studies showing no significant liver function test abnormalities, and thereby no monitoring requirement is suggested by the FDA.

Zileuton therapy has been associated with mild and transient elevation of liver enzymes

which generally reverts to normal with continued therapy or cessation. The FDA has, therefore, suggested that monitoring be done monthly for the first few months, and periodically thereafter.

## CONCLUSION

The leukotriene receptor antagonist and synthesis inhibitors represent a significant new class of anti-asthma medication. Although they have not officially been designated as "anti-inflammatory", they certainly have the ability to modulate inflammation, and many have bronchodilator properties, as well. They generally lack significant side-effects and, although their role in mild or moderate asthma has been explored in many of the initial studies, they probably have effectiveness in other types of patients such as those with more severe asthma. In such patients the dose of aerosolized corticosteroids may be decreased. They also may be particularly effective in patients with aspirin idiosyncrasy and those for whom aerosol therapy represents disadvantage.

## REFERENCES

- 1 SPECTOR SL, NICKLAS RA - *Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma*. J Allergy Clin Immunol 1995; 96:707-870
- 2 NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Global initiative for asthma. Publication Number 95-3659; 1995.
- 3 HENDERSON WR JR - *The role of leukotrienes in inflammation*. Ann Int Med 1994; 121:684-697.
- 4 SPECTOR SL - *Leukotriene inhibitors and antagonists in asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 75: 6:463-470
- 5 SAMPSON AP - *The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma*. Clin Exp Allergy 1996; 26:995-1004
- 6 WENZEL SE, TRUDEAU JB, KAMINSKY DA et al - *Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:897-905
- 7 SPECTOR SL - *Management of asthma with zafirlukast: clinical experience and tolerability profile*. Drugs 1996; 52 Suppl 6:27-37
- 8 FINNERTY JP, et al - *Role of cysteinyl-leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204, 219, a potent leukotriene D<sub>4</sub> antagonist*. ARRD 1992; 145:746-749
- 9 SPECTOR SL, SMITH LJ, GLASS M et al - *Effects of six weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D<sub>4</sub> receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:618-623
- 10 REISS TF, ALTMAN LC, CHERVINSKY P et al - *Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD<sub>4</sub>) receptor antagonist, in patients with chronic asthma*. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:528-534
- 11 TAYLOR IK et al - *Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204, 219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects*. Lancet 1991; 337:680-694
- 12 HUI KP, BARNES NC - *Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist*. Lancet 1991; 337:1062-1063

## Patogeneza calculilor de colesterol: factorii și mecanismele implicate în cristalizarea colesterolului biliar

Ana Bratu<sup>1</sup>, Török Imola<sup>1</sup>, Simona Bătagă<sup>1</sup>, Ligia Bancu<sup>2</sup>, Gabriel Nistor<sup>1</sup>, Zsigmond Klára<sup>1</sup>

În final este necesară acțiunea simultană a trei defecte pentru nucleerea și cristalizarea cristalelor de monohidrat de colesterol din bilă. Acestea sunt suprasaturarea nefiziologică cu colesterol a bilei, accelerarea nucleerii și hipomotilitatea vezicii biliare. Suprasaturarea nefiziologică cu colesterol a bilei se datorează secreției hepatice excesive a colesterolului și nu unui defect în secreția sărurilor biliare. Nucleerea colesterolului depinde de proteinele pronucleare care accelerează și proteinele antinucleare care inhibă transferul colesterolului și fosfolipidelor din forma micelară în formă veziculară. Staza vezicii biliare este legată de efectul colesterolului asupra celulelor epiteliale ale mucoasei vezicii biliare și a celulelor musculaturii netede a stratului muscularis propria. Cauza homeostaziei defective a colesterolului nu este bine cunoscută. Defectul genetic localizat pe cromozomul 2 al șoarecelui de laborator va putea, în viitor să clarifice aceste cunoștințe și pe lângă defectele fiziopatogenetice primare ale patogenizei calculilor de colesterol să fie diferențiat de efectele secundare hepatobiliare ale litogenetice.

Cuvinte cheie: Patogeneza - calculi de colesterol

At least three defects must occur simultaneously for the nucleation and crystallization of cholesterol monohydrate crystals from the bile. These are: unphysiologic supersaturation with cholesterol, the accelerated nucleation and the gallbladder hypomotility. The unphysiologic cholesterol supersaturation of the bile is due to the excessive hepatic secretion of cholesterol and not to a defective secretion of bile salts. The nucleation of cholesterol depends on pronucleating proteins which enhance and on antinucleating proteins which inhibit the transfer of cholesterol and phospholipid from micellar to vesicular form. Gallbladder stasis defects are likely related to the epithelial cells of the gallbladder mucosa and smooth muscle cells of the muscularis propria by cholesterol. The cause of defective cholesterol homeostasis is not well understood. The genetic defect located on mouse chromosome 2 should, in the future, clarify these issues and allow primary pathophysiological defects in cholesterol gallstone pathogenesis to be distinguished from secondary hepatobiliary effects of lithogenic bile.

Key words: pathogenesis - cholesterol gallstone

În 1973 R.Thomas Holzbach-Ohio nota: "deoarece suprasaturația în colesterol a bilei este frecventă la persoanele sănătoase, acest lucru nu pare a fi cauza principală în patogeneza litiazei biliare. Se impune identificarea și explicarea acelor factori care determină precipitarea colesterolului în bila suprasaturată precum și a factorilor care inhibă precipitarea sa."<sup>1</sup> Numeroasele cercetări efectuate din 1973 până în prezent în domeniul patogenizei calculilor de colesterol au ajuns la concluzii diferite de cele postulate de Holzbach în ceea ce privește rolul colesterolului și au decelat o serie de factori care favorizează sau împiedică formarea calculilor de colesterol. Așa cum reiese din literatura de specialitate, concluziile la care au ajuns cercetătorii în acest domeniu nu sunt definitive.

În anul 1996 studiile experimentale ajung la concluzia că pentru a se produce nucleerea și cristalizarea colesterolului monohidrat din bilă trebuie să fie prezente simultan cel puțin trei modificări:

*Suprasaturația nefiziologică cu colesterol a bilei veziculare*

*Nucleerea accelerată*

*Hipomotilitatea și staza veziculei biliare*

Suprasaturația nefiziologică cu colesterol a bilei veziculare depinde de:

a. secreția hepatică crescută de colesterol

b. modul de funcționare a mecanismelor de transport și de solubilizare a colesterolului

c. leziunile celulelor epiteliale din vezica biliară

(a) Studii experimentale au demonstrat că la majoritatea pacienților cu calculi biliari de colesterol suprasaturarea în colesterol a bilei se datorește secreției hepatice excesive de colesterol și nu depinde

<sup>1</sup>Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mures

<sup>2</sup>Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mures

Primit la redacție 20.01.1997

Adresa pentru corespondență: Ana Bratu, 4300 Târgu - Mures, C.P. 28.01 Postal 5

de secreția sărurilor biliare care s-a presupus a fi defectuoasă în aceste condiții.

Secreția sărurilor biliare este normală chiar dacă homeostazia lor este apreciabil alterată. Această situație poate fi atribuită reciclării mai rapide a sărurilor biliare, posibil secundar disfuncției musculaturii colecistului sau însăși a prezenței calculilor.

Sinteza de colesterol hepatic a fost găsită având valori mult mai mari la bolnavii cu calculi de colesterol în comparație cu cei din grupul de control. Până în prezent cauza acestei homeostazii defectuoase a colesterolului nu s-a putut elucida pe deplin.<sup>2</sup>

(b) S-a emis ipoteza că perturbările mecanismelor de transport și de solubilizare ale colesterolului pot să constituie cauza formării calculilor biliari de colesterol.

Modificarea raportului dintre miceliile mixte, acizii biliari, lecitină și colesterol duce la scăderea capacității acestora de a solubiliza colesterolul și astfel se poate declanșa procesul de nucleere și cristalizare a colesterolului monohidrat.

În ceea ce privește modificările în mecanismele de transport, se pare că transportul colesterolului sub formă veziculară are o stabilitate mai scăzută comparativ cu transportul în miceliile mixte. Veziculele de colesterol fosfolipidice constituie structuri care preced nucleerea cristalelor de colesterol.<sup>3,4</sup>

În formă mai diluată (ca în bila hepatică) formele veziculare apar mai des în forme sferice; în bila mai concentrată (ca cea din vezica biliară) aceste vezicule se găsesc mai ales sub forme lamelare.

Formele lamelare pot fi de mai multe tipuri:

*Tipul I:* lamele libere flotante cu conținut înalt în fosfolipide și conținut scăzut de săruri biliare. Solubilizarea colesterolului în astfel de particule este mai mare decât indexul de saturație al acesteia (CSI) de 1,8.

*Tipul II:* lamele suprapuse, în formarea cărora factorul determinant pare a fi raportul dintre sărurile biliare și colesterol (care trebuie să fie mai mic de 5).

Solubilizarea stabilă a colesterolului în lamelele suprapuse a fost observată în modelele de bilă înalt suprasaturate.

Tendința de suprapunere a lamelilor depinde însă și de calitatea sărurilor biliare. Creșterea concentrației de colesterol reprezintă singura schimbare observată în procesul de transformare a lamelilor liberi flotante în lamele suprapuse.<sup>5</sup>

(c) Există leziuni moleculare la nivelul celulelor epiteliale ale mucoasei colecistului și celulelor musculare netede ale musculaturii proprii, leziuni determinate de colesterol. Excesul de colesterol din sarcolemma celulelor musculare

netede ale peretelui vezicii biliare împiedică contracția normală.<sup>2</sup>

### Nucleerea accelerată

S-a demonstrat că schimbările din structura fosfolipidelor fără schimbări în concentrațiile acestora au un efect profund asupra nucleerii colesterolului.<sup>5</sup> Studii experimentale au dovedit că adăugarea de săruri biliare veziculelor de colesterol fosfolipide preparate prin ultra-centrifugare într-un model de bilă veziculară umană induce o creștere a proporției colesterol fosfolipide urmată de precipitarea colesterolului, reprezentând un moment important în patogeneza calculilor de colesterol.

Se presupune că în special veziculele sărace în colesterol (din bila hepatică diluată) intrând în colecist sunt lezate de concentrația mare a sărurilor biliare (din bila concentrată a colecistului), ceea ce determină suprasaturarea în colesterol și deci predispoziția spre nucleere.

În afara concentrației de săruri biliare și a conținutului în colesterol al veziculelor, și hidrofobicitatea joacă rol în inducerea de către sărurile biliare a formării cristalelor de colesterol (în veziculele de colesterol fosfolipide).<sup>6</sup>

Procesul de nucleere și cristalizare a colesterolului biliar a fost studiat în sisteme de model biliar ca și în bila nativă folosind combinarea tehnicilor fizico-chimice. Într-un model de bilă diluată, bogată în săruri biliare, procesul începe prin formarea de filamente alungite de cristale de colesterol acoperite de un strat de lecitină.

Filamentele trec gradat prin forme intermediare: microstructură helicoidală, de panglică sau ca un tub și se transformă morfologic devenind "clasicele" cristale plate de monohidrat de colesterol. Într-un model biliar care simulează compoziția chimică a bilei pacienților cu litiază, cristalizarea colesterolului este precedată de agregarea veziculelor oligo- și multilamelare de colesterol bogat în fosfolipide. În timpul formării cristalelor de colesterol proporția de colesterol fosfolipide a veziculelor scade gradat de la peste unu la mai puțin de unu.

Procese de cristalizare cuprind microstructuri identice celor observate în sistemul diluat dar în cantitate mai mică, iar timpul în care se ajunge la echilibrul termodinamic este semnificativ mai lung în modelele concentrate.

Compoziția bilei veziculare umane este însă considerabil mai complexă decât cea a modelelor simulate deoarece conține proteine, pigmenți biliari, săruri de calciu și o varietate de fosfolipide și specii de săruri biliare. Fără îndoială procesele de cristalizare observate în bila umană în timpul incubăției ex vivo au asemănare strânsă cu

procesele înregistrate în sistemele de model biliar. Cantitatea și secvența structurilor de cristalizare intermediare sunt variabile totuși în bila umană.

Datele disponibile indică faptul că cristalizarea colesterolului biliar este un proces format din multe faze, care cuprinde structuri microcristaline intermediare și posibil numeroase căi structurale pe drumul de la colesterolul metastabil, solubil, la faza separată de cristale de monohidrat de colesterol.<sup>7</sup>

Procesul este controlat de mai mulți factori de pronucleere și antinucleere.

Dintre factorii de pronucleere amintim:<sup>3</sup>

**Proteinele** - conform concepției actuale, în aceeași bilă sunt prezente ambele tipuri de proteine: cele de pronucleere și cele de antinucleere. Capacitatea bilei veziculare de a-și nuclea colesterolul propriu depinde de raportul dintre aceste proteine cu potențial opus.

Se consideră a fi proteine de antinucleere următoarele: apolipoproteina A-1 și A-2, glicoproteinele mucoasei, imunoglobuline (Ig M, Ig G, Ig A), aminopeptidaza N, fibronectine, fosfolipaza C, oromucoidele, haptoglobina (recent).

O lipoproteină neidentificată, ca și o proteină legată de calciu au fost considerate ca având o activitate de pronucleere.

În prezent există numeroase controverse referitor la importanța reală a acestor proteine în patogeneza calculilor de colesterol.<sup>8</sup>

Nu este exclusă posibilitatea unui efect nespecific al acestor proteine, efect legat de structura lor secundară sau de echilibrul lor hidrofobic/hidrofiliu.

În urma cercetărilor efectuate nu s-a putut pune în evidență o legătură cauză-efect cu structura lor secundară pe când legătura cu indexul hidrofobic/hidrofiliu există, deoarece cele mai multe proteine hidrofiliu au un potențial maxim de pronucleere și viceversa.

Proteinele de antinucleere inhibă transformarea colesterolului și fosfolipidelor din forme micelare în forme veziculare.

În concluzie putem afirma că rolul proteinelor în formarea cristalelor de colesterol în sisteme de model biliar este nespecific și acesta are legătură mai ales cu indexul de hidrofobicitate decât cu structura lor secundară.<sup>9</sup>

**Aspirina** în doze farmacologice scade secreția de mucus, deci are un efect de antinucleere.

**Hipomotilitatea și staza veziculei biliare**

Creșterea secreției și concentrației de mucus în vezicula biliară și aglomerarea de gel de mucină crește predispoziția la formarea cristalelor de colesterol prin lezarea celulelor epiteliale și musculare ale veziculei biliare și, ca urmare, prin hipomotilitatea sa.

Anomaliile mucoase, în special hipersecreția de mucină, pot să reprezinte și încercarea celulelor epitelului vezicular de a preveni efectele toxice ale colesterolului absorbit în bilă. Gelul de mucină, suprasaturația în colesterol și o valoare crescută secundară a sărurilor biliare par a fi factorii principali promotori ai nucleerii și acționează în consens în bila litogenă.<sup>2,10</sup>

În staza biliară, sărurile biliare circulă mai rapid, fără să rămână mult timp în vezica biliară. Nivelul lor scade în vezica biliară și, ca urmare, se reduce capacitatea de solubilizare a colesterolului. Bila veziculară, dacă este suprasaturată cu colesterol, tinde să aibă un timp de nucleere scăzut la care contribuie acumularea de mucină sau a altor produse de nucleere.<sup>11,12,13</sup>

Nu trebuie neglijată nici hipomotilitatea arborelui biliar, mai ales hipomotilitatea vezicii biliare care determină de fapt staza biliară. Odată ce bila devine suprasaturată, staza oferă timpul necesar pentru nucleere și reținerea microcristalelor precipitate, permițând aglomerarea lor în calculi.

Staza în colecist este asociată cu apariția nisipului biliar și formare de calculi într-o mare varietate de forme clinice.<sup>12,13</sup>

În procesul asociat numit nisip biliar se formează în bilă precipitate a căror dimensiune este mică (<2 mm) și în acest caz ne referim la ele cu denumirea de nisip sau microlitiază. Precipitatele includ de obicei cristale de colesterol monohidrat, granule de bilirubinat de calciu și complexe (carbonați, fosfați, acizi grași saponificați și proteine).

În majoritatea cazurilor de noroi biliar evoluția este benignă și adesea nisipul dispare dacă s-a înlăturat cauza care l-a produs (de ex: graviditatea, cura de slăbire, alimentația parentală).

Alteori nisipul biliar poate să persiste, iar uneori să se transforme în calculi. Compoziția sa chimică determină structura calculului ce se va forma (în cazul cristalelor de colesterol - calculi de colesterol).

Noroiul biliar nu este o modificare omogenă. El se situează la interfața dintre bila clară apoasă și calculii biliari maturi. Poate să dispară, să persiste, să cauzeze probleme sau să evolueze în calculi. O mai bună cunoaștere a acestui fenomen prezintă importanță în înțelegerea patogenezei, prevenirii și a tratării litiazei biliare.<sup>14</sup>

O altă posibilitate de explicare a hipomotilității este aceea că excesul de colesterol în bila din vezica biliară este încet absorbit prin epitelul colecistului, ajunge la membrana musculaturii netede schimbându-i structura și funcția.

O alternativă ar fi producerea de către epitelul lezat sau de către neuronii alterați (de

excesul de colesterol din bilă) a unui material paracrin.

*Prostaglandinele.* Prin creșterea secreției de mucus favorizează formarea de calculi.<sup>3</sup>

În concluzie, cauza formării calculilor de colesterol își are originea în anomaliile fizico-chimice ale bilei, iar defectele de motilitate ajută la apariția calculilor de colesterol. Merită să notăm faptul că bazele acestor defecte de motilitate se regăsesc tot în excesul de colesterol secretat în bilă.<sup>13,15</sup>

Constatările experimentale mai sus enumerate par însă a se datora în primul rând unui defect genetic atribuit cel puțin unei gene reglatoare (Lith 1) localizată pe cromozomul 2 al șoarecelui de laborator.<sup>2</sup>

Calculii biliari existenți deja în vezica biliară favorizează mecanismele patogene de formare a altor calculi și mecanismele de creștere a acestor calculi. S-a demonstrat că bila pacientului cu calculi de colesterol conține și calciu în concentrație mai crescută, ceea ce constituie un factor favorizant pentru formarea altor calculi.<sup>15</sup>

## BIBLIOGRAFIE

- HOLZBACH RT, BUSH NORBERT - *Nucleation and growth of cholesterol crystals (kinetic determinants in supersaturated native bile)* Gastroenterol Clin North Am, 1991; 20
- CAREY MC - *Risk factors for cholesterol gallstones*, 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management, Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995, Program and Abstracts, L-1
- KIMBERLY D, SAUNDERS, CATES J A, JOEL J ROSLYN - *Pathogenesis of gallstones*. Surg Clin North Am, 1990; 70, 6
- LEE SP, PARK HZ, MODAIN H - *Partial characterization of a nonmicellar system of cholesterol solubilization in bile*. Am J Physiol, 1987; 252:G 374
- SOMJEN GIORA J - *Non-vesicular and non-micellar cholesterol carriers in bile*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, L-16
- HEINING BJM VAN DE, BROCH AMWC VAN DE, ERPECUM KJ VAN et al - *The cholesterol content of cholesterol/phospholipides vesicles determines susceptibility to bile salt damage*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-27
- KONIKOFF FM - *Crystallization of biliary cholesterol*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, L-29
- Harvey PRC, Upadhyaya GA Strasberg SM - *Biliary proteins and cholesterol crystallization*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, L-31
- AHMED HA, PETRONI ML, JAZROWI RP, NORTHFIELD TC - *Hydrophobic/hydrophilic balance of proteins: a major determinant of cholesterol crystal formation in model bile*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-30
- LEE SP, LA MONT, CAREY MC - *Role of gallbladder mucus hypersecretion in the evolution of cholesterol gallstones*. J Clin Invest, 1981; 67:1712
- SHAFFER EA, McORMOND P, DUGGAN H - *Assessment of gallbladder filling and emptying and duodeno-gastric reflux*. Gastroenterology, 1980; 79:899
- SHAFFER EA - *Motility of the gallbladder and biliary tree*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, L-5
- SHAFFER EA - *Role of stasis*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, L-38
- LEE SP - *Biliary sludge and microlithiasis*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, L-4. Program and Abstracts, L-5
- SHIFFMAN JL, MOORE EW - *Gallbladder mucosal function in patients with cholelithiasis. Dissociation between concentrating ability and secretion*. Gastroenterology, 1987; 92:1775

## Insulinorezistența - Metode de evaluare

Daniela Ciomoș

Insulinorezistența este un defect metabolic prezent în diverse condiții fiziologice și patologice; de asemenea este în mod cert implicată în patogeniza diabetului zaharat de tip II. Cercetările clinice și fundamentale aduc tot mai multe argumente pentru implicarea insulinorezistenței și a hiperinsulinismului în patogeniza aterosclerozei. Având în vedere aceste implicații patogenetice, ca și posibilitatea unei intervenții terapeutice, evaluarea insulino-rezistenței în practica clinică devine utilă. Principalele metode de evaluare sunt testul de toleranță la insulină, testele de supresie a insulinosecreției endogene, clampul euglicemic hiperinsulinemic, modelul minim, modelele structurale. Fiabil, simplu ca și tehnică și accesibil nouă este testul de toleranță la insulină.

**Cuvinte cheie:** insulinorezistență, hiperinsulinism, clampul euglicemic hiperinsulinemic

*Insulin resistance is a metabolic deficiency present in a broad spectrum of physiological and pathological states; it is certainly implicated in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. Basic and clinical research bring more and more arguments for the role of insulin resistance and hiperinsulinaemia in the pathogenesis of atherosclerosis. Keeping in mind these pathogenetical implications, as well as the possibility of therapeutic intervention, the estimation of insulin resistance in clinical practice becomes useful. Insulin tolerance test, insulin suppression tests, the euglycaemic clamp, the minimal model and the structural models are the main methods for the insulin resistance estimation. Insulin tolerance test is reliable, simple and accessible.*

**Key words:** insulin resistance, hiperinsulinaemia, euglycaemic clamp

Insulinorezistența este un defect metabolic în care o concentrație dată de insulină produce un răspuns biologic subnormal.<sup>1</sup> Este în mod cert implicată în patogeniza diabetului zaharat de tip II constituind, alături de scăderea secreției betapancreatice, elementele fizio-patologice majore care determină apariția bolii.<sup>1,2</sup> Studiile din ultimii ani se concentrează însă asupra posibilității ca insulinorezistența și/sau hiperinsulinismul să constituie substratul fizio-patologic care să determine apariția tuturor componentelor sindromului X metabolic. Altfel spus, există date care implică insulinorezistența ca și cauză a hipertensiunii arteriale sau a cardiopatiei ischemice.<sup>3,7</sup>

Având în vedere aceste implicații patogenetice, ca și posibilitatea unei intervenții terapeutice, intenția articolului de față este o trecere în revistă a metodelor de evaluare a insulinorezistenței cu referire specială la cele accesibile nouă în perspectiva studiilor clinice.

### PATOGENEZA

O imagine completă a cauzelor de insulinorezistență rezultă din tabelul I:<sup>1,3,8</sup>

În timp ce producția betacelulară anormală, prezența anticorpilor antiinsulină și sindroamele genetice de insulinorezistență severă sunt entități

bine conturate dar rarități în practica clinică, ponderea cauzelor de insulinorezistență este deținută de factorii secundari afectând celula țintă.

Mecanismele moleculare prin care apare insulinorezistența țin de receptor (număr de receptori, sensibilitate, responsivitate) sau de anomalii la nivel postreceptor (legare de receptor, defecte ale diferitelor trepte, doar parțial cunoscute, din acțiunea intracelulară a insulinei: autofosforilarea receptorului, activitatea de tirozinkinază a receptorului, defecte ale transportorilor de glucoză).<sup>1,3,8,9</sup>

### METODE DE EVALUARE

Cercetările în privința insulinorezistenței au un istoric lung, începând cu testul conceput de Himsworth în 1930, pentru ca în anii '70 DeFronzo să fundamenteze standardul de aur în evaluarea insulinorezistenței - clampul euglicemic hiperinsulinemic. Gama metodelor de evaluare a insulinorezistenței se îmbogățește continuu, recent fiind introduse metode folosind rezonanța magnetică nucleară și tomografia cu emisie de pozitroni.<sup>10</sup>

Sensibilitatea la insulină poate fi evaluată indirect, furnizând date calitative, prin urmărirea secreției endogene de insulină ca răspuns la administrarea intravenoasă a glucozei.

Metodele directe furnizează date cantitative prin măsurarea răspunsurilor metabolice care

urmează administrării de insulină exogenă, administrare prin care se întrerup mecanismele feed - back negative dintre celula beta pancreatică și țesuturile insulinodependente.

Cele mai importante metode de evaluare a insulinorezistenței sunt următoarele:<sup>10-13</sup>

Tabelul I

#### Producție betacelulară anormală

- defecte în structura moleculei de insulină
- conversie incompletă a proinsulinei în insulină

#### Antagoniști circulanți ai insulinei

- anticorpi antiinsulină sau antireceptor de insulină

#### Defecte ale celulei țintă la nivel de receptor sau la nivel postreceptor

- Defecte intrinseci ale celulei țintă constituind sindroamele genetice de insulinorezistență severă - acantozis nigricans, diabetul lipoatrofic congenital, leprechaunismul

- mutații în gena receptorului de insulină
- mutații în alte gene importante pentru acțiunea insulinei

#### -Factori secundari afectând celula țintă

##### Stări fiziologice

- pubertatea
- sarcina
- vârsta avansată

##### Stări patologice diverse

- stressul - infecții, accidente vasculare
- postul prelungit
- diabetul zaharat
- cetoacidoza diabetică
- obezitatea
- ciroza hepatică
- uremia
- sindromul X metabolic

##### Hormoni și factori metabolici

- corticoizii, hormonul de creștere, gluco-
- corticoizii, glucagonul, hormonii tiroidieni,
- catecolaminele
- acizii grași liberi
- amilina și CGRP (calcitonin gene related peptide)
- hiperglicemia

recent somatostatin, în paralel cu administrarea la rate predeterminate de insulină și glucoză în perfuzie. Cu cât glicemiile obținute în aceste condiții sunt mai mari, cu atât insulinorezistența este mai severă.<sup>15</sup>

#### Clampul euglicemic hiperinsulinemic

Are ca principii următoarele: hiperinsulinemia (de aproximativ 50-80 microU/ml) creată prin administrarea insulinei exogene la o rată constantă scade până la zero producția hepatică de glucoză, în paralel cu creșterea utilizării periferice a glucozei. Cantitatea de glucoză exogenă care se administrează pentru obținerea unui platou euglicemic este o măsură directă a utilizării periferice a glucozei, deci a rezistenței la insulină. Cu cât cantitatea de glucoză necesară de administrat pentru menținerea euglicemiei este mai mică, cu atât insulinorezistența este mai mare. Ca și variante se pot folosi diverse nivele de hiperinsulinemie sau de hiperglicemie.<sup>16,17</sup> Clampul euglicemic se poate cupla cu:

- tehnici folosind glucoza marcată, prin care se poate aprecia și glucoza produsă endogen hepatic<sup>18</sup>

- calorimetria indirectă prin care se diferențiază metabolismul oxidativ de cel nonoxidativ (glicogenogeneza și neoglicogenoze) al glucozei.<sup>19</sup>

#### Metode indirecte

##### Modelele structurale

Sunt cuprinse aici modele matematice care evaluează indirect insulinorezistența. Modelele matematice pot fi aplicate la valori bazale ale glicemiei și insulinemiei - HOMA (homeostatic model assessment) sau în cursul unei infuzii continue de glucoză - CIGMA (continuous glucose infusion with model assessment). Se obțin astfel indici de sensibilitate la insulină utili în screeningul populațional.<sup>20,21</sup>

##### Modelul minim Bergman

Se administrează un bolus de glucoză, urmat la 20 de minute de administrarea unui al doilea secretagog al insulinei (Tolbutamid), urmărindu-se prin recoltări frecvente evoluția glicemiei și insulinemiei timp de 180 minute. Datele obținute se analizează computerizat. Un răspuns insulinemic capabil să readucă rapid glicemia la normal exprimă o sensibilitate periferică bună la insulină.<sup>22</sup>

#### CONCLUZII

Insulinorezistența și hiperinsulinismul câștigă o tot mai mare atenție prin implicarea lor în patogeneza aterosclerozei. Date noi în acest sens vor fi aduse de studiile clinice aflate în curs. Fiabil, simplu ca și tehnică și accesibil nouă este testul de toleranță la insulină.

#### Metode directe

##### Testul de toleranță la insulină

Se procedează la administrarea unui bolus de insulină iv (0,1 UI/kg) și urmărirea glicemiei cu calcularea constantei de dispariție a glucozei plasmatice (K ITT). Insulinorezistența se caracterizează printr-un răspuns hipoglicemic mic și întârziat. Deși i s-au adus unele critici și anume modificarea rezultatelor prin intervenția hormonilor de contrareglare, s-a dovedit că pe parcursul primelor 20 de minute de la administrarea insulinei intervenția hormonilor de contrareglare este nulă iar rezultatele sunt superpozabile cu cele ale clampului euglicemic.<sup>10,14</sup>

##### Testele de supresie a insulinosecreției endogene

Insulinosecreția endogenă se suprimă prin administrare de adrenalina și propranolol, sau mai

## BIBLIOGRAFIE

- 1 OLEFSKY JM, MOLINA MD - *Insulin resistance in man, in Rifkin H, Porte D: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Theory and practice*, New York, Amsterdam, London, Elsevier, 1992: 121-151
- 2 DEFRONZO RA - *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus: a balanced overview*. Diabetologia, 1992; 35:389-397
- 3 STERN MP - *The insulin resistance syndrome, in Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmer P: International Textbook of Diabetes Mellitus*. London, John Wiley and sons Ltd, 1992: 480-512
- 4 STERN MP - *Diabetes and cardiovascular disease. The "Common Soil" hypothesis*. Diabetes, 1995; 44:369-374
- 5 FERRANNINI E, BUZZIGOLI G, BONADONNA R - *Insulin resistance in essential hypertension*. N Engl J Med, 1987; 317:350-356
- 6 BRESSLER P, BAILEY SR, DE FRONZO RA - *Insulin resistance and coronary artery disease*. Diabetologia, 1996; 39:1345-1350
- 7 SHINOZAKI K, SUZUKI M, IKEBUCHI M - *Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography*. Diabetes Care, 1996; 19:1-7
- 8 MOLLER DE, FLIERJS - *Insulin resistance-mechanisms, syndromes and implications*. N Engl J Med, 1991; 325:938-946
- 9 ROSEN OM - *Structure and function of insulin receptors*. Diabetes, 1989; 38:1508-1511
- 10 FULCHER GR, WALKER M, ALBERTI KGMM - *The assessment of insulin action in vivo, in: International Textbook of Diabetes Mellitus*. London, John Wiley and sons Ltd, 1992: 513-529
- 11 GRULET H, LEUTENEGGER M - *Tests de tolerance a l'insuline*. Presse Med, 1994; 23:943-947
- 12 BERGMAN RN, HOPE ID, YANG YJ - *Assessment of insulin sensitivity in vivo: a critical review*. Diabetes and Metabolism Review, 1989; 5:411-429
- 13 SCHEEN AJ, PAQUOT N, CASTILLO MJ - *How to measure insulin action in vivo*. Diabetes and Metab Rev, 1994; 10:151-188
- 14 BONORA E, MOGHETTI P, ZANCANARO C - *Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of Insulin Tolerance Test with Euglycemic and Hyperglycemic Glucose Clamp studies*. J Clin Endocrinol Metab, 1989; 68:374-378
- 15 HARANO Y, HIDAKA II - *Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity in vivo*. Metabolism, 1978; 27:1449-1452
- 16 MITRAKOU A, RAPPTIS G - *Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycaemic clamp*. J Clin Endocrinol Metab, 1992; 75:379-382
- 17 DEFRONZO RA, ANDRES R, TOBIN JD - *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 1979; 237:E214-E223
- 18 FINEGOOD DT, BERGMAN RN, VRANIC M - *Estimation of endogenous glucose production during hyperinsulinemic euglycemic clamp*. Diabetes, 1987; 36:914-924
- 19 DEFRONZO RA, JACOT E, JEQUIER E - *The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry*. Diabetes, 1981; 30:1000-1001
- 20 HOSKER JP, MATTHEWS DR - *Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta cell function in man*. Diabetologia, 1985; 28:401-411
- 21 DAVIS SN, MONTI L, PIATTI PM - *Estimates of insulin action in normal, obese and NIDDM man: comparison of insulin and glucose infusion test, CIGMA, minimal model and glucose clamp techniques*. Diabetes Res, 1993; 23:1-18
- 22 STEIL GM, VOLUND A, BERGMAN RN - *Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Suitability for use in populational studies*. Diabetes, 1993; 42:250-256

## Structura și variațiile genice ale virusului hepatitei B

Ion Ciutică<sup>1</sup>, Vasile Gorgan<sup>1</sup>, Dumitru Cârstina<sup>1</sup>, François Bastides<sup>2</sup>, Pierre Choutet<sup>2</sup>

Sunt discutate structura și variațiile genetice frecvente ale virusului hepatitei B în relație mai ales cu procesul de transcripție inversă a informației genetice. Este evidențiat rolul răspunsului imun al organismului și al terapiei cu interferon în geneza acestor mutații. O formă mai agresivă a bolii, caracterizată printr-o evoluție mai rapidă spre ciroza ca și transformarea malignă mai frecventă a fost observată în infecțiile cu asemenea mutanți. Lipsa eficacității vaccinării specifice împotriva virusului hepatitei B în infecții produse de asemenea mutanți trebuie să ea luată în considerare.

**Cuvinte cheie:** virusul hepatitei B, variații genetice, variații structurale

The structure and the frequent genetic variations of the hepatitis B virus in relation, especially, with the inverse transcription stage of the genetic information are discussed. The role of the immune response of the body as well as of the therapy with interferon in the genesis of these mutations is emphasized. A more aggressive form of the disease, characterized by a more rapid evolution towards cirrhosis as well as a more frequent malignant transformation was observed in infections with such mutants. The lack of efficacy of specific vaccination against hepatitis B virus in infections produced by such mutants must be also taken into consideration.

**Key words:** hepatitis B virus, genetic variations, structural variations

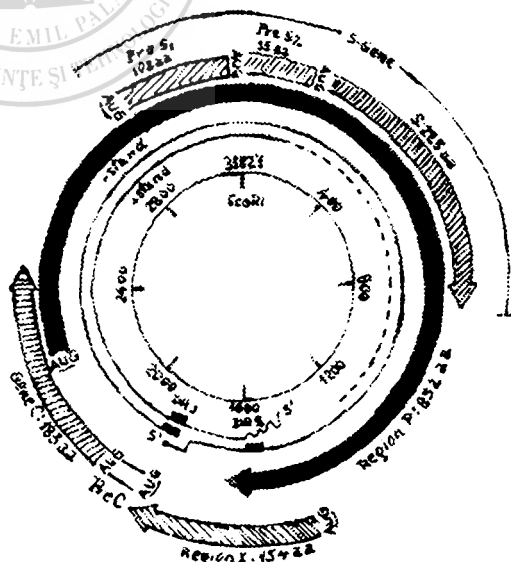
**V**irusul hepatitei B este membru prototip al familiei Hepadnaviridae, cu denumirea taxonomică Hepadnavirus tip I.<sup>11</sup> Modalitatea particulară a replicării genomului, precum și o anumită analogie a secvenței nucleotidice a HBV cu cea a virusurilor cu transcriere inversă a informației, sugerează relația filogenetică a HBV cu retrovirusurile.<sup>16</sup> Din cauza etapei de transcriere inversă a informației sunt frecvente greșelile de copiere a mesajului genetic. Rata mutațiilor virusului hepatitei B la un subiect infectat este de 1-3 la 100000 în fiecare an pentru un nucleotid dar.<sup>9</sup>

### Genomul virusului hepatitei B

Genomul virusului B are o structură particulară, proprie hepadnavirusurilor; este o macromoleculă de acid dezoxiribonucleic, circulară, parțial bicatenară, cu o regiune monocatenară de lungime variată (Figura 1). Catena lungă (L) cu polaritate (-) are o lungime fixă, de 3200 nucleotide. Lungimea catenei scurte (S) cu polaritate pozitivă (+) reprezintă 15-75% din cea a catenei lungi.

Capacitatea de codare a informației genetice aparține exclusiv catenei L (-). Catena (-) cuprinde

patru cadre de citire care codează fiecare pentru produsul protidic corespunzător.



**Figura1. Genomul virusului hepatitei B (după Blum, 1992)**

**Regiunea S, divizată în gena S, pre-S1 și pre-S2, codează proteinele anvelopei virale (HBs Ag).**

<sup>1</sup>Clinica de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj Napoca

\*Service de Boli Infectieuses, CHU, Bretonneau, Tours, France

Primită la redacție în 06.03.1997

Adresa pentru corespondență: I. Ciutrică, Clinica de Boli Infecțioase, U.M.F., Cluj-Napoca

Gena S codează o proteină de 24 KDa constituită din 226 acizi aminați. Regiunea corespunzătoare acizilor aminați 124 la 147 formează o buclă și este regiunea esențială pentru sinteza anticorpilor anti HBs. Gena pre-S2 codează 55 acizi aminați. Re-giunea pre S2/S joacă un rol în legarea virusului de hepatocite.<sup>2</sup> Secvența proteică pre-S1 este esențială pentru recunoașterea și penetrarea virală<sup>10</sup> și codează pentru acizii aminați. Regiunea C cuprinde gena C care codează o proteină de 22 KDa, proteina nucleocapsidei (Ag HBc) compusă din 183 acizi aminați și gena pre-C. Antigenul HBe este codat pornind de la primul triplet AUG și corespunde lecturării regiunii pre-C+C. Primele nucleotide ale regiunii pre-C codează 19 acizi aminați care corespund sintezei unui peptid semnal care facilitează secreția Ag HBe în ser după trecerea în reticulul endoplasmatic celular.<sup>15</sup> Citirea informației de pe regiunile S și C se realizează prin utilizarea alternativă a diferiților codoni de inițiere (AUG).

Regiunea P codează o proteină de 82 KDa, 832 acizi aminați, corespunzătoare ADN-polimerazei virale. Polipeptidul exprimat de gena P servește la incapsidarea pregenomului RNA și codează transcripția inversă și ribonucleaza H.

Regiunea X este gena care codează un polipeptid de 145-154 acizi aminați. Această genă cuprinde secvențele DR 1 și DR 2 cu rol în replicare și transcripție. Se pare că gena X are un potențial oncogen.

Replicarea HBV are loc printr-o modalitate particulară, proprie hepadnavirusurilor și diferă de cea a restului virusurilor umane. În prima fază se realizează complementarea zonei monocatenare a DNA-ului. Ulterior, de pe catena cu polaritate (-) are loc transcrierea unei molecule cu RNA (+) catalizată de RNA-polimeraza celulară. Acest RNA cu polaritate (+) va juca rol de "pregenom" de pe matricea căruia se transcriu în sens invers molecule noi de DNA (-) prin intermediul revers transcripazei virale. Pregenomul este apoi degradat de ribonucleaza H din compoziția polimerazei virale. Pe modelul catenei DNA (-) se formează catena complementară (+) după mecanismul obișnuit.

#### Mutațiile virusului B

Se apreciază că rata mutantei la HBV este de cca 10000 ori mai mare în comparație cu virusurile DNA obișnuite. Mutațiile se produc cu frecvență mai mare în anumite puncte "fierbinți".<sup>9</sup>

#### Mutații ale regiunilor pre-S și S

Mutațiile HBs Ag-negative reprezintă o categorie particulară a variantelor genetice ale HBV. Cercetările din ultimii ani au demonstrat că lipsa în ser a Ag HBs nu exclude o infecție cronică cu HBV. Existența mutantelor HBs (-) a conturat

o categorie nouă a hepatitelor cronice B, cea seronegativă, cu variantele:

- hepatita cronică B fără markeri ai infecției;
- hepatita cronică B HBs - negativă, anti - HBc și anti HBs pozitivă.

Configurația serologică a celei de a doua variante este echivalentă cu vindecarea serologică a unei infecții anterioare. Analizând virusurile izolate de la asemenea cazuri s-a formulat concluzia că aceste hepatite cronice sunt determinate de mutante ale HBV.<sup>3</sup> În urma analizei genomului tulpinilor virale provenite de la bolnavii HBs-negativi fără markeri de infecție, respectiv cu anticorpi anti HBs și anti HBc<sup>1</sup>, se constată că din punct de vedere funcțional genomul HBV-DNA izolat diferă de cel al virusului standard prin:

- genomul prezintă numeroase mutații punctiforme în toate genele (genele pre-S/S, pre-C/C, cu apariția stop codonului în poziția 1896/1899)
- este lipsit de capacitatea de replicare
- capacitatea de transcriere a informației este diminuată sau lipsește
- produsele translației (HBc Ag și HBs Ag) lipsesc ori sunt sintetizate în cantități reduse
- Ag HBe lipsește chiar în prezența Ag HBc

Defectul de replicare este consecința unor mutații punctiforme în regiunea 5' a genei P, ceea ce are ca efect defectul de incapsidare a RNA pregenomic.<sup>1</sup> Mutantul HBs Ag negativ este în cantitate mică în organism, DNA viral este deceleabil în ser cu PCR sau se detectează numai în ficat. Schimbările observate în structura antigenică pot afecta sensibilitatea testelor serologice utilizate în evidențierea Ag HBs. Carman și colab.<sup>8</sup> menționează că nu a fost posibilă detectarea Ag HBs prin ELISA utilizându-se anticorpi monoclonali. În această situație virusul era un mutant la nivelul poziției 145 (pre S1, pre S2) și numai utilizându-se metoda RIA cu anticorpi monoclonali s-a putut pune în evidență Ag HBs.

#### Mutații ale regiunii pre-C/C

Inițial, hepatita cronică cu mutații ale regiunii pre-C a fost descrisă în Asia de Sud-Est și în jurul Mediteranei. În Statele Unite și în Europa de Nord au fost observate puține cazuri. Un studiu recent efectuat în Franța arată că prevalența sa este subestimată.<sup>20</sup> Cea mai frecventă mutație este în poziția 1896 și constă într-o substituție nucleotidică (guanozin-adenozin). Prin această substituție, codonul 28 care codează triptofanul este transformat într-un stop codon (TAG) responsabil de oprirea transcrierii proteinei precursora antigenului HBe. Această mutație este responsabilă deci de defectul sintezei Ag HBe.<sup>17</sup> Persoana la care s-a produs mutația este anti HBe (+). Aceste mutații cu Ag HBe (-) au fost găsite în:

hepatita fulminantă, cronică activă, la purtătorii asimptomatici de Ag HBs. Studii recente arată că nu mutațiile cu Ag HBe negative în sine, ci mutațiile concomitente dintr-un segment al genei core (codon 84-101) ar explica corelația cu severitatea bolii.<sup>19</sup> S-au găsit de asemenea mutații la nivelul codonului de inițiere a regiunii pre-C în pozițiile 1816, 1815 și 1814 care elimină codonul de inițiere împiedicându-se astfel sinteza Ag HBe. În poziția 1899 s-a găsit o mutație pre-C responsabilă de substituția unui acid aminat (glicină-acid aspartic) fără a fi implicată în alterarea sintezei antigenului HBe, însă se pare că determină o hepatită severă.<sup>6</sup> Aspectul evolutiv al hepatitelor produse de mutante pre-C este diferit: fie o relativă stabilitate a nivelelor transaminazelor, fie reactivări virale succesive urmate de episoade de citoliză. Răspunsul la tratamentul cu Interferon al hepatitelor determinate de virusuri mutante pre-C este mai puțin favorabil, cu recidive frecvente la oprirea tratamentului.<sup>4</sup>

### Mutantele regiunii C

S-au descris mutații între nucleotidele 1895 și 1896 care sunt implicate în dispariția epitopilor imunologici ai Ag HBc cu absența anticorpilor anti HBc la subiectul infectat. La nivelul regiunilor X și P sunt citate ca fiind prezente mutații, studiile sunt însă mai reduse.

Cauzele mutațiilor virusului B sunt în stadiul de ipoteze:

- În situația unei co-infecții, populația mixtă, sălbatică și mutante, varianta sălbatică sub efectul presiunii imune trece în varianta mutant.<sup>12</sup> Mutația poate apare după vaccin dacă concentrația anticorpilor este scăzută.

- Tratamentul cu Interferon poate favoriza apariția de mutații.<sup>18</sup>

Implicațiile variațiilor genetice ale virusului B:

1. Numeroase observații clinice au arătat că hepatitele cronice cu varianta pre-C au fost mai severe și cu evoluție rapidă spre ciroză.<sup>5,7</sup>

Relația dintre varianta pre-C asociată la codonul stop și dezvoltarea unui carcinom hepatocelular a fost sugerată de Mansin și colab.<sup>14</sup>

2. Tratamentul cu Interferon la pacienții cu virus mutant determină frecvent recidive, apreciate ca fiind în proporție de 90% din cazuri.<sup>4</sup>

3. Prezența de mutante ale virusului B, în special pre-S, cu Ag HBs (-), impune o reevaluare a conceptului de vaccinare contra hepatitei B existent la ora actuală. Vaccinul administrat azi nu protejează contra mutantelor.

### BIBLIOGRAFIE

1. BLUM HE, GALUM T, LIANG J - Naturally occurring mis-sense mutation in the polymerase gene terminating hepatitis B replication. J Virol 1991; 65:1836-1842

2. BUDKOWSKA A, PILLOT J - Signification biologique et clinique des antigènes pre-S et des anticorps correspondants au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B. Gastroenterol Clin Biol 1990; 14:861-867
3. BRÉCHOT CC, LUGASSY A, DEJAN A - Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1985; 312:270-276
4. BRUNETTO MR, GIARIN MM, OLIVERI G et al - Wild-type and e antigen minus hepatitis B virus and course of chronic hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:4186-90
5. BRUNETTO MR, STEMLER M, SCHODEL F - Identification of HBV variants which cannot produce derived HBe Ag and may be responsible for severe hepatitis. Ital J Gastroenterol 1989; 21:151-154
6. CARMAN WF, FAGAN EA, HADZIYANNIS S et al - Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus, with fulminant hepatitis. Hepatology 1991; 14:219-222
7. CARMAN WF, S. HAZIYANNIS MJ, Mc GARVEY - Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1990; 2:588-591
8. CARMAN WF, KORULA J, WALLACE L et al - Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBs Ag ELISA. Lancet 1995; 345:1406-1407
9. CARMAN WF, THOMAS HC - Genetic variation in hepatitis B virus. Gastroenterology 1992; 102:711-719
10. DIENNES HP, GERLICH WH, WORSCHER M - Hepatitis expression patterns of the large and middle hepatitis B virus surface proteins in viremic and nonviremic chronic hepatitis B. Gastroenterology 1991; 98:1017-1023
11. GUST ID, BURELL CJ, GOULEPIS AG - Taxonomic classification of human hepatitis B virus. Intervirology 1986; 25:14-29
12. HAMASAKI K, NAKATA K, KATO Y et al - Changes in the prevalence of HBe Ag - negative mutant hepatitis B virus during the course of chronic hepatitis B. Hepatology 1994; 20:8-14
13. LAMPERTICO P - HBV pre-core mutants in interferon - treated with HBe Ag positive patients with chronic hepatitis. Gastroenterology 1993; 104:A 943
14. MANZIN A, MENZO S, BAGNARELLI P et al - Sequence analysis of the hepatitis B virus pre-C region in hepatocellular carcinoma (HCC) and nontumoral liver tissues from HCC patients. Virology 1992; 188:890-895
15. OU JU, LAUB O, RUTTER WJ - Hepatitis B virus gene function: pre-core region targets the core antigen to cellular membrane and causes the secretion of the core antigen. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:1578-1582
16. ROBINSON WS, MILLER RH, MARIAN PL - Hepadnaviruses and retroviruses share genome hemology and features of replication. Hepatology 1987; 7:648-738
17. SANTANTONIO T, JUNG MC, MISCA S et al - Prevalence and type of pre-C HBV mutants in anti-HBe positive carriers with chronic liver disease in a highly endemic area. Virology virus associated with e antigen - negative chronic liver disease. J Med Virol 1991; 183:840-844
18. URlich PP, BHAT RA, KELLY T - A pre-core defective mutant of hepatitis B virus associated with e antigen - negative chronic liver disease. J Med Virol 1990; 30:109-113
19. UCHIDA T, AYA TT, SCHIKATA T - Evolution of the hepatitis B virus gene during chronic infection in seven patients. J Med Virol 1994; 43:148-154
20. ZARKI JP, MARCELLIN P, COHARD M et al - Comparison of anti-HBe and HBe antigen positive chronic active hepatitis B in France. J Hepatol 1994; 20:634-640

## Bazele scintigrafiei pulmonare de perfuzie și aplicațiile sale

Romeo Elefterescu<sup>1</sup>, Cosmin Mihalache<sup>1</sup>, Seres-Sturm Ludovic<sup>2</sup>

Scintigrafia pulmonară este utilizată în urmărirea distribuției perfuziei arteriale și indirect pentru cuantificarea funcției pulmonare. Tehnica este simplă și are o sensibilitate crescută. Dezvoltarea radioimunologiei, obținerea de markeri specifici și progresul aparaturii au modificat modul de abordare al metodei. Folosirea incidențelor multiple, corelată cu o bună interpretare anatomică a împărțirii în lobi și segmente a plămânilor, reduce riscul unei erori de diagnostic.

**Cuvinte cheie:** scintigrafie, plămân, perfuzie, funcție

*Pulmonary scintigraphy is used in monitoring the distribution of arterial perfusion and indirectly for assessing pulmonary function the technique is simple and highly sensitive. The development of radioimmunology, the usage of specific markers and better equipment have modified the method approach. Usage of multiple views, together with a good anatomical interpretation of lung division in lobes and segments minimises the risk of diagnostic errors.*

**Key words:** scintigraphy, lung, perfusion, function

**C**unoscută ca ramură ce utilizează radioizotopii în scop diagnostic și pentru tratament (Young și Likos, 1972), medicina nucleară este prin excelență o știință interdisciplinară.<sup>6</sup>

### METODE DE EXPLORARE

Studiile morfologice efectuate asupra plămânilor normali arată că structura lor este relativ omogenă pe întreaga suprafață. Din punct de vedere al funcției, valorile diferă mult în diversele teritorii chiar și în stare normală, dar mai cu seamă în condiții patologice. Neomogenitatea funcției pulmonare interesează toate etapele respirației: ventilația, difuziunea gazelor și perfuzia sanguină. În ultimii douăzeci de ani, cercetătorii s-au străduit să evidențieze cu ajutorul metodelor radioizotopice aceste neomogenități și mai cu seamă să le localizeze.<sup>4,10</sup>

Investigațiile cu radioizotopi permit detectarea din exterior, de pe suprafața toracelui, a proceselor de perfuzie și ventilație, global, separat sau pe zone foarte mici. Explorările funcționale cu radioizotopi permit, de asemenea, efectuarea unor studii cantitative statistice (scintigrafii de microembolizare) și dinamice (cu gaze radioactive) în condiții fiziologice sau patologice.<sup>7,11,20,21</sup>

Ca și metode de explorare, unele sunt statistice și morfologice, de exemplu scintigrafia pulmonară de perfuzie și cea de ventilație, alte

metode fiind dinamice, funcționale. Printre metodele statistice includem și fixarea specifică a unui agent radioactiv cu tropism pentru țesutul tumoral (substanțe ionice, interferenți metabolici - bleomicina, anticorpi anticelulă neoplazică, Ig G marcate).<sup>6,11,21</sup>

### RADIOFARMACEUTICE ȘI TEHNICA

În 1963 Taplin și colab. au observat că particulele cu dimensiuni între 15-30 microni sunt reținute de capilarele pulmonare și că timpul lor de înjumătățire efectiv în spațiul vascular pulmonar este de 120 minute, fiind deci indicate în scintigrafia pulmonară. Aceste particule, denumite ulterior produse radiofarmaceutice particulare de perfuzie, au fost marcate radioactiv rezultând niște substanțe larg întrebuințate: <sup>99m</sup>Tc MAA, <sup>99m</sup>Tc MSAU. Folosirea Xe, apoi a Kr radioactiv pentru studiul ventilației regionale pulmonare este un câștig datorită iradierii scăzute și a calităților pe care le posedă.<sup>4,6,20</sup>

Vizualizarea perfuziei pulmonare se realizează prin injectarea i.v. a unor particule marcate radioactiv și prin detectarea externă a radiației gama emisă de acestea în urma distribuției și localizării la nivelul sistemului arteriolocapilar pulmonar. Prin dimensiunile reduse pe care le au (5-100 microni), aceste particule nu sunt blocate decât la nivelul circulației pulmonare terminale, imitând mecanismul accidentului embolic dar fără a produce modificări hemodinamice locale. În funcție de dimensiunile lor, particulele blochează temporar un capilar la câteva zeci de mii și o

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea Sibiu;

<sup>2</sup>Disciplina de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție: 4.10.1996

Adresa pentru corespondență: Romeo Elefterescu, Facultatea de Medicină, Universitatea Sibiu

arteriolă pulmonară la mai mult de o mie (Separstein și Moses, 1963).<sup>20</sup> Distribuția particulelor marcate în patul arteriolocapilar este proporțională cu fluxul arterial pulmonar din diferitele regiuni pulmonare. De aici și indicațiile majore ale metodei: tromboembolismul pulmonar, cancerul bronhopulmonar, BPCO, tuberculoza pulmonară, pneumoconiozele, implicarea plămânului în afecțiunile cardiace.<sup>4,6,10,11,20</sup>

### IMAGINEA NORMALĂ

Imaginea scintigrafică de perfuzie reprezintă expresia vizuală a distribuției fluxului sanguin în cei doi plămâni. Aspectul normal se apreciază în incidențele de bază: anterioară, posterioară, laterale, dar și în incidențe oblice.<sup>1,4,8,20</sup>

În incidența anterioară se observă silueta celor doi plămâni separați de o zonă mediană fără radioactivitate (cordul și vasele mari). Plămânii apar de formă conică, cu baza relativ orizontală și contururile convexe, bine delimitate. Distribuția radiotrasorului este omogenă, intensitatea radioactivității scăzând de la baze spre vârfuri și din centru spre periferie, zone cu perfuzie săracă datorită parenchimului mai redus. În această incidență procente de perfuzie pulmonară normale sunt de 55+/-5% pentru plămânul drept și 45+/-5% pentru plămânul stâng, raportul dintre perfuzia vârfurilor și a bazelor fiind de 0,25-0,68. Această incidență permite studierea perfuziei lobilor superiori, mijlociu drept și a segmentelor corespunzătoare.

În incidența posterioară contururile interne apar rectilinii, separate de o bandă verticală lipsită de radioactivitate (coloana vertebrală, mediastin). Distribuția radioactivității este omogenă, cu aceeași particularitate ca și în incidența anterioară. Procente de perfuzie normale sunt aproximativ egale pentru cei doi plămâni. Incidența posterioară este utilă în studiul perfuziei lobilor inferiori și a segmentelor corespunzătoare.

Contururile ariilor pulmonare în incidențele laterale urmăresc pereții toracici și cupola diafragmatică. Imaginea obținută este cvasitriunghiulară, cu vârful și laturile convexe. Distribuția este omogenă, cu intensitatea mai redusă la vârf și la nivelul marginii anterioare. Uneori, central se vizualizează o zonă cu radioactivitate mai redusă corespunzătoare vaselor hilare. Această incidență oferă o bună vizualizare a perfuziei lobilor superiori și a segmentelor bazale.

Incidențele oblice permit studiul perfuziei pulmonare la nivelul segmentelor bazale și a zonei apicale; reprezintă poziția de elecție pentru vizualizarea tulburărilor de perfuzie induse de tromboembolismul pulmonar latent clinic. În incidența oblic-posterioară apar zone hipofixante date de proiecția scapulei și a musculaturii înconjurătoare.

### IMAGINEA PATOLOGICĂ

Modificările elementare scintigrafice sunt reprezentate de:

- zone hipofixante manifestate prin diminuarea localizată sau difuză a radioactivității într-o anumită arie sau în întregul plămân

- zone lacunare traduse prin absența radioactivității dintr-o anumită zonă localizată sau din întreaga arie pulmonară

- zone hiperfixante, expresie a hiperemiei compensatorii, cuprinzând întregul plămân dacă cel contralateral este exclus funcțional sau numai un teritoriu, caz în care perfuzia este abolită în restul câmpului pulmonar.<sup>1,6,8,11</sup>

Aceste modificări trebuie întotdeauna interpretate în context radioclinic și funcțional.

Din bogata patologie pulmonară, metodele radioizotopice și-au găsit o bună aplicabilitate în tromboembolismul pulmonar și neoplasmul bronhopulmonar.

### TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR

Este o afecțiune caracterizată prin obstrucția unui vas al circulației pulmonare printr-un embol sau un tromb, frecvent în teritoriul arterial și mai rară în cel venos.

Din punct de vedere radioizotopic, în obținerea imaginii patologice există trei situații:

- a) embolii mari - imagine sub formă de lacună sistematizată care respectă topografia lobară sau segmentară. Substratul este reprezentat de mari suprafețe cu perfuzie diminuată sau abolită în urma unor embolii mari de arteră lobară sau segmentară.

- b) embolii mici - imaginea se prezintă sub formă de lacune sau zone hipofixante, nesistematizate, rotunjite sau semilunare, la periferia plămânului, dând un aspect neregulat.

- c) microembolii periferice - se manifestă prin scăderea perfuziei subpleurale, având ca expresie scintigrafică o hipofixare difuză pe fondul căreia se individualizează mici zone lacunare.<sup>8,20</sup>

Testele efectuate pe loturi de pacienți cu suspiciune de tromboembolism de etiologie diversă, pe o perioadă de 2-5 ani, au indicat o sensibilitate a metodei de 51% (scintigrafia de perfuzie), 32% (prin difuzie) și o specificitate de 90%. Combinând ambele tehnici de studiu sensibilitatea crește la aproximativ 70%. Folosirea SPECT-ului (Single Photon Emission Computed Tomography) și a PET-ului (Positron Emission Tomography) arată importanța diagnosticului cu metode radioizotopice.<sup>1,7,9,10</sup>

Din varietatea etiologică a tromboembolismului pulmonar, câteva cazuri mai rare au fost diagnosticate pe baza metodelor radioizotopice: deficitul congenital de antitrombină III (factor al coagulării cu participare în

CID), diverticulita jejunală perforantă, deficitul de proteină C reactivă (factor antiinflamator).<sup>15</sup>

Ca și metode mai noi de studiu remarcăm utilizarea Technegazului (suspensie de particule ultrafine de C marcate cu 99 m Tc) prin tehnica ventilației, obținându-se imagini bune din punct de vedere calitativ.<sup>14</sup> La acestea am adăuga determinarea prin tehnica ELISA a dimerilor D din plasmă, produși de degradare ai fibrinei. În 94-98% din cazuri un nivel sub 500 mg/L exclude diagnosticul de boală tromboembolică. Valori de aproximativ 4000 mg/L sunt considerate semnificative.<sup>3,9</sup>

Nu în ultimul rând, scintigrafia este importantă, prin examinări repetate ale pacientului, la trasarea conduitei terapeutice și la urmărirea eficacității acesteia.

### NEOPLASMUL BRONHOPULMONAR

Neoplasmul bronhopulmonar, ajuns la un vârf de incidență și mortalitate, reprezintă astăzi cea mai frecventă localizare a bolii neoplazice și o problemă centrală a oncologiei. Posibilitățile terapeutice actuale, cu o eficiență modestă, impun un diagnostic cât mai precoce.

Neoplasmul determină importante tulburări de perfuzie într-un teritoriu mult mai întins decât cel al dimensiunii radiologice a tumorii, adeseori interesând perfuzia întregului plămân. Tulburările de perfuzie generate se manifestă prin mai multe modalități, de la absența lor, examen normal (neo periferice mici, 10% din cazuri), la tulburări de perfuzie cu aceeași formă și întindere cu a leziunii evidențiate radiologic (neo periferice și metastaze cu dezvoltare medie, 40% din cazuri) și până la tulburări mai importante decât întinderea radiologică a leziunii (neo central, 50% din cazuri).<sup>4,6,20</sup>

Tehnicilor de perfuzie și difuzie li se adaugă metode bazate pe utilizarea unor radiofarmaceutice noi și pe explorări imunologice. Scintigrafia cu 111-In-DTPA-octreotid<sup>2,16,18</sup> pentru detectarea receptorilor și a locurilor de legare specifică a somatostatinei sau analogilor (inhibitori de creștere) la nivelul membranei celulelor neoplazice din cancerul anaplastic cu celule mici arată că la nivelul membranei există receptori pentru somatostatină-derivat al sistemului APUD; expresia acestor receptori a fost demonstrată în cancerul cu celule mici in vivo și in vitro. Prin fixarea 111-In-DTPA pe acești receptori, scintigrafia decelerează aproximativ 86% din tumori. Metoda are o sensibilitate foarte mare pentru metastazele mediastinale (94%) și bună pentru metastazele osoase (75%) și cele limfatice abdominale (71%). O'Byrne și colaboratorii (European Journal of Cancer, 1994) au demonstrat existența a două locuri de legare

specifică a RC-160 (analog de somatostatină) la nivelul membranei celulelor neoplazice în cancerul cu celule mici. Rezultatul testelor arată rolul terapeutic al analogilor de somatostatină în neoplasm, prin inhibarea dezvoltării celulelor tumorale.<sup>18</sup>

Cercetătorii japonezi (Miyazaki, Suematsu, Tourna, 1994)<sup>17</sup> au introdus utilizarea 123-I-IMP (N-izopropil-iod-amfetamina) în depistarea adenocarcinomului pulmonar. Concentrarea radioizotopului la nivelul țesutului tumoral o depășește pe cea de la nivelul țesutului normal.

Mai adăugăm rolul 67-Ga-citrat în detectarea precoce a metastazelor CBP, precum și modalitățile de marcarea anticorpilor monoclonali, antigenului carcinoembrionar și a interferențelor metabolici de tipul bleomicinei (citostatic) în diagnosticarea, stabilizarea și urmărirea evoluției tumorilor pulmonare.<sup>5,12,13,19</sup>

### BIBLIOGRAFIE

1. BAUM S - *Atlas of Nuclear Medicine Imaging*. Appleton and Lange 1993; 322-391
2. BOMBARDIERI E - *Somatostatin receptor imaging of small cell lung cancer by means of 111 In-DTPA octreotide scintigraphy*. Eur J Canc 1995; 31 A: 184-188
3. BOURNAMEAUX H - *Significance of the determination of D-dimers in venous thromboembolic disease*. J Mal Vasc 1992; 3:91-92
4. BRĂILEANU A, COTUL S, VLĂDAREANU M - *Pneumologie nucleară*, Ed Dacia, Cluj Napoca 1983
5. BRULAND OS - *Immunoscintigraphy of bone sarcomas*. Eur J Canc 1994; 30 A:1484-1489
6. CODOREAN I, BUCEAG GH - *Imaginea scintigrafică în practica clinică*. Ed Militară, București 1985; 88-105
7. DATZ F - *Handbook of Nuclear Medicine*. Mosby 1995; 278-313
8. DE LAND FH, WAGNER HN - *Atlas of Nuclear Medicine* 1970; vol. II, Lung and Heart
9. HARRISON GA - *Plasma D-dimer: a useful tool for evaluating suspected pulmonary embolus*. J Nucl Med 1994; 35:189-90
10. HENKIN R - *Nuclear Medicine: Principles and Practice*. Mosby, 1995; 611-752
11. HERMANN HJ - *Nuclear Medizin*. Urban und Schwarzenberg, 1989;195-211
12. HIGASHI K - *Relationship between Ga-67 uptake and radiotherapeutic response of primary lung cancer*. Japanese J Nucl Med, 1992; 29:9-15
13. INOUE T - *Effect of Bleomycine in lung cancer*. J Nucl Med, 1995; 36:73-77
14. JAMES JM - *Evaluation of 99-m Tc Technegas ventilation scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism*. Br J Radiol, 1991; 64:711-719
15. KAWASUGI K - *Detection of multiple thromboembolism in congenital antithrombin III deficiency with indium 111 platelet scintigraphy*. J Nucl Med, 1994; 35:1811-1814
16. LETHA T - *The role of iodine 123 - Tyr - octreotide scintigraphy in the staging of small cell lung cancer*. J Nucl Med 1993; 34:1397-1402

- 17 MIYAZAKI C, SUEMATSU T, TOUMA T - *Intraarterial infusion of N-isopropyl 123 iodamphetamine for assessing effective blood supply to pulmonary and hepatic neoplasms.* Ann Nucl Med 1994; 8:115-123
- 18 O'BYRNE KJ - *Somatostatin receptor expression in lung cancer.* Eur J Canc 1994; 30 A:1682-1687
- 19 OHTA M - *<sup>67</sup>Ga citrate uptake in primary pulmonary leiomyosarcoma.* Ann Nucl Med 1992;6:191-193
- 20 POP T - *Medicina Nucleară. Diagnostic și tratament.* Ed Medicală București 1983; 491-557
- 21 THRALL J - *Nuclear Medicine.* Mosby 1995; 251-298



## Evaluarea metodelor fizico - chimice din Farmacopeea Europeană

Gyéresi Árpád, Kelemen Hajnal, Ionela Marcu

Integrarea în structurile europene, procesul de armonizare în domeniul medicamentului, fabricarea și circulația internațională a medicamentelor impun respectarea normelor uniformizate cuprinse în Farmacopeea Europeană 2. S-a efectuat o evaluare a metodelor fizico-chimice prevăzute în Ph Eur 2 pentru analiza substanțelor medicamentoase chimic bine definite. La majoritatea acestor monografii se prevede analiza spectrală (IR, UV), respectiv cromatografică pe strat subțire. Spectrofotometria în UV se aplică și pentru cercetarea purității, respectiv pentru dozare. Din domeniul metodelor cromatografice se impune din ce în ce mai mult cromatografia de lichide sub presiune, respectiv - după caz - cromatografia de gaze. În cazul metodelor de dozare titrimetrice (metode acido-bazice în mediu apos și neapos, metode argentometrice), de multe ori punctul de echivalență este sesizat potențiometric.

Cuvinte cheie: norme uniformizate, Farmacopeea Europeană 2, metode fizico - chimice

*The integration in the European structures, the process of harmonization in the field of medicines, manufacturing and circulation of drugs impose the use of standard methods given in the European Pharmacopoeia 2 (Ph Eur 2). The physico-chemical methods recommended in Ph Eur 2 for the analysis of chemically well defined medicamentous substances have been evaluated. Most of these monographies indicate spectral (IR, UV) and thin-layer chromatographic analysis, respectively. UV spectrophotometry is used also in investigating the purity and for assaying as well. As for chromatographical methods, fluid chromatography under pressure and gas-chromatography - according to the case - are more and more used. As for the methods of titrimetric assay (acid-base methods in aqueous and non-aqueous medium, argentometric methods), the point of equivalence is often assessed potentiometrically.*

**Key words:** standard norms, European Pharmacopoeia 2, physico-chemical methods

**P**rocesul actual de unificare și armonizare pe plan european, colaborarea internațională largă a specialiștilor din domeniul medicamentelor, au făcut ca Farmacopeea Europeană (FE) să fie adoptată pentru numeroase țări europene.

Comisia pentru redactarea Farmacopeei Europene a luat ființă în anul 1964, prin participarea grupurilor de experți din cele 8 țări fondatoare, în urma semnării Convenției de Farmacopee Europeană.<sup>2</sup> Convenția de Farmacopee Europeană cuprinde 22 de țări, în majoritate țările membre ale Uniunii Europene.<sup>15</sup>

Prima ediție a FE a apărut în 3 volume (în 1969, 1971, 1975).

Ediția a 2-a (Ph Eur 2)<sup>1</sup> care reflectă dezvoltarea spectaculoasă a sortimentului de substanțe medicamentoase, progresele înregistrate în domeniul tehnologic și analitic - a apărut sub formă de fascicule (1-19, între anii 1980-1995).<sup>4</sup> S-a prevăzut apariția ediției a 3-a în anul 1996.<sup>4</sup>

Integrarea în structurile europene, fabricarea și comercializarea medicamentelor impune respectarea normelor uniformizate, standardizate conform Farmacopeei Europene. Astfel, FE poate fi considerată drept simbol al cooperării pe plan european, fiind calificată ca și "cartea de vizită" a Uniunii Europene.<sup>2</sup>

FE are în prezent un rol fundamental în asigurarea calității medicamentelor ce se produc și se comercializează pe continentul nostru.<sup>3</sup> Stipulând norme exigente în domeniul înregistrării și producției industriale a medicamentelor prin criteriile sale unice și riguroase privind calitatea medicamentului, FE protejează consumatorii de medicamente.<sup>6</sup> Normele de calitate se traduc în viață în primul rând prin prevederea unor metode de analiză fizico-chimică. Standardele europene având caracter de obligativitate reclamă o adaptare riguroasă a farmacopeilor naționale la prevederile FE. Pornind de la aceste necesități, a fost efectuat acest studiu cu obiectivul de a evalua principalele metode fizico-chimice prevăzute pentru analiza monografică a substanțelor medicamentoase chimic bine definite, în Ph Eur 2.<sup>1</sup>

## MONOGRAFIILE DE SUBSTANȚE CHIMICE ÎN FARMACOPEEA EUROPEANĂ EDIȚIA A 2-A

În cele 19 fascicule ale Ph Eur 2<sup>1</sup> studiate figurează în total 1060 de monografii, din care un număr de 817 (77%) reprezintă monografiile substanțelor de natură chimică.

Numărul monografiilor cu substanțe chimice bine definite este de 696 (inclusiv și variante privind: conținutul de apă de cristalizare, concentrație, grad de diviziune la aceeași indivizi chimici).

În cadrul studiului efectuat au fost examinate numai acele monografii ale substanțelor chimice bine definite care corespund indivizilor chimici diferiți (inclusiv săruri ale compușilor).

Astfel, studiul nostru a cuprins în total 634 de monografii (59,8%), dintre care 61 monografii revin substanțelor anorganice și 573 substanțelor organice.

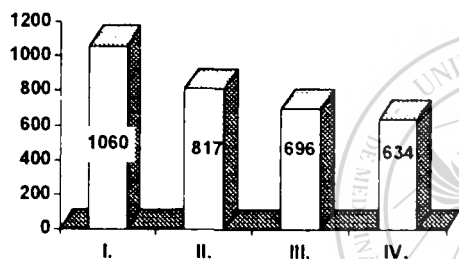


Figura 1. Număr de monografii (Ph Eur 2 1980-1995)

I. Numărul total de monografii: 1060; II. Numărul de monografii cu substanțe chimice: 817 (77%); III. Numărul de monografii cu substanțe chimice definite: 696 (65,6%); IV. Număr de monografii cu indivizi chimici diferiți: 634 (59,8%)

## LOCUL ȘI ROLUL METODELOR DE ANALIZĂ FIZICO-CHIMICĂ LA MONOGRAFIILE SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

În ultimii 25 de ani s-au produs progrese importante în domeniul metodelor de analiză ale medicamentelor, atât prin extinderea sub formă standardizată a unor tehnici (v. cromatografia pe strat subțire), cât și prin introducerea unor noi metode de analiză (v. cromatografia de lichide sub presiune).

Metodele fizico-chimice, pe lângă caracterele organoleptice, constante fizice, probe fizice (ex. termice), reacții chimice, reprezintă criteriile cele mai exigente și indispensabile pentru identificarea substanțelor medicamentoase.

Cercetarea unor impurități (de ex. substanțe înrudite, urme de solvenți, impurități metalice, etc) se realizează în numeroase cazuri prin intermediul unor metode fizico-chimice (cromatografice, spectrale).

Metodele de dozare clasice bazate pe reacții chimice (m. volumetrice), împreună cu o serie de metode fizico-chimice instrumentale (metode cromatografice: de lichide, de gaze, metode spectrofotometrice UV-VIS) sunt menite să asigure cote de calitate superioară substanțelor medicamentoase și medicamentelor.

## PRINCIPALELE METODE FIZICO-CHIMICE PREVĂZUTE LA ANALIZA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ÎN PH EUR 2

Trecând în revistă cele 634 de monografii de substanțe medicamentoase diferite incluse în Ph Eur 2<sup>1</sup> s-a putut constata că la majoritatea monografiilor de substanțe organice se prevede analiza spectrală, respectiv cromatografică (Tabelul I).

### Metode de analiză spectrală

Metodele de analiză spectrală în domeniul UV-VIS și IR ocupă un rol important în analiza complexă a substanțelor medicamentoase organice.

### Metode spectrofotometrice în domeniul UV-VIS

Analiza spectrală în domeniul UV-VIS este frecvent prevăzută atât pentru identificare, cercetare a purității, cât și pentru dozarea substanțelor medicamentoase organice (Tabelul I).

Tabelul I - Metodele spectrale și cromatografice prevăzute pentru identificarea și cercetarea purității substanțelor medicamentoase în Ph Eur 2

| Metodă                                  | Monografii (total: 634) |       |                       |       |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------|-----------------------|-------|
|                                         | Identificare            |       | Cercetare a purității |       |
|                                         | Nr.                     | %     | Nr.                   | %     |
| <b>Metode spectrale:</b>                |                         |       |                       |       |
| Spectrofotometria UV                    | 129                     | 20,34 | 42                    | 6,62  |
| Spectrofotometria UV și VIS             | 43                      | 6,78  | 7                     | 1,10  |
| Spectrofotometria VIS                   | 8                       | 1,26  | 21                    | 3,30  |
| Spectrofotometria IR                    | 462                     | 72,87 | -                     | -     |
| Spectrofotometria de absorbție atomică* | -                       | -     | 13                    | 2,00  |
| Spectru RMN                             | 1                       | 0,15  | -                     | -     |
| <b>Metode cromatografice:</b>           |                         |       |                       |       |
| Cromatografia pe strat subțire          | 366                     | 57,72 | 345                   | 54,40 |
| Cromatografia de lichide sub presiune   | 8                       | 1,26  | 116                   | 18,29 |
| Cromatografia de gaze                   | 8                       | 1,26  | 74                    | 11,67 |

\* pentru cercetarea impurităților metalice: cadmiu, fier, sodiu, nichel, plumb, zinc

### Metode spectrofotometrice în IR

La majoritatea monografiilor de substanțe organice studiate este obligatorie identificarea pe baza spectrului de absorbție în IR, prin comparare cu spectre de referință (Tabelul I). În cazul spectrelor IR se urmărește nu numai poziția benzilor de absorbție, dar și intensitatea acestora.<sup>3</sup> Această metodă este deosebit de utilă pentru analiza substanțelor caracterizate prin

polimorfism, furnizând date importante privitor la structura cristalină.

### Metode cromatografice

Tehnicile cromatografice pe strat subțire, de lichide sub presiune, de gaze, dețin un rol deosebit în cadrul analizelor monografice.

### Metode cromatografice pe strat subțire (CSS)

Metoda CSS se situează printre metodele fizico-chimice cele mai utilizate. Datorită avantajelor sale cunoscute: tehnică simplă, rapidă și ieftină, este prevăzută la majoritatea monografiilor luate în studiu, pentru identificarea compușilor și pentru cercetarea purității (substanțe înrudite) (Tabelul I).

### Cromatografie de lichide sub presiune (CLP)

Această variantă a cromatografiei se află printre metodele de analiză noi introduse pentru analiza monografică a substanțelor medicamentoase. Metoda CLP, îmbinând avantajele CSS cu cele ale CG, a devenit în ultimii 20 de ani o metodă de analiză mult apreciată. Caracterizată printr-o mare sensibilitate, fiind o tehnică modernă, rapidă, este utilizabilă atât pentru identificarea și cercetarea purității (Tabelul I) cât și pentru analiza cantitativă (Tabelul III).

Tehnici CLP sunt prevăzute în special pentru dozarea următoarelor categorii de substanțe medicamentoase:

antibiotice: tetraciclice (clortetraciclină, doxiciclină, minociclină, oxitettraciclină, tetraciclină, daunorubicină, doxorubicină), cefalosporine, ciclosporină, clindamicină;

- vitamine: calcitriol, colecalciferol, ergocalciferol, fitomenadionă, folinat de calciu;

- hormoni: desmopresină, gonadorelină, levotiroxină, liotironină;

- antineoplazice: metotrexat, cisplatină, etopozid, alcaloizi (vinblastină, vincristină).

### Cromatografie de gaze (CG)

Ponderea în cadrul analizei calitative (identificare, cercetarea a purității) și cantitative a substanțelor medicamentoase este similară cu cea a tehnicii CLP. Tehnica CG se aplică de regulă pentru cercetarea impurităților volatile, reziduuri de solvenți (Tabelul I). Ca metodă de dozare este prevăzută în cadrul următorilor compuși:

- acizi grași (săruri, ester): acid oleic, stearat, miristat, palmitat;

- antibiotice: clindamicină, lincomycină;

- alți compuși: colesterol, tocoferol, trimetadionă (Tabelul II).

### Metode volumetric

În domeniul metodelor de dozare a substanțelor medicamentoase, metodele volumetric îsi păstrează actualitatea. Prin prisma

monografiilor studiate, în Ph Eur 2 sunt prevăzute următoarele metode volumetric:

- metode acido-bazice:

- în mediu apos;

- în mediu neapos.

- metode bazate pe reacții de precipitare:

- argentometrie;

- mercurimetrie.

- metode iodometrice;

- metode iodotometrice;

- metode bromometrice;

- metode complexometrice;

- metode cerimetrice;

- metode nitritometrice,

- alte metode (permanganometrie, titrare bifazică cu agent tensioactiv).

### Metode acido-bazice

Dintre metodele acido-bazice sunt foarte frecvent utilizate metodele de titrare în mediu neapos (Tabelul II). Se remarcă de asemenea numărul mare de metode acido-bazice cu indicarea punctului de echivalență pe cale electrochimică (potențiometric) (Tabelul II). La unele metode de dozare în mediu neapos se prevede ca agent de titrare hidroxid cuaternar de amoniu (hidroxid de tetrabutilamoniu-TBAH).

Tabelul II. Metodele volumetric prevăzute pentru dozarea substanțelor medicamentoase în Ph Eur 2

| Metodă                                                   | Monografii<br>(total 634) |       |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|-------|
|                                                          | Nr.                       | %     |
| <b>Metode acido-bazice</b>                               |                           |       |
| În mediu apos                                            |                           |       |
| -cu indicator chimic                                     | 63                        | 9,93  |
| -cu indicație electrochimică (potențiometric)            | 63                        | 9,93  |
| Total                                                    | 126                       | 19,87 |
| În mediu neapos                                          |                           |       |
| -cu indicator chimic                                     | 74                        | 11,67 |
| -cu indicație electrochimică (potențiometric)            | 141                       | 22,24 |
| Total                                                    | 215                       | 33,91 |
| <b>Metode de dozare bazate pe reacții de precipitare</b> |                           |       |
| Metode argentometrice                                    |                           |       |
| -cu indicator chimic                                     | 21                        | 3,31  |
| -cu indicație electrochimică (potențiometric)            | 10                        | 1,58  |
| Total                                                    | 31                        | 4,89  |
| Metode mercurimetrice                                    |                           |       |
| -cu indicator chimic                                     | 2                         | 0,31  |
| -cu indicație electrochimică (potențiometric)            | 17                        | 2,68  |
| Total                                                    | 19                        | 2,99  |
| Metode iodometrice                                       | 20                        | 3,15  |
| Metode iodotometrice                                     | 6                         | 0,94  |
| Metode bromometrice                                      | 8                         | 1,26  |
| Metode cerimetrice                                       | 7                         | 1,1   |
| Metode complexometrice                                   | 35                        | 5,52  |
| Metode nitritometrice                                    |                           |       |
| -cu indicator chimic                                     | 5                         | 0,79  |
| -cu indicație electrochimică                             | 12                        | 1,89  |
| Total                                                    | 17                        | 2,68  |
| Alte metode volumetric                                   | 2                         | 0,31  |

### Metode bazate pe reacții de precipitare (argentometrie, mercurimetrie)

În cazul metodelor argentometrice și prin analogie la cele mercurimetrice, la multe monografii titrarea se efectuează prin indicarea punctului de echivalență potențimetric (Tabelul II).

Metoda mercurimetrică prin indicație potențimetrică este prevăzută de regulă pentru analiza cantitativă a derivaților de penicilină (benzilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, carbenicilină, cloxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, fenoximetilpenicilină, pivampicilină, ticarcilină).

### Metode iodo- și iodatometrice

Iodometria se aplică în cazul substanțelor cu caracter reducător, respectiv ca tehnică indirectă la cele cu caracter oxidant.

Iodatometria figurează la dozarea tensidelor cationice și la iodurile alcaline (Tabelul II).

### Metode nitritometrice

Metoda se folosește la dozarea aminelor primare aromatice (anestezice locale, sulfonamide) (Tabelul II). Este de notat faptul că la dozarea sulfonamidelor punctul de echivalență este apreciat electrometric.

### Alte metode volumetrice

Figurează câte o metodă permanganometrică (la peroxid de hidrogen) și de titrare bifazică cu agent tensioactiv (la laurilsulfat de sodiu) (Tabelul II).

### Alte metode de dozare

Pentru dozarea etambutolului se prevede metoda polarimetrică, iar pentru dozarea trislicatului de magneziu metoda termogravimetrică.

## CONCLUZII

În perspectiva aderării la Europa unită, devine o cerință imperială cunoașterea și aplicarea prevederilor stipulate în Farmacopeea Europeană referitoare la calitatea substanțelor medicamentoase și gama metodelor de analiză ale acestora.

Studiul celor 634 de monografii de substanțe chimice definite (indivizi chimici) în privința metodelor fizico-chimice de analiză reflectă o imagine variată: se remarcă ponderea deosebită a metodelor spectrale (UV-VIS, IR), cromatografice (CSS, CLP, CG), pe lângă metodele clasice de analiză.

## BIBLIOGRAFIE

- 1\*\*\* *European Pharmacopoeia* Ed 2 (1-19 fascicule) Ed. Maisonneuve SA Saint Ruffine 1980-1995
- 2\*\*\* *Proceedings of the 3rd International Conference on Pharmacopoeias and quality control of drugs 4-6 nov 1992*, Roma, Ed. Compositori, Bologna 1993
- 3\*\*\* *Catalogue of chemical reference substances, infrared reference spectra, biological reference preparations, miscellaneous reagents*. Council of Europe Strasbourg 1994
- 4 FALUHELYI-ÖSI AE, BARTHOCS-CSIPO E, LIPTÁ J - 30 éves az Európai Gyógyszerkönyv. Gyógyszerészet 1995; 39:591-593
- 5 GYÉRESI Á, CSÉDŐ K, KELEMEN H - *Farmacopeile naționale și Farmacopeea Europeană*. Sesiunea științifică anuală a ICSMCF - "Petre Ionescu-Stoian" București 28 februarie 1994
- 6 SPEISER JM - *Certification de la Pharmacopée Européenne ou Déclaration de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne*. Conseil d l'Europe, Secrétariat de la Commission Européenne de Pharmacopée, Strasbourg 1992

Tabelul III. Metode instrumentale prevăzute pentru dozarea substanțelor medicamentoase în Ph Eur 2.

| Metodă                                       | Monografii<br>(total: 634) |      |
|----------------------------------------------|----------------------------|------|
|                                              | Nr.                        | %    |
| <b>Metode spectrale</b>                      |                            |      |
| Metode spectrofotometrice în domeniu UV      | 29                         | 4,57 |
| Metode spectrofotometrice în domeniu V-VIS   | 4                          | 0,63 |
| Metode spectrofotometrice în domeniu vizibil | 22                         | 3,47 |
| Total                                        | 55                         | 8,67 |
| <b>Metode cromatografice</b>                 |                            |      |
| Cromatografie de lichide (CLP)               | 40                         | 6,31 |
| Cromatografie de gaze (CG)                   | 11                         | 1,73 |
| Total                                        | 51                         | 8,04 |
| Metoda polarimetrică                         | 1                          | 0,15 |

### Metode bromometrice

Metoda este prevăzută pentru dozarea compușilor nesaturați alifatici și fenolilor (Tabelul II).

### Metode complexometrice

Se dozează complexometric compușii metalici divalenți (calciu, magneziu, mercur, zinc) și trivalenți (aluminiiu, bismut). Tehnica indirectă este folosită pentru dozarea sulfatilor (Tabelul II).

### Metode cerimetrice

Ca metodă de titrare bazată pe reacții redox, cerimetria apare ca o metodă de dozare a compușilor de fier (II), a menadionei, nifedipinei și a paracetamolului (Tabelul II).

## Posibilități de utilizare a antagoniștilor canalelor lente de calciu în ateroscleroză - Influența asupra aterogenezei -

György Piroška

Autorul, pe baza datelor din literatura de specialitate și a experiențelor personale, trece în revistă rolul blocaților canalelor lente de calciu în prevenirea aterosclerozei. Ateroscleroza, ca boală multifactorială și complexă, se obiectivează prin formarea unor plăci calcificate în pereții vaselor sanguine. Cunoscând evenimentele intermediare ale mecanismului aterogenezei, se accentuează că blocații canalelor de calciu pot juca rol important în profilaxia dezvoltării și evoluției aterogenezei în condiții experimentale. Încă din 1975 Fleckenstein a demonstrat că verapamilul și prenilamina pot atenua supraîncărcarea și necroza în focare, ceea ce a declanșat o avalanșă de noi cercetări individuale și în echipă referitoare la eventuala utilitate a BCC în prevenirea, respectiv tratarea aterosclerozei. Dovezile nu s-au dovedit însă a fi concludente. Având în vedere că datele clinice referitoare la această problemă sunt relativ puține, propun extinderea cercetărilor clinice - farmacologice și în această direcție. **Cuvinte cheie:** ateroscleroză, antagoniști ai canalelor de calciu

*Taking into account the information provided by literature and personal experience as well, the author surveys the role of the blockings of the slow canals of calcium in preventing atherosclerosis. Atherosclerosis, as a complex and multiple factors disease becomes evident due to the calcified plates made up in the walls of the blood vessels. Knowing the intermediary events in the mechanism of atherogenesis, the fact that blockings may play an important part in preventing the development and evolution of atherosclerosis in experimental conditions becomes evident. In 1975 Fleckenstein showed that Verapamil and Prenilamina may diminish the overloading and necrosis in focuses, this leading to an avalanche of new individual research and in team, regarding the possible utility of BCC in preventing and treating ASC. The proofs have not proved convincing yet. As the clinical data on this problem are relatively few I propose an extension of clinical and pharmacological research in this direction.*  
**Key words:** atherosclerosis, calcium antagonists

**A**teroscleroza (ASC) este o boală multifactorială și complexă care se obiectivizează prin formarea unor plăci calcificate în pereții vaselor sanguine. Evenimentele intermediare includ lezarea intimei, proliferarea și migrarea fibrelor musculare netede, infiltrarea de macrofage, acumularea lipidelor și formarea în exces a substanței de bază.<sup>21</sup> Tulburările rezultă prin participarea multor mecanisme patologice ce implică: modificări endoteliale, modificări suferite de fibrele musculare netede, infiltrare de macrofage, acumulare de colesterol, stenoza de lumen, necroză, mineralizare, hemoragie intraplachetară, ruptură și tromboembolism.<sup>13,15</sup>

Pe lângă lipide, calciul joacă un rol critic în procesul de aterogeneză iar blocații canalelor de calciu (BCC) încetinesc dezvoltarea și evoluția aterosclerozei în condiții experimentale.<sup>15,16,17,23</sup> Studiind acțiunile metabolice și citoprotectoare ale BCC, Fleckenstein a demonstrat încă din 1975

că verapamilul și prenilamina pot atenua supraîncărcarea și necroza în focare a miocardului provocate de izoprenalină; ulterior la șobolani genetici hipertensivi sau tratați cu calciferol, autorul a constatat că administrarea îndelungată de nifedipină previne nu numai creșterea presiunii arteriale, dar și împiedică calcinoza aortei și a arterelor mezenteriale.<sup>15,16,17,19</sup> Ulterior, Henry<sup>18</sup> a demonstrat (1984) că la iepurii ținuți la regim hipercolesterolic, administrarea consistentă de nifedipină diminuează semnificativ întinderea leziunilor ateromatoase, diminuând și cantitatea de colesterol depus în aortă, fără influențarea nivelului colesterolemiei. Semnificația acestor observații nu era încă clarificată.<sup>14,22,23</sup>

Există dovezi că la animale de experiență BCC scad conținutul în componenta calcică a plăcii de aterom. Astfel, nifedipina reduce depozitele de calciu aortic cu aproximativ 92% la o doză de 100 mg/kg.<sup>9,10,11,12</sup>

Aceste metode au demonstrat însă în mod neechivoc care este originea efectului antiaterosclerogen al BCC. Agenții chelatori ai

calciului și cationii anorganici pot încetini dezvoltarea aterogenezei prin diminuarea calcifierii la nivelul plăcii ateromatoase.<sup>19,20,23</sup>

BCC influențează de asemenea migrarea fibrelor musculare netede din medie către intimă precum și proliferarea lor ulterioară, facilitând relaxarea endotelială și scăzând reactivitatea fibrei musculare sclerozate față de stimulii vasoconstrictori.<sup>6,7</sup>

S-a evidențiat că BCC posedă proprietăți antiaterosclerotice pe culturile primare de celule aterosclerotice de aortă umană prin reducerea conținutului de lipide intracelulare, a activității proliferative și a sintezei matricei extracelulare.<sup>1,2,3,4,5,6,23</sup>

Verapamilul și nifedipina exercită efect maxim din acest punct de vedere. Un nou BCC, anipamilul a fost de asemenea testat pe culturile celulare. La concentrații egale și mai mari de 10 mM, anipamilul și enantiomerii săi au determinat o scădere considerabilă a conținutului de ester ai colesterolului, trigliceridelor și al colesterolului esterificat, precum și al celui liber, au suprimat proliferarea și au inhibat sinteza matricei extracelulare.<sup>4,7,9</sup> Eficiența anipamilului a fost similară cu cea a verapamilului și superioară nifedipinei. Amlodipina reduce semnificativ și dependent de doză formarea leziunilor aterosclerotice la nivelul aortei toracice. În același timp calciul și colesterolul aortic au fost găsite aproape normale în pofida nivelului plasmatic ridicat al colesterolului. Efectul protector al amlodipinei a persistat timp de încă 12 săptămâni după tratament indicând lipsa tahifilaxiei.<sup>4,5,6,22,23</sup>

Nivelul colesterolului total în plasma sanguină a pacienților a scăzut după administrarea a 80 mg verapamil sau 20mg nifedipină. Plasma pacienților aterosclerotici este capabilă să crească conținutul în colesterol al culturilor celulare. Aterogenitatea plamei - demonstrată prin efectul său asupra culturilor celulare a scăzut considerabil sau chiar a dispărut atât după administrarea de nifedipină, cât și după verapamil. Aceste observații sugerează posibilitatea urmării aterogenității plamei prin administrarea de BCC, deci introducerea acestora în terapia antiaterosclerotică.<sup>11</sup>

Studii recente au dovedit că BCC pot întârzia și verosimil pot diminua progresia angiografică a bolii arteriale aterosclerotice. BCC pot de asemenea inhiba ASC determinată experimental prin dietă la animale de studiu. Astfel, au fost descrise unele mecanisme celulare și moleculare posibile prin care nicardipina (o dihidropiridină) poate influența transportul de lipoproteine și colesterol, ca și mecanisme implicate în accelerarea catabolismului colesterolului esterificat la nivelul fibrei musculare netede din peretele vascular, precum și în modularea interacțiunii celulelor

vasculare și inflamatorii. Astfel, s-a demonstrat că sub efectul nicardipinei se produc următoarele: legarea LDL este crescută, ca și preluarea și degradarea sa; nivelele de transcripție a ARN în receptorul pentru LDL sunt crescute; crește catabolismul colesterolului esterificat; crește eliberarea de PG; cresc nivelele de ARN pentru cicloxigenază; se blochează adeziunea endotelială a fibrelor musculare netede, ca și aderarea indusă de citochina monocitară.

Aceste descoperiri susțin ipoteza că nicardipina poate funcționa atât ca agent antiaterosclerotic prin favorizarea catabolismului și a clearance-ului colestêrolului, cât și ca agent de diminuare a aderării monocitare la endoteliul activat.<sup>21,22</sup>

Un număr mare de antagoniști ai canalelor lente de calciu inhibă progresia leziunilor aterosclerotice precoce induse de tratamentul hipercolesterolic la animale de experiență dar dihidropiridinele par a fi agenții cei mai activi în atenuarea aterogenezei. Mai multe medicamente ca: verapamilul, nifedipina, darodipina, isradipina și diltiazemul au redus nivelul colesterolului în culturile celulare de endoteliu de aortă umană. Cele mai multe studii însă arată că nu există un efect direct al BCC asupra nivelului plasmatic al lipidelor. În consecință, în SUA s-a declanșat o mare acțiune de studiu a isradipinei în efectul de prevenire, respectiv regresie a ateromului în formare (MIDAS).<sup>8,22</sup>

Dovezile actuale nu permit concluzii definitive în evaluarea eficienței prevenirii sau mobilizării calciului din placa de aterom, dar încurajează noile cercetări cu privire la eficacitatea medicației BCC.<sup>11,15,20,21,23</sup>

## BIBLIOGRAFIE

- 1 AGRIE K - *An overview of the safety and efficacy of nicardipine in clinical trial.* Am J Cardiol 1987; 59:31
- 2 BELHASSEN B, HOROWITZ LN - *Use of intravenous verapamil for ventricular tachycardia.* Am J Cardiol 1984; 54:1131
- 3 BOUVIER CA - *Calcium antagonists and platelet function.* Arzheim-Firsch/Drug Res 1983; 33: 1401
- 4 BRAUNWALD E - *Mechanisms of action of calcium channel blocking agents.* New Engl J Med 1982; 307:1618-1627
- 5 VAN BREEMEN C, CAUVIN C, YAMAMOTO H et al - *Vascular smooth muscle calcium channels.* J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 /suppl 10/ S10-S15
- 6 ERUCKNER I - *Medicația blocantă a canalului calciului în boli cardiovasculare.* Viața Med 1985; 32:465-471
- 7 CARMELIET E - *Calcium channel antagonists and the cardiovascular system.* Acta Cardiol 1986; 41:133
- 8 CHAFFMAN M, BROGDEN RN - *Diltiazem: a review of its pharmacological properties and therapeutical efficacy.* Drugs 1985; 29:387-454

- 9 CHURCH J, ZSOTER T - *Calcium antagonistic drugs. Mechanism of action.* Can J Physiol, Pharmacol 1980; 58:254-264
- 10 DOBRESCU D - *Farmacoterapie practică.* Editura Medicală București 1989, Vol II:271-275
- 11 DOLLERY CT - *Clinical pharmacology of calcium antagonists.* Am J Hypertension 1991; 4 /2/, S88-S96
- 12 ELLRODT AG, SINGH BN - *Clinical application of slow channel blocking compounds.* Pharmac Ther 1983; 23:1-7
- 13 FAZEKAS T, PAPP GY - *A kalciumantagonisták klinikai alkalmazásának farmakológiai alapjai.* Az orvostudomány aktuális problémái 1989; 63:5-31
- 14 FESZT GH - *Aspecte farmacologice fundamentale ale antagoniştilor de calciu: mecanisme de acţiune şi efecte cardiovasculare.* Rev Med Tg Mureş 1986; 32:5-12
- 15 FLECKENSTEIN A - *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle.* Am Rev Pharmacol Toxicol 1977; 17:149-166
- 16 FLECKENSTEIN A - *History of calcium antagonists.* Circ Res 1983; 52 /suppl/:3-16
- 17 FLECKENSTEIN A - *Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects.* Wiley New-York, 1983
- 18 HENRY PH D - *Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem.* Am J Cardiol 1980; 46:1047-1050
- 19 KHRUMI NS, RAFTERY EB - *Comparative effects of prolonged therapy with four calcium ion antagonists /diltiazem, nicardipine, tiapamil and verapamil/ in patients with chronic stable angina pectoris.* Cardiovasc Drug Ther 1987; 1:81-87
- 20 TRIGGLE DJ - *Calcium channels and 1-4-dihydropyridine-receptors.* J Cardiovasc Pharmacol 1987; 2 /suppl. 4/
- 21 TRIGGLE DJ - *Calcium antagonists in atherosclerosis: a review and commentary.* Cardiovasc Drug Rev 1989; 6:320-335
- 22 TRIGGLE DJ - *Calcium antagonists in Cardiovascular Pharmacology.* M. Antonaccio, 3rd edn. Raven New-York 1990
- 23 WEINSTEIN DB, HEIDER JG - *Antiatherogenic properties of calcium antagonists.* Am J Cardiol 1987; 59:163-172



# Principii funcționale în endoscopia rinologică

Mühlhay Gheorghe, Mühlhay Vasile

Rezultatele nesatisfăcătoare ale unor rezecții de sept nazal, conhotomii, adenotomii, polipectomii sau intervenții endoscopice rino-sinuso-epifaringiene efectuate cu scopul perfecționării auzului, fonației, mirosului, se explică deseori prin permeabilizarea, calibrarea insuficientă a foselor nazale, ceea ce permanentizează respirația bucală care suspendă aerisirea și favorizează acumularea secrețiilor în nas și epifaringe.

**Cuvinte cheie:** chirurgie endoscopică sinuzală funcțională

*The unsatisfactory results of some nasal septum, conchotomies, adenotomies, polypectomies or rhyno-sinuso-epipharyngeal endoscopic interventions performed with the aim of improving hearing, smelling, phonation etc. are often explained by the insufficient permeabilization and calibration of nasal fossae, fact which leads to a permanent buccal breath which hinders the airing and favours the accumulation of secretions in nose and epipharynx.*

**Key words:** functional endoscopic sinus surgery

Oto-rino-laringologul, preocupat în mare măsură de examenul și tratamentul organelor cavitare, greu accesibile inspecției directe, recurge deseori la metode de examinare care permit explorarea mai bună a acestor cavități ascunse: radio-diagnosticul (prin radiografii simple, contrastografii, tomografii și computer-tomografii), echografii, rezonanță magnetică și endoscopia rinologică. Instrumentarul special de endoscopie, perfecționat de firma Storz, permite pe lângă examinare și executarea unor tratamente și intervenții chirurgicale eficiente, redus traumatizante.<sup>6,12,15</sup>

Endoscopia rino-sinuso-epifaringiană reprezintă o subspecialitate complexă ale cărei indicații și tehnică, împreună cu datele furnizate de ea și evaluarea clinică a acestora, necesită un studiu aprofundat de către cel care recurge la aplicarea ei.<sup>4,11,17,27,30</sup>

Reușita endoscopiei este condiționată de cunoașterea precisă a anatomiei complicate a foselor nazale, sinusurilor paranasale și a epifaringelui. Varietățile individuale multiple de formă și mărime ale acestora pot îngreuna orientarea perfectă a endoscopistului, preocupat și de menajarea organelor vecine deosebit de importante (sistemul nervos central, hipofiza, ochii, vasele sanguine mari și nervii cranieni) a căror lezare este înlesnită și de pereții osoși subțiri, nu odată dehiscenți, ai acestor cavități.<sup>1,10,13,15,29</sup>

Cu scopul asigurării reușitei intervențiilor endoscopice rino-sinuso-epifaringiene trebuie să

atragem atenția asupra importanței deosebite a formei și mărimii foselor nazale, care depind și de forma și grosimea septului, a cornetelor, dar și de forma și poziția pereților foselor nazale (a palatului dur, pereților rinosinusal și ai tavanului). Cu toate că fiecare funcție fiziologică nazală (respirația, olfacția, auzul, olfacția gustativă, fonația etc.) precum și procesele patologice rino-sinuso-epifaringiene, auriculare etc. depind în mare măsură de calibrul foselor nazale, totuși până acum problema mărimii foselor nazale nu a captat în mod deosebit interesul rinologilor. Nu au fost stabilite nici dimensiunile precise ale fosei nazale normale și nu au fost elaborate nici metode chirurgicale speciale pentru lărgirea foselor nazale mici.<sup>1,3,6,10,14,19</sup>

Septul și cornetele nazale sunt frecvent operate pentru perfecționarea funcțiilor fiziologice enumerate. Este însă interesant că în pofida faptului că rezecția septului nazal este indicată de regulă pentru lărgirea foselor nazale, se vorbește mai mult de deviația septului și rar sau deloc de problema lărgirii foselor nazale. Specialiștii sunt preocupați deseori în mai mare măsură de forma septului și mai puțin de ameliorarea permeabilității nazale. Drept dovadă, există specialiști care depun eforturi de îndreptare a deviațiilor de sept prin plastii, menajând cât mai mult posibil masa - volumul septului nazal. Practica de zi cu zi ne învață că într-o fosă nazală largă, septul chiar deviat accentuat, poate persista fără să stânjenească respirația. Într-o fosă nazală mică, deviația redusă sau grosimea ușor mărită a septului pot deja îngreuna respirația nazală.<sup>20,21,22,24,25</sup>

La rinoscopii se omite de regulă examinarea și menționarea grosimii septului nazal. Este cunoscut faptul că într-o fosă nazală strâmtă, prin rezecția submucoperiostală a septului nazal (după tehnica Killian, folosită în general) se câștigă doar un tunel strâmt de aproximativ 3 mm lățime, deci o lărgire redusă, deseori insuficientă pentru asigurarea unei respirații nazale libere. Există și specialiști care acceptă că respirația nazală este suficientă dacă asigură cantitatea necesară de aer în repaus, iar în cursul eforturilor fizice, omul să respire prin gură. Concepția e evident eronată.

Drept cauze ale deviațiilor de sept nazal au fost menționate:

- creșterea mai rapidă a cartilajului septal față de cadranul său osos, în care este închis;
- unghiul sfenoido-clivic mai mic,
- volumul (și greutatea) lobilor frontali cerebrali mai măriți la om și
- postura ortostatică.<sup>24,29</sup>

Acești factori "etiologici" nu pot fi acceptați fără rezerve fiindcă ei sunt prezenți la fiecare om; deviațiile de sept nazal survin însă numai la aproximativ un sfert din populație.

Am arătat în lucrările anterioare că cel mai verosimil factor etiologic comun al deviațiilor de sept nazal și al foselor nazale mici este respirația susținută prin gură încă din copilărie, (între vârstele de 2 și 13 ani) prezentă la aproximativ 25% din copii.<sup>19,21,25</sup>

Trebuie subliniat că pe lângă asigurarea funcțiilor fiziologice nazale amintite, respirațiile susținute profunde, folosind toată capacitatea pulmonară, de 16 ori pe minut, prin fosele nazale, realizează nu numai oxigenarea organismului ci crește progresiv volumul respirator, masează pneumatic pe de o parte patul cardiovascular, iar pe de altă parte, prin excursile diafragmului, ficatul și tractul gastro-intestinal.

În cursul respirației fiziologice nazale aerul circulă prin nas, gura este închisă și limba se acolează ermetic de cerul gurii formând cu ea o cavitate virtuală cu o presiune interioară negativă, capabilă să susțină greutatea limbii, a laringelui și traheei care prin greutatea lor trag susținut palatul dur în direcție caudală, distanțându-l de baza craniului. Fosele nazale devin astfel din ce în ce mai înalte înlesnind dezvoltarea liberă, lineară, a septului nazal. Limba aflându-se în cursul acestei respirații în interiorul arcadei dento-alveolare superioare, împinge-lărgște susținut această arcadă, împreună cu inserția inferioară a pereților laterali ai foselor nazale, lărgind astfel și fosele nazale.<sup>20,21,25</sup>

(În cursul respirației prin gură aerul circulă susținut prin cavitatea bucală, limba vine rar în contact cu palatul dur, astfel nu-l trage în jos, dar nu dilată nici arcada dento-alveolară superioară și

nici fosele nazale. Palatul dur rămâne astfel superior, ogival și îngust, iar septul nazal mai gros și deviat. Cu cât respirațiile nazale sunt permanentizate (nu doar intermitente) și mai profunde, desfășoară mai bine aceste funcții.<sup>19,20,21,22,25</sup>

Pneumatizarea sinusurilor paranazale este o problemă centrală a oto-rino-laringologiei, fiind cunoscute numeroase tulburări de pneumatizare, de la lipsa completă până la pneumatizările excesive ale unuia sau mai multor sinusuri. Hiperpneumatizarea sinusurilor paranazale clasice și apariția unor variații (ca de exemplu cornetul bulos etc.) mai cu seamă din zona meatului nazal mijlociu, pot îngusta considerabil spațiul rezervat respirației nazale.<sup>1,15,16,22,23,25,29</sup>

Cu scopul punerii diagnosticului corect și aplicării unui tratament electiv, endoscopistul rinolog trebuie să cunoască în detaliu și să interpreteze perfect atât reacțiile mucoperiostului, cât și funcțiile fiziologice ale căilor respiratorii superioare care sunt:

1. Hiperemia și anemia fiziologică apărute în urma poziției capului, a temperaturii și presiunii aerului inspirat, a menstruațiilor, gravidității etc. și cea patologică (din hipertensiunea arterială, pletora, inflamații, anemii, distrofii etc.).

2. Ereția și colapsul țesutului cavernos sanguin erectil din cornetele și septul nazal.

3. Edemul fiziologic (de evacuare) și cel patologic (vasomotor, alergic, de stază după ligaturări vasculare sau cicatrizări cervicale, inflamații etc).<sup>6,12,18,29</sup>

4. Aparatul mucociliar este considerat până azi transportor al tuturor secrețiilor; trebuie însă să atragem atenția că în realitate are doar sarcina menținerii umidității uniforme a suprafeței mucoperiostului așternând într-un strat subțire, uniform, secrețiile glandulare și lacrimile prezente în condiții normale. Este indiscutabil că împreună cu acest covor de secreții transportă spre faringe și corpi străini minuscule (firicele de praf, bacterii etc.). În condiții de obicei patologice, caracterizate prin hipersecreție (tocmai atunci când ar fi mai mare nevoie de drenajul secrețiilor), este incapabil să vehiculeze un strat mai gros de secreții. Cantitățile mai mari de secreții care întrec grosimea acestui covor foarte subțire se scurg deja spontan conform gravității și vâscozității lor proprii, a poziției capului și reliefului cavităților respective (după legile reologiei). Astfel se explică stagnarea secrețiilor în fosele nazale, sinusurile paranazale, epifaringe și în urechea mijlocie, fiind necesară executarea de punctii și spălături sinuzale paranazale, suflarea nasului și paracenteză. Concluzia este că aparatul mucociliar nu este capabil să transporte secrețiile abundente prezente în condiții patologice. Pentru asigurarea drenajului acestor secreții e necesară croirea unor

spații corespunzătoare de drenaj și susținerea unei respirații libere nazale (acesta fiind și scopul intervențiilor endoscopice). Altfel edemul, hipersecreția, hipertrofia, polipoza vor recidiva.<sup>2,7,9,13,28</sup>

Căptușeala mucoperiostală a căilor respiratorii superioare conține glande seromucinoase capabile să producă secreții conform necesităților. În condiții patologice, glandele pot crește cantitatea secrețiilor, dar se pot înmulți și numeric. O sarcină importantă a acestor secreții este umezirea aerului inspirat prin nas, pentru ușurarea schimbului gazos din alveolele pulmonare. Cu cât aerul inspirat este mai uscat, cu atât glandele nazale secretă mai mult, contribuind și la dizolvarea și neutralizarea unor substanțe iritante și toxice (prin învelirea lor cu substanțe proteice). Secrețiile aduc la suprafață atât substanțe imunobiologice active cât și lizozim.

Respirația prin gură duce nu numai la sistarea evaporării secrețiilor nazale și a lacrimilor (în urma lipsei curentului de aer din nas) dar suspendă și drenajul lor spre mezofaringe, prin poziția orizontală a vălului palatin (în cursul acestei respirații) care închide ermetic trecerea epimezofaringiană. Astfel, secrețiile nazale și lacrimile se acumulează și stagnează în albia nazoepigloaringiană (alcătuită din palatul dur și vălul palatin, care în acest caz formează fundul epigloaringelui).<sup>5,8,17,20,21,22,23</sup>

Secrețiile nazale stagnante sterile (dar și mai mult cele septice) blochează și irită mucoperiostul (obișnuit numai cu contactul permanent cu aerul), îngustează și blochează fosele nazale și epifaringele declanșând hiperemie, edem, hipersecreție, inflamație, granulație tisulară, formare de polipi etc. Pe lângă toate acestea, secrețiile stagnante se transformă cu timpul în mediu de cultură în care microbii (saprofiti și patogeni), ajunși aici pe calea aerului, în stare sporulată, se pot înmulți și devin virulenți, apti să atace sinusurile paranazale, căile lacrimale, urechile medii etc. Concluzia este că fără respirație susținută nazală nu există aerisire și drenaj perfect al secrețiilor, respectiv că lipsa aerisirii și acumularea și stagnarea secrețiilor în nas și epifaringe este posibilă numai în cazul insuficienței sau lipsei respirației nazale, deci în cazul respirației bucale.<sup>19,20,21,22,25</sup>

6. Pe toată întinderea căilor respiratorii superioare mucoperiostul conține cantități însemnate de țesut limfatic care în unele locuri poate să se aglomereze formând foliculi limfatici și chiar amigdale. Una dintre formațiunile remarcabile ale inelului limfatic faringian Waldeyer, amigdala faringiană, se localizează în epifaringe. Tot aici apar și se pot hipertrofia amigdalele tubare: din interiorul trompei Eustachius, din foseta Rosenmüller și pe torusul tubar.

Țesutul limfatic reacționează intens la substanțe iritante, infecții, la contactul îndelungat cu secrețiile septice acumulate în epifaringe (în cursul respirației bucale) și la schimbările temperaturii, jucând totodată și un rol imuno-biologic deosebit de important. Endoscopistul rinolog trebuie să diferențieze modificările sale fiziologice (hipertrofie fiziologică de apărare, etc.) de cele patologice (inflamatorii, tumorale, etc.). Trebuie să rețină că profilaxia hipertrofiei amigdalei faringiene, precum și prevenirea recidivelor după adenotomie se realizează prin respirația susținută prin nas la care trebuie educați toți copiii și în scopul prevenirii otitelor medii seroase și supurative.<sup>19,20,21,22,25</sup>

7. Căptușeala mucoperiostală a căilor respiratorii superioare este bogat inervată.<sup>5</sup>

a. Inervația senzitivă recepționează excitațiile fizice și chimice, presiunea, umiditatea, temperatura aerului sau a lichidelor și prafurilor pătrunse în nas. Mucoperiostul suportă și contactul cu lichidele indifferente biologice (apa curată, etc). Este însă deosebit de sensibil față de contactul cu substanțe consistente (vata sau crustele uscate etc.) sau soluțiile caustice (soluția de azotat de argint, etc). Contactul unor suprafețe ale pituitarei aflate față în față, din rețese înguste, în urma unui edem sau erecției țesutului cavernos sanguin, poate declanșa la cei hipersensibili strănut, hipersecreții, dar și accese de rinită vasomotorie, astm bronșic, etc.<sup>6,29</sup>

b. Inervația senzorială servește olfacției. Numeroasele mirosuri pot orienta omul referitor la compoziția mediului ambiant, prezența sau absența unor substanțe, obiecte, referitor la aroma alimentelor etc. putând interveni asupra respirației, digestiei, influențând și dispoziția omului.<sup>6,29</sup>

c. Inervația vegetativă joacă rol foarte important atât în condiții fiziologice cât și în cazul proceselor patologice. Simpaticotonia se caracterizează prin anemie, turgescența și sensibilizare reduse și hipotrofia mucoperiostului. În acest caz secrețiile sunt reduse, vâscoase și au tendință la uscare și la formare de cruste. Rinita cronică atrofică și ozena reprezintă formele cele mai grave, deja patologice dar reversibile încă, ale simpaticotoniei mucoperiostului nazal.<sup>3,14,18</sup>

Parasimpaticotonia se caracterizează prin turgescența crescută, hiperemia, abundența secrețiilor seroase, hipersensibilitatea (bolnavul acuză mâncărime, senzații de arsură, strănută frecvent) și edematierea mucoperiostului. Rinita vasomotorie și alergică sunt formele cele mai grave, deja patologice, dar reversibile încă, ale vagotoniei.<sup>(24)</sup>

Datorită inervației bogate, mucoperiostul nazal reprezintă o zonă reflexogenă de unde pleacă numeroase reflexe care calibrează volumul

respirator, pot declanșa strănutul, tusea, voma, apneea etc. și sindroame dureroase acompaniate de hipersecreție nazală și lacrimală etc. (ex. Sluder și Charlin), precum și rinita vasomotorie și cea alergică, laringita spasmodică și astmul bronșic, determinate de excitanți sau modificări patologice nazale și sinuzale (deseori prin acolarea unor suprafețe ale pituitarei, în urma tumefierii sale, în recesele înguste ale foselor nazale). Precum am arătat în lucrările anterioare, aceste modificări patologice pot fi deseori prevenite dar și vindecate prin dilatarea corespunzătoare a foselor nazale, prin fenestrația septului nazal și reeducarea pacienților la respirația fiziologică exclusiv nazală.

8. Mucoperiostul rino-sinuso-epifaringian prezintă tendință marcată la degenerescență polipoasă în zonele slab aerisite și drenate, blocate de secreții, mai cu seamă în meaturile nazale înguste și fanta olfactivă.<sup>26</sup>

Dintre funcțiile căilor respiratorii superioare, respirația este vitală și decurge în condiții normale prin nas. Scopul său principal este furnizarea de aer pentru oxigenarea organismului, vehicularea substanțelor odorivectoare în fanta olfactivă, uscarea secrețiilor nazale (prin evaporare), aerisirea căilor respiratorii superioare, servirea trompei lui Eustachius unui aer încălzit, umezit și filtrat pentru a fi aspirat în cavitățile urechii medii (în cursul deglutițiilor), asigurarea drenajului spre mesofaringe a secrețiilor rămase eventual neevaporate (prin permeabilizarea trecerii epimesofaringiene, prin poziția verticală a vâului palatin, amplificarea procesului de pneumatizare al sinusurilor paranazale, prin excitarea mucoperiostului etc). (Tabelele I, II și III).

Tabelul I

#### FUNCȚIILE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

- |                                      |                   |
|--------------------------------------|-------------------|
| 1. Respirația                        |                   |
| 2. Olfacția                          |                   |
| 3. Olfacția gustativă                |                   |
| 4. Masticția și                      | prin vâul palatin |
| 5. Deglutiția                        |                   |
| 6. Azul                              |                   |
| 7. Fonația                           |                   |
| 8. Reflexele:                        |                   |
| a. de apărare:                       |                   |
| strănutul                            |                   |
| tusea                                |                   |
| voma                                 |                   |
| apneea                               |                   |
| b. de reglare a volumului respirator |                   |

Conform unei concepții vechi, soarta sinusurilor paranazale depinde de calibrul ostiumului lor. Funcțiile ostiumului sunt aerisirea și drenajul secrețiilor. Acceptând această formulare funcțio-

Tabelul II

#### RESPIRAȚIA FIZIOLOGICĂ NAZALĂ

depinde de

1. forma și calibrul foselor nazale (a sinusurilor paranazale) și a epifaringelui, care depind de:
  - a. forma și grosimea septului și a cornetelor nazale și mărirea amigdalelor faringiană și tubară,
  - b. gradul de pneumatizare al sinusurilor paranazale
  - c. forma și poziția pereților foselor nazale (a tavanului, palatului dur și a pereților laterali)
2. mucoperiostul
  - a. integritatea, vascularizația, hiperemia-anemia, erectibilitatea, turgescența
  - b. edematierea
  - c. funcția secretorie
  - d. inervația (senzitivă, senzorială și vegetativă)
  - e. aparatul mucociliar
3. amplexarea curentului de aer respirat
4. căile respiratorii inferioare
  - a. structura osteo-cartilagineasă și musculară a cutiei toracice
  - b. diafragma

Tabelul III

#### FUNCȚIILE RESPIRAȚIEI NAZALE

1. aerisește fosele nazale, sinusurile paranazale și epifaringele
2. umezește aerul inspirat prin evaporarea secrețiilor nazale și a lacrimilor
3. drenează spre faringe secrețiile nazale și lacrimale (rămase eventual neevaporate)
4. amplifică pneumatizarea sinusurilor paranazale
5. oxigenează organismul
6. menține și crește volumul respirator
7. încălzește aerul inspirat
8. filtrează aerul inspirat
9. servește trompei aer încălzit, umezit și filtrat, pentru a fi aspirat în cavitățile urechii mijlocii
10. previne
  - a. deviațiile de sept nazal
  - b. palatul dur înalt ogival
  - c. compresia maxilară
  - d. corpii străini laringo-traheo-bronșici
11. scade apariția și recidiva reacțiilor de hipersensibilitate
  - a. rinita vasomotorie și alergică
  - b. laringita spasmodică
  - c. astmul bronșic
12. previne staza secrețiilor nazale și transformarea lor în mediu de cultură epifaringian, prin care previne:
  - a. edematierea, hipertrofia, degenerescența polipoasă a mucoperiostului, hipertrofia cornetelor și a amigdalei faringiene
  - b. sinuzitele, dacriocistitele, otitele medii.

nală, trebuie să recunoaștem că soarta sinusurilor paranazale nu depinde doar de ostiumul lor fiindcă aerisirea și drenajul lor pot fi suspendate de un cornet mijlociu, hipertrofiat, sau turtit, de un sept nazal deviat etc, dar poate fi suspendată (chiar și în prezența unor structuri anatonice perfecte) dacă individul respiră prin gură și nu prin nas. Aceste constatări sunt valabile pe lângă

sinusurile paranazale și pentru fosele nazale și epifaringe, a căror aerisire și drenaj nu pot fi asigurate decât tot prin respirația susținută pe nas.

Lipsa aerisirii și drenajului rino-sinuzal duce la acumularea și stagnarea secrețiilor, la edematierea mucoperiostului, la formarea de granulații și polipi, începând cu recesele mici înguste, iar apoi treptat și în alte regiuni ale cavităților nazale. Dacă de exemplu după extirparea unui polip din hiatusul semilunar sau din recesul frontal nu restabilim aerisirea și drenajul întregii fose nazale prin respirație susținută nazală, polipul renaște și după câteva săptămâni putem interveni din nou.<sup>20,21,25</sup>

În îndeplinirea funcțiilor fiziologice ale căilor respiratorii superioare intervin toți factorii înșirați (inervația, hiperemia, secreția, hiperplazia țesutului limfatic etc.) dar împreună și în mod obligatoriu cu respirația prin nas. Procesele patologice evoluează în prezența respirației susținute prin gură care suspendă evaporarea și drenajul secrețiilor ducând la vasodilatație, edeme, hipersecreție și diferite modificări patologice.

Executând în ultimii 7 ani un număr mare de intervenții endoscopice rino-sinuso-epifaringiene ne-am convins că endoscopia rinologică a deschis calea rezolvării unui număr însemnat de procese patologice rino-sinuso-epifaringiene între care și cele inflamatorii frontale, maxilare, etmoidale și sfenoidale, prin intervenții mai mici și mai menajante decât cele clasice. Vindecarea definitivă a acestora este condiționată însă și de calibrarea corespunzătoare a foselor nazale pentru restabilirea respirației fiziologice nazale.

Căile respiratorii superioare pot fi dilatate și prin rezecții ale septului nazal, prin mucotomia cornetelor hipertrofiate, prin adenotomie etc; totuși acest lucru se realizează în ultima instanță cel mai eficient prin fenestrația septului nazal, care asigură respirația nazală liberă și un drenaj perfect al secrețiilor.

Fenestrația septului nazal recomandată de noi este binevenită mai cu seamă în cazul rinitelor vasomotorii și alergice fiindcă totodată micșorează suprafețele hipersensibile și hiperreactive ale pituitarei fără inconveniente postoperatorii.

## BIBLIOGRAFIE

- BURUIANA M - Imperforația coanală bilaterală a nou-născutului. *Oto-rino-laringologie* 1978; 23:13-20
- BURUIANA M et al - Otitis medie seroasă cronică a copilului. *Aspecte etiopatogenice, clinice și terapeutice*. *Oto-rino-laringologie* 1988; 33:55-58
- CĂLĂRAȘU R, DIMITRIU T - Recalibrarea foselor nazale cu materiale aloplastice în ozenă. *Oto-rino-laringologie* 1988; 33:303-306
- COSGAREA M, ALBU S, JENCICA C et al - Chirurgia endoscopică nazală în afecțiuni acute rinossinuzale. *Oto-rino-laringologie* 1995; 1-2:110-113
- DRAGOMIR N - *Medicina sistemului nervos vegetativ*. Ed Med București 1975
- DRAȘOVEANU C, MÜHLFAY GH - *Oto-rino-laringologia*. Curs universitar UMF Târgu-Mureș 1993
- HOCIOTA D et al - Incidentele, accidentele și complicațiile drenajului cunoscute transimpatic. *Oto-rino-laringologie* 1976; 21:253-258
- HOCIOTA D et al - Componenta imunitară în inflamațiile otice trenante și recidivante. *Oto-rino-laringologie* 1978; 23:1
- HOCIOTA D, SOLOMON S, ATAMAN T - Rolul trompei Eustachius în otitele cronice (unele aspecte particulare ale problemei). *Oto-rino-laringologie* 1983; 28:169
- MÜHLFAY V - *Abordarea transnazală a căilor lacrimale*. Teză de doctorat Iași 1966
- MÜHLFAY V - *Tratamentul sinuzitelor maxilare purulente - prin depozit medicamentos*. *Fül-orr-gégegyógyászat* 1957; 23:13-16, *Oto-rino-laringologie* 1957; 12:156-161, *Monatsschrift Ohrenheilk* Viena 1958; 91:17-21
- MÜHLFAY V, DARVAS St - *Contribuții la radiodiagnosticul sinusului maxilar*. *Wiener klinische Wochenschrift* 1960; 72:229-233
- MÜHLFAY V, SĂBĂDEANU V, HENTER C - *Sondaajul complet al căilor lacrimale*. *Oftalmologia* 1963; 24:373, *Monatsschrift Ohrenheilk* Viena 1963; 97:505-510
- MÜHLFAY V - *Recalibrarea medicamentoasă a foselor nazale în ozenă*. *Oto-rino-laringologie* 1970; 15:45-50, *H.N.O. Berlin* 1970; 19:274-275, *EENT Digest* USA 1971:9-17
- MÜHLFAY V - *Pneumosinus dilatant sfenoidal*. *Oto-rino-laringologie* 1972; 17:327-334
- MÜHLFAY V, POP D, POPA DOINA - *Anomalii de pneumatizare ale sinusurilor paranazale*. *Oto-rino-laringologie* 1975; 20:241-250
- MÜHLFAY V - *Avantajele și dezavantajele endoscopiei sinuzale*. *Oto-rino-laringologie* 1978; 23:55-68
- Contribuții la tratamentul medicamentos al ozeinei*. *Oto-rino-laringologie* 1979; 24:185-190
- MÜHLFAY V - *Contribuții la etiopatogenia otitelor medii și a vegetațiilor adenoidale*. *Oto-rino-laringologie* 1980; 25:99-106
- MÜHLFAY V, DRAȘOVEANU C, MÜHLFAY GH et al - *Hipertrofia amigdalei faringene și sindromul de respirație bucală*. *Oto-rino-laringologie* 1986; 31:249-260
- MÜHLFAY V - *Sinuzitele paranazale și respirația bucală*. Comunicată la Congresul European O.R.L. Paris 27, IX, 1988
- MÜHLFAY V, DRAȘOVEANU C, MÜHLFAY GH - *Avantajul de ventilație a urechii medii*. *Oto-rino-laringologie* 1989; 34:161-170
- MÜHLFAY V, DRAȘOVEANU C, MÜHLFAY GH et al - *Contribuții la etiopatogenia și tratamentul pneumosinusului dilatant*. *Oto-rino-laringologie* 1991; 36:12-26
- MÜHLFAY V, MÜHLFAY GH - *Tratamentul chirurgical al rinitelor vasomotorii și alergice*. *Fül-orr-gégegyógyászat* 1994; 40:189-192
- MÜHLFAY V - *Profilaxia și tratamentul ORL*. Ed Medicală București 1993
- SARAFOLEANU D et al - *Actualități clinice-terapeutice în polipoză nazală*. *Oto-rino-laringologie* 1984; 29:259-262
- STAMMBERGER H, POSAWETZ W - *Functional endoscopic sinus surgery. Concepts, indications and results of the Messerklinger technique*. *Eur Arch Otolaryngol* 1990; 247:63-76
- TOMESCU E, POP T, MOCUȚA IRINA et al - *Experiența Clinicii ORL Cluj-Napoca privind otomastoiditele cronice și complicațiile lor*. *Oto-rino-laringologie* 1976; 21:290-296
- WAGEMANN NK - *Morphologie von Nase und Nebenhöhlen in Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*. Ed Berendes Link Zöllner, Georg Thieme Verl Stuttgart 1964; 1-19
- WIEGAND ME - *Operations in Endoscopic Surgery of the Paranasal Sinuses and Anterior Skull Base*. Thieme Medical Publishers New York 1990; 75:128-162

## Endarterectomia carotidiană

Ion Pascu

Endarterectomia carotidiană este benefică la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii / regresive emisferice sau retiniene și stenoze severe (70 - 99%) ale arterei carotide interne ipsilaterale. Endarterectomia carotidiană reduce de asemenea incidența evenimentelor neurologice ischemice ipsilaterale la pacienții de sex masculin cu stenoze asimptomatice de arteră carotidă internă.

**Cuvinte cheie:** atacuri ischemice tranzitorii, atacuri ischemice regresive, stenoze carotidiene simptomatice, stenoze carotidiene asimptomatice

*Carotid endarterectomy is beneficial to patients with hemispheric or retinal transient/regressive ischemic attacks and ipsilateral severe stenosis (70-99%) of the internal carotid artery. Carotid endarterectomy reduces also the incidence of ipsilateral ischemic neurologic events in male patients with asymptomatic carotid stenosis.*

**Key words:** transient ischemic attacks, regressive ischemic attacks, symptomatic carotid stenosis, asymptomatic carotid stenosis

**P**rima endarterectomie carotidiană (EC) pentru stenoză de arteră carotidă internă (ACI) a fost efectuată de Eascott et al în 1954 <sup>cit. de 15</sup>. După 40 de ani, problema indicațiilor și contraindicațiilor EC continuă să suscite discuții, cu toate că un număr important de probleme au fost deja rezolvate.

Numărul de EC înregistrat în USA a crescut rapid, de la 18000 în 1970 la 107000 în 1985, apoi s-a înregistrat o scădere până la 65000 în 1992 și o redresare ulterioară până la 91000 în 1993, după care a rămas cvasiconstant în jurul acestei cifre. Un procentaj de 40% din EC a fost efectuat la bolnavii cu stenoze asimptomatice, restul de 60% la cei cu stenoze simptomatice de ACI. De subliniat faptul că în Marea Britanie se execută de peste 7 ori mai puține EC decât în USA, aspect constant în întreaga Europă de Vest. <sup>9,13,15,24</sup>

Annual se produc 200 noi atacuri cerebrovasculare ischemice (ACVI) la 100000 locuitori în ciuda controlului hipertensiunii arteriale (HTA) și diabetului zaharat (DZ), opririi fumatului, stabilirii unui regim alimentar adecvat și tratamentului antiplachetar. Aproximativ 20-30% din ACVI sunt corelate cu patologia carotidiană. Numai 10-20% din ACVI sunt precedate de atacuri ischemice tranzitorii (AIT), atacuri ischemice regresive (AIR) sau amaurosis fugax. Rata ACVI induse de stenoze severe de ACI (>70%) au un risc pentru ACVI de 12-13% în primul an și de 30-35% în primii 5 ani. <sup>4,9,11,13,15,18,24</sup>

Pacienții cu plăci aterosclerotice de tip „echoluculent” sau „eterogenic” sunt predispuși la ACVI de 3-4 ori mai frecvent decât cei cu plăci aterosclerotice de tip „echogenic”. În opinia unor autori, ulcerările plăcilor ateromatoase sunt de 3 tipuri: „A” (ulcerații < 100 mm<sup>2</sup>), „B” (ulcerații între 10-40 mm<sup>2</sup>) și „C” (ulcerații > 40 mm<sup>2</sup>). Pacienții cu ulcerări de tip „C” au cel mai mare risc pentru ACVI. Bolnavii cu stenoze severe de ACI, în absența semnelor angiografice de ulcerare a plăcii aterosclerotice, au o rată de ACVI la 2 ani de 17%, în timp ce bolnavii cu semne de ulcerare au o rată de 30%, la aceeași limită de timp. Accentuarea cu 10% a stenozei carotidiene severe determină creșterea semnificativă a riscului pentru ACVI. <sup>4,8,9,13,15,18,24</sup>

Unele laboratoare consideră ca suficientă determinarea numai prin EchoDoppler a gradului de stenoză a ACI cu toate că rezultatele fals pozitive sunt cuprinse între 1-14%. Angiografia este însă considerată ca necesară în evaluarea corectă a gradului de stenoză a ACI, cu atât mai mult cu cât în momentul actual se utilizează rezonanța magnetică în locul substanței de contrast. Se admite că o stenoză a ACI cu o reducere a diametrului de 75% corespunde unei diminuări a ariei de secțiune de 90%. Mortalitatea și morbiditatea perioperatorie (în primele 30 zile de la EC) este în medie de 2,23%, cifră obținută printr-o metaanaliză a mai multor studii. Există o mare variabilitate a riscurilor EC în raport cu diferitele metodologii folosite în evaluarea acestora. Mortalitatea și riscurile pentru noi atacuri cerebrale sau decese determinate de EC

sunt semnificativ mai mici pentru stenozele carotidiene asimptomatice decât pentru cele simptomatice. Rezultate bune statistic semnificative prin EC au fost obținute la bolnavii cu stenoze > 70% dar nu și la cei cu stenoze < 30%. Pacienții cu EC continuă să aibă ACVI ipsilaterale cu o rată de 1-2% pe an la cei ce au avut AIT și de 2-3% pe an la cei care au avut AIR. Tratatamentul antiplachetar cu aspirină după EC determină o reducere cu 2% la ACVI nefatale.<sup>2,3,4,9,13,15,18,19,20,24</sup>

### STENOZELE ASIMPTOMATICE DE ACI

În momentul actual sunt finalizate patru studii prospective.

1. Studiul CASANOVA a demonstrat că EC nu a fost mai eficientă decât tratamentul cu aspirină la bolnavii asimptomatici cu stenoze de ACI sub 90%.<sup>5</sup>

2. Studiul MACE a fost întrerupt considerându-se că tratamentul cu aspirină este mai bun îndată ce la pacienții cu EC au apărut, perioperator și postoperator, complicații ischemice miocardice și cerebrale severe.<sup>14</sup>

3. Din studiul VAC s-au desprins următoarele: a) EC a redus incidența fenomenelor ischemice ipsilaterale la bărbații cu stenoze de peste 50% ale ACI; b) prognosticul bolnavilor cu stenoze asimptomatice de ACI cuprinse între 76-99% nu a fost mai nefavorabil decât al celor cu stenoze asimptomatice de ACI cuprinse între 50-75%; c) nu s-a constatat o eficiență statistic semnificativă asupra incidenței deceselor și a ACVI la bolnavii cu stenoze carotidiene asimptomatice.<sup>23</sup>

4. Studiul ACAS a concluzionat faptul că la pacienții asimptomatici cu stenoze de ACI mai mari de 60% cărora li s-au efectuat EC au avut o reducere evidentă a ACVI ipsilaterale cu condiția ca morbiditatea și mortalitatea perioperatorie să fi fost sub 3%.<sup>1</sup>

5. De subliniat faptul că studiul ACST este în derulare.<sup>12</sup>

### STENOZELE SIMPTOMATICE DE ACI

Actualmente pot fi luate în considerare rezultatele finale a trei studii prospective.

1. Studiul NASCET a identificat și urmărit 15 factori de risc pentru ACVI. În acest studiu au fost incluși numai bolnavi cu AIT sau AIR și stenoze de ACI egale sau peste 70% (stenoze „severe”). Gradul de stenoză s-a calculat după formula:  $(D-N)/D \times 100$ , în care D este diametrul ACI la distanță de stenoză, iar N este diametrul ACI la nivelul stenozei. Raportul dintre „bolnavi cu tratament medicamentos (grupul I)”/ „bolnavi cu EC + tratament medicamentos (grupul II)”  $\approx 1/1$ . Au fost incluși în studiu numai pacienții ale căror evenimente ischemice retiniene sau

cerebrale au avut loc cu mai puțin de 120 zile în urmă. Riscul cumulativ al unui eveniment ischemic ipsilateral de stenoză, după 2 ani, a fost de 26% la bolnavii din grupul I și de 9% la cei din grupul II ( $p < 0,001$ ). Riscul pentru ACVI fatal sau major ipsilateral de stenoză a fost de 13,1% în grupul I și de 2,5% în grupul II ( $p < 0,001$ ). La 2 ani, bolnavii cu 5 factori de risc au avut un risc de 17% pentru ACVI, în timp ce riscul a crescut până la 31% la bolnavii cu mai mult de 5 factori de risc. Pacienții cu evenimentele ischemice retiniene au avut un prognostic mult mai favorabil decât cei cu evenimente ischemice emisferice. Imaginile computer-tomografice la o treime din pacienții cu AIT erau specifice infarctelor ischemice ipsilateral stenozei de ACI. Ulcerația plăcii stenozante a reprezentat un risc crescut pentru ACVI și acesta a crescut progresiv cu accentuarea gradului de stenoză. Pacienții fără ulceratii cu stenoze de 80-100% au avut un prognostic mai bun decât cei cu ulceratii la orice grad de stenoză egal sau mai mare de 70%. Trombii localizații în lumenul ACI au reprezentat un factor de prognostic nefavorabil dacă nu au fost înlăturați în timpul EC întrucât au determinat ACVI embolice arterio-arteriale ulterioare. Vârsta singulară nu a limitat EC, iar femeile s-au comportat la fel ca bărbații atât în perioada perioperatorie, cât și în cea postoperatorie. Nu a existat nici o corelație între existența și severitatea stenozei de ACI pe de o parte și localizarea și extinderea leucoaraiozei, pe de altă parte.<sup>8,10,17,21,22</sup>

2. În studiul ECST gradul de stenoză al ACI a fost calculat după formula:  $(E-N) \times 100$ , în care E a fost diametrul ACI presupus normal la nivelul stenozei, iar N diametrul ACI la nivelul stenozei. Calculul propus de studiul ECST a determinat includerea unui număr mai mare de bolnavi în categoria stenzelor severe de ACI (>70%) față de studiul NASCET. O stenoză de 82% în studiul ECST a fost aproximativ echivalentă cu o stenoză de 70% în studiul NASCET. Raportul „bolnavi cu tratament medicamentos” / „bolnavi cu EC + tratament medicamentos”  $\approx 1/2$ . Au fost incluși în studiu numai pacienți ale căror evenimente ischemice sau cerebrale au avut loc cu mai puțin de 180 zile în urmă. Beneficiul EC din studiul ECST a fost mai mic decât în studiul NASCET. De asemenea, au fost mai puține evenimente ACVI sau decese postoperatorii decât în studiul NASCET. Analiza comparativă a studiilor ECST și NASCET, aducându-se la un numitor comun protocoalele, a demonstrat că rezultatele au fost virtual identice.<sup>4,6,7,13,15</sup>

3. În studiul VAC s-a folosit protocolul de studiu din NASCET și s-a constatat beneficiul EC la bolnavii cu stenoze de ACI egale sau peste 70%.<sup>23</sup>

## DEFINIREA UNOR TERMENI<sup>16</sup>

### 1. Definirea termenilor indicațiilor EC:

- a) dovedită: indicație absolută cu beneficii sigure;
- b) acceptabilă (nedovedită): beneficiile depășesc riscurile;
- c) nesigură: date incerte cu privire la raportul beneficii/riscuri;
- d) necorespunzătoare: riscurile depășesc beneficiile.

### 2. Definirea limitelor riscurilor operatorii:

- a) pentru bolnavi asimptomatici: <3%; 3-5%; 5-10%;
- b) pentru bolnavi simptomatici: <6%; 6-10%.

### 3. Definirea categoriilor de ACVI:

- a) ACVI ușor: simptome reziduale minime, fără deteriorări funcționale importante;
- b) ACVI moderat: simptome reziduale moderate, cu deteriorări funcționale importante și cu existență independentă;
- c) ACVI sever: simptome reziduale grave, cu deteriorări funcționale majore și cu existență dependentă.

## INDICAȚII ȘI RISCURI<sup>16</sup>

### I. Pacienți cu stenoze asimptomatice de ACI

#### A. Pacienți cu risc operator <3%

- a) Dovedită: nu;
- b) Acceptabilă: stenoza - 75%, cu sau fără ulceratii, indiferent de starea ACI contralaterale;
- c) Nesigură: - stenoza < 50% cu placă ateromatoasă ulcerată (PAU) de tip „B” sau „C”, indiferent de starea ACI contralaterale; - stenoza bilaterală > 70% cu endarterectomie carotidiană/ bypass coronarian (EC/BC);
- d) Necorespunzătoare: nu.

#### B. Pacienți cu risc operator 3-5%

- a) Dovedită: nu;
- b) Acceptabilă: stenoza - 75% cu sau fără PAU însă cu stenoza ACI contralaterale - 75%;
- c) Nesigură: - stenoza - 75%, cu sau fără PAU, indiferent de starea ACI contralaterale; - stenoza bilaterală - 70% cu EC/BC; - stenoza unilaterală - 70%, cu EC/BC;
- d) Necorespunzătoare: Nu.

#### C. Pacienți cu risc operator 5-10%

- a) Dovedită: nu;
- b) Acceptabilă: nu;
- c) Nesigură: - stenoza bilaterală > 70%, cu EC/BC; - stenoza unilaterală > 70%, cu EC/BC;
- d) Necorespunzătoare: - stenoza unilaterală - 75% cu sau fără PAU, indiferent de starea ACI contralaterale; - stenoza - 50%, cu sau fără PAU, indiferent de starea ACI contralaterale.

### II. Pacienți cu stenoze simptomatice de ACI

#### A. Pacienți cu risc operator < 6%

- a) Dovedită: - AIT singulare sau multiple în ultimele 6 luni cu frecvență în creștere, în prezența unei stenoze - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără tratament antiplachetar (TAP); - ACVI ușor în ultimele 6 luni, în prezența unei stenoze - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP;
- b) Acceptabilă: - AIT (singulare, multiple, sau recurente) în ultimele 6 luni, în prezența unei stenoze - 50%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIT cu frecvență în creștere în ultimele 6 luni, în prezența unei stenoze - 50%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIP în prezența unei stenoze - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - ACVI ușor în prezența unei stenoze - 50%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - ACVI moderat, cu stenoza - 50%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIT multiple, cu stenoza uni - sau bilaterală - 70%, cu EC/BC;

- c) Nesigură: - AIT (singulare, multiple sau recurente), cu stenoza < 50%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIT, cu frecvență în creștere, cu stenoza < 50%, cu sau fără PAU; - AIT multiple, cu stenoza < 70%, care necesită BC; - ACVI ușor, cu stenoza < 50%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - ACVI moderat, cu stenoza < 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIP, cu stenoza < 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - Simptome ischemice globale, cu o stenoza ipsilaterală > 75%, însă cu stenoza contralaterală < 75%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - Disecție acută de ACI cu persistența simptomelor sub tratament anticoagulant; - Ocluzie acută de AIC, diagnosticată în primele 6 ore, cu AIT; - Ocluzie acută de AIC, diagnosticată în primele 6 ore, cu ACVI ușor;

- d) Necorespunzătoare: - ACVI, moderat, cu stenoza < 50%, fără TAP; - AIP, cu stenoza < 50%, fără TAP; - Disecție acută de ACI, sub tratament anticoagulant.

#### B. Pacienți cu risc operator 6-10%

- a) Dovedită: nu;
- b) Acceptabilă: - AIT singulare sau multiple în primele 6 luni, cu stenoza - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIT recurente, cu TAP, cu stenoza - 50%, cu PAU sau stenoza - 70%, cu sau fără TAP; - AIT, cu frecvență crescută, cu stenoza - 50%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - ACVI ușor, cu stenoza - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - ACVI moderat, cu stenoza - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIP, cu stenoza - 70%, cu PAU;
- c) Nesigură: - AIT singular, cu stenoza - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIT multiple, în ultimele 6 luni, cu stenoza - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIT recurente, cu

stenoză - 70%, cu sau fără PAU, cu TAP; - AIT, cu frecvență în creștere, cu stenoză - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - *Ocluzie acută a ACI* cu AIT; - *Disecție acută de ACI*, cu simptome persistente sub tratament anticoagulant; - TIA, cu stenoză - 70% cu sau fără PAU, cu sau fără TAP, cu BC; - ACVI ușor, cu stenoză - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - ACVI moderat, cu stenoză - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - AIP, cu stenoză - 70%, cu sau fără PAU, cu sau fără TAP; - *Simptome ischemice globale*, cu stenoză ipsilaterală - 75%, indiferent de starea ACI contralaterale;

d) Necorespunzătoare: - AIT singular, cu stenoză - 50%, cu sau fără PAU, fără TAP; - AIT multiple, în ultimele 6 luni, cu stenoză - 50%, fără TAP; - ACVI ușor, cu stenoză - 50%, fără TAP; - ACVI moderat, cu stenoză - 50%, cu sau fără PAU, fără TAP; - AIP, cu stenoză - 50% cu sau fără PAU, fără TAP; - *Simptome ischemice globale*, cu stenoză - 50%, cu sau fără PAU; - *Disecție acută a ACI*, fără simptome, cu tratament anticoagulant.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) - Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama* 1995; 273:1421
- 2 BARNETT HJM et al - Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 1991; 325:446
- 3 BARNETT HJM, HAINES SJ - Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *New Engl J Med* 1993; 328:276
- 4 BARNETT HJM et al - Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995; 332:238
- 5 CASANOVA (Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing: Operation Versus Aspirin) - Carotid Surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22:1229
- 6 ECST (European Carotid Surgery Trialists) COLLABORATIVE GROUP - MRC european carotid trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) stenosis. *Lancet* 1991; 337:1235
- 7 ECST (European Carotid Surgery Trialists) COLLABORATIVE GROUP - Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995; 345:209
- 8 ELIASZEW M et al - Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 1994; 25:304
- 9 FREY JL - Asymptomatic carotid stenosis: surgery's the answer, but that's not the question. *Ann Neurol* 1996; 39:405
- 10 GASECKI AP et al - Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. *J Neurosurg* 1995; 83:778
- 11 GOLDSTEIN LB et al - US national survey of physician practices for the secondary and tertiary prevention of ischemic stroke. Carotid endarterectomy. *Stroke* 1996; 27:801
- 12 HALLIDAY AW et al - The asymptomatic carotid surgery trial (ACST): rationale and design. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8:703
- 13 IRVINE CD et al - Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Brit Med J* 1995; 311:1113
- 14 MACE (Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy) STUDY GROUP - Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clinic Proceedings* 1992; 67:513
- 15 MELDRUM HE et al - Carotid endarterectomy: emerging indications. *Baillière's Clin Neurol* 1995; 4:339
- 16 MOORE WS et al - Guidelines for carotid endarterectomy. *Stroke* 1995; 26:188
- 17 NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) COLLABORATORS - Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 1991; 325:445
- 18 NORRIS JW et al - Vascular risk of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22:1485
- 19 ROTHWELL PM et al - A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1996; 27:260
- 20 ROTHWELL PM et al - A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke* 1996; 27:266
- 21 STREIFLER JY et al - Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. *Arch Neurol* 1995; 52:21
- 22 STREIFLER JY et al - The risk of stroke in patients with first ever retinal versus hemispheric transient ischemic attacks and high grade carotid stenosis. *Arch Neurol* 1995; 52:246
- 23 VAC (Veterans Affairs Cooperative) STUDY GROUP - Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *New Engl J Med* 1993; 328:221
- 24 WARLOW C - Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Lancet* 1995; 345:1254

### Factorii de risc în formarea calculilor de colesterol

Török Imola<sup>1</sup>, Ana Bratu<sup>1</sup>, Simona Bătagă<sup>1</sup>, Ligia Bancu<sup>2</sup>,  
Gabriel Nistor<sup>1</sup>, Zsigmond Klára<sup>1</sup>

Studiile epidemiologice pot furniza informații importante asupra factorilor de risc și factorilor asociați în formarea calculilor biliari. În boala litiazică de colesterol cunoaștem factorii de risc modificabili și nemodificabili. Factorii de risc nemodificabili sunt vârsta, sexul și factorii genetici. Factorii de risc modificabili sunt obezitatea, sarcina, hipertrigliceridemia. Scăderea ponderală și consumul de medicamente anticoncepționale sunt de asemenea factori de risc în formarea calculilor de colesterol. Factorii asociați bolii litiazice sunt: diabetul zaharat, vagotomia și piloroplastia, bypass-ul ileal, bolile inflamatorii intestinale, acromegalia, fibroza chistică, boala Parkinson, colecistita cronică, SIDA, transplantul renal.

**Cuvinte cheie:** factor de risc, calculi de colesterol.

*Studies on epidemiology can provide important information regarding risk factors and associated factors of gallstone formation. In cholesterol gallstone disease we know modifiable and unmodifiable risk factors. Unmodifiable risk factors are: age, sex and genetic factors. Modifiable risk factors are obesity, parity and hypertriglyceridemia. Weight loss and contraceptive drugs are also risk factors in cholesterol gallstone formation. Associated factors to gallstone disease are: diabetes mellitus, vagotomy and pyloroplasty, ileal bypass, inflammatory bowel disease, acromegaly, chistic fibrosis, Parkinson's disease, chronic cholecystitis, AIDS, renal transplant.*

**Key words:** risk factor, cholesterol gallstone.

**D**acă analizăm factorii de risc ai litiazei biliare găsim pe de o parte modificări fiziopatologice demonstrate prin studii experimentale, iar pe de altă parte asocieri mai frecvente cu diferite entități clinice evidențiate prin studii epidemiologice.

Aceste studii epidemiologice indică în cazul calculilor de colesterol existența unui grup de risc nemodificabil și a altui grup considerat modificabil.

**Factorii de risc nemodificabili în formarea calculilor de colesterol**

Între factorii de risc nemodificabili enumerăm:

- vârsta
- sexul
- factorii genetici

#### Vârsta

Din numeroase studii epidemiologice reiese că vârsta este un factor important în boala litiazică. Astfel, calculii biliari sunt aproape nedetectabili înainte de 20 de ani. Prevalența și incidența lor crește odată cu înaintarea în vârstă, cu o creștere marcată după 40 de ani.<sup>1,2</sup>

Acest lucru s-ar putea explica prin faptul că la adultul de vârstă medie și la cei vârstnici secreția și compoziția colesterolului biliar și a acizilor biliari sunt modificate. Pe baza puținelor informații existente se afirmă de asemenea că și dinamica vezicii biliare și mai ales golirea ei este influențată de vârstă.<sup>3</sup>

#### Sexul

Statisticile alcătuite pe baza studiilor epidemiologice și a autopsiilor au arătat că litiaza biliară are o incidență mai mare la femei față de bărbați. În ultimii 20 de ani însă raportul bărbați/femei pare să crească.<sup>1</sup>

#### Factorii genetici

Modificările genetice reprezintă probabil cel mai important factor în formarea calculilor de colesterol. Studiile experimentale în curs vor dovedi probabil în scurt timp importanța maximă a acestui factor în litogeneză.<sup>1</sup>

Pentru moment, studiile epidemiologice efectuate de Leoci și colaboratorii au concluzionat că există factori de risc familiari în litiaza biliară cu importanță chiar și atunci când aceștia se evidențiază numai la rude de sex feminin.<sup>4</sup>

De asemenea, calculii biliari sunt mai frecvenți la amerindieni și la mexicani și mai puțin frecvenți la negri.<sup>5</sup>

Alte studii sugerează că etnicitatea în sine nu poate explica prevalența înaltă a calculilor biliari. Formarea lor pare să fie mai mult rezultatul unei interacțiuni complexe între genotip și mediul înconjurător care duce până la urmă la formarea calculilor biliari.<sup>6</sup>

În cazul pacienților obezi, calculii biliari se dezvoltă mult mai des la rasa albă și la femei.<sup>6</sup>

La șoarecele de laborator susceptibil de a dezvolta calculi biliari un defect genetic a fost localizat pe o singură genă reglatoare (Lith 1) localizată pe cromozomul 2.<sup>7</sup>

**Factorii de risc modificabili în formarea calculilor de colesterol**

Ca factori de risc modificabili se consideră:

- obezitatea
- sarcina
- hipertrigliceridemia.<sup>1</sup>

La fiecare din acești factori s-a încercat elaborarea unor explicații fiziopatologice. În majoritatea cazurilor însă s-au găsit numai unul sau doi factori de risc fiziopatologici, insuficienți pentru o explicație satisfăcătoare a formării calculilor.

#### *Obezitatea*

Riscul de a dezvolta calculi biliari este mai mare la femei obeze. Apariția obezității în tinerețe, prezența calculilor la ascendenți, precum și hipertrigliceridemia reprezintă factori de risc prezenți frecvent la femeile obeze cu litiază biliară.<sup>8</sup>

S-a demonstrat că în obezitate există o biosinteză excesivă de colesterol; calea de excreție este prin arborile biliari.

În schimb, la femeile cu greutate normală calculii biliari tind să se asocieze tranzitului intestinal lent care poate constitui o explicație.<sup>9</sup>

#### *Sarcina*

La femei, sarcina și hormonii sexuali pot fi incluse între factorii care alterează secreția biliară și/sau motilitatea vezicii biliare.<sup>1</sup>

În sarcină estrogenii cresc conținutul în colesterol al bilei. Golirea vezicii biliare se modifică și datorită hipotoniei, ceea ce întârzie evacuarea ei, posibil ca urmare a efectului progesteronic pe de o parte și a schimbărilor survenite în poziția organelor intraabdominale pe de altă parte.<sup>10</sup>

Sludge-ul biliar poate fi frecvent evidențiat în timpul sarcinii și de cele mai multe ori dispare spontan după naștere.<sup>11</sup>

#### *Hipertrigliceridemia*

Câțiva autori au găsit corelații pozitive între hipertrigliceridemie și litiază biliară,<sup>1</sup> însă alții nu au găsit nici o legătură între aceste două entități.<sup>12</sup>

**Alți factori considerați ca risc în formarea calculilor de colesterol**

#### *Scăderea ponderală*

Scăderea ponderală determină schimbări în mecanismele de contractilitate ale vezicii biliare.

De asemenea, scăderea ponderală se însoțește de o mobilizare excesivă a colesterolului din țesuturi, cu toate urmările patofiziologice expuse mai sus.<sup>13</sup>

În studii epidemiologice recente s-a constatat că schimbările obiceiurilor alimentare pot influența compoziția calculilor biliari.

Astfel, creșterea ingestiei grăsimilor totale, a grăsimilor saturate și a colesterolului aduce după sine scăderea proporției calculilor pigmentari și a conținutului în carbonat de calciu. În schimb, conținutul în colesterol crește ca și mărimea acestor calculi.<sup>14</sup>

Alte studii epidemiologice nu au găsit legături între obiceiurile alimentare și calculii biliari<sup>1</sup> sau între hipercolesterolemie și calculii biliari.<sup>12</sup>

#### *Contraceptivele orale*

În vederea aprecierii rolului contraceptivelor orale în disfuncția vezicii biliare s-au făcut numeroase studii. Cercetările efectuate au demonstrat că acetatul de medroxiprogesteron determină colelitiază simptomatică, iar calculii biliari au în structura lor o cantitate mare de colesterol sugerând faptul că s-au format într-o bilă suprasaturată cu colesterol.<sup>15,16</sup>

**Asocieri între litiaza biliară și diferite alte afecțiuni**

În continuare vom enumera asocierile mai frecvente între diferite entități clinice și calculii biliari de colesterol, asocieri care au rezultat în urma studiilor epidemiologice. În fiecare caz subliniem modificările fiziopatologice considerate ca fiind responsabile de formarea calculilor.

#### *Diabetul zaharat*

În diabetul zaharat factori etiologici încă neelucidați produc atonia veziculei biliare și golirea sa insuficientă, condiții care favorizează staza și prin urmare formarea calculilor biliari.<sup>17</sup>

Într-un studiu efectuat pe chileni găsim incluși între factorii de risc majori ca sexul, indicele masei corporale, vârsta, și valoarea mare a glicemiei care este considerată drept un factor favorizant important în dezvoltarea calculilor de colesterol.<sup>18</sup>

Alți cercetători exclud diabetul zaharat dintre factorii de risc<sup>1,12</sup> motivând că nu au găsit dovezi suficiente care să ateste faptul că la diabetici litiaza biliară ar fi mai frecventă.<sup>17</sup>

#### *Vagotomia și piloroplastia*

Vagotomia cu piloroplastie influențează ritmul dar nu și capacitatea de contracție a vezicii biliare stimulată experimental cu grăsimi. Este influențată de asemenea sensibilitatea vezicii biliare la colecistokinina endogenă și exogenă favorizând astfel formarea calculilor de colesterol<sup>19</sup>

#### *Bypass-ul ileal*

Se pare că bypass-ul ileal s-ar constitui de asemenea între afecțiunile cu risc crescut de

formare a calculilor de colesterol deși indexul de saturație a colesterolului din bilă prezintă o diferență semnificativă în minus față de grupele de control.<sup>19</sup>

#### *Afecțiuni intestinale inflamatorii*

Apariția calculilor de colesterol în boala Crohn și colita ulceroasă pare să fie favorizată de volumul semnificativ mai mare al vezicii biliare, de slaba ei capacitate de contracție și de faptul că scade resorbția sărurilor biliare din ileonul terminal. Consecința acestei reduceri în resorbția sărurilor biliare este creșterea saturației de colesterol în bilă.<sup>2</sup>

#### *Acromegalia*

Ocreotidul administrat timp îndelungat în acromegalie poate induce litiază biliară la 40-70% din pacienții tratați în decurs de aproximativ doi ani. Explicația formării acestor calculi considerați a fi iatrogeni este aceea că ocreotidul afectează motilitatea vezicii biliare, induce schimbări litogenice în acizii biliari din bilă și în compoziția lipidelor biliare.

S-au examinat schimbările în compoziția fosfolipidelor în aceste cazuri și s-a demonstrat că aceste schimbări sunt similare celor găsite la pacienții cu calculi biliari.

S-a reflectat la faptul că creșterea procentuală a acidului deoxicolic indusă de ocreotid ar duce la creșterea proporției unor fosfolipide care la rândul lor pot crește sinteza și concentrația glicoproteinelor din mucină în partea cea mai mare a bilei contribuind astfel la suprasaturația în colesterol, instabilitatea veziculară și nucleerea microcristalelor de colesterol.<sup>20</sup>

#### *Fibroza chistică*

Calculii biliari de colesterol sunt prezenți în 4-30% a cazurilor de fibroză chistică. Cauzele formării lor se consideră a fi bila suprasaturată cu colesterol, timpul de nucleere accelerat și alterarea motilității biliare cauzând stază biliară.<sup>21</sup>

#### *Boala Parkinson*

S-a stabilit că staza biliară joacă un rol important în patogeniza calculilor biliari. Motilitatea vezicii biliare este în parte reglată de sistemul nervos prin căi colinergice și adrenergice. Dopamina este un precursor al noradrenalinei care induce relaxarea vezicii biliare.

Boala Parkinson este o boală cronică tratată de obicei cu droguri dopaminice. Corpurile lui Lewy și receptoarele de dopamină au fost descrise ca formațiuni prezente în peretele vezicii biliare.

Efectuând un studiu comparativ al prevalenței colelitiazei în boala Parkinson cu un grup martor, s-a arătat că în grupul celor cu boală Parkinson prevalența litiazei biliare a fost de 38,5% față de grupul de control unde s-a înregistrat o valoare de 30%, deși vârsta medie era mai scăzută în primul grup.

În concluzie, se poate spune că boala Parkinson și/sau utilizarea pe termen lung a drogurilor dopaminice crește prevalența colelitiazei prin inducerea unor anomalii anatomice și/sau funcționale ale peretelui vezicii biliare rezultând staza biliară și, ca urmare, calculi de colesterol.<sup>22</sup>

#### *Colecistita cronică*

Inflamația mucoasei veziculei biliare joacă de asemenea un rol important în patogeniza calculilor de colesterol. Inflamația mucoasei vezicii biliare este asociată cu hipersecreția de mucină, iar mucina a fost identificată drept un factor potențial de pronucleere.<sup>23</sup>

#### *HIV*

În imunodeficiența umană s-a raportat o creștere semnificativă a frecvenței calculilor de colesterol la pacienții cu SIDA la o vârstă mult mai tânără decât la cei din grupul de control. Frecvența calculilor a fost direct proporțională cu stadiul de evoluție al infecției HIV.<sup>24</sup>

#### *Transplantul renal*

În literatură sunt înregistrate două cazuri de calculi biliari simptomatici prezenți la bolnavi cu transplant renal efectuat în copilărie.<sup>7</sup>

### **BIBLIOGRAFIE**

1. SAMA C - Epidemiology and natural history of gallstones. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995; Program and Abstracts, L-2
2. TÖRÖK I, BRATU A - Risk factors of gallstone disease in a romanian population. Retrospective study of 862 causes. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995; Program and Abstracts, P-11
3. LIRUSSI F, NASSUATO G, PASSERA D, et al - Gallstone disease(GD) in a resident elderly population. Epidemiology, gallbladder emptying and gallstone composition. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995; Program and Abstracts, P-40
4. LEOCI C, CHILLOERO M, GUERRA V - Genetic epidemiology of cholelithiasis. A case-control study of a population. Gastroenterology Dietol, 1991; 37:35-39
5. DIEHL AK - Epidemiology and natural history of gallstone disease Gastroenterol Clin North Am, 1991; 20:1-19
6. MIQUEL JF, COVARRUBIAS C, PUGLIELLI L, et al - European-american admixture gradient is not associated with a gradient in the prevalence of gallstone disease in a high risk area. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995; Program and Abstracts, P-22
7. CAREY MC - Risk factors for cholesterol gallstones. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995; Program and Abstracts, L-1
8. ACHALOVSKI M, BLENDEA D, PASCU M, et al - Incidence of gallstone disease in obese women. A sonographic follow up. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes

- and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995; Program and Abstracts, P-9
- 9 HEATON KW, EMMETT PM, SYMES CL, BRADDON FE - *An explanation for gallstones in normal-weight woman: slow intestinal transit*. Lancet, 1993; 341:8-10
  - 10 MATSUKURA T - *Gallstone disease in pregnancy*. Nippon Rinsho, 1993; 51:1870-1874
  - 11 MARINGHINI A, GIOMBRA M, et al - *Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidences, risk factors and natural history*. Ann Intern Med, 1993; 119:116-120
  - 12 LEVY S, CAPRON D, DELCENSERIE R, et al - *Prevalence and risk factors for gallstone disease in France: a prospective ultrasound study-preliminary results*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-17
  - 13 DICKERMAN JL - *Gallstone formation associated with weight reduction*. JAM Osteopath Assoc, 1990; 90:456-458
  - 14 PEREZ AYUSO JM, VELA M, ROS E, et al - *10-Years changes in the chemical composition of gallstones and bile in a mediterranean population*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-20
  - 15 CHIJITA K - *The effects of ethinestradial, a glucose diet and streptozocin induced diabetes mellitus on gallstone formation and biliary lipid composition in the hamster*. JPN Surg 1990; 20:567-576
  - 16 THijs C, KUIPSCILD P - *Oral contraceptive and the risk of gallbladder disease: a metaanalysis*. Am J Public Health 1993; 83:1113-1120
  - 17 IKARD RW - *Gallstones, cholecystitis and diabetes*. Surg Gynecol Obstet 1990; 171:528-532
  - 18 COVARRUBIAS C, MIQUEL IFOO, PUGLIELLI, et al - *Risk factors for cholelithiasis in a highly prevalent area: cross-sectional study in Chileans*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995; Program and Abstracts, P-23
  - 19 KOVISITO P, MITTELNEN TA - *Gallbladder disease, bile composition and bile acid absorption after partial ileal bypass*. Hepatogastroenterology, 1990; 37 Supl 2:49-54
  - 20 PEREIRA SP, HUSSAINI SH, CASSEL TB, et al - *The role of phospholipids and mucin glycoprotein in the pathogenesis of ocreotide induced gallstones*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-5
  - 21 BULIGESCU L, COPAI I, DIȚOIU V, SPANACHE S - *Factorii de risc în lăzuza biliară*. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie Timișoara, România, 1991
  - 22 MODAINE P, CAPRON JP, MASMONDI K, et al - *Parkinson's disease: a new risk factor for gallstone disease?* 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-16
  - 23 RITTER C VON, EDER MI, JUNGST\* D, PAUMGARNER D - *Mucosal inflammation of the gallbladder increases lithogenicity of bile: role of reactive oxygen metabolites and lipid peroxidation*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-49
  - 24 WEBER CH, DANAGGIER H - *Increased frequency of gallstones in AIDS patients*. 2-nd International Conference on Gallstones: Causes and management. Tel Aviv, Israel, March 19-22, 1995. Program and Abstracts, P-21

## Considerații clinice asupra febrei de etiologie neprecizată în practica Clinicii de Boli Infecțioase Târgu Mureș

Bakos Paula, Rodica Pascu, Carmen Chiriac, Rodica Urcan, Domnica Țetcu,  
Kézdi Zaharia Iringó, Brândușa Țilea

Febra este un simptom obișnuit multor îmbolnăviri. Medicul practician se confruntă deseori cu febra de origine necunoscută (fever of unknown origin - FUO), entitate definită în 1961 de către Robert G. Petersdorf și Paul B. Beeson. În lucrare se prezintă date privind pacienții cu FUO internați în Clinica de Boli Infecțioase Târgu Mureș în perioada 01.01.1990 - 31.12.1994. Au fost întâlnite cele trei categorii majore: infecții, tumori și boli de colagen. Rata bolilor infecțioase a fost relativ înaltă (63,8%) în comparație cu neoplaziile (19,4%) și colagenozele (8,3%), explicabilă prin profilul instituției. În trei cazuri (8,3%) diagnosticul a rămas neelucidat. Sunt prezentate simptomele clinice și datele de laborator mai frecvent întâlnite.

Cuvinte cheie: febră, infecții, tumori, boli autoimune

*Fever is a common symptom of a lot of diseases. Practitioners are frequently faced with the fever of unknown origin (FUO), defined in 1961 by Robert G. Petersdorf and Paul B. Beeson. In this article we have assembled data from patients with fever of unknown origin, admitted to the Infectious Diseases Department at Târgu-Mureș between 01.01.1990 - 31.12.1994. We have found the three major categories: infections, tumours and collagen vascular diseases. The ratio of infectious diseases was relatively high (63.8%), as compared to neoplastic diseases (19.4%) and collagen vascular diseases (8.3%), due to the profile of the institution. In three cases (8.3%) the diagnosis remained unknown. The more frequent clinical symptoms and laboratory data are listed.*

*Key words: fever, infections, tumours, autoimmune diseases*

**F**ebra este o manifestare clinică comună dar nespecifică a bolilor infecțioase. În același timp, ea este deseori un simptom de acompaniament al bolilor de altă etiologie (boli tumorale, boli de colagen, etc.).

Înainte de era antibioticelor, descrierea amănunțită a febrei era de importanță fundamentală, aceasta având chiar înfățișare sugestivă în unele boli infecțioase. Schimbările survenite de-a lungul secolelor privind mediul înconjurător, condițiile igienico-sanitare, influența vârstei, a efectelor iatrogene, a factorului nutrițional, au denaturat istoria naturală a multor îmbolnăviri și totodată caracterul febrei. Azi, medicul practician este confruntat deseori cu dilema febrei prelungite, de cauză necunoscută. Astfel, aceasta a devenit o entitate clinică aparte, multidisciplinară, în elucidarea căreia este implicat și medicul infecționist.

Deși noțiunea de febră de etiologie neprecizată (fever of unknown origin - FUO) este utilizată încă din anul 1952, denumirea a fost conferită abia în anul 1961 de către Robert

G. Petersdorf și Paul B. Beeson, aceștia stabilind criteriile care o definesc:

1. febra durează mai mult de trei săptămâni  
2. ascensiunile febrile zilnice depășesc valoarea de 38,4°C

3. diagnosticul rămâne neelucidat după o săptămână de investigații în condiții de spitalizare.

Criteriile menționate sunt în general valabile și astăzi, cu unele rectificări.

Ad 1. De la introducerea denumirii, posibilitățile de diagnostic s-au dezvoltat foarte mult, ceea ce face posibilă elucidarea cauzei într-un timp mai scurt. Totodată, la vârstele extreme, temporizarea tratamentului, chiar ex iuvantibus, poate periclita viața bolnavului.<sup>1</sup>

Ad 3. În țările dezvoltate, investigațiile de bază, de primă linie, se efectuează în condiții ambulatorii.<sup>1</sup> Criteriul al doilea servește la excluderea febrei denumite febră benignă<sup>1</sup>, de ex. febră în timpul ovulației, după efort fizic susținut și exagerat, după o masă copioasă cu conținut mare de proteine, hipertermia habituală, etc.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul cuprinde un număr de 36 bolnavi internați în perioada 1 ianuarie 1990-31 decembrie 1994 în Clinica de Boli Infecțioase

Târgu-Mureș cu diagnosticul FUO. Din numărul relativ mic de bolnavi, doar 16 întrunesc criteriile clasice FUO. Protocolul de investigații s-a derulat în mai multe etape. Într-o primă etapă examinarea a constat din luarea unei anamneze minuțioase privind antecedentele personale patologice și heredo-colaterale, călătoriile efectuate în trecut, apropiat în zone geografice îndepărtate, eventualul contact cu animale, vectori, modul de viață, condițiile la locul de muncă, comportamentul sexual, examenul fizic atent, repetat zilnic, până la elucidarea diagnosticului, examinările de laborator de bază: VSH, hemo-leucogramă, probe funcționale hepatice, examinări privind funcția globală renală, examinări bacteriologice, serologice, testul la Naproxen, ex. radiologice. În eventualitatea excluderii cauzei infecțioase a febrei, protocolul de investigații s-a lărgit în direcția altor cauze posibile: boli de collagen, tumori, uzând și de posibilitățile de imagistică medicală. În două cazuri s-a impus laparatomia exploratorie.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Ca și în literatura de specialitate, am întâlnit cele trei mari categorii de boală în ordinea clasică: infecții, tumori, colagenoze, dar cu o repartitie diferită.<sup>1,2,4,5,6,8,9,11,13</sup>

În literatura de specialitate există mari variații privind ordinea și frecvența acestora în funcție de arealul geografic deservit, de preocupările unității sanitare respective. În studiul lui Iikuni și colab.<sup>8</sup> pe primul loc se află bolile de collagen, urmate de infecții și neoplasme. Larson și colab.<sup>10</sup> găsesc o prevalență a neoplasmelor, urmate de infecții și colagenoze.

În materialul nostru de bolnavi conduc detașat *infecțiile* (63,8%), cu precădere la bărbații tineri, în toate cazurile sub 65 de ani. Rata ridicată a infecțiilor se explică prin profilul de boli infecțioase al serviciului nostru, unde bolnavii sunt îndrumați după o selecție prealabilă. Se remarcă frecvența infecțiilor relativ banale (pneumonii, infecții urinare) survenite pe organisme de regulă tarate prin alcoolism, diabet sau alte cauze.

*Tuberculoza* continuă și astăzi să se înfățișeze sub aspectul FUO<sup>4,8,14,15</sup>, cu precădere la persoanele imunocompromise prin boală sau vârstă înaintată.<sup>8</sup> Toți cei 4 bolnavi observați de noi au recunoscut consumul cronic de băuturi alcoolice concentrate, prezentând semnele clinice evidente ale hepatopatiei cronice. Bolnavul Sz.A. de 38 de ani, cu peritonită tbc, diagnostic stabilit doar în urma laparatomiei exploratorii, ne-a indus în eroare prin simptomele clinice interpretate drept consecință

a decompensării cirozei hepatice alcoolice, suspectat totodată de carcinom hepatic primar survenit pe acest fond.

Am constatat prezența *neoplaziilor* în 19,4% din cazuri, corelate cu vârsta, în 71,4% la bărbați peste 65 de ani. Paleta era largă: cancer renal, tumoare de cap de pancreas, a colonului descendent, tumoare hepatică, limfom malign, leucemie cronică mieloidă. În studiul original al lui Petersdorf și Beeson efectuat pe 100 de cazuri<sup>12</sup>, 19% se datorau neoplaziilor. La Kazanijan<sup>9</sup> neoplaziile figurează cu 24%, Ponce-De-Leon-Rosales<sup>13</sup> din Mexic consemnează apariția neoplaziilor în 12,9% din cazuri cu prevalența limfomului Hodgkin în 55,5%. În experiența lui Larson<sup>10</sup> tumorile sunt mai frecvente decât infecțiile, tumorile limforeticulare fiind de 2 ori mai frecvente decât cele solide.

*Bolile de collagen* apar în cele mai multe studii pe locul trei ca și cauze de FUO.<sup>1,9,10,12,13</sup> Și noi suntem în consens cu această constatare, prin frecvența de 8,3%. În schimb, la Iikuni<sup>8</sup> ele sunt cauză prioritară de FUO, cu procentaj de 29,4%.

În literatură se mai citează multe alte cauze, cu incidență redusă: *hepatita granulomatoasă, sarcoidoza, tiroidita subacută, bolile inflamatorii intestinale de etiologie necunoscută, arterita temporală, febra medicamentosoasă*, etc.<sup>1,8,10,12,13</sup>, cauze neîntâlnite de noi.

În fine, într-un procentaj în jur de 10% cu variații nesemnificative între autori, cauza febrei rămâne neelucidată.<sup>1,9,10,12,13,15</sup> Acești bolnavi, de regulă se vindecă fie spontan, fie prin antibioterapia aplicată ex juvantibus, bazată pe criterii de probabilitate<sup>2</sup>, experiență pe care am avut-o și noi la 8,3% din pacienți.

Printre simptomele clinice foarte variate corespunzător paletei largi a afecțiunilor, cele mai frecvente au fost splenomegalia (63,6%) și hepatomegalia (45%), dominante în infecții. În general, curbei febrile nu i se atribuie nici o importanță în diagnosticul FUO, exceptând boala Still a adultului.<sup>8</sup> Noi consemnăm febra regulată în 58,3% din care 38,8% în infecții.

Examinările paraclinice sunt de un real folos. Le amintim doar cele mai semnificative: VSH-ul accelerat s-a semnalat în aproape toate cazurile de infecții, în 100% la pacienții cu neoplazii și 66,6% la pacienții cu colagenoză. *Leucocitoza*, considerată simptom de acompaniament al infecțiilor, în studiul nostru este prezentă doar în 22,2% dar cu predominința *polimorfonuclearelor* în 61,2%. În literatura de specialitate se recomandă utilizarea *testului la Naproxen*<sup>3</sup> pentru diferențierea febrei de origine infecțioasă față de ceauză tumorală. Se

administrează 3 doze de 375 mg de Naproxen, la interval de 12 ore. În 90% a cazurilor de febră tumorală, aceasta scade critic după administrarea primei doze de medicament iar afebrilitatea se menține pe parcursul tratamentului. După eliminarea drogului din organism, febra reapare la valorile anterioare. În cazul febrei de cauză infecțioasă curba termică rămâne nemodificată. Noi l-am utilizat sporadic, cu rezultate concordante. *Laparotomia exploratorie* s-a impus doar la 2 bolnavi (5,5%), la ambii substratul febrei fiind infecția (peritonită tbc., dizenterie amebiană).

Colaborarea interdisciplinară a fost utilă mai ales la bolnavii cu tumori maligne și colagenoze.

### CONCLUZII

FUO este o problemă medicală de actualitate, domeniu de graniță între mai multe discipline, cu implicarea infecționistului.

Criteriile clasice stabilite de *Petersdorf* și *Beeson* au suferit unele modificări în urma dezvoltării posibilităților de investigare.

În general se păstrează ordinea clasică a cauzelor: infecții, neoplazii, colagenoze, cu restrângerea cazurilor neelucidate.

Neta predominanță a infecțiilor (63,8%) în materialul nostru se explică prin profilul instituției, la care bolnavii sunt îndrumați după o prealabilă triere.

Tuberculoza continuă să fie cauză frecventă de FUO la organisme tarate, imunocompromise.

Neoplaziile sunt frecvente la bărbații peste 65 de ani (71,4%).

Colagenozele sunt mai rare (8,3%).

Investigarea FUO impune un protocol de examinare sistematică, bine gândit, ținut, pe etape, ce ține cont și de raportul cost-beneficiu.

Până la elucidarea diagnosticului, examinarea clinică zilnică este și astăzi de importanță fundamentală.

Aplicarea testului la Naproxen este utilă la diferențierea febrei de cauză infecțioasă față de cea de cauză tumorală.

Trebuie acordată prioritate examinărilor paraclinice neinvazive; laparotomia exploratorie să fie un ultim refugiu.

### BIBLIOGRAFIE

- 1 ALMÁSI I - *Lázás állapotok differenciál diagnózisa egy megyei kórház fertőző osztályán*. Orvosi Hetilap 133
- 2 BRUSCH LJ, Weinstein - *Fever of unknown origin*. Med Clin North Am 1988; 72
- 3 CHANG CJ - *Neoplastic fever. A proposer for Diagnosis*. Arch Intern Med 1989; 149
- 4 CHANTADA - *Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases*. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:260-263
- 5 CROWLEY M, GLECKMANN R - *Fever of unknown origin: a view from the community hospitals*. Am J Med Sci 1977; 274:
- 6 GREENALL JM - *Laparotomy in the investigation of patients with pyrexia of unknown origin*. Br J Surg 1983; 70:356-357
- 7 HANSEN Th - *Fever of unknown origin*. Ugeskr Laeger 1992; 154:407-411
- 8 IKUNI Y - *Current fever of unknown origin, 1982-1992*. Internal Medicine 1994; 33:21-25
- 9 KAZANJIAN HP - *Fever of unknown origin (FUO): a review of 86 patients treated in Community Hospitals*. Clin Infect Dis 1992; 968-973
- 10 LARSON B, ERIC MD - *Fever of undetermined origin: Diagnosis and Follow up of 105 cases, 1970-1980*. Medicine 1982; 61:269-290
- 11 MISAKI T - *Fever of unknown origin re-evaluation of Ga67 Scintigraphy in detecting causes of Fever*. Nippon Tgaku 1990; 50:655-660
- 12 PETERSDORF G, BEESON B - *Fever of unexplained origin: Report on 100 cases*. Medicine 1961; 1-30
- 13 PONCE DE LEON-ROSALES S - *The changing spectrum of FUO in Mexico*. Clin Infect Dis 1994; 353
- 14 SZÁLKA A - *Az ismeretlen eredetű lázról*. Orvostképzés 1991; 171-183
- 15 WAKEFIELD K - *Fever of unknown origin in the Elderly*. Division of Geriatrics: Care of the Aging Patients 73: 501-511

## Modalități terapeutice utile în limfoamele maligne nehodgkiniene refractare sau cu recăderi precoce

Galafteon Oltean, Smaranda Demian, Corneliu Duda

Aproximativ 20-30% dintre limfoamele maligne nehodgkiniene (LMNH) sunt rezistente la polichimioterapia citostatică utilizată sau recad după o perioadă scurtă de remisiune. Autorii prezintă rezultatele obținute, prin utilizarea unor scheme modificate de polichimioterapie, la un număr de 21 de bolnavi (dintr-un lot de 68 de cazuri de LMNH), pe o perioadă de 3 ani (1994-1996). Incidența cazurilor refractare la tratament (7,35%) și a celor cu recădere precoce de boală (23,52%) a fost de 30,88%. Cel mai adesea este vorba despre LMNH cu grad înalt sau mediu de malignitate aflate în stadii avansate de boală (III sau IV). Au fost utilizate pentru tratament combinații de tipul AHP (Cytarabin + Farmorubicin + Prednison) în 13 cazuri, de tipul CASC (Ciclofosamidă + Cytarabin + Solu-decortin + Cisplatin) în 8 cazuri (4-6 cure lunare); s-a obținut remisie completă (RC) (6 cazuri) sau remisie parțială (RP) (4 cazuri); în cazul utilizării schemei CASC la toți cei 8 bolnavi s-a obținut RC (6 cazuri) sau RP (2 cazuri). Fenomenele toxice (hematologice, gastrointestinale) apar frecvent după ambele scheme fiind însă bine tolerate. Se concluzionează asupra eficienței sporite comparativ cu polichimioterapia standard a curelor AHP și CASC (ambele conținând citozin arabinosidă) în cazul LMNH refractare la tratament sau cu recăderi precoce. Utilitatea acestor scheme „de salvare” poate fi apreciată și mai corect (cu valoare statistică) prin aplicarea lor la loturi mai mari de cazuri.

**Cuvinte cheie:** limfom, nehodgkinian, refractar, cytarabin

**Purpose:** Among non-Hodgkin's lymphoma (NHL), 20-30% are resistant to modern cytostatic chemotherapy or are early-relapsed after a short remission; in these cases the prognosis is very poor. The aim of the study is to evaluate the efficacy of new chemotherapy regimens. The authors present the results of modified chemotherapy regimens used in 21 patients with refractory or early-relapsed NHL, selected from 68 pre-treated cases. Thirteen patients were treated with Cytarabine + Farmorubicin + Prednison (AHP regimen) and eight patients with Cyclophosphamide + Cytarabine + Solu-decortin + Cisplatin (CASC regimen), 4-6 courses, each one at 28-30 days. The incidence of refractory (7.35%) and of early-relapsed (23.52%) cases was 30.88%. Most frequently, the NHL were of high- or intermediate-grade of malignancy and in advanced stages of disease. After AHP regimen, in 10 of 13 patients (76.92%), we registered complete (6 cases) and partial (4 cases) remissions; after CASC regimen, all the eight patients achieved complete (6 cases) or partial (2 cases) responses. Side effects which consisted of myelosuppression and nausea/vomiting were frequent, but easily tolerated. The results suggest that AHP and CASC regimens (both including cytosine-araboside) should be considered as "salvage" intensified combination chemotherapy for relapsed and refractory patients with NHL; these regimens' utility could be more correctly appreciated by their applications as randomized trials on larger groups of patients.

**Key words:** lymphoma; non-Hodgkin's; refractory; salvage therapy; cytarabine.

**M**ajoritatea combinațiilor de citostatice utilizate în prezent pentru tratamentul limfoamelor maligne nehodgkiniene (LMNH) își dovedesc eficiența în cea mai mare parte a cazurilor, reușindu-se obținerea unei remisiuni complete (RC) și unei supraviețuiri prelungite.<sup>1,2</sup> În 10-30% din LMNH (forme agresive, refractare la tratament) nu se poate obține o RC și ca atare evoluția acestor cazuri este nefavorabilă iar supraviețuirea medie doar de 6-10 luni. Pe de altă parte, există LMNH cu RC de scurtă durată și recădere precoce (îndeosebi în formele cu limfocite T) după utilizarea diverselor

regimuri de polichimioterapie (PCH), situație în care doar aproximativ 10% din cazuri supraviețuiesc 3 ani de zile.<sup>3,4,5</sup>

În ultimii ani, numeroase studii de biologie moleculară și celulară au stat la baza găsirii unor noi citostatice sau a unor regimuri de PCH cu o eficiență sporită și efecte toxice minime în LMNH refractare la tratament sau cu recăderi precoce, în speranța obținerii unei RC prelungite și a creșterii duratei de viață.<sup>6,7,8</sup>

Prezenta lucrare își propune prezentarea rezultatelor obținute prin utilizarea de către colectivul nostru a unor regimuri modificate de PCH în cazurile de LMNH refractare sau cu recăderi precoce.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a fost efectuat în perioada 1994-1996 în cadrul compartimentului de hematologie al Clinicii Medicale 1 Târgu-Mureș.

Dintr-un total de 68 de bolnavi cu LMNH au fost selectate 21 de cazuri care, fie au devenit refractare la tratamentul citostatic standard, fie au prezentat o recădere precoce de boală.

Metoda de studiu a urmărit parametrii clinici (starea generală, dimensiunile și extinderea adenopatiilor, coafectarea viscerală) și paraclinici de evolutivitate (VSH, valorile serice ale fibrinogenului, lacticodehidrogenazei și fosfatazei alcaline), răspunsul obținut la terapia citostatică utilizată și criteriile de rezistență la tratament sau de recădere a bolii.

A fost studiată eficiența unor noi combinații de PCH de tipul AHP (citosin-arabinosidă + farmorubicin + prednison) sau CASC (ciclofosamidă + citosin-arabinosidă + soludecortin + cisplatin) după posologia prezentată în tabelul I. Au fost efectuate 6-8 cure de PCH la intervale de 3-4 săptămâni urmărindu-se răspunsul terapeutic în comparație cu PCH standard și incidența fenomenelor toxice secundare.

Tabelul I. Regimuri de citostatice utilizate în tratamentul LMNH refractare

| Regimul și citostaticele utilizate | Doza                  | Modul de administrare | Zilele |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| <b>AHP:</b>                        |                       |                       |        |
| Ara-C                              | 160mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (p.c.)           | 1-5    |
| FRB                                | 30 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.                  | 1-3    |
| Prednison (Soludecortin)           | 60 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.                  | 1-5    |
| <b>CASC:</b>                       |                       |                       |        |
| CFA                                | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v.                  | 1-5    |
| Ara-C                              | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (p.c.)           | 4-5    |
| Soludecortin                       | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v.                  | 1-5    |
| Cisplatin                          | 15 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (p.c.)           | 1-3    |

(Ara-C = citosin-arabinosidă; FRB = farmorubicin; CFA = ciclofosamidă; p.c. = perfuzie continuă)

## REZULTATE

Tabelul II prezintă lotul de bolnavi luați în studiu dintr-un total de 68 de cazuri de LMNH. Astfel, 21 de cazuri (30,88% din LMNH) s-au dovedit a fi refractare la tratamentul citostatic standard sau au înregistrat recăderi precoce. După cum reiese din tabel, se observă că procentul cel mai mare de asemenea cazuri este dat de LMNH de înaltă malignitate (cu celule mari, imunoblastic sau limfoblastic).

Tabelul II. Lotul de bolnavi cu LMNH

| Tipul de LMNH                | Nr. cazuri | Refractare sau cu recăderi precoce<br>Nr. (%) |
|------------------------------|------------|-----------------------------------------------|
| Cu celule mici (izomorf LLC) | 12         | 2 (16,66)                                     |
| Cu celule mici și mari       | 31         | 9 (29,03)                                     |
| Cu celule mari               | 13         | 6 (46,15)                                     |
| Imunoblastic                 | 6          | 2 (40,00)                                     |
| Limfoblastic                 | 3          | 1 (33,33)                                     |
| Micosis fungoid/ Sezary      | 4          | 1 (25,00)                                     |
| <b>TOTAL</b>                 | <b>68</b>  | <b>21 (30,88)</b>                             |

(LLC = leucemie limfocitară cronică)

Analizând lotul celor 21 de cazuri studiate (Tabelul III) se constată că 5 cazuri (23,80%) au fost de la început refractare la tratament iar în 16 cazuri (76,19%) era vorba despre recăderi precoce după obținerea unei RC de scurtă durată. De remarcat că în lotul nostru cele 2 cazuri cu evoluție nefavorabilă de la început (refractare) au aparținut limfoamelor limfoblastice și unor limfoame cu celule T tip micosis fungoid. De asemenea, atunci când s-a produs recăderea precoce de boală, aceasta a avut loc în majoritatea cazurilor (13 din 16; 81,25%) într-un interval de până la 6 luni de la începerea PCH, cel mai adesea între 3-6 luni.

Tabelul III. LMNH refractare sau cu recăderi precoce de boală

| Tipul de LMNH<br>(Nr.)           | Refractare<br>(Nr.) | Recădere precoce sub |                    | <12 luni |
|----------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------|
|                                  |                     | 3 luni               | 3-6 luni           |          |
| Cu celule mici (izomorf LLC) (2) | -                   | -                    | 2                  | -        |
| Cu celule mici și mari (9)       | 1                   | 2                    | 3                  | 3        |
| Cu celule mari (6)               | 2                   | 2                    | 2                  | -        |
| Imunoblastic (2)                 | -                   | -                    | 2                  | -        |
| Limfoblastic (1)                 | 1                   | -                    | -                  | -        |
| Micosis fungoid/ Sezary (1)      | 1                   | -                    | -                  | -        |
| <b>TOTAL : 21</b>                | <b>5 (23,80%)</b>   |                      | <b>16 (76,19%)</b> |          |

Utilitatea regimului AHP în LMNH refractare sau cu recăderi precoce este prezentată în tabelul IV.

La acest regim modificat de PCH citostatică au fost supuși un număr de 13 bolnavi din lotul de 21 LMNH. Aceste cazuri fuseseră tratate anterior cu combinații de tipul CHOP, răspunsul terapeutic fiind nesatisfăcător în 11 din cele 13 cazuri (84,61%). În urma aplicării regimului AHP au fost obținute RC și remisiuni parțiale (RP) în 10 din cele 13 cazuri (83,33%). Fenomenele toxice apărute au fost frecvente și au constat îndeosebi în mielotoxicitate (anemie,

Tabelul IV - Utilitatea regimului AHP în LMNH refractare sau cu recădere precoce

|                                                        |                    |
|--------------------------------------------------------|--------------------|
| Nr. pacienți                                           | 13                 |
| Vârsta (media)                                         | 25 - 68 ani (43,6) |
| Bărbați/femei                                          | 8/5                |
| Tipul histologic (nr.):                                |                    |
| - cu celule mici și mari                               | 6                  |
| - cu celule mari                                       | 4                  |
| - imunoblastic                                         | 2                  |
| - limfoblastic                                         | 1                  |
| Chimioterapia utilizată anterior și răspunsul obținut: |                    |
| - CHOP (RC/RP/RM)                                      | 10 (2/4/4)         |
| - CHOP + Bleo                                          | 3 (0/2/1)          |
| Răspuns la cura AHP:                                   |                    |
| - RC (4-10 luni)                                       | 6 cazuri           |
| - RP (3-6 luni)                                        | 4 cazuri           |
| - RM                                                   | 3 cazuri           |
| Fenomene toxice apărute după cura AHP:                 |                    |
| - anemie                                               | 5 cazuri           |
| - leucopenie                                           | 10 cazuri          |
| - trombocitopenie                                      | 10 cazuri          |
| - grețuri/vărsături                                    | 4 cazuri           |
| - stomatită                                            | 2 cazuri           |

(RC = remisiune completă; RP = remisiune parțială, RM = răspuns minim)

Tabelul V. Regimul CASC în LMNH refractare sau cu recădere precoce

|                                                        |                    |
|--------------------------------------------------------|--------------------|
| Nr. pacienți                                           | 8                  |
| Vârsta (media)                                         | 31 - 66 ani (46,4) |
| Bărbați / Femei                                        | 5/3                |
| Tipul histologic (nr.):                                |                    |
| - Cu celule mici                                       | 2                  |
| - Cu celule mici și mari                               | 3                  |
| - Cu celule mari                                       | 2                  |
| - Micosis fungoid/Sézary                               | 1                  |
| Chimioterapia utilizată anterior și răspunsul obținut: |                    |
| - CHOP (RC/RP/RM)                                      | 6 (1/2/4)          |
| - CHOP + Bleo                                          | 2 (0/1/1)          |
| Răspuns la cura CASC:                                  |                    |
| - RC (4 - 10 luni)                                     | 6 cazuri           |
| - RP (3 - 6 luni)                                      | 2 cazuri           |
| Fenomene toxice apărute după cura CASC:                |                    |
| - leucopenie                                           | 6 cazuri           |
| - trombocitopenie                                      | 7 cazuri           |
| - grețuri/vărsături                                    | 7 cazuri           |
| - afectare renală                                      | 4 cazuri           |
| - complicații septice                                  | 1 caz              |

(RC = remisiune completă; RP = remisiune parțială; RM = răspuns minim)

leucopenie, trombocitopenie) și intoleranță digestivă (grețuri, vărsături, stomatită). Nu au fost constatate decese legate direct de tratament.

Tabelul V prezintă eficiența regimului CASC în 8 cazuri de LMNH refractare la tratament sau cu recădere precoce. La curele tip CHOP aplicate ca tratament standard inițial, în 7 din cele 8 cazuri (87,50%) nu au fost obținute rezultate satisfăcătoare. După aplicarea curei CASC toate cele 8 cazuri au răspuns favorabil. Și prin aplicarea acestei combinații de PCH apar, aproape în toate cazurile, fenomene toxice, unele mai severe decât cele apărute după regimul AHP.

## DISCUȚII

Tratamentul modern al LMNH a cunoscut în ultimele decenii progrese deosebite, ceea ce a făcut ca majoritatea cazurilor cu tipuri histologice agresive să aibă o evoluție favorabilă, cu supraviețuiri de mai mulți ani de zile. Pentru cazurile cu recăderi relativ precoce sau care devin rezistente la terapia aplicată, au fost încercate alte combinații de PCH. Cu toate eforturile depuse, regimurile de citostatice constând din doze mult crescute sau asociind mai multe droguri nu au dus la rezultate semnificativ îmbunătățite. În ultimii ani s-a recurs la combinații în care a fost inclusă și citosin-arabinozida, medicament care, mai ales în combinații cu antraciclinele și cisplatinul, a permis obținerea de remisiuni în cazurile care s-au dovedit rezistente la alte combinații de PCH. Acțiunea sa sinergică cu cisplatinul ar explica efectul favorabil în formele rezistente de LMNH.<sup>9,10</sup>

Evoluția agresivă este de regulă apanajul LMNH de malignitate intermediară sau crescută. Cu toate acestea, în formele de joasă malignitate nu se reușește decât rareori obținerea unei remisiuni complete, supraviețuirea fiind prelungită, dar cel mai adesea, pe fondul evoluției bolii într-un stadiu de remisiune parțială, la un moment dat, în urma progresiei tipului histologic, asistăm la agravarea evoluției.<sup>11,12,13</sup> Și în lotul nostru, formele cu malignitate crescută, deși inițial au reacționat favorabil la terapia standard, au oferit cel mai ridicat procent de recăderi sau de forme rezistente la tratament.

Probabilitatea atingerii RC este în relație directă cu anumiți parametri biologici, în primul rând cu valorile lactodehidrogenazei (LDH) serice. Bolnavii cu valori crescute ale LDH și cu masă tumorală mare în momentul începerii tratamentului au o rată mai redusă a RC decât cei la care LDH serică este normală iar masa tumorală redusă. În majoritatea studiilor nu este găsită o diferență semnificativă în rata RC legată de vârstă sau de tipul inițial de PCH aplicată.

Recurgerea la combinațiile de tip AHP și CASC ne-a permis obținerea unor rezultate

încurajatoare în formele de LMNH rezistente sau în recădere. Numărul relativ mic de cazuri din lotul nostru supus acestor tratamente nu ne permite concluzionări definitive și considerăm necesară lărgirea studiului pe loturi mai extinse.

### CONCLUZII

PCH citostatică standard nu reușește să ducă la obținerea unei RC în aproximativ o treime a cazurilor de LMNH (30,88%), acestea fiind limfoame refractare la tratament sau cu recăderi precoce.

Regimurile AHP și CASC utilizate în cazurile de LMNH refractare sau cu recăderi precoce au eficiență sporită și pot fi considerate scheme "de salvare" în aceste cazuri.

Ara-C pare a fi citostaticul cel mai important din aceste scheme modificate; acțiunea sa sinergică cu cea a cisplatinului stă la baza eficienței sporite a curei CASC.

Utilizarea schemelor AHP și CASC este eficientă în toate formele histologice de LMNH refractare sau în recădere; durata medie de răspuns favorabil este de 6 luni de zile.

Mielotoxicitatea și intoleranța digestivă sunt principalele efecte toxice secundare ale regimurilor AHP și CASC.

O urmărire mai de durată și studii randomizate sunt necesare pentru a confirma utilitatea acestor noi combinații citostatice în tratamentul LMNH.

### BIBLIOGRAFIE

- 1 HAIM N, ROSENBLATT E, WOLLNER M et al - *Salvage therapy for non-Hodgkin's lymphoma with a combination of dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin*, *Canc Chemother Pharmacol*, 1992; 30:243-244

- 2 LAZARUS HM, CRILLEY P, CIOBANU N et al - *High-dose carmustine, etoposide, and cisplatin and autologous bone marrow transplantation for relapsed and refractory lymphoma*, *J Clin Oncol*, 1992; 10:1682-1689
- 3 SHIMIZU K, HARA K, KUNII A - *Weekly CHOP for the Treatment of advanced intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma*, *Am J Clin Oncol*, 1989; 12:195-200
- 4 TAGAKI T, SAKAI C, OGURO M - *Intermediate-dose Cytosine Arabinoside in the Treatment of Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma*, *Jpn J Clin Oncol*, 1989; 19:123-126
- 5 VELASQUEZ WS, MCLAUGHLIN P, TUCKER S et al - *ESHAP - An Effective Chemotherapy Regimen in Refractory and Relapsing Lymphoma: a 4-Year Follow-Up Study*, *J Clin Oncol*, 1994; 12:1169-1176
- 6 COLLEMAN M, GERSTEIN G, TOPILOW A et al - *Advances in chemotherapy for large cell lymphoma*, *Semin Hematol*, 1987; 24:8-20
- 7 GALE RP, WALDMANN TA, ARMITAGE JO et al - *Recent progress in B- and T-cell lymphomas*, *Ann Oncol*, 1994; 5:689-696
- 8 GREINER TC, MEDEIROS LJ, JAFFE ES - *Non-Hodgkin's Lymphoma*, *Cancer*, 1995; 75:370-380
- 9 SEYMOUR J F, GRIGG A, SYER J et al - *Fludarabine, Cisplatin, and Ara-C: an active regimen in patients with antracine-refractory intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma*, *Blood*, 1995; 86, supl 1:55
- 10 OHNOSI T, HAZASHI K, UEOKA H et al - *Salvage chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma with a four-drug combination of Mitoxantron, Etoposide, Cisplatin and Prednisolone (MEPP)*, *Jpn J Canc Chemother*, 1987; 14:626-629
- 11 ITO Y, KATO C, HORIKOSI N et al - *First line-intensive chemotherapy (EPOCH-G) supported with G-CSF for non-Hodgkin's lymphoma*, *Blood*, 1995; 86, supl 1:534
- 12 BOSLY A, SONET A, FERRANT A et al - *2-chlorodeoxyadenosine in refractory non-Hodgkin's lymphoma: a phase II study on 50 patients*, *Blood*, 1995; 86, supl 1:56
- 13 YI PI, COLEMAN M, SALTZ L et al - *Chemotherapy for Large Cell Lymphoma: A Status Update*, *Semin Oncol*, 1990; 17:60-73

## Unele observații epidemiologice, clinice și de laborator privind obezitatea copilului de vârstă școlară

Elena Pișcu<sup>1</sup>, Constantin Rusnac<sup>2</sup>

Autorii au examinat 1034 școlari de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani și au găsit 102 copii cu exces ponderal între 20% și peste 50% (9,8% dintre copiii examinați). Dintre aceștia, 53 prezentau obezitate ușoară (exces ponderal între 20-30%), 40 obezitate medie (exces ponderal între 30-40%) și 9 copii obezitate severă (peste 50% exces ponderal). Au predominat fetele (65,7%) și copiii din mediul urban (84,3%). Marea majoritate (peste 80%) consumau dulciuri și făinoase în exces, circa 20% au avut la naștere și în perioada de sugar o greutate peste normal, peste 80% aveau antecedente familiale de obezitate. Hiperlipidemie și hipercolesterolemie au prezentat 42 și respectiv 34%; 26% au prezentat hipertensiune arterială, iar peste 50% au avut un coeficient de inteligență între 90-100.

**Cuvinte cheie:** copil școlar, obezitate

*The authors examined 1034 pupils of both sexes aged between 6 and 16 out of which 102 children were found with an excess of weight ranging between 20% and above 50% (9.8% of the examined children). Among them 53 were slightly obese (a weight excess between 20-30%), 40 showed medium obesity (a weight excess between 30-40%) and 9 were severely obese (above 50% weight excess). Girls (65.7%) and children from urban background (84.3%) prevailed. Most of them were having sweets and floury food in excess; about 20% were overweight at birth and during suckling, more than 80% had inherited this trait. 42 and 34%, respectively, presented hyperlipaemia and hypercholesterolaemia; 26% had arterial hypertension and more than 50% had their I.Q between 90-100.*

**Key words:** pupils, obesity

Incidența obezității infantile este relativ mare și în continuă creștere.<sup>1,9,13,15</sup> Ea înregistrează frecvență maximă în țările dezvoltate (16,7% în Anglia, 14,1% în S.U.A.) și crește cu progresul economic (în Elveția, incidența obezității infantile s-a triplat între 1968 și 1980).<sup>4,12</sup> În felul acesta obezitatea devine și la copil o problemă socială, iar dacă ne referim la viitorul adult și o problemă medicală. Se știe, de pildă, că odată instalată, obezitatea infantilă poate persista și în perioada adultă; cu alte cuvinte, obezitatea adultului poate fi o continuare a celei infantile.<sup>5,7</sup> Este bine stabilit că la adult obezitatea influențează nu numai morbiditatea, prin creșterea numărului bolnavilor hipertensivi, cardiovasculari, diabetici, dar și mortalitatea, prin scăderea duratei de viață cu 10-15 ani.<sup>11,12</sup>

Aceste considerente, dincolo de consecințele economice ale creșterii frecvenței obezității, au făcut ca această boală să fie în centrul atenției cercetătorilor din cele mai variate domenii ale medicinei și biologiei. Pediatrii, alături de ceilalți specialiști, și-au adus partea lor de contribuție la studiul obezității dar multe aspecte sunt încă neclare, la copil și la noi în

țară. Tocmai pentru a contribui la o mai bună cunoaștere a obezității infantile din țara noastră am efectuat studiul de față.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a cuprins un număr de 1034 școlari de ambele sexe (598 fete și 436 băieți) cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. În urma măsurătorilor antropometrice efectuate, un număr de 102 copii au fost găsiți cu un exces ponderal față de talia corespunzătoare vârstei variind între 20% și peste 50%. Acești copii, pe care i-am considerat obezi conform definiției unanim acceptate<sup>1,4,9</sup>, au fost supuși unor investigații de ordin epidemiologic, clinic și biochimic: greutate la naștere, stare de nutriție în perioada de sugar, deprinderi alimentare, exces de vitamine, tratamente cortizonice, imobilizări îndelungate, activități sportive, examen psihologic, radiografii de șa turcească și pumn, lipidemie, coles-terolemie, glicemie etc.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Raportând cifra de 102 copii obezi la cei 1034 școlari examinați, rezultă că frecvența obezității în studiul nostru a fost de 9,8%, procent care se încadrează între limitele înregistrate la copiii de vârstă școlară din SIIA

<sup>1</sup>Spitalul Județean Brașov

<sup>2</sup>Clinica de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș

Primit la redacție 24.10.1995

(între 3 și 20%) citat după C. Arion și colab.<sup>(1)</sup> și este foarte apropiat de procentul găsit într-o altă zonă geografică a țării (9,1% în municipiul Bistrița).<sup>4</sup>

După gradul excesului ponderal, cei 102 școlari obezi au fost încadrați în următoarele categorii de severitate: obezitate ușoară (exces ponderal între 20-30%)- 53 copii reprezentând 51,9%, obezitate medie (exces ponderal între 30-50%)- 40 copii (39,2%) și obezitate severă (exces ponderal peste 50%)- 9 copii (8,9%). Menționăm că cei 37 copii cu exces ponderal între 10 și 20%, considerați supraponderali și nu obezi nu au fost luați în calcul deși importanța lor pentru prevenirea obezității este foarte mare.

Repartiția pe sexe a evidențiat o preponderență netă a sexului feminin (67 cazuri, reprezentând 65,7%), situație care se regăsește și la alți autori.<sup>4,9,10,13,15</sup>

Cei 102 copii proveneau: 86 (84,3%) din mediul urban și numai 16 (15,7%) din mediul rural.

La examenul clinic, grosimea țesutului adipos subcutanat a fost crescută față de valorile normale vârstei la toți copiii, depunerea de grăsime fiind generalizată și simetrică. La 17 copii s-au găsit vergeturi, iar la 21 băieți ginecomastie. Tensiunea arterială a prezentat valori sistolice ușor crescute la 27 copii (26,4%). Starea de sănătate - în afara unor intercurențe - a fost la toți copiii bună, excluzându-se de la început obezități genetice, endocrine, tumorale sau hipotalamice, adică forme secundare de obezitate. Menționăm, de asemenea, că toți cei 102 copii prezentau un apetit crescut, chiar exagerat și, de asemenea, o talie uneori peste media corespunzătoare vârstei.

Din datele anamnestice au rezultat următoarele obiceiuri alimentare care au putut favoriza apariția obezității: 39 copii (38,2%) nu luau micul dejun, 83 copii (81,3%) consumau dulciuri, făinoase, grăsimi în exces, 71 copii (69,6%) obișnuiau să "ronțăie" între mese biscuiți, covrigi, bomboane, iar 65 copii consumau lichide zaharate respectiv siropuri în cantități mari. În felul acesta, la toate cele 102 cazuri de obezitate aportul caloric zilnic depășea necesarul corespunzător vârstei.

În legătură cu alți factori care ar putea fi incriminați în favorizarea apariției obezității la copiii noștri menționăm: în 15 cazuri (14,7%) o greutate de peste 4 kg la naștere, în 20 cazuri (19,5%) o stare de paratofie în perioada de sugar, în 22 cazuri (21,5%) administrarea de vitamine în exces, în 3 cazuri (2,9%) tratamente cortizonice, în 2 cazuri (1,9%) imobilizare prelungită la pat iar în 18 cazuri (17,6%) încetarea activității sportive. Desigur, în foarte multe cazuri acești factori au fost intrați.

Cât privește antecedentele familiale este de consemnat - fapt subliniat și în literatură<sup>9,13</sup> - că în 81,3% din cazurile noastre de copii obezi, unul din părinți sau chiar ambii, ori un frate, o soră, erau de asemenea obezi sau supraponderali.

Examenul psihologic a evidențiat un coeficient de inteligență (Q.I.) cuprins între 90-100 la 55 copii (53,9%) și între 70-90 la restul de 47 (46,1%). În general, copiii erau conștienți de faptul că excesul lor ponderal nu reprezintă o stare normală, drept pentru care cei mai mari erau marcați de acest lucru în relațiile cu anturajul, manifestând sentimente de inferioritate, de insatisfacție și izolare, fiind mai timizi, retrași și labili emoțional.

Radiografiile de șa turcească nu au arătat modificări patologice la nici unul din copiii noștri iar radiografiile de pumn pentru vârsta osoasă au arătat concordanța osoasă cu cea cronologică.

Investigațiile biochimice au arătat valori crescute ale colesteroliei și lipidiei la 34 și respectiv 42% din copiii examinați, pe lângă valori normale ale glicemiei. De asemenea, eliminarea 17 cetosteroizilor urinari a fost normală la cele 72 cazuri investigate.

## CONCLUZII

Examinând un lot de 1034 copii școlari între 6 și 16 ani am găsit 102 copii obezi (exces ponderal între 20% și peste 50%, ceea ce reprezintă 9,8% din totalul școlarii examinați.

Cei mai mulți (51,9%) au prezentat un grad ușor de obezitate (exces ponderal între 20-30%); sexul feminin a fost predominant (65,7%), iar cei mai mulți copii proveneau din mediul urban (84,3%).

La toți copiii obezi raportul caloric zilnic depășea necesarul corespunzător vârstei, cei mai mulți (81,3%) consumând în exces dulciuri, făinoase și/sau grăsimi. De asemenea, în peste 80% din cazuri mai existau în familie cazuri de obezitate.

Dintre investigațiile paraclinice și de laborator, numai valorile colesteroliei și ale lipidiei totale au fost găsite crescute la 34 și respectiv 42% din cazurile examinate.

## BIBLIOGRAFIE

1. ARION C, DRAGOMIR D, POPESCU V - *Obezitatea la sugar, copil și adolescent* Ed Medicală București 1983
2. BALTASE V, DESJEUX JF - *Poids de naissance et obésité* Méd infantile 1979; 86:329-335
3. BORNICHE P, BADER JC - *Traitement de l'obésité de l'enfant et résultats*. Rev Prat 1980; 30:1825-1830
4. BUTA LILIANA, SOMEȘAN ILEANA - *Obezitatea infantilă și juvenilă*. Pediatric 1992; 2:66-70

- 5 CHARNEY E, GOODMAN HC et al - *Childhood antecedents of adult obesity*. New Eng J Med 1976; 6:295-299
- 6 DESCHAMPS J, DESJEUX JF et al - *Les perturbations métaboliques et hormonales dans l'obésité infantile*. Méd Infantile 1979; 86:365-369
- 7 DESJEUX JF, BAITKASE V - *Les risques et les complications de l'obésité de l'enfant* Méd Infantile 1979; 86:385-389
- 8 DESJEUX JF, DOYARD PA - *L'obésité commune de l'enfant. Exploration métaboliques et endocriniennes*. Rev Prat 1980; 30:1775-1779
- 9 DOYARD PA - *Obésité de l'enfant. Définition. Enquet épidémiologique. Fréquence*. Rev Prat 1980; 30:1739-1743
- 10 LACLYDE JP, BORNICHE PL - *L'obésité commune hyperphagique de l'enfant*. Rev Prat 1980; 30:1730-1735
- 11 MARKS HH - *Influence of obesity on morbidity and mortality*. Bull N Y Acad Med 1980; 36:15-19
- 12 MINCU I, HÂNCU N - *Boli metabolice în practica medicală* Vol II. Ed Dacia Cluj-Napoca 1981; 6-30, 183-189
- 13 NEUMANN GHG - *Obesity in pediatric practice: obesity in the preschool and school-age child* Pediatr Clin North Am 1977; 24:117-125
- 14 PIERSON M, VIDAIHET M - *Comportament alimentaire de l'enfant obese* Rev Prat 1980; 12:1801-1806
- 15 TAITZ LS - *Obesity in pediatric practice: infantile obesity*. Pediatr Clin North Am 1977; 24:107-112



## Formele histopatologice ale cancerului de ovar. Studiu din materialul Clinicii Ginecologie II Târgu-Mureș

Carmen Rădulescu

În intervalul 1.I.1964 - 31.XII.1992 au fost internate în Clinica de Ginecologie Târgu Mureș 474 tumori maligne de ovar. Dintre acestea, la 446 a fost accesibil un examen histopatologic din tumoră și metastaze sau dintr-o biopsie în formele avansate. Din evaluarea statistică efectuată, majoritatea tumorilor maligne de ovar au fost cancere epiteliale „comune” (88,11%), tipul seros fiind predominant (51,34%). Tipizarea trebuie privită cu rezerve, formele mixte sau predominante necesitând examenul complet și minuțios al tumorii și metastazelor. Au fost făcute evaluări statistice după tipul histologic și gradul de malignitate în forme avansate, după tratamente standardizate și chimioterapia PAC. Pe cazuistica studiată gradul de malignitate după clasificarea OMS a fost: Gradul I: 82 cazuri (18,83%), Gradul II: 154 cazuri (35,48%), Gradul III: 210 cazuri (47,08%). La stadii clinice egale și tratamente standardizate, gradul de malignitate nu a fost un indicator de prognostic precis. Formele mixte-nediferențiate ale tumorilor epiteliale și tumorile provenite din celulele germinale au avut ratele de supraviețuire cele mai scăzute. Datele privind ratele de supraviețuire au fost extrase din evidențele Clinicii de Ginecologie, serviciile oncologice, datele culese de la Evidența Populației din cadrul Primăriilor, investigațiile furnizate de medicii din teren. Evaluarea statistică corespunde cu cele din literatură care investighează alte criterii de apreciere a agresivității tumorale prin M.E., durata ciclului celular, anomaliile cromozomiale, intensitatea mitozelor anormale și mai ales concentrația ADN din tumoră și culturi prin studii citoflowmetrice.

**Cuvinte cheie:** cancer ovarian, forme histopatologice

*Between 1-st January 1964 and 31-st December 1992 to the Clinic of Gynaecology II Tg-Mureș, 474 malignant ovarian tumours were admitted. 446 of them permitted a histopathological examination of the tumor and metastases or an examination of a biopsy in the advanced forms. From the statistic evaluation of the tumours, the great majority of malignant ovarian tumours were "common" epithelial cancers (88.11%), the serous type being predominant (51.34%). The typifying should be regarded with reserves as the mixed or predominant types require a complete examination as well as a thorough one of the tumour and metastases. There were made statistical evaluations concerning the histological type and the malignancy degree in the advanced forms, after standard treatments and PAC chemotherapy. The malignancy degree in the cases studied was, according to WHO classification, the following: 1 degree: 82 cases (18.83%); 2 degree: 154 cases (35.48%); 3 degree: 210 cases (47.08%). At equal clinical stages and standard treatments, the malignancy degree was not a precise prognostic sign. The undifferentiated, mixed forms of the epithelial tumours and the tumours occurring from germinal cells had the lowest rates of survival. The data concerning the survival rate were taken from the records of the Clinic of Gynaecology, the Oncological Department, the Registrar's Office at the investigations of doctors in the area. The statistical evaluation agrees with that in the special literature, which investigates other assessment criteria of the tumour aggressiveness through M.E., length of cell cycles, chromosomal anomalies, intensity of abnormal mitosis and mostly DNA concentration in the tumour and cultures through cytometric studies.*

**Key words:** ovarian cancer, histopathologic forms

În intervalul 1.I.1964-31.XII.1992 au fost internate în Clinica de Ginecologie II Târgu -Mureș 474 bolnave cu tumori maligne de ovar. Dintre acestea, la 446 a fost accesibil un examen histopatologic din tumoră și metastaze sau dintr-o biopsie în formele avansate. Tipul histologic, numărul și proporțiile acestor malignoame ovariene după tipizarea OMS a fost următoarea:

|                                                 |     |        |
|-------------------------------------------------|-----|--------|
| <b>A. Tumori maligne epiteliale comune</b>      | 393 | 88,11% |
| 1. Seroase                                      | 229 | 51,34% |
| 2. Mucinoase                                    | 60  | 13,45% |
| 3. Endometrioide                                | 47  | 10,53% |
| 4. Cancer cu celule clare                       | 6   | 1,34%  |
| 5. Brenner maligne                              | 2   | 0,44%  |
| 6. Mixte, nediferențiate, neclasificate         | 49  | 10,98% |
| <b>B. Tumori epiteliale gonadae</b>             | 21  | 4,70%  |
| 1. Cu celule granuloase și tecale               | 18  | 4,03%  |
| 2. Cu celule Sertoli-Leydig                     | 3   | 0,67%  |
| <b>C. Tumori provenite din celule germinale</b> | 14  | 3,13%  |
| 1. Disgerminom                                  | 6   | 1,34%  |
| 2. Teratom malign                               | 8   | 1,79%  |
| <b>D. Tumori mezenchimale nespecifice</b>       | 6   | 1,34%  |
| <b>E. Tumori metastatice tip Krukenberg</b>     | 12  | 2,69%  |

Din evaluarea statistică efectuată reiese faptul că majoritatea tumorilor maligne de ovar au fost cancere epiteliale "comune" (88,11%), tipul seros fiind predominant. Această tipizare trebuie privită cu rezerve deoarece tumorile epiteliale comune provenite din epiteliul celomic sunt frecvent mixte sau predominente necesitând un examen complet și minuțios al tumorii și eventual al metastazelor. În condițiile în care dintr-o masă tumorală ovariană voluminoasă se prelevă la întâmplare sau din zona ce pare macroscopic cea mai reprezentativă una sau câteva secțiuni, nu este de mirare că tipurile mixte cu structuri asociate seroase, endometroide sau cu celule clare, tot mai des semnalate în literatură, sunt frecvente sau predominente. Etichetarea prognostică după tipul histologic al unei secțiuni este relativă. Observațiile recente au semnalat o frecvență mare a metastazelor ganglionare chiar în formele care clinic și intraoperator sunt considerate în stadii incipiente (IA, IB) dar de fapt aparțin stadiului IIIC prin prezența metastazelor și pot fi constatate diferențe între aspectul histologic al tumorii primare și cel al metastazelor care pot proveni dintr-o tumoră ovariană mixtă.

Pentru aprecierea relativă privind ratele de supraviețuire în raport cu tipul histologic, la stadii clinice echivalente în varietățile de tumori epiteliale comune, am selecționat un lot de 35 cazuri cuprinzând grupuri omogene de tumori de ovar ca tip histologic și stadiu clinic. Aceste bolnave au fost supuse unui tratament standard (chirurgie reductivă optimă sau suboptimală și cure de polichimioterapie PAC: Platidium 100 mg, Ciclophosphamid 1500-2000 mg, Farmorubicin 40-60 mg, în total câte 5 cure repetate la 4-6 săptămâni). Ratele de supraviețuire în aceste cazuri au fost următoarele:

| Tipul histologic                          | Nr. caz. | Ratele de supraviețuire |            |
|-------------------------------------------|----------|-------------------------|------------|
|                                           |          | Limite                  | Media      |
| 1. Tumori maligne seroase                 | 13       | 8-48 luni               | 18 luni    |
| 2. Tumori maligne mucoide                 | 5        | 7-32 luni               | 23,8 luni  |
| 3. Tumori maligne endometroide            | 3        | 6-27 luni               | 16,66 luni |
| 4. Tumori maligne cu celule clare         | 4        | 6-16 luni               | 14,5 luni  |
| 5. Tumori maligne nediferențiate și mixte | 10       | 7-23 luni               | 13,85 luni |

Se observă că ratele de supraviețuire și media acestora au fost cele mai scăzute în tumorile maligne nediferențiate și mixte, scăzute în

tumorile cu celule clare și chistadenomele seroase maligne, mai îndelungate în tumorile mucoide.

Tumorile de tip embrionar (poliembriomul, carcinomul embrionar), frecvente mai ales la copii, au o agresivitate biologică deosebită. Numărul restrâns din cazuistica studiată nu a permis o evaluare prognostică. Există unele studii mai optimiste de creștere a ratei de supraviețuire după tratamente agresive cu citostatice noi: VP-16-213, Mitomicina C și scheme de tipul MAC sau PAC.

Din cele 12 tumori metastatice ovariene tip Krukemberg înregistrate în intervalul studiat, nici o bolnavă nu a supraviețuit peste un an.

Datele privind ratele de supraviețuire au fost extrase din evidențele clinicilor ginecologice, serviciilor oncologice, Evidența populației din cadrul primăriilor, investigațiile furnizate de medici de medicină generală din teren.

Tipul histologic are o valoare prognostică relativă dar este greu de apreciat în cazuistica studiată rata de supraviețuire în tumorile epiteliale comune din cauza conduitei terapeutice foarte variate (chirurgie reductivă, parțială, chirurgie reductivă optimă, tratament citostatic: monochimioterapie sau polichimioterapie după scheme variate în timp cu sau fără oncobiogramă). Totuși, pe lotul omogen prezentat, formele nediferențiale și mixte au avut cea mai scurtă durată a ratei de supraviețuire iar formele mucoide diferențiate supraviețuiesc de cea mai lungă durată.

În ceea ce privește gradul de malignitate, evaluarea lui este confuză în cancerul de ovar. La Clinica Mayo a fost folosită o clasificare a gradului după criteriile lui Brothers cuprinzând 4 grade de malignitate după proporția celulelor anaplastice și mitozelor; alte studii consideră gradul 0 anomaliile din tumorile de graniță și descriu numai 3 grade de malignitate în cancerul ovarian: Gradul 1 bine diferențiat, Gradul 2 moderat diferențiat, Gradul 3 nediferențiat sau anaplastic. În general, formele nediferențiate au o evoluție mai rapidă, metastazează precoce și de aceea sunt depistate tardiv.

Pe cazuistica studiată, după clasificarea OMS, gradul de malignitate a fost: Gradul I: 82 cazuri (18,83%), Gradul II: 154 cazuri (35,43%), Gradul III: 210 cazuri (47,08%). Pe buletinele histopatologice furnizate de laboratoarele de histologie adesea nu a fost consemnat gradul de malignitate, acesta fiind dedus din etichetări "intens anaplastic", "nediferențiat", "sarcomatoid", "bine diferențiat", "mixt", etc.

Ratele de supraviețuire au fost mai scăzute la stadii clinice echivalente în gradul III de malignitate, intermediare în gradul II și mai îndelungate în gradul I.

La stadii clinice egale și tratamente standardizate, gradul de malignitate nu a fost un indiciu precis de prognostic.

Datele statistice corespund cu cele din literatura care investighează alte criterii de evaluare a agresivității tumorale prin ME, durata ciclului celular, anomaliile cromozomiale, reacțiile de apărare celulară și umorală, intensitatea mitozelor anormale, concentrația ADN din tumoră și culturi, iar recent prin studii de flowcitometry.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 AURE JC, HOEG K, KOLSTAD P - *Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma: Long term follow-up 900 cases*. Obstet Gynecol 1971; 37:1-9
- 2 BELINSON LJ, MCCLURE M, ASHUKAGA T - *Treatment of advanced and recurrent ovarian carcinoma with cyclophosphamide, dexamethasone and cisplatin*. Cancer 1984; 54:1983-1990
- 3 CORDUN-TĂRĂBUȚĂ GEORGETA, CERNEA MARIETA, BRĂTIANU S - *Tumorile ovarului* Ed Junimea Iași 1974
- 4 CRAMER DW, CUTTER SJ - *Incidence and histopathology of malignancies of the female genital-organs in the United States*. Am J Obstet Gynecol 1974; 118:443
- 5 DECKER DG, FLEMING TR, MALKASIAN GD - *Cyclophosphamide plus cisplatin in combination: Treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma*. Obstet Gynecol 1982; 60:481-486
- 6 DELGADO G, ORAM DH, PETRILLE EG - *Stage III epithelial ovarian cancer. The role of maximal surgical reduction*. Gynecol Oncol 1984; 18:293
- 7 DEVITA TV JR, HELLMAN S, ROSEMBERG AS - *Cancer. Principles and practice of oncology 3rd Ed* 1989; 1162-1191
- 8 FENOGLIO CM, FERENCZY A, RICHART RM - *Mucinous tumors of the ovary II. Ultrastructural features of mucinous cystadenocarcinoma*. Am J Obstet Gynecol 1976; 125:990-999
- 9 FOX LP, STAMM JW - *Krukenberg tumor complicating pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1965; 92:702
- 10 GAVRIN AJ, PRATT-THOMAS HR, SPECTOR M et al - *Gonadoblastoma: histologic, ultrastructural and histochemical observation in five cases*. Am J Obstet Gynecol 1976; 124:459-471
- 11 HACKER NF, BEREK JS, LASSAGE LD - *Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. Obstet Gynecol 1983; 61:424
- 12 HILKOAT BL, CAMPBELL JJ, PEPPERELL R - *Phase II trial of VP-16-213 in advanced ovarian carcinoma*. Gynecol Obstet 1985; 22:162
- 13 HUSZAR E, BOGA C, RĂDULESCU C, NAGY L et al - *Cancerul de ovar în materialul de 20 ani (1962-1981) al Clinicii de obstetrică-ginecologie Tg. Mureș*. Vol rez Conf "Cancerul de Ovar" Tg. Mureș 1982; 50
- 14 MALLOY JJ, DOCKERTY MD, WELCH JS et al - *Papillary ovarian tumors. I. Benign tumors and serous and mucinous cystadenocarcinoma*. Am J Obstet Gynecol 1965; 93:867
- 15 MICHA PJ, KUCERA RP, BERMAN LM et al - *Malignant ovarian germ cell tumors: A review of thirty-six cases*. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:842
- 16 MORARU I, FADEI LIDIA - *Tumorile ovarului. Orientări în diagnostic*. Ed Academiei București 1988
- 17 SEROW SF, SCULLY RE, SOLVIN LH - *International Histological Classifications of Tumors NO9: Histological Typing of ovarian Tumors*. Geneva World Health Organization 1973
- 18 SMITH JP, DAY TG - *Review of ovarian-cancer of the University of Texas Center. M.D. Anderson Hospital and Institute*. Am J Obstet Gynecol 1979; 135:984-993
- 19 SWENERTON KD, HISLOP TG, SPINELL J - *Ovarian carcinoma. A multivariate analysis of prognostic factors*. Obstet Gynecol 1985; 65:265-264
- 20 WEBB MJ, DECKER DG, MASSEY G - *Factors influencing survival in stage I ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol 1973; 166:222
- 21 WHARTON JT, EDWARDS CL, RUTLEDGE FM - *Long term survival after chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma*. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:997-1005
- 22 WOODRUFF JD, DIETRICH D, GENERDY R et al - *Proliferative and malignant Brenner tumors*. Am J Obstet Gynecol 1981; 141:118

## Considerații pe marginea litiazei vezicale secundare operațiilor obstetrico-ginecologice

Schwartz Ladislau, Dorin Nicolescu

Din analiza cazuisticii Clinicii Urologice din Târgu Mureș pe o perioadă de 10 ani (1985-1994) se constată o incidență a litiazei vezicale secundare de 46,43% la paciențele care au fost supuse unor operații obstetrico-ginecologice. Lucrarea relevă drept factor etiologic al acestui tip de litiază vezicală un corp străin intravezical reprezentat de firele de sutură neresorbabile aplicate întempestiv transvezical în cursul unor operații obstetrico-ginecologice. În concluzie: 1. Litiaza vezicală secundară la femei are drept cauză etiologică în peste 46% din cazuri firul de sutură neresorbabil aplicat întempestiv transvezical. 2. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza unor semne caracteristice radiologice și ecografice: poziție neobișnuită și fixitatea concremenului. 3. Tratamentul constă în litotritie transuretrală asociată cu extragerea endoscopică a firului de sutură. 4. Profilaxia litiazei vezicale iatrogene constă în utilizarea de material de sutură resorbabil în toate operațiile din vecinătatea vezicii.

**Cuvinte cheie:** vezică urinară, litiază, femeie

*Studying the secondary bladder lithiasis in women, and making an analysis on a period of 10 Years (1985-1994) at the Clinic of Urology of Târgu-Mureș, România, we found a high incidence (46,43%) in those patients who underwent obstetrico-gynecological operations. This paper comes to show that the etiopathogeny of this lithiasis is the non-resorbable suture material, which was inserted incidentally through the bladder wall. The conclusions of this paper are: 1. Secondary bladder lithiasis in women recognises as ethiological factor the foreign body represented by the non-resorbable suture material inserted through the bladder wall in more than 46% of the cases. 2. The diagnosis can be found with the help of some specific radiological and ultrasound signs: the unusual position and the fixicity of the calculi. 3. The treatment is endoscopic: transurethral lithotripsy and the taking out of the suture material. 4. The prophylaxe of the iatrogen bladder lithiasis can be done using resorbable suture materials, in all the operations concerning bladder neighbourhood.*

**Key words:** bladder, lithiasis, woman

**L**itiaza vezicală are la femei o incidență incomparabil mai scăzută decât la sexul masculin, raportul femei/bărbați fiind de 1/4 în cazul litiazelor primare, respectiv de 1/25 la litiazele secundare. Cauza rarității sale rezidă din faptul că uretra feminină este scurtă iar afecțiunile care pot determina obstrucție subvezicală sunt relativ rare (stricturi, valve și diverticuli uretrali, tumori uretrale și vezicale pericervicale, etc).<sup>1,2</sup>

Un alt factor litogenetic mai rar amintit în literatură este firul de sutură neresorbabil trecut transfixiant prin vezică în operațiile efectuate pe micul bazin, în principal în cele obstetrico-ginecologice. Deoarece în statistica noastră această ultimă cauză prezintă o incidență nedorit de mare, am considerat util să analizăm aceste cazuri cu scopul de a arăta modalitatea de a evita apariția lor, de a putea preciza cât mai timpuriu diagnosticul și de a le aplica un tratament cât mai corespunzător.

### MATERIAL ȘI METODĂ

În ultimii 10 ani (1985-1994) în Clinica Urologică din Târgu-Mureș au fost tratate 28 de

bolnave cu litiază vezicală, în total practicându-se 36 de litotritii transuretrale la sexul feminin.

Simptomatologia lor a fost reprezentată de polachiurie diurnă și nocturnă, usturimi la micțiune, micțiuni imperioase, întreruperea jetului urinar, hematurii micro/macroskopice.

Diagnosticul pozitiv a fost stabilit cu ajutorul radiologiei (radiografie reno-vezicală simplă și urografie intravenoasă) și ecografiei suprapubiene.

La 13 (46,43%) bolnave a putut fi evidențiat drept cauză a litiazei un factor iatrogen și anume un fir aplicat transparietal prin vezică.

Diagnosticul etiologic al litiazei iatrogene s-a putut stabili în preoperator prin anumite metode clinice și investigatorii, operația ginecologică în antecedente și anumite particularități radiologice și ecografice ale calculilor: localizarea neobișnuită și anume nu în punctul cel mai decliv și fixitatea lor după mobilizarea bolnavelor.

Tratamentul litiazei vezicale iatrogene a constatat în litotritia transuretrală după tehnica Punch asociată cu secționare și extragerea firului de mătase cu ajutorul unei pense speciale sau a litotritorului Punch care are o gheară ascuțită. Intervenția s-a efectuat în anestezie

peridurală iar postoperator s-a aplicat o sondă a demeure până la limpezirea urinii.

Evoluția postoperatorie a tuturor cazurilor a fost favorabilă, cu amendarea acuzelor subiective și sterilizarea urinelor prin antibioterapie ținută 7-14 zile.

Examenul chimic al calculilor a identificat în mod constant o litiază de tip infecțios formată din săruri fosfo-amoniaco-magnezieni (struvita).

## DISCUȚII

Analizând etiologia litiazei vezicale la sexul feminin din cazuistica noastră rezultă o corelație de aproape 50% cu intervențiile operatorii obstetrico-ginecologice la care s-a putut recunoaște drept factor cauzal prezența intravezicală a unui fir de sutură neresorbabil și calculul realizat pe acesta asociat constant cu o infecție urinară. La restul de 15 (53,57%) cazuri originea litiazei vezicale a fost staza urinară asociată cu infecția consecutivă unei obstrucții subvezicale (Tabelul I).

Tabelul I

| Etiologia litiazei vezicale | N  | %     |
|-----------------------------|----|-------|
| Operații ginecologice       | 13 | 46,43 |
| operația cezariană          |    |       |
| histerectomie subtotală     |    |       |
| colpoperineorafie           |    |       |
| Alte cauze                  | 15 | 53,57 |
| strictură uretrală          |    |       |
| tumoră vezicală             |    |       |
| boală litiazică             |    |       |
| prolaps uterin              |    |       |
| cistorectocel               |    |       |
| Total                       | 28 | 100   |

În ceea ce privește tipul de operație obstetrico-ginecologică efectuată se recunoaște următoarea proporție: operații cezariene 7 (53,84%), histerectomie subtotală 4 (30,76%) și colpoperineorafie 2 (15,38%) (Tabelul II).

Tabelul II

| Tipul de operații obstetrico-ginecologice | N  | %     |
|-------------------------------------------|----|-------|
| Operația cezariană                        | 7  | 53,84 |
| Histerectomie subtotală                   | 4  | 30,76 |
| Colpoperineorafie                         | 2  | 15,38 |
| Total                                     | 13 | 100   |

Diagnosticul de litiază vezicală iatrogenă este ușor de stabilit dacă ținem cont de existența operațiilor obstetrico-ginecologice din antecedente și de anumite caracteristici radiologice și ecografice ale concremenului: poziția neobișnuită și fixitatea sa, iar cistoscopic prin identificarea firului de mătase pe care s-a format calculul.

Tratamentul litiazei vezicale iatrogene este identic<sup>3,4</sup> cu cel al litiazei vezicale de altă origine și anume litotritia transuretrală completată cu

extragerea concomitentă pe cale trasaretrală a firului de mătase, manevră care se realizează în general fără dificultăți deosebite. Semnalăm faptul că 2 bolnave au necesitat 3 litotritii iar alte 2 bolnave au necesitat câte 2 litotritii succesive însoțite de îndepărtarea a câte unui nou fir de sutură apărut în vezică.

Firul intravezical neresorbabil reprezintă o cauză litogenetică prin mai multe mecanisme: corp străin, care după cum este știut constituie un nucleu de precipitare a sărurilor urinare mai ales în prezența factorului infecțios; stază, consecința tulburărilor de evacuare vezicală datorită fixării peretelui vezical de elementele anatomice învecinate.<sup>1,2</sup>

În sfârșit ne punem întrebarea de ce în operațiile obstetrico-ginecologice se aplică fire neresorbabile chiar și pe elementele vasculare, pe când în urologie ele sunt practic prohibite. Noi considerăm că în spațiul retroperitoneal chiar și elementele vasculare foarte importante (pediculul vascular renal) pot fi ligaturate cu siguranță cu fire de catgut. La fel, se știe că în spațiul retroperitoneal firele de sutură neresorbabile reprezintă, în prezența infecției, cauza unei fistule purulente trenante care nu se rezolvă decât prin extragerea operatorie a firului. Același fenomen se întâmplă și la vezică unde firul neresorbabil determină litiaza secundară iar extragerea sa pretinde tot un act operator.

## CONCLUZII

Litiaza vezicală secundară recunoaște azi în proporție relativ mare drept cauză etiologică un fir de sutură neresorbabil aplicat intempestiv transvezical.

Diagnosticul litiazei vezicale iatrogene se stabilește pe baza unor semne radiologice și ecografice caracteristice: poziția neobișnuită și fixitatea concremenului.

Astăzi, tratamentul litiazei vezicale iatrogene constă în litotritia transuretrală asociată cu extragerea endoscopică a firului de sutură.

Profilaxia litiazei vezicale iatrogene constă în utilizarea de material de sutură resorbabil în toate operațiile din vecinătatea vezicii.

Recidiva litiazică iatrogenă traduce pătrunderea unui nou fir neresorbabil intravezical.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 DALTON DL, HUGHES J, GLENN JF - *Foreign bodies and urinary stones*. Urology, 1975; 61:1-5
- 2 DOUENIAS R, RICH M, BADLANI G, et al - *Predisposing factors of bladder calculi*. Urology, 1991; 37: 240-243
- 3 MAUERMAYER W - *Transurethrale operationen: Die Lithoripsie*. Springer Verlag, 1981: 393-402
- 4 SCHÜLLER J - *Instrumentelle und operative harnsteinentfernung*. Urologe B 1989; supl 12-16

## Manifestări gastroduodenale clinice și radiologice în giardioza copilului

Marcela Sigmirean, Constantin Rusnac, Jeremiás Béla, Maria Florișteanu,  
Lucia-Sanda Fetea, Lucian Neagoș

La 156 copii cu giardioză, în vârstă de 8-16 ani, la care durerea abdominală a fost situată în epigastrul superior sau inferior, respectiv supra sau periumbilical, autorii au căutat și alte semne clinice, de laborator (studiul sucului gastric și al lichidului duodenal), dar mai ales radiologice de suferință gastroduodenală. S-a conturat astfel existența unui sindrom dispeptic gastro-duodenal prezent la unii copii cu giardioză, având la bază mai ales tulburări funcționale de tip dischinetic. De aici concluzia că giardioza ar trebui avută în vedere ori de câte ori avem în față o suferință gastroduodenală de tip dispeptic.

Cuvinte cheie: copil, giardioză, gastroduodenită

*In the case of 156 children with giardiasis, aged between 8-16, in which abdominal pain was localized in the epigastrium and/or in the umbilical upper region, the authors searched for other clinical and laboratory signs (studying the gastric and duodenal fluid), and especially for radiological signs of gastro-duodenal troubles. Thus, we described a gastro-duodenal dyspeptic syndrome present in some children with giardiasis, based especially upon functional disorders of dyskinetic type, shown by radiology. Hence, we conclude that one has to think about giardiasis whenever one deals with gastro-intestinal disorder of dyspeptic or dyskinetic type.*

**Key words:** children, giardiasis, gastro-duodenitis

În cadrul simptomatologiei digestive pe care o prezintă un bolnav parazitat de *Giardia lamblia*, fie el adult sau copil, un loc important îl ocupă manifestările gastrointestinale. Controlând pe mai mulți bolnavi cu giardioză suferința diferitelor segmente ale tubului digestiv și a unor organe anexe ale acestuia, Gherman și colab.<sup>7</sup> găsesc afecțiuni colecistobiliare la 48% din cazuri, enterite, enterocolite la 36%, suferințe gastro-duodenale la 32% și afectare hepatică la 31%. Pe de altă parte, în antecedentele personale ale bolnavilor cu giardioză - după cum subliniază în 1989 Fazakas<sup>5</sup> - apar cu o frecvență variabilă "afecțiuni digestive" precum gastrite, duodenite, enterocolite ș.a, afecțiuni care - este de presupus - au legătură cu o giardioză trecută sau prezentă. Această presupunere își găsește confirmarea în faptul că ori de câte ori bolnavi cu giardioză prezentând tulburări digestive au fost investigați cu ajutorul radioscopiei sau, mai nou, al fibroscopiei gastro-intestinale, s-au pus în evidență modificări funcționale și chiar organice la nivelul diferitelor segmente ale tubului digestiv.<sup>1,3,4</sup>

Dat fiind faptul că la copiii cu giardioză astfel de studii au fost mai rar întreprinse iar la

nivelul duodenului ca și al stomacului se găsesc modificări frecvente și uneori importante (cel puțin la adulți), am ales pentru studiul de față numai aceste două segmente, mai ușor abordabile atât din punct de vedere al examenului clinic cât și al unor investigații paraclinice.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost supuși unui examen clinic amănunțit cu privire la existența unor acuze subiective și/sau obiective care să îndrepte atenția spre o suferință gastroduodenală un număr de 156 copii selecționați din rândul a 216 bolnavi internați în clinică între 1991 și 1994 cu diagnosticul de giardioză. Criteriul de selecție a fost, pe lângă existența parazitoei, prezența de dureri abdominale situate în regiunea epigastrică și ombilicală superioară, iar diagnosticul de giardioză a fost stabilit fie pe baza punerii în evidență a chisturilor în materiile fecale, fie a trofozoitilor în suc duodenal. De fapt, toți copiii au beneficiat de un tubaj gastro-duodenal, 39 copii fiind investigați și radiologic. Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 8 și 16 ani, 87 fiind fete și 69 băieți. Bineînțeles au fost excluși din lotul de studiu bolnavi suferind de gastrite, gastroduodenite de altă etiologie decât parazitară, ulcere gastroduodenale sau malpoziții gastrointestinale.

Tubajul gastroduodenal s-a efectuat dimineață, à jeun, cu o sondă Einhorn sterilizată, introdusă pe cale nazală sau bucală, mai întâi în stomac de unde s-a recoltat suc gastric și apoi până la nivelul duodenului de unde s-a recoltat suc duodenal și respectiv bilă. Sucul gastric și cel duodenal au fost examinate atât macroscopic cât și microscopic; în plus sucul gastric a fost cercetat din punct de vedere al acidității, iar cel duodenal din punct de vedere bacteriologic.

Explorările radiologice s-au făcut de asemenea dimineață, à jeun, după ingerarea de substanță baritată, examinându-se mai întâi stomacul și apoi, după evacuarea acestuia, duodenul în ansamblu și separat cele patru porțiuni ale sale.

## REZULTATE

Rezultatele observațiilor noastre le-am înscris în tabelele I, II și III, după cum urmează:

Tabelul I. Semnele clinice de suferință gastroduodenală la 156 copii cu giardioză

| Semne/simptome                                                                   | Nr. caz. | %     |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|
| Dureri abdominale                                                                | 156      | 100,0 |
| - în regiunea epigastrică                                                        | 60       | 38,5  |
| - în regiunea ombilicală superioară                                              | 96       | 61,5  |
| Grețuri și/sau senzație de greață                                                | 107      | 68,6  |
| Vărsături repetate                                                               | 78       | 50,0  |
| Balonări postprandiale                                                           | 112      | 71,8  |
| Inapetență sau apetit capricios                                                  | 138      | 88,5  |
| Intoleranță alimentară                                                           | 91       | 58,3  |
| Senzație de "gură amară"                                                         | 85       | 54,5  |
| Halenă fetidă                                                                    | 46       | 29,5  |
| Erucții zgometoase                                                               | 57       | 36,5  |
| Limbă saburală, încărcată, uscată                                                | 103      | 66,1  |
| Constipație/diaree                                                               | 68       | 43,6  |
| Durere la palparea epigastriului și a regiunii ombilicale superioare =borborisme | 146      | 93,6  |

Tabelul II. Modificări ale sucului gastric și lichidului duodenal

| Tipul de modificare                          | Nr. caz. | %    |
|----------------------------------------------|----------|------|
| Sucul gastric                                |          |      |
| Hipoaciditate                                | 96       | 61,5 |
| Hiperaciditate                               | 21       | 13,5 |
| Normaciditate                                | 39       | 25,0 |
| Hiposecreție gastrică                        | 98       | 62,8 |
| Hiperscreție gastrică                        | 58       | 37,2 |
| Mucus și celule gastrice descuamate          | 135      | 86,5 |
| Lichidul duodenal                            |          |      |
| Aspect tulbure, floconos                     | 138      | 88,5 |
| Celule descuamate, epiteliale sau cilindrice | 121      | 77,5 |
| Bacterii (E coli, Proteus, streptococi)      | 62       | 39,7 |

## DISCUȚII

După cum rezultă din tabelul I, acuzele subiective și obiective ale bolnavilor noștri considerați a avea și suferințe gastroduodenale

Tabelul III. Aspecte radiologice gastroduodenale întâlnite la 39 copii cu giardioză

| Modificările radiologice                               | Nr. caz. | %    |
|--------------------------------------------------------|----------|------|
| La nivelul stomacului                                  |          |      |
| Hiperperistaltism cu evacuare rapidă                   | 19       | 48,7 |
| Hipotonie cu stază gastrică                            | 12       | 30,7 |
| Spasticitatea regiunii antropilorice sau spasm piloric | 6        | 15,4 |
| Pliuri îngroșate, edemate, ale mucoasei gastrice       | 2        | 5,2  |
| La nivelul duodenului                                  |          |      |
| Evacuare rapidă (uneori foarte rapidă)                 | 11       | 28,3 |
| Evacuare încetinită sau stază bulboduodenală           | 18       | 46,2 |
| Duoden spastic în totalitate sau pe segmente           | 7        | 17,9 |
| Pliuri îngroșate, neregulate sau ștergerea pliurilor   | 3        | 7,7  |

în cadrul giardiozei au fost polimorfe: de la durere abdominală - cel mai constant simptom - și până la inapetență, grețuri, vărsături, balonare postprandială, diaree sau constipație ș.a. Analizând durerea, care de fapt ne-a făcut, conform localizării, să ne gândim și la o suferință gastroduodenală, ea a fost localizată în epigastriul superior, (durere așa-zis de tip gastric după Păunescu-Podeanu,<sup>12</sup>) la 60 de copii și în epigastriul inferior și regiunea ombilicală superioară (durere de tip duodenal, după același autor) la restul de 96 copii. Pe lângă această localizare, oarecum diferită, la copiii noștri durerea abdominală a avut și alte caractere deosebite: mai ales sub formă de crampe sau colici apărute precoce, după o masă foarte încărcată sau rapid consumată (în primul caz) și mai vagă, dar continuă, uneori numai sub formă de "greutate" sau "apăsare" neplăcută, incomodă, mai tardiv apărută în cursul digestiei (la cea de a doua categorie de copii). Luând în considerare și celelalte simptome pe care le-au prezentat bolnavii noștri (Tabelul I), acest tablou clinic se aseamănă cu ceea ce autori cu prestigiu în materie de boli digestive<sup>2,8,12,13</sup> numesc "sindrom dispeptic gastroduodenal". Acest sindrom, constând în principal din următoarele simptome: durere în epigastriu și regiunea ombilicală superioară, grețuri și vărsături, apetit capricios la care, de la caz la caz, se adaugă și alte semne și simptome prezente și la copiii noștri, a fost descris și în giardioză.<sup>2,4,6</sup> Desigur, este numai un diagnostic clinic care trebuie susținut prin examinări laborator și paraclinice (cel puțin radiologice).

Astfel, examenul sucului gastric (Tabelul II) ne-a relevat pe lângă modificări ale chimismului (mai ales hipoaciditate și hiposecreție), respectiv prezența de mucus și celule gastrice de descu-

mație. De asemenea, studiul lichidului duodenal a arătat, pe lângă un aspect turbid sau floconos, prezența de celule de descumăție, epiteliale și cilindrice, modificări ce se întâlnesc de regulă în gastroduodenalele acute sau cronice.<sup>12,14</sup>

Examenul de bază al unei suferințe gastro-duodenale rămâne însă cel radiologic baritat (mai nou cel endo-, respectiv fibroscopic) care confirmă presupunerea clinică de suferință gastroduodenală și precizează caracterul tulburărilor de la acest nivel. Astfel, două au fost principalele modificări întâlnite de noi la examenul baritat al stomacului, (Tabelul III): hipotonie cu stază gastrică, dar mai ales hiperperistaltism cu evacuare rapidă, pe lângă o spasticitate accentuată a regiunii antropilorice sau chiar spasm piloric într-un număr mai mic de cazuri. De reținut și aspectul de suferință organică a stomacului (mucoasă cu pliuri îngroșate, edemate), în afara oricărei gastrite trecute sau prezente de altă etiologie decât cea parazitară. Modificări mai ales de tip funcțional, dischinetice, ca și în cazul nostru, dar și organice, au fost descrise la nivelul stomacului la 121 copii cu giardioză de Otilia Lucian<sup>9</sup>, și anume: la 43% din cazuri evacuare accelerată, la 1,6% tranzit încetinit, la 11,5% pilor spastic și chiar îngroșarea reliefului mucoasei gastrice la 1,6% din cazuri.

La nivelul duodenului, ceea ce am întâlnit mai frecvent au fost tot modificări funcționale (dischinezii duodenale) de tip evacuare rapidă (uneori foarte rapidă) în tot duodenul ori numai în duodenul 2 și 3 sau dimpotrivă, evacuarea încetinită a substanței baritate sau chiar stază bulbară sau la genunchiul inferior, superior sau bipolară. De remarcat și aici prezența unui duoden spastic în totalitate și, mai puțin frecvent, modificări organice (pliuri neregulate, îngroșate sau ștergerea pliurilor transversale). Modificări asemănătoare, atât funcționale cât și organice, dar în alte proporții, unele foarte apropiate de ale noastre, au descris la copiii cu giardioză, Otilia Lucian<sup>9</sup> și Asia Chipail<sup>9</sup>. Din observațiile noastre, ca și din cele făcute de autorii de mai sus, cu privire la modificările radiologice ale stomacului și duodenului la copii cu giardioză, se poate ușor remarca faptul că cele mai frecvente și mai intense modificări se întâlnesc la nivelul duodenului (sediul de predilecție al giardiilor) dar și la nivelul stomacului și că, deși modificările sunt atât funcționale cât și organice (într-o mică măsură), observațiile referitoare la copii arată că la aceștia predomină net tulburările funcționale de tip dischinezii gastroduodenale.

## CONCLUZII

Un studiu clinic, de laborator (cercetarea sucului gastric și duodenal) și radiologic efectuat

la 156 copii cu giardioză având vârsta cuprinsă între 8 și 16 ani, a relevat existența unor suferințe gastroduodenale asociate și intricate simptomatologiei digestive a parazitozei.

S-au pus astfel în evidență, pe lângă dureri în epigastru la 60 de copii și în regiunea ombilicală superioară la 96 de copii, și modificări ale sucului gastric și duodenal care atestă o afectare a acestor două segmente ale tubului digestiv de tip gastroduodenită non-ulceroasă (dispepsie gastroduodenală).

Acest din urmă diagnostic a fost confirmat prin punerea în evidență la examenul radiologic baritat a unor modificări, atât la nivelul duodenului cât și al stomacului, mai ales funcționale, de tip dischinetice (dischinezie gastroduodenală), și de peristaltism (hiperchinezie gastrică, hipotonie duodenală).

De aici rezultă că din punct de vedere al practicii clinice este foarte important ca, ori de câte ori ne aflăm în fața unei suferințe gastroduodenale de tip dispeptic să avem în vedere și o giardioză înainte de a ne gândi la o gastroduodenită de altă etiologie decât cea parazitară.

## BIBLIOGRAFIE

- BURLEA M - *Corelații clinico-endoscopice și histobacterologice în afecțiunile eso-gastro-duodenale la copil*. Teză de doctorat, UMF, Iași 1994; 47-87
- BUȘOI G - *Sindromul dispeptic* (I, II, III). *Viata Medicală* 1991; 35, 36, 37:2-3
- DESCHAMPS J, ALLEMAND H et al - *Evaluation diagnostic et économique de l'endoscopie digestive haute en première intention dans l'exploration eso-gastro-duodenale*. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 87:229-335
- DONOTU I, DICU LIDIA - *Disfunții duodeno-biliare în lambliază*. *Viata Medicală* 1984; 31:399-400
- FAZAKAS B - *Probleme actuale ale giardiozei*. *Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș* 1989; 35:90-96
- GAICU E - *Contribuții la studiul tulburărilor funcționale duodeno-biliare (Diskinezii) la copii cu lambliază*. Teză de doctorat IMF București 1971; 67-94
- GHERMAN I - *Giardioza. În Parazitologie clinică* (V Nitzulescu și I Gherman) Ed Medicală București 1986; 139-167
- HORROCKS J, DE DOMBAL F - *Clinical presentation of patients with "dyspepsia"*. *Gut* 1992; 92:19-23
- LUCIAN OTILIA - *Lambliaza*. Ed Academiei Române București 1971; 58-72
- MALAGELADA JR - *Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia*. *Scand J Gastroenterol* 1991; Suppl 182:29-34.
- NYREN O - *Secretory abnormalities in functional dyspepsia*. *Scand J Gastroenterol* 1991; Suppl 182:25-29
- PAUNESCU-PODEANU A - *Baze clinice pentru practica medicală*. Ed Medicală București 1986; 496-580
- TALLEY N - *Non-ulcer dyspepsia: Potential causes and pathophysiology*. *Ann Intern Med* 1991; 108:865-869
- TURCANU L, SIMEDEA I et al - *Bolile digestive la copil*. Ed Medicală București 1988; 223-235

## Tratamentul chirurgical conservator al pancreatitei acute necrotico-hemoragice

Eugen Silivășan

31 de pacienți cu pancreatită acută necrotică au fost tratați chirurgical conservator prin drenajul închis al bursei omentale, colecistostomie și drenaj peritoneal multiplu. Retrospectiv, efectul tratamentului a fost evaluat în raport cu rata mortalității și morbidității. 15 pacienți (48,38%) au decedat, toți datorită sepsisului și a M.S.O.F. Mortalitatea considerabilă a fost indubitabil influențată de gravitatea stării generale a celor mai mulți dintre pacienți reflectată prin numărul criteriilor pozitive Ranson. 10 pacienți (32%) au fost reoperați din cauza absceselor. Incidența ridicată a absceselor și supurației în toate cazurile de deces indică insuficiența drenajului prin această metodă chirurgicală conservatoare. În legătură cu defuncționalizarea pancreasului exocrin rămas vital, drenajul extern al căii biliare, menținerea timp mai îndelungat postoperator a aspirației gastrice și mai recent administrarea de 5-fluorouracil; acestea s-au dovedit măsuri folositoare.

**Cuvinte cheie:** pancreatita acută necrotico-hemoragică, tratament chirurgical conservator

*31 patients with acute necrotizing pancreatitis were treated with surgical conservative procedure consisting of closed drainage of the lesser sac, cholecystostomy (or external drainage of ductus choledocus using a T tube) and multiple peritoneal drainage. Retrospectively, the effect of the treatment was judged in relation to mortality and morbidity. 15 patients (48%) died, all of them due to sepsis and multiple organ failure. The considerable mortality was undoubtedly also influenced by the gravity of the condition of most patients as reflected by the number of positive Ranson criteria. Ten patients (32.25%) had to be reoperated on because of the abscesses. This high incidence of abscesses and the sepsis in all deceased patients indicate an insufficient drainage of the lesser sac with this method. Better results were reported in the problem of reducing exocrine pancreatic function by external biliary drainage, gastric suction and recently by the use of 5-fluorouracil.*

**Key words:** acute necrotizing pancreatitis, surgical conservative procedure

**P**ancreatita acută răspunde de obicei bine la tratamentul conservator susținut și bine individualizat. Cu toate acestea, un grup de pacienți face excepție deoarece starea lor generală se deteriorează datorită evoluției spre pancreatită necrotică. La aceștia este indicată intervenția chirurgicală însă rezecția completă sau chiar parțială a pancreasului inflammat trebuie evitată deoarece se asociază cu o mare rată a mortalității<sup>1,2</sup> iar extinderea necrozei nu poate fi apreciată cu exactitate intraoperator fiind adesea supraestimată sau restrânsă la suprafața glandei.<sup>4,5</sup>

Lotul studiat pe o perioadă de 10 ani (1980-1990) se referă la acele cazuri de pancreatită acută necrotico-hemoragică (PANH) tratate chirurgical prin drenajul închis al ariei peripancreatice în combinație cu colecistostomie sau drenaj Kehr, respectiv drenaj peritoneal multiplu. Prezentul studiu examinează eficacitatea acestui mod de tratament chirurgical.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Între 1980 și 1990, 92 de pacienți au fost internați prin serviciul de urgență cu diagnosticul de pancreatită acută. Ei au fost inițial tratați prin metode conservatoare ca repaus absolut la pat, suprimarea alimentației orale, aspirație nazogastrică, administrare de fluide parenteral. Cu tot tratamentul individualizat, 31 de pacienți au prezentat deteriorarea stării generale; aceștia au dezvoltat pancreatită necrotico-hemoragică judecând după prezența unei mase tumorale difuze palpabile în abdomenul superior, datorită necrozei peripancreatice, ascitei, șocului enzimatic și a MSOF. În câteva cazuri evoluția a fost mai puțin tipică și a sugestionat prezența unui ulcer perforat.

PANH a fost confirmată în timpul laparotomiei la toți 31 de pacienți, ei alcătuind baza acestui studiu. Dintre aceștia, 19 au fost bărbați și 12 femei, vârsta medie fiind de 50 de ani. Litiaza biliară s-a înregistrat ca etiologie la 12 pacienți (toți mai vârstnici de 50 de ani) iar la 10 pacienți (toți sub 50 de ani) abuzul de alcool a fost cauza declanșantă. Restul de 9 pacienți au avut o etiologie a pancreatitei necrotico-hemoragice mai puțin obișnuită: în 3 cazuri posttraumatică, în 2 postoperatorie, în 4 cazuri etiologia fiind neprecizată.

Accesul în cavitatea peritoneală s-a făcut prin laparotomie mediană; bursa omentală a fost deschisă iar țesuturile pancreatice necrozate au fost îndepărtate. Drenaje aspirative introduse prin flancurile drept și stâng au fost plasate în bursa omentală. În cazul contaminării peritoneale, drenuri au fost plasate în pelvis, subfrenic drept și stâng și șanțurile paracolice.

Dacă a fost prezentă litiaza colecistică, colecistectomia a fost efectuată cu explorarea instrumentală sau radiologică a căii biliare principale, pentru excluderea prezenței calculilor în joncțiunea coledocoduodenală. După astfel de explorări, plasarea tubului de drenaj Kehr a fost efectuată întotdeauna; dacă litiza veziculară nu s-a confirmat sau colecistul nu prezenta leziuni colesterolotice ori procesul inflamator nu a permis efectuarea explorărilor CBP, colecistostomia fundică a fost metoda de decomprimare a căii biliare. Sonde de politen pentru aspirație gastrică au fost menținute pentru punerea în repaus a tractului digestiv.

Tabelul I. Semnele de severitate ale pancreatitei acute după Ranson

**La internare**

- vârstă > 55 de ani
- glicemia > 12 mmol/l
- lactic dehidrogenaza serică > 300 UI/l
- SGOT > 250 UI
- nr. de leucocite > 16.000/mm<sup>3</sup>

**La 48 ore de la internare**

- hematocritul scade > 10%
- azotemia crește > 1 mmol/l
- calcemia < 2mmol/l
- PO<sub>2</sub> arterial < 60 mm Hg
- deficitul de baze > 4 mEq/l
- sechestrația lichidiană > 60.000 ml

Starea generală la internare a acestor 31 de pacienți a fost determinată retrospectiv prin prisma criteriilor de gravitate Ranson (Tabelul I).

Eficacitatea drenajului a fost stabilită în raport cu frecvența sepsisului, numărul reintervențiilor de reexplorare precum și timpul de menținere al tuburilor de dren. Potențialul beneficiu dat de colecistostomie și aspirație nazo-gastrică a fost studiat în relație cu morbiditatea asociată și eficacitatea intenției de decomprimare a căii biliare, respectiv a tractului digestiv.

Studiul acoperă perioada spitalizării până la externarea sau moartea pacientului. Toate datele au fost extrase din foile de observație respectiv protocoalele operatorii.

## REZULTATE

15 pacienți (48,38%) au decedat în perioada postoperatorie întotdeauna ca urmare a sepsisului și a M S O F. Cu excepția unuia, toți

decedații au avut unul sau mai multe dintre criteriile de gravitate Ranson. Din contră, au fost doar 4 din 16 supraviețuitori cu 5 sau mai multe criterii de gravitate Ranson. În timpul explorării, pancreasul a fost interpretat ca și complet necrozat la 11 din cei 15 decedați și 6 din 16 supraviețuitori deși doar 3 dintre acești 6 supraviețuitori au dezvoltat diabet insulino-dependent postoperator.

20 reintervenții au fost necesare în grupul celor 31 de pacienți (Tabelul II).

Tabelul II. Indicațiile de reintervenție chirurgicală

| PACIENȚI N                                                |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Drenajul insuficient al bursei omentale                   | 10 |
| Hemoragie din bursa omentală                              | 7  |
| Pancreatită recurentă datorită calculilor restanți în CBP | 2  |
| Ocluzie intestinală                                       | 1  |

6 pacienți din 7 reoperați în scop hemostatic datorită masivelor sângerări din bursa omentală au decedat, 2 intraoperator. Dintre cei care au necesitat reexplorări datorită formării de abcese în bursa omentală 7 au decedat iar 3 au supraviețuit. La unii supraviețuitori s-a observat eliminarea de sechestre prin tuburile de dren perioade de timp medii de 61 zile (limite de 16-245 zile).

Tabelul III. Situația hemoragiilor postoperatorii, abcedărilor, suma criteriilor Ranson respectiv aspectul macroscopic al pancreasului la pacienții decedați și supraviețuitori

|                                                                   | Decedați<br>(15 pacienți) | Supraviețuitori<br>(16 pacienți) |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Hemoragie postoperatorie                                          | 6                         | 1                                |
| Abcese postoperatorii                                             | 7                         | 3                                |
| Criterii de gravitate Ranson >5                                   | 11                        | 4                                |
| Necroză pancreatică aparent completă la explorare intraoperatorie | 11                        | 6                                |

La 3 dintre supraviețuitori s-a intervenit pentru rezolvarea unor pseudochiste pancreatice (la 54, 114 respectiv 221 de zile de la prima intervenție chirurgicală).

Graficul evoluției a fost ilustrat prin normalizarea lentă a temperaturii și a numărului de leucocite la supraviețuitori. În afara indicațiilor menționate, colecistectomia cu coledocotomie a fost necesară în 2 cazuri de pancreatită recurentă prin litiază pentru deobstrucția CBP. Decomprimarea căii biliare prin colecistostomie nu a fost de folos acestor pacienți.

Alimentația pe cale orală s-a reluat în medie la 17 zile postoperator (limite de 5 - 27 zile).

## DISCUȚII

Momentul unei eventuale intervenții chirurgicale și estimarea intraoperatorie a extinderii necrozei pancreatice sunt de mare importanță în tratamentul pancreatitei necrotice. Ambele au fost bazate pe judecata clinică iar aprecierile greșite au fost inevitabile. Câțiva dintre pacienții acestui studiu au fost operați cu un diagnostic inițial incorect iar din 6 supraviețuitori la care extensia necrozei a fost interpretată ca și completă, numai 3 au dezvoltat diabet insulino - dependent postoperator. Din acest motiv, este unanim acceptată ideea că terapia chirurgicală trebuie să fie una nonrezecție.<sup>7,9</sup>

Procedeele chirurgicale conservatoare sunt un exemplu al acestei abordări. Concepul se bazează pe extirparea țesuturilor pancreatice devitalizate, drenajul închis al lojei pancreatice, multiplu drenaj peritoneal și defuncționalizarea pancreasului rămas vital prin decompresie biliară respectiv aspirație gastrică.

Studiul retrospectiv al rezultatelor dă naștere la îndoieli asupra valorii acestei tehnici. S-au efectuat 10 reintervenții pentru abcese formate și s-a observat perioada lungă de menținere a tuburilor de dren și înceata normalizare a temperaturii și a numărului de leucocite la cei ce au supraviețuit. De adăugat este că toți decedații au suferit de pe urma sepsisului și a MSOF. Aceste deficiențe pot fi explicate prin drenajul inadecvat, datele putând fi coroborate cu altele din literatura de specialitate care raportau 24-40% abcedări la pacienții tratați prin procedee similare (ex. procedeul Lawson).

În comparație cu drenajul prin tuburi, adevăratul tratament deschis al pancreatitei necrotice este schimbarea frecventă a meșelor din cavitatea restantă după necrectomie respectiv marsupializarea bursei omentale.<sup>12,13</sup> O rată de 14% mortalitate a fost raportată<sup>12</sup> iar recente rezultate obținute prin experimentarea laparostomiei supravezicologice modificate sunt încurajatoare (9% mortalitate).

În ceea ce privește defuncționalizarea pancreasului rămas vital, deși literatura de specialitate nu menționează date concrete, experiența noastră dă speranțe în a dovedi reducerea efectivă a stimulării pancreasului exocrin prin decompresie chirurgicală (aspirație nazo-gastrică, drenaj biliar extern, capsulotomie și capsulectomie pancreatică cu lăsarea deschisă a lojei pancreatice) și mai recent prin administrarea de 5-fluoro-uracil. Decomprimarea căii biliare prin colecistostomie fundică când vezica este indemnă, drenaj transcistic sau Kehr, garantează decompresia arborelui biliar dar nu și a confluentului bilio-pancreatic, precum au arătat-o cele două cazuri de pancreatită recu-

rentă prin calculi papilari. Prevenția stimulării pancreasului exocrin prin aspirație nazo-gastrică este recunoscută.<sup>15,16</sup>

Când se critică procedeele conservatoare din cauza mortalității, trebuie luată în considerare starea gravă a pacienților reflectată prin criteriile de gravitate Ranson. Acesta raporta mai mult de 50% mortalitate la pacienții cu 5 sau mai multe criterii pozitive.<sup>2</sup> Din păcate, Warshaw<sup>10,17</sup> nu a utilizat criteriile Ranson la seria sa de pacienți tratați prin procedeu similar și a raportat 34% mortalitate. Valoarea acestor criterii nu este unanim acceptată și, implicit, aplicarea lor e limitată.

## CONCLUZII

În ciuda neuniformității loturilor de pacienți, comparabile, în literatură, procedeele chirurgicale conservatoare dau rezultate mai bune când conțin tehnici mai riguroase de drenaj ale spațiilor peripancreatice.

În ceea ce privește defuncționalizarea pancreasului rămas vital, aceasta se poate realiza chirurgical prin decompresiunea temporară a căii biliare principale, respectiv prin menținerea aspirației gastrice active.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 ALEXANDRE JH, GUERRIERI MT - *Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis*. World J Surg 1981; 5:369-377
- 2 RANSON JHN - *Conservative surgical treatment of acute pancreatitis*. World J Surg 1981; 5:351-359
- 3 EGGINK WF, colab. - *The role of surgery in the treatment of acute necrotizing pancreatitis*. Neth J Surg 1984; 36:6-9
- 4 NORDBACK J, PESSI T, AUVINEN O - *Determination of necrosis in necrotizing pancreatitis*. Br J Surg 1987; 72:225-227
- 5 BECKER V - *Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis*. World J Surg 1981; 5:303-313
- 6 LAWSON DW, DAGGETT WM, CIVETTA JM et al - *Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis*. Ann Surg 1970; 172:605-617
- 7 BERGER HG, BLOCK S, KRAUTZBERGER W et al - *Die nekrotisierende Pankreatitis*. Chirurg 1982; 53:784-789
- 8 MARTIN JK, VAN HEERDEN JA, BESS MA - *Surgical management of acute pancreatitis*. Mayo Clin Proc 1984; 59:259-267
- 9 RANSON JHC - *Surgical treatment of acute pancreatitis*. Dig Dis Sci 1980; 25:453-459
- 10 WARSAW AL, IMBEMBO AL, CIVETTA JM et al - *Surgical intervention in acute necrotizing pancreatitis*. Am J Surg 1974; 127:484-491
- 11 WHITE TT, HEIMBACK DM - *Sequestrectomy and hyperalimentation in the treatment of hemorrhagic pancreatitis*. Am J Surg 1976; 132:270-275
- 12 BRADLEY EL, FULENWIDER JT - *Open treatment of pancreatic abscesses*. Surg Gynecol Obstet 1984; 159:509-513
- 13 KNOL JA, ECKHAUSER FE, STRODEL WE - *Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by marsupialization*. Am J Surg 1984; 50:324-328

- 14 SOERGEL KH - *Medical treatment of acute pancreatitis* Gastroenterology 1987; 74:620-621
- 15 NAEYE R, SALINGRET E, CLUMECK N et al - *Is nasogastric suction necessary in acute pancreatitis?* Br Med J 1978; 2:685-660
- 16 SARR MG, SANFEY H, CAMERON JL - *Prospective randomized trial of nasogastric suction in patients with acute pancreatitis.* Surgery 1988; 100:500-504
- 17 WARSHAW AL, RICHTER JM - *A practical guide to pancreatitis.* Curr Probl Surg 1984; 21:11-44



## Tratamentul neoplasmului eso-gastric în cazuistica pe 11 ani a Clinicii Chirurgie I Târgu - Mureș

Dorin Zamfir, Victor Emilian Bancu, Șerban Bancu, Bodor Attila

Deși în tumorile eso-gastrice intervenția chirurgicală este în prezent principala metodă terapeutică, persistă o serie de controverse în ce privește definirea acestor neoplasme și tipul de intervenție recomandat pentru o anumită localizare. Cu toate progresele realizate, curabilitatea afecțiunii continuă să rămână scăzută, principalul obiectiv terapeutic în majoritatea cazurilor fiind combaterea disfagiei. În lucrarea de față sunt analizate rezultatele obținute în Clinica Chirurgie I Târgu-Mureș în tratamentul a 53 de bolnavi cu neoplasme eso-gastrice internați în perioada 1984 - 1994. În 23 de cazuri au fost efectuate rezecții eso-gastrice (indice de operabilitate 43,39%). Intervenția cu viză de radicalitate o considerăm gastrectomia totală cu esofagectomie inferioară care a fost efectuată în 11 cazuri, la 7 dintre ele abordul fiind abdomino-transoracic stâng iar în 4 cazuri toraco-freno-laparotomia. Eso-gastrectomia proximală cu anastomoză eso-gastrică intratoracică a fost practică în 5 cazuri. În 5 cazuri s-a practicat esofagectomie totală subdiafragmatică iar în două cazuri rezecție polară superioară paliativă pe cale abdominală. Pe ansamblul rezecțiilor esofagiene, durata medie de supraviețuire a fost de 12,8 luni, majoritatea deceselor apărând după primul an, mortalitatea postoperatorie fiind de 21,73%. Au fost înregistrate două supraviețuiri la distanță, de 46 respectiv 64 de luni, reprezentând un procent de 8,6%. Comparativ cu statistici recente, rezultatele noastre sunt modeste, fapt pe care îl explicăm prin stadiile avansate de boală cu care ne confruntăm.

**Cuvinte cheie:** cancer esofagian, esofagectomie

*Although in the oesocardial cancer the surgery is at present the principal method of treatment, there are many controversies regarding the definition of these neoplasms and the type of operation recommended for a certain localisation. Despite the progresses achieved in this matter, the curability of the disease continues to be low, the main objective of the treatment being the relief of dysphagia. In this work there are analysed the results obtained by the Surgical Clinic Nr. 1, Tg.- Mureș in the treatment of 53 patients with oesocardial neoplasms hospitalised from 1984 till 1994. 23 of the cases were solved with oesogastric resections (operability index: 43.39 p. c.). We consider that the radical operation is the total gastrectomy with inferior oesophagectomy, which was performed in 11 of the cases. Proximal oesogastrectomy with intrathoracic oesogastroanastomosis was made in five cases. The total subdiaphragmatic oesogastrectomy was made in five cases and two cases were solved with palliative distal gastrectomy by abdominal route. The mean survival rate in the oesophageal resections was 12.8 months, most deaths occurring after a year from the operation. The operative mortality was 21.73 p. c. There were two patients who survived for a longer period: 46 and 64 months, representing a 8.6 p. c. Our results are modest if we compare them with the recent statistics because of the advanced stages of the illness we are confronted with.*

**Key words:** oesocardial cancer, oesophagectomy

**D**efinirea neoplasmelor eso-gastrice este imprecisă deoarece așa cum arată Carter,<sup>3</sup> în mod frecvent este imposibil de a determina exact sediul exact de origine al cancerelor apărute la nivelul joncțiunii eso-gastrice. Recunoscând această problemă, Societatea Japoneză pentru Bolile Esofagului a descris trei tipuri de cancere de joncțiune: EC, când cea mai mare parte a tumorii se află în esofag, E=C când tumora se extinde egal deasupra și dedesubtul cardiei și CE când masa tumorală principală se află la nivelul fornixului gastric. În opinia lui Carter și

Anderson<sup>3</sup> deocamdată această subîmpărțire nu pare a avea o influență semnificativă din punct de vedere terapeutic și prognostic.

Pentru cancerelor localizate în apropierea cardiei am folosit termenul de neoplasme eso-gastrice fără a opera distincția menționată mai sus.

În privința tratamentului neoplasmelor eso-gastrice continuă să persiste o serie de controverse neexistând un acord unanim în stabilirea unui protocol terapeutic și a tipului de intervenție ce trebuie efectuată. Atitudinea este influențată de o serie de factori din care posibilitățile tehnice ale unui serviciu dat și experiența chirurgicală acumulată au mare valoare de decizie.

Principalele obiective ale tratamentului chirurgical sunt, cura afecțiunii sau prelungirea duratei de supraviețuire și combaterea disfației.

Curabilitatea afecțiunii fiind deosebit de redusă comparativ cu alte localizări neoplazice, în majoritatea cazurilor obiectivul atins de un tratament chirurgical este asigurarea unui confort de supraviețuire prin combaterea disfației.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1984-1994 în Clinica Chirurgie I Târgu-Mureș au fost internați 53 de bolnavi cu neoplasme eso-gastrice, repartitia pe sexe arătând frecvența crescută la sexul masculin (41 de bărbați față de 12 femei).

Simptomatologia clinică a fost dominată de disfație la care se adaugă scădere ponderală, dureri epigastrice, anorexie sau episoade de hemoragie digestivă. La 24 de bolnavi s-au constatat semne clinice ale unei afecțiuni avansate (Tabelul I).

Tabelul I. Simptomatologia în neoplasmele eso-gastrice. (53 de cazuri)

### Simptome frecvent întâlnite

- disfație (48 c)
  - progresivă (45 c)
  - afagie (3 c)
- scădere ponderală (42 c)
  - dureri (38 c)
  - HDS (hematemeză + melenă - 10 c)
- anorexie (26 c)

### Semne de afecțiune avansată (24 c)

- metastaze hepatice (11 c)
- metastaze pulmonare (4 c)
- ascită (carcinomatoză peritoneală) (4 c)
- adenopatie supraclaviculară stângă (2 c)
- dureri osoase metastatice (1 c)
- tulburări de conștiință (meta cerebrale - 1 c)
- sindrom perforativ (1 c)

În 2 cazuri s-a impus intervenția chirurgicală de urgență (datorită perforației juxtacardiale a unei tumori masive într-un caz și datorită hemoragiei cataclismice prin eroziune de arteră coronară gastrică în celălalt).

Durata medie a simptomatologiei la prezentare a fost de 5,5 luni, principalii factori de risc identificați fiind fumatul (79,2 %) și consumul de alcool (în 75,4 % din cazuri).

Diagnosticul pozitiv a fost stabilit prin radiografie baritată eso-gastrică și examen endoscopic cu biopsie.

În evaluarea preoperatorie a bolnavilor se efectuează teste de laborator cât mai complete din care cele pentru aprecierea stării de nutriție și a funcției hepatice sunt urmărite în mod deosebit.

Echografia hepatică se practică în mod constant permițând decelarea metastazelor hepatice.

Funcția respiratorie este un parametru de mare importanță, valorile CPT sub 50% contraindicând toracotomia (situație întâlnită în 7 din cazurile noastre).

Repartiția stadială a neoplasmelor eso-gastrice, stabilită pe baza criteriilor postoperatorii, arată o predominanță netă a formelor avansate de boală (fig.1).

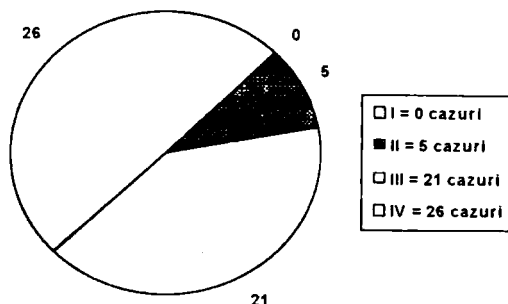


Figura 1. Stadializarea TNM a cancerelor esogastrice tratate în Clinica Chirurgie I Târgu-Mureș

## REZULTATE

În cele 53 cazuri de tumori eso-gastrice au fost practicate rezecții în 23 de cazuri (indice de operabilitate 43,39 %).

Intervenția cu viză de radicalitate este reprezentată de gastrectomia totală cu Esofagectomie inferioară care s-a practicat în 11 cazuri, la 7 dintre acestea abordul fiind abdomino-transtoracic stâng iar în 4 cazuri toracofreno-laparotomie.

Refacerea continuității digestive s-a făcut cu ansă în "Y" în 9 cazuri și cu ansă în omega în două cazuri. După utilizarea ansei Roux, anastomoza cel mai frecvent utilizată a fost de tip T-L (anastomoza în sandwich") (Tabelul II).

Tabelul II. Particularitățile intervențiilor cu viză de radicalitate practicate în tumorile esogastrice

| Calea de abord                      | Tipul de reconstrucție | Tipul de anastomoză | Număr de cazuri |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|
| Abdomino-transtoracică stângă (7 c) | Ansa Roux              | T - T               | 2 c             |
|                                     |                        | T - L               | 5 c             |
| Toraco-freno-laparotomie (4 c)      | Ansa Roux              | T - T               | 1 c             |
|                                     |                        | T - L               | 1 c             |
|                                     | Ansa omega             | T - L               | 2 c             |

În intervențiile cu intenție de radicalitate s-a practicat o limfadenectomie cât mai extinsă, incluzând grupele ganglionare supradiaphragmatice, paracardiale, ale mării curburi, supra și sub-pilorice, ganglionii nicii curburi și celiaci împreună cu splenectomie și rezecția cozii pancreasului.

Mortalitate postoperatorie s-a înregistrat în 2 cazuri (în ambele calea de abord a fost toraco-freno-laparotomie) datorită fistulei anastomotice într-un caz și prin bronhopneumonie bilaterală în celălalt (18,18%).

Durata medie de supraviețuire a fost de 15, 22 de luni (17, 16 luni pentru rezecțiile abdomino-transtoracice stângi și 10 luni pentru intervențiile realizate prin toraco-freno-laparotomie).

Eso-gastrectomia proximală cu anastomoză eso-gastrică intratoracică a fost efectuată în 5 cazuri.

Intervenția s-a realizat în 4 cazuri prin toraco-freno-laparotomie, la bolnavi cu stare biologică bună, și într-un caz prin abord abdomino-toracic stâng (bolnav operat în urgență datorită perforației unui neoplasm eso-gastric extins). S-au produs două decese, unul prin IMA și unul datorită fistulei anastomotice intratoracice (mortalitate 40 %).

Rezultatele după acest tip de intervenție sunt nesatisfăcătoare: paliatia disfației este de scurtă durată și fenomenele de reflux sunt prezente în mod constant.

Media de supraviețuire pentru rezecțiile eso-gastrice cu anastomoză intratoracică a fost de 5, 6 luni.

În cazurile care prezentau funcție respiratorie alterată sau tumori limitate ale cardiilor au fost efectuate intervenții pe cale subdiafragmatică.

Eso-gastrectomia totală subdiafragmatică a fost practică în 5 cazuri, unul dintre ele fiind operat de urgență pentru șoc hemoragic prin eroziune de arteră coronară gastrică.

Ca tip de reconstrucție a fost utilizată ansa omega în trei cazuri, ansa Roux într-un caz și anastomoza continentă cu rezervor tip Lawrence - Herfarth<sup>4</sup> într-un caz.

La un caz cu tumoră limitată s-a efectuat limfadenectomia stațiilor ganglionare I și II împreună cu spleno-pancreatectomie caudală, intervenția având viză de radicalitate (Hill).<sup>5</sup>

În două cazuri, la bolnavi tineri cu tumori avansate, s-au practicat rezecții polare superioare pe cale abdominală în scop paliativ.

Mortalitatea globală în rezecțiile pentru neoplasme eso-gastrice a fost de 21,73 %, cauzele deceselor fiind prezentate în tabelul III.

Tabelul III. Cauzele de deces în rezecțiile pentru neoplasme eso-gastrice

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| - Fistule anastomotice intratoracice | - 2 cazuri |
| - Bronho pneumonie bilaterală        | - 1 caz    |
| - Pneumonie de aspirație             | - 1 caz    |
| - Infarct miocardic acut             | - 1 caz    |

Stadiul tumorii și starea biologică au fost factorii determinanți în alegerea tipului de intervenție.

La bolnavii operați în stadiul II s-au înregistrat rezultatele cele mai bune: două supraviețuiri la distanță (64 și 46 de luni, decesul nefiind datorat recidivei) și supraviețuiri la 18 respectiv 7 luni.

Durata medie de supraviețuire pentru bolnavii operați în stadiul II a fost de 34, 25 luni, înregistrându-se un deces prin fistulă anastomotică intratoracică.

Pe ansamblul rezecțiilor esofagiene, durata medie de supraviețuire a fost de 12, 8 luni, majoritatea deceselor apărând după primul an (Figura 2).

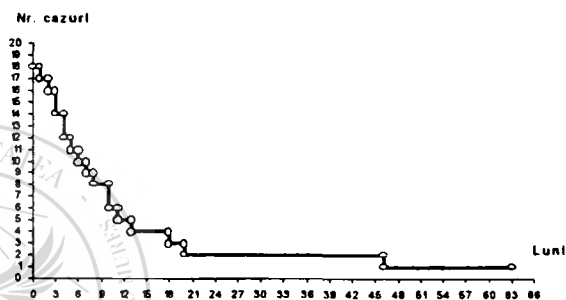


Figura 2. Rata de supraviețuire în intervențiile pentru neoplasm eso-gastric

La un număr de 30 de bolnavi a fost contraindicată rezecția esofagiană datorită afecțiunii avansate și a tarelor asociate (Tabelul IV).

Tabelul IV. Contraindicațiile rezecțiilor în tumorile eso-gastrice

|                                                        |             |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| - Disfuncție respiratorie severă                       | - 7 cazuri  |
| - Malnutriție protein - calorică                       | - 5 cazuri  |
| - Afecțiune avansată (stadiul IV)                      | - 17 cazuri |
| - metastaze hepatice                                   | - 11 cazuri |
| - metastaze pulmonare                                  | - 2 cazuri  |
| - carcinomatoză peritoneală                            | - 4 cazuri  |
| - Afecțiuni asociate                                   |             |
| - HTA stadiul III, cu insuficiență ventriculară stângă | - 2 cazuri  |
| - Ciroză hepatică decompensată vascular                | - 1 caz     |

În 5 cazuri extensia locală a tumorii, metastazele hepatice și peritoneale au determinat abținerea de la efectuarea unei intervenții de alimentație, în acest grup înregistrându-se un deces după laparotomie.

Intervenții paliative s-au efectuat în 21 de cazuri: 8 gastrostomii de alimentație (în situațiile în care a putut fi utilizat stomacul) și 13 jejunostomii, înregistrându-se 3 decese (mortalitate 10 %) (Tabelul V).

Tabelul V. Cauzele de deces în intervențiile paliative pentru tumorile eso-gastrice.

|                                   |         |
|-----------------------------------|---------|
| - Embolie pulmonară               | - 1 caz |
| - Fistulă intestinală             | - 1 caz |
| - Insuficiență respiratorie acută | - 1 caz |

Complicațiile postoperatorii înregistrate au constat din:

Tabelul VI. Complicații postoperatorii în intervențiile paliative pentru tumorile eso-gastrice.

|                    |            |
|--------------------|------------|
| - Tromboflebită    | - 4 cazuri |
| - Bronhopneumonie  | - 2 cazuri |
| - Supurația plăgii | - 6 cazuri |
| - Eviscerație      | - 2 cazuri |

Durata medie de supraviețuire în cazurile de inoperabile a fost de 3,2 luni, majoritatea deceselor survenind în primele 3 luni (Figura 3).

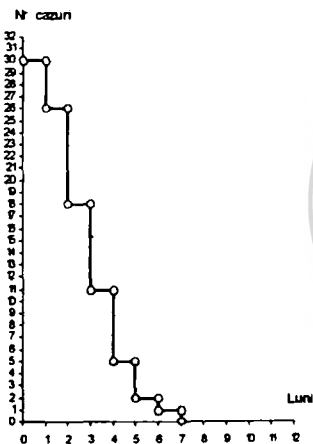


Figura 3. Rata de supraviețuire în cancerule eso-gastrice inoperabile.

Examenul histopatologic a fost efectuat în 44 de cazuri, cuprinzând analiza completă a pieselor de exereză în cele 23 de rezecții și examenul biptic al eșantioanelor prelevate în intervențiile paliative (Tabelul VII).

Tabelul VII. Tipurile histologice de tumori eso-cardiale.

| Tip histologic         | Rezecții<br>eso - gastrice | Intervenții<br>paliative |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Adenocarcinom tubular  | 17 c                       | 17 c                     |
| Adenocarcinom mucinos  | 2 c                        | 2 c                      |
| Carcinom nediferențiat | 2 c                        | 2 c                      |
| Carcinom mucinos       | 2 c                        | 0                        |
| Nedeterminat           | 0                          | 9 c                      |

## DISCUȚII

Papachristou și Fortner<sup>10</sup>, într-un studiu retrospectiv pe 101 cazuri de tumori eso-

gastrice, au arătat că gastrectomia totală cu esofagectomie distală și includerea în rezecție a marelui și micului epiploon împreună cu stațiile ganglionare perigastrice și celiace precum și a splinei și cozii pancreasului, influențează semnificativ supraviețuirea în tumorile incipiente (stadiul I și II). Comparativ cu supraviețuirea la 5 ani de 16 % după gastrectomii proximale subtotale pentru tumori eso-gastrice în același stadiu, în eso-gastrectomia totală extinsă supraviețuirea la 5 ani determinată prin analiză actuarială a fost de 83 %.

Hill<sup>5</sup> consideră gastrectomia totală cu esofagectomie distală efectuată pe cale subdiafragmatică potențial curativă pentru tumorile limitate ale polului gastric superior cu extensie la cardiac și fără extensie limfatică ganglionară.

În acord cu aceste concepții, am considerat ca intervenții cu viză curativă gastrectomia totală radicală cu esofagectomie distală și eso-gastrectomia totală transhiatală subdiafragmatică pentru tumori limitate ale joncțiunii eso-gastrice (stadiul I și II).

Hill și colab.<sup>6</sup> utilizează ca intervenție cu intenție de radicalitate eso-gastrectomia realizată pe cale abdomino-transtoracică dreaptă, cu anastomoză eso-gastrică intratoracică. Autorii raportează pe 32 de cazuri operate o supraviețuire la 5 ani de 17 %.

Autorii japonezi (Iida și colab.<sup>7</sup>, Tanigawa și colab.<sup>15</sup>) folosesc gastrectomia totală extinsă în tratamentul carcinomului de cardia. Autorii realizează GT + limfadenectomie stațiilor gastrice N1-4 și a ganglionilor mediastinali inferiori, abordul esofagului fiind obținut prin rezecția diafragmului perihial incluzând pilierii diafragmatici și țesutul celular adiacent. În unele cazuri, pentru abordul esofagului inferior, Iida<sup>7</sup> utilizează sternotomia mediană. Avantajele procedurii ar consta în reducerea ratei recurențelor locale (Iida a demonstrat o scădere a infiltrației tumorale a tranșei de rezecție esofagiană de la 13,8 % la 1,2 % prin practicarea acestei metode). Supraviețuirile la 5 ani sunt deosebit de bune. Tanigawa găsește la un grup de 21 de bolnavi operați în stadiile I(2c), II (9 c), III (10 c) o supraviețuire la 5 ani de 62 %.

O serie de autori de prestigiu printre care Skinner<sup>13</sup> și Mannel<sup>9</sup> recomandă eso-gastrectomie cu limfadenectomie extinsă, abordul fiind fie exclusiv transtoracic stâng, fie toraco-abdominal. Acești autori acordă o mare importanță evitării secționării rebordului costal pentru prevenirea complicațiilor respiratorii postoperatorii și a condritei rebordului costal. Menținerea porțiunii distale a stomacului pentru

efectuarea anastomozei eso-gastrice intra-toracice nu pare a influența ratele de supraviețuire comparativ cu intervențiile în care se realizează gastrectomia totală. Acest fapt este confirmat în cazuistica lui Papachristou și Fortner<sup>10</sup> care, practicând în 10 cazuri gastrectomie subtotală cu limfadenectomie extinsă și splenectomie caudală, nu găsesc diferențe în ceea ce privește supraviețuirea comparativ cu grupul la care s-a practicat gastrectomia totală.

În lumina acestor date se pare că nu extensia rezecției este importantă, ci limfadenectomia cât mai largă și obținerea unei tranșe de rezecție neinfiltrată tumoral.

Bonzetti și colab. (citat de Carter și Anderson)<sup>3</sup> găsesc infiltrații ale tranșei proximale de rezecție în 7,3% și a celei distale în 2,3%. Grupul Britanic pentru Studiul Cancerului Gastric (BSCG 2) a arătat în 1984 că ratele de supraviețuire în cazurile operate în stadiul III sunt similare cu cele pentru cancerule în stadiul IV atunci când există celule tumorale pe tranșa de rezecție.

Mortalitatea post-operatorie globală în intervențiile pentru tumori eso-gastrice a fost de 21,73%, ridicată comparativ cu statisticile actuale (Tabelul VIII).

Tabelul VIII. Mortalitatea postoperatorie raportată în rezecțiile pentru neoplasm eso-gastric.

| Autor                           | Rezecții | Mortalitate (%) |
|---------------------------------|----------|-----------------|
| Sabanathan (1992)               | 201      | 3.57            |
| Stipa (1992)                    | 211      | 25.1            |
| Wang (1993)                     | 42       | 9.5             |
| Tanigawa (1993)                 | 21       | 0               |
| Clinica Chirurgie I Târgu-Mureș | 23       | 21.73           |

Rata rezecabilității în neoplasmele eso-gastrice în cazuistica noastră este de 43,39 %, cu mult inferioară unor statistici recente (Sabanathan și colab.<sup>12</sup> relatează un procent de rezecabilitate de 89,7%). Stipa și colab.<sup>14</sup>, analizând o cazuistică de 40 de ani, constată un indice de operabilitate de 57,8% (Tabelul IX).

Tabelul IX. Ratele de rezecabilitate raportate în neoplasmele eso-gastrice.

| Autor                                | Număr de cazuri | Rezecabilitate (%) |
|--------------------------------------|-----------------|--------------------|
| Sabanathan (1992)                    | 224             | 89.7               |
| Stipa (1992)                         | 365             | 57.8               |
| Clinica de Chirurgie I Târgu - Mureș | 53              | 43.39              |

Faptul că rata rezecabilității în cazuistica noastră este de 43,39 %, în două cazuri intervenindu-se de urgență (pentru sindrom perforativ respectiv pentru hemoragie gravă

prin eroziune de arteră coronară), considerăm că este suficient de sugestiv în privința stadiului avansat în care s-au prezentat bolnavii cu tumori eso-gastrice. Nu am întâlnit nici un caz în stadiul I, existând doar 3 cazuri cu tumori în stadiul II, restul bolnavilor fiind încadrați în stadiul III și IV (Figura 1). Această realitate tristă o considerăm unul dintre factorii responsabili de rezultatele chirurgicale mult inferioare altor statistici actuale.

Ratele de supraviețuire diferă mult de la o statistică la alta. Comparativ cu majoritatea lucrărilor cercetate, în cazuistica noastră întâlnim o rată de supraviețuire mai scăzută.

Tabelul X. Supraviețuirea la cinci ani în neoplasmele eso-gastrice.

| Autor                              | Număr de rezecții | Supraviețuire la 5 ani (%) |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Iida (1993)                        | 85                | 30.4                       |
| Blomjous (1992)                    | 93                | 24                         |
| Hill (1992)                        | 32                | 17                         |
| Tanigawa (1993)                    | 2                 | 62                         |
| Law (1992)                         | 92                | 15                         |
| Clinica de Chirurgie Târgu - Mureș | 23                | 8.6                        |

Fără să negăm obiectivitatea statisticilor cercetate trebuie să remarcăm faptul că orientările în aceste studii diferă. În timp ce Iida și Tanigawa întreprind studii prospective cu privire la valoarea curativă a unor noi procedee oncologice, alți autori (Stipa, Sabanathan) studiază retrospectiv valoarea unor metode deja consacrate. În afară de aceasta mai intervin o serie de factori cum ar fi: perioada de timp cuprinsă în studiu, modul de selecție a pacienților, raportarea unor procente statistice în funcție de stadiul afecțiunii, diferențele existente trebuind a fi interpretate și în acest context.

De asemenea, condițiile de anestezie și reanimare postoperatorie par să aibă un rol deosebit în influențarea rezultatelor: Tanigawa<sup>15</sup>, efectuând un studiu prospectiv pe un lot restrâns (21 de bolnavi operați), raportează 3 fistule anastomotice intratoracice, 7 cazuri de hipoxie postoperatorie necesitând reintubarea, 16 cazuri de pleurezie post-operatorie și 5 cazuri de atelectazie, toate fiind tratate cu succes, fără a se înregistra decese.

## BIBLIOGRAFIE

1. BLOMJOUS JG et al - *Adenocarcinoma of the gastric cardia. Recurrence and survival after resection.* Cancer, 1992; 70:569-574
2. BRITISH STOMACH CANCER GROUP - *Resection line disease in stomach cancer.* Br J Med 1984; 289: 601-603

- 3 CARTER DC, ANDERSON JR - *Surgery for adenocarcinoma of the cardia-an overview*. In Jamieson GG (ed) - *Surgery of The Oesophagus*, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1988; 597-604
- 4 HERFARTH C - *Gastric reconstruction*. In Becker H D, Herfarth C, Schreiber H W - *Surgery of the Stomach*, Springer Verlag, Berlin, 1986; 130-160
- 5 HILL GL - *A transhiatal subdiaphragmatic distal oesophageal resection*. In Jamieson GG (ed) - *Surgery of the Oesophagus*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988; 659-665
- 6 HILL S, CAHILL J, WASTELL C - *The right approach to carcinoma of the cardia: preliminary results*. Eur J Surg Oncol, 1992; 18:282-286
- 7 IIDA F, KOIKE S, KOIDE N - *Extended total gastrectomy for carcinoma of the cardia*. Hepatogastroenterology, 1993; 40:103-106
- 8 LAW SY, FOK M, CHENG SW, WONG JA - *Comparison of outcome after resection for squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the esophagus and cardia*. Surg Gynecol Obstet, 1992; 175:107-112
- 9 MANNEL A - *Distal oesophagectomy: left-sided thoraco-abdominal approach*. In Jamieson GG (ed) - *Surgery of the Oesophagus*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988; 647-659
- 10 PAPACHRISTOU DN, FORTNER JG - *Adenocarcinoma of the gastric cardia. the choice of gastrectomy*. Ann Surg, 1980; 192:58 - 64
- 11 Postlethwait RW - *Surgery of the esophagus*. Appleton-Century-Croft, New York, 1979; 439-467
- 12 SABANATHAN S, ENG J - *Left thoracotomy approach for resection of carcinoma of the oesophagus and cardia*. Ann Ital Chir 1992; 63:25-31
- 13 SKINNER DB - *Curative surgery for oesophageal carcinoma*. In Jamieson GG (ed) - *Surgery of the Oesophagus*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988; 617-622
- 14 STIPA S, DI GIORGIO A, FERRI M - *Surgical treatment of adenocarcinoma of the cardia*. Surgery, 1992; 111:386-393
- 15 TANIGAWA N et al - *En bloc resection for cancer of the gastric cardia without thoracotomy*. J Surg Oncol, 1993; 54:23-28
- 16 WANG LS - *Lymph node metastasis in patients with adenocarcinoma of gastric cardia*. Cancer, 1993; 71:1948-1953



## Prevalența infecției produse de virusul hepatitei B la gravide

Monica Dănilă<sup>1</sup>, Cristina Golea<sup>2</sup>, Monica Sabău<sup>2</sup>, Ramona Ureche<sup>1</sup>

**Obiectiv:** Studiul prevalenței infecției cu virusul hepatitei B la gravide. **Metodă:** Testarea pentru anti-HBc totali și pentru AgHBs cu trusele MONOLISA - Sanofi Diagnostics Pasteur. **Rezultate:** Din cele 424 gravide, 109 (25,7%) a avut evidențe serice de infecție anterioară sau actuală cu VHB, iar 29 (6,8%) au fost considerate purtătoare de VHB. Prevalența infecției și a portajului de AgHBs a fost mai mare la gravidele între 15 - 19 ani comparativ cu cele între 20 - 24 ani ( $p = 0,00084$ ,  $X^2$ ), riscul relativ de infecție fiind 2,23. La gravidele peste 20 ani, portajul VHB crește cu vârsta, fără diferențe statistice semnificative între grupele de vârstă ( $p = 0,12$ ,  $X^2$ ). Rata infecției cu VHB a fost mai mare la gravidele provenind din mediul urban comparativ cu cele din mediul rural. **Concluzie:** În județul Mureș există o prevalență mare a infecției cu VHB la gravide. Deoarece vaccinarea anti-hepatită B, recent introdusă în programul de imunizări, va avea în timp un impact asupra diminuării infecției cu VHB, credem că pentru moment este importantă o supraveghere serologică a markerilor VHB la gravide și nou-născuți. **Cuvinte cheie:** virusul hepatitei B, gravide, vaccinare anti-hepatită B

**Objective:** To study the prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant women. **Methods:** Blood specimens were tested for the total antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc) and for hepatitis B antigen (HBsAg) by MONOLISA - Sanofi Diagnostics Pasteur. **Results:** In all, 109 (25.7%) of 424 pregnant women had evidence of past or current HBV infection, and (6.8%) were HBsAg carriers. Prevalence rates of infection and carrier states for pregnant women in the age group of 15-19 years were greater than for those aged 20-24 years ( $p=0.00084$ ,  $X^2$ ), the relative risk of infection being 2.23. Among pregnant women over 20 years old HBV carriage rose with age, without a statistical difference between age groups ( $p=0.12$ ,  $X^2$ ). The prevalence rates of HBV infection was greater in residents of urban area as compared with residents of rural area. **Conclusions:** There is a high prevalence of HBV infection among pregnant women in Mureș District. Since HB vaccination recently introduced in our country will have a substantial impact on HBV infection in time, in our opinion, for the time being it is important to investigate the HBV serological markers in pregnant women to prevent hepatitis B in new-born infants.

**Key words:** Hepatitis B virus, pregnant women, anti-hepatitis B vaccination

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) continuă să constituie o importantă problemă de sănătate publică nu numai la noi în țară dar și pe plan mondial, infecția având tendință de progresivitate către boala cronică de ficat, respectiv către carcinomul hepatocelular.

Statisticile mondiale relevă faptul că mor anual două milioane de persoane având drept cauză una din complicațiile infecției produse de VHB.

Consecințele sunt și mai dramatice la copii, riscul de apariție a infecției persistente cu toate urmările sale este cu atât mai mare cu cât infecția primară are loc la o vârstă mică, într-un moment cât mai apropiat de naștere.<sup>1,2</sup>

Mai ales pentru acele zone ale globului în care rata purtătorilor de AgHBs este înaltă,

transmiterea perinatală joacă un rol important în infectarea nou născuților, fapt semnalat inițial de Stevens<sup>3</sup> și confirmat ulterior de alți autori.<sup>4,5,6,7</sup>

Astăzi este unanim admis faptul că rezervorul epidemogen reprezentat de purtătorii adulți de AgHBs se constituie perinatal sau în prima copilărie nu numai în areale cu prevalență ridicată a infecției B<sup>1,8</sup>, ci și în zone cu endemicitate mică a infecției, cum este cazul SUA.<sup>9</sup>

Prevalența infecției peri- și postnatale precoce este determinată de rata portajului de AgHBs al mamei, respectiv al persoanelor din anturajul familial și din colectivitate, precum și de prevalența sistemului "e". Prezența AgHBe sau a anti-HBe la gravidă va influența evoluția infecției contractată de copil spre auto perpetuare în primul caz sau spre limitare cu vindecare în general în cel de al doilea caz.

Studiul de față este un studiu serologic transversal efectuat în scopul de a aprecia prevalența infecției cauzată de VHB la gravide din zona Târgu-Mureș.

<sup>1</sup>Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție: 26.01.1996

Adresa pentru corespondență: Monica Dănilă, Disciplina de Igienă, U.M.F. Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

## MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul investigat a fost constituit din 424 gravide care s-au prezentat pentru naștere la Clinicile de Obstetrică I și II din Târgu-Mureș în cursul anului 1995, lot care a reprezentat 58% din totalul de nașteri înregistrate în cele două unități în acest interval de timp.

În testarea serologică s-a folosit următorul algoritm:

- testarea întregului lot pentru anti-HBc totali
- testarea pentru AgHBs a serurilor anti-HBc pozitive
- testarea pentru sistemul "e" (AgHBe și anti-HBe) a serurilor pozitive pentru AgHBs.

S-au utilizat trusele de imunoreacții MONOLISA-Sanofi Diagnostics Pasteur. Pentru analiza datelor s-a făcut apel la Programul Epi Info<sub>6</sub>; testarea semnificației s-a realizat cu testul  $\chi^2$ .

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Un număr de 109 gravide din cele 424 testate au avut evidențe serice de infecție anterioară sau în curs produsă de VHB (25,7%) iar 29 (6,8%) au fost considerate purtătoare de VHB (Tabelul I).

Tabelul I. Prevalența infecției produse de VHB

| Vârsta      | Nr. testări      | Anti-HBc cu sau fără AgHBs |      | Portaj de AgHBs |      |
|-------------|------------------|----------------------------|------|-----------------|------|
|             |                  | nr.                        | %    | nr.             | %    |
| 15 - 19 ani | 58 <sup>a</sup>  | 24                         | 41,3 | 6               | 10,3 |
| 20 - 24 ani | 135 <sup>a</sup> | 25                         | 18,5 | 6               | 4,4  |
| 25 - 29 ani | 124              | 32                         | 25,8 | 7               | 5,6  |
| 30 - 34 ani | 51               | 13                         | 25,4 | 3               | 5,8  |
| 35 - 40 ani | 44               | 13                         | 29,5 | 5               | 11,3 |
| > 41 ani    | 12               | 2                          | 16,6 | 2               | 16,6 |
|             | 424              | 109                        | 25,7 | 29              | 6,8  |

<sup>a</sup>p = 0,00084,  $\chi^2$

RR = 2,23 (1,40 < RR < 3,57)

Comparând rezultatele noastre cu cele notate pentru alte zone ale țării nu am remarcat diferențe notabile. Astfel, Woodruff<sup>10</sup> notează evidențe de infecție cu VHB în 28% a cazurilor, Dobrescu<sup>11</sup> în 29%, Moisil<sup>12</sup> în 20,5%, rata antigenemiei HBs cronice fiind de 8,4%, 7,9% respectiv 9,5%.

Dintr-un lot de 145 femei între 15 și 45 de ani considerate femei la vârsta fertilă, Bălan și Nedelcu<sup>13</sup> au constatat că 48,3% au trecut prin infecția VHB.

Proporția gravidelor cu evidențe de infecție anterioară sau în curs (anti-HBc cu sau fără AgHBs) a fost relativ constantă pentru grupele de vârstă 25-40 de ani, variind între 25,4% și 29,5%, amplitudinea maximă (41,3%) fiind înregistrată la gravidele sub vârsta de 20 de ani.

De altfel, atât rata de prevalență a infecției cu VHB cât și cea a portajului de AgHBs au fost mai

ridicate la această secțiune populațională, existând o diferență statistic semnificativă ( $p = 0,00084, \chi^2$ ) între rata de afectare a gravidelor de 15-19 ani și cea a gravidelor din grupa de vârstă 20-24 ani. Riscul relativ de inducere a infecției VHB la gravidele sub 20 de ani a fost de 2,23 ( $1,40 < RR < 3,57$ ). Prevalența purtătoarelor de AgHBs a crescut paralel cu vârsta după 20 de ani (Figura 1). Deși proporția gravidelor purtătoare cronice de VHB din grupa 15-19 ani a fost relativ mare (10,3%), totuși nu a fost semnificativ mai mare față de prevalența antigenemiei HBs cronice a gravidelor din celelalte grupe de vârstă ( $p = 0,12, \chi^2$ ).

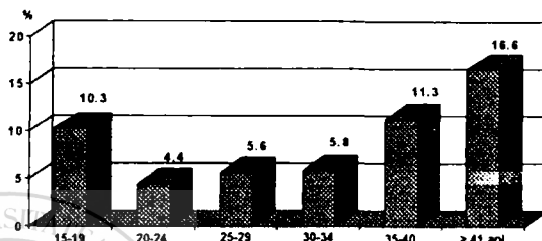


Figura 1. Prevalența AgHBs la gravide

Raportat la mediul de rezidență al gravidelor s-a înregistrat o rată de prevalență a infecției anterioare sau în curs mai ridicată la gravidele provenind din mediul urban față de cel rural ( $p = 0,0017, \chi^2$ ). Portajul cronic viral nu a înregistrat însă variații legate de mediul de proveniență fiind de 5,4% la gravidele din mediul urban și de 7,8% la cele din mediul rural ( $p = 0,335, \chi^2$ ).

Din cele 29 persoane cu evidențe serice de AgHBs, numai la 11 am avut deocamdată posibilitatea să determinăm sistemul "e", 9,1% fiind AgHBe-pozitive. Aceste gravide au fost considerate infective cu posibilități de a contamina nou născutul.

Ținând cont de ponderea infecției persistente și de pozitivitatea pentru AgHBe a gravidelor, am estimat rata de incidență a infecției cu VHB prin transmitere perinatală la 3,3% din totalul nașterilor din județul Mureș în anul 1995.

Rolul AgHBe în transmiterea perinatală a VHB a fost semnalat și de alte studii, acest marker de infectivitate al VHB fiind depistat la gravide, respectiv la femei la vârsta fertilă, între 2-9%.<sup>10,12,14,15,16</sup> Proporția gravidelor deținătoare de anti-Hbe a fost mult mai mare, variind între 21-32%.<sup>12,13,15</sup>

Consecințele infecției perinatale a nou născuților diferă după evidențele serice ale sistemului "e" la mamă. Astfel, dacă gravida este AgHBe pozitivă, deci are o infecție persistentă în faza replicativă, infecție cauzată de o tulpină

sălbatică de VHB, AgHBe induce imunotoleranța fătului față de antigenele VHB. În consecință, infecția copilului după naștere va fi persistentă, de cele mai multe ori inaparentă clinic, dar cu posibile consecințe pe termen lung (hepatită cronică, ciroză etc.). Dacă gravida este anti-HBe-pozitivă, stare care poate apare în urma infecției cu un mutant pre-C/C al VHB (mutant AgHBe-minus), copilul nu va fi expus în uter la AgHBe, în consecință infecția perinatală va fi autolimitată. Autolimitarea infecției în acest caz se datorește imunocitolizei hepatocitelor infectate de VHB și eliminării virusului de organismul contaminat. Ea poate duce la vindecare sau eventual poate evolua fulminant cu deces.

Intr-un screening efectuat la 6954 gravide utilizând tehnica Hepanosticon, Sabău<sup>15</sup> găsește un portaj de AgHBe de 2,2%. Urmărind perechi de mamă-copil a fost apreciată transmiterea perinatală la 7,1%; marea majoritate a nou născuților infectați (80%) au provenit din mame cu evidențe serice AgHBe. Studiul mai semnalează că 0,9-1,3% din copiii infectați cu VHB au provenit din mame cu evidențe serice de anti-HBe.

Rezultatele studiului nostru ne permit să afirmăm că infecția cu VHB este frecventă la gravide, această categorie populațională fiind considerată o importantă sursă de infecție cu risc mărit pentru faptul că asigură transmiterea virusului la copil, infecția devine autoperpetuată și în acest fel este menținută endemicitatea prin infecție B.

Strategia de vaccinare anti-hepatită B a nou născutului deja adoptată la noi în țară contribuie și la prevenirea infecției peri și postnatale imediată, ducând în timp la diminuarea infecției VHB.

Considerăm însă că nu ar fi lipsită de importanță suplimentarea acestei strategii cu efecte pe termen lung și foarte lung cu o strategie temporară care să vizeze testarea gravidelor pentru AgHBs, dublată de măsuri epidemiologice speciale pentru gravidele pozitive și pentru noii lor născuți.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 COURSAGET P, YVONNET B, CHOTARD J et al - Age and sex-related study of HBV chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987; 22:1-5
- 2 HSU HY, CHANG ME, HSIEH KH et al - Cellular immune response to HBcAg in mother-to-infant transmission of HBV. *J Hepatol* 1992; 15:770-776
- 3 STEVENS CE, BEASLEY PR, TSUI J et al - Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*, 1975; 292:771-774
- 4 BEASLEY PR, TREPO C, STEVENS CE - The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105:95-97
- 5 BURK RD, HWANG LY, HO GY et al - Outcome of perinatal HBV exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994; 170:1418-1423
- 6 SUPARYATMO JB - A study of HBV vertical infections by using polyalbumin receptor assay as a predictive marker. *Int Hepatol Commun* 1995; 3:202-206
- 7 SURYA IG, SOEWIGNYO S - Prediction of intrauterine HBV infection transmission. *Int Hepatol Commun* 1995; 3:166-170
- 8 KIIKE CF - Hepatitis B infection in Sub-Saharan Africa. *S Afr Med J* 1992; 81:103
- 9 ALTER MJ - Community-acquired viral hepatitis B and C in the United States. *Gut* 1993; 34 (Supl.2): S<sub>11</sub>-S<sub>13</sub>
- 10 WOODRUFF BA, POPOVICI F, BELDESCU N et al - Hepatitis B virus infection among pregnant women in Northeastern Romania. *Int J Epidemiol* 1993; 22:923-926
- 11 DOBRESCU A, IVAN M, VELEA L et al - Studiul epidemiologic privind frecvența și distribuția diferitelor tipuri de hepatite virale și HIV la populația municipiului București și la unele grupe cu risc. *Buletin Informativ IPSMP București* 1993 oct; 7-42
- 12 MOISIL T, ANDRIUȚA A, MUNTEANU I et al - Incidența markerilor virusurilor hepatice la gravide. Al 7-lea Congres Național de patologie Infecțioasă Târgu-Mureș, oct 1995, in *Rev Med Farm* 1995; Supl I; 41:170-880
- 13 BALAN A, BELDESCU N - Prevalența markerilor hepatitelor virale în populația generală. În *Evoluția principalelor boli transmisibile în anul 1994*. IISPPSC București 1995; 65-75
- 14 MOLNAR GB, POPA S, JEBELEANU L, DAMIAN C - Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitelor în anamneza epidemiologică a populației. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1994; 39:141-150
- 15 SABAU M - Transmission of HBV infection from healthy HBsAg positive mothers and neonatal hepatitis. *Eur Rev Med Pharm Sci* 1992; 4:9-14
- 16 SABAU M, KISS E, MUNTEAN I, CAPALNA E - Serologic markers of hepatitis B and A in the healthy population. *Rev Roum Med Virol* 1983; 34:197-201

## Az interfaciális feszültség felhasználása gyógyszerek lipoid membránokon való áthaladásának modellezésében

Ferencz László

Modelul matematic elaborat are la bază dependența parabolică a coeficienților de viteză al proceselor de transfer din faza apoasă în bariera lipidică, de tensiunile interfaciale în modelul tricompartimentat Doluisio-Swintosky. Ecuația de regresie stabilită descrie perfect fenomenul penetrării membranei și contribuie la înțelegerea fenomenelor de acest tip în studiile farmacocinetice. Constantele de transfer calculate pe baza ecuației permit alegerea unor bariere lipidice adecvate, ca alternativă pentru n-octanol și care, pot eventual simula și mai bine membranele biologice. **Cuvinte cheie:** bariere lipidice, tensiune interfacială, aceto fenonă

*The elaborated mathematics model is based on parabolic dependence of the transfer speed coefficients on interfacial tensions in the case of Doluisio-Swintosky "liquid-bridge" model. The established regression equation perfectly describes the membrane-penetration process, and it contributes to the understanding of this kind of phenomenon in pharmacokinetic studies. The calculated transfer coefficient based on this equation allows the choice of some suitable lipid barrier as alternative for n-octanol, which can possibly better simulate biologic membranes.*

**Key words:** lipid barrier, interfacial tension, acetophenone

**A** felsőbbrendű szervezetek többrekeszes biológiai rendszerében, membránok választják el azokat a helyeket, ahol a gyógyszerek felszívódnak, hatnak és átalakulnak. A membránokon való áthaladás kulcsfontosságú az egész farmakokinetikai ciklusra nézve. A legtöbb biológiai membrán két lipoid sejtértégből áll, amelyekben a molekulák a membrán síkjára merőlegesen helyezkednek el, poláros végükkel a két határfelület, hidrofób részükkel pedig a membrán belseje felé fordulva. Mivel a gyógyszerek nagy többségét orálisan adagolják, fontos ismerni azokat a mechanizmusokat, amelyeken keresztül az oldott gyógyszeranyag jut az emésztőcsatornából a véráramba jut.<sup>1,2,3</sup>

### MÓDSZER

A biodisponibilitás in vitro meghatározására használt háromfázisú Doluisio - Swintosky modell,<sup>1,4</sup> egy apoláris vagy gyengén poláris, a biológiai membránt szimuláló szerves folyadékrétegen keresztül történő mesterséges diffúzió alapján.

Az említett modellt használva, egy előbbi dolgozatban<sup>5</sup> meghatároztuk szalicilsavra és néhány származékára az átviteli sebességi állandók számszerű értékeit az A rekeszből a B rekeszbe ( $k_1$ ),

illetve a B rekeszből a C rekeszbe ( $k_2$ ), benzolt, n-hexánt, n-heptánt 1-oktanol és ciklohexánt használva lipoid membránként.

A rendszer az A rekeszben szimulált gyomorsav ( $pH = 1,4$ ), a C rekeszben szimulált vérplazmát tartalmazott ( $pH = 7,4$ ), melyekre a szerves folyadékot (membránt) rétegeztük (B rekesz). A méréseket  $37^\circ C$  -on végeztük percenként 10 fordulattal.

A kapott adatokat számítógépen feldolgozva, szalicilsavra az I. táblázatban található értékeket kaptuk.

I. táblázat

| Ssz. | Membrán    | $k_1$<br>$h^{-1}$ |
|------|------------|-------------------|
| 1.   | n-Hexán    | 0,119             |
| 2.   | n-Heptán   | 0,117             |
| 3.   | Benzol     | 0,327             |
| 4.   | n-Oktanol  | 1,320             |
| 5.   | Ciklohexán | 0,146             |

Az említett dolgozatban jó korrelációt jeleztünk a  $k_1$  ( $A \rightarrow B$ ) átviteli állandó és a membrán  $p$  hidrofób állandója között. Mégis, úgy tűnik, hogy nem ez az ideális paraméter a transzportfolyamat jellemzésére.

A jelenség fizikai-kémiai értelmezéséből arra a következtetésre jutottam, hogy az interfaciális feszültség még helyesebben írná le a transzportjelenséget a vizes fázisból a szerves

fázisba. Egy szoros összefüggés felállítására a  $k_1$  és az interfaciális feszültség között lehetővé tenné egy "tökéletes" oldószer kiválasztását a biológiai membránok modellezésére.

A változók közötti összefüggéseket (a regressziós egyenletek felállítását és ezek minőségi mutatóinak számolását) a legkisebb négyzetek módszerével végeztem,<sup>6</sup> egy saját készítésű programcsomag segítségével.

## EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

Két különböző fázis határfelületén a felületi rétegnek - melynek vastagsága az intermolekuláris kölcsönhatás sugarának megfelelő nagyságrendű ( $10^{-7}$  cm)-, az érintkező fázisoktól eltérő tulajdonságai vannak.<sup>9</sup> Ezek a tulajdonságok a réteg két oldalán elhelyezkedő molekulák vonzóerejének különbségéből adódnak. Az erők eredője a felületre merőleges és a köztüfelület csökkenését eredményezi, rugalmas membrán jelleggel kölcsönözve a felületi rétegnek.

A folyadékok felületi feszültsége ( $\sigma$ )<sup>9</sup> a folyadék/levegő köztüfelületre vonatkozik ha a levegő a folyadék gőzeivel telített és a nyomás 1 atm. A szilárd-gáz, folyadék-folyadék, szilárd-folyadék határfelületen jelentkező felületi feszültségeket felületközi (interfaciális) feszültségeknek nevezzük ( $\gamma$ ).

A felületi feszültségek kísérleti meghatározására különböző módszereket használnak,<sup>9</sup> míg az interfaciális feszültségeket Antonoff<sup>9</sup> módszerével számolhatjuk. Ennek megfelelően, két egymással nem elegyedő (vagy csak részben elegyedő) folyadék ( $x$  és  $y$ ) érintkezési felületén az interfaciális feszültség ( $\gamma$ ) a felületi feszültségek különbségével egyenlő, ha a folyadékok egymással nem elegyednek, illetve a kölcsönösen telített oldatok felületi feszültségeinek különbségével, ha a folyadékok egymásban "oldódnak":

$$\sigma_{x,y} = \gamma = \sigma_y - \sigma_x \quad (1.)$$

azzal a feltétellel, hogy  $\sigma_x < \sigma_y$ .

Mivel a szakirodalomban,<sup>9, 10, 11, 12</sup> a felületi- és interfaciális feszültségek értékei diszkrét hőmérsékleti értékekre adottak,  $\gamma = f(t)$  alakú összefüggéseket számoltam a legkisebb négyzetek módszerével egy adott hőmérséklet-intervallumra, hogy az interfaciális feszültségeket extrapolálni lehessen 37°C-ra. Ezek az összefüggések (10÷40°C intervallumra) a következők:

$$\text{Hexán: } \gamma = 51,560 - 0,028 \cdot t \quad (2.)$$

$$\text{Heptán: } \gamma = 50,720 - 0,028 \cdot t \quad (3.)$$

$$\text{n-Oktanól: } \gamma = 7,757 + 0,040 \cdot t \quad (4.)$$

$$\text{Benzol: } \gamma = 36,125 - 0,058 \cdot t \quad (5.)$$

Mivel ciklohexánra csak a felületi feszültségek értékei álltak rendelkezésemre, Antonoff módszerét alkalmaztam:

Ciklohexán, (20 ÷ 40 °C):

$$\sigma = 29,180 - 0,132 \cdot t \quad (6.)$$

Víz, (0 ÷ 100 °C):

$$\sigma = 75,922 - 0,168 \cdot t \quad (7.)$$

és:

$$\gamma_{\text{ciklohexán}} = \sigma_{\text{víz}} - \sigma_{\text{ciklohexán}} \quad (8.)$$

A fenti összefüggések segítségével kiszámítottam az oldószer/víz interfaciális feszültségeket a Doluisio-Swintosky modellben használt szerves membránokra 37°C-on. Az eredményeket a II.-es táblázatban foglaltam össze:

II. táblázat

| Ssz. | Membrán    | $\gamma \cdot 10^{-3} \text{ N} \cdot \text{m}^{-1}$ |
|------|------------|------------------------------------------------------|
| 1.   | n-Hexán    | 50,54                                                |
| 2.   | n-Heptán   | 49,68                                                |
| 3.   | Benzol     | 33,99                                                |
| 4.   | n-Oktanól  | 9,22                                                 |
| 5.   | Ciklohexán | 45,42                                                |

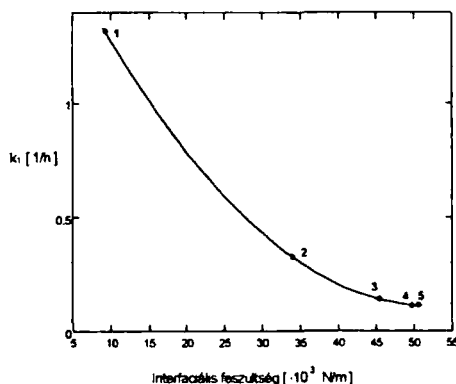
A továbbiakban, a szalicilsav  $k_1$  átviteli állandóit a membránok vízre vonatkozó interfaciális feszültségeivel korrelálva, a következő regressziós egyenlethez jutottam:

$$k_1 = 1,89707 - 0,06871 \cdot \gamma + 0,00066 \cdot \gamma^2 \quad (9.)$$

$$r = 0,999993; \quad n = 5$$

$$r^2 = 0,999986$$

megbízhatósági intervallum:  $k_1 \pm 0,01141$   
választott konfidenciaszint:  $\alpha = 0,05$  (95%)



1. ábra: Az átviteli sebességi állandó változása az interfaciális feszültséggel szalicilsav esetében, öt oldószerre. (1 - n-oktanól; 2 - benzol; 3 - ciklohexán; 4 - n-heptán; 5 - n-hexán)

A (9.) egyenlet egy szabadenergia összefüggés, amely kapcsolatot létesít egy kinetikai és egy termodinamikai paraméter között. A korreláció közel matematikai ( $r = 0,999993$ ), a mért és a számított  $k_1$  értékek közötti különbségek a III. táblázatban láthatók.

III. táblázat

| Ssz. | Membrán    | $k_1$<br>mért<br>$\text{h}^{-1}$ | $k_1$<br>számított<br>$\text{h}^{-1}$ | $\Delta$ | $\Delta \%$ |
|------|------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------|-------------|
| 1.   | n-Hexán    | 0,119                            | 0,118                                 | -0,001   | -0,84       |
| 2.   | n-Heptán   | 0,117                            | 0,120                                 | +0,003   | +2,56       |
| 3.   | Benzol     | 0,327                            | 0,328                                 | +0,001   | +0,31       |
| 4.   | n-Oktanol  | 1,320                            | 1,320                                 | 0,000    | 0,00        |
| 5.   | Ciklohexán | 0,146                            | 0,144                                 | -0,002   | -1,37       |

A meghatározási együttható ( $r^2$ ) számszerű értékéből arra következtethetünk, hogy adott farmakon penetrálási képessége a vizes fázisból a szerves fázisba 99,998% -osan (kizárólag) az interfaciális feszültségtől függ.

A függvénynek minimuma van a  $\partial k_1 / \partial \gamma = 0$  pontban, vagyis  $\gamma = 52,05$ -re.

A (9.) egyenlet segítségével kiszámítottam egy sor átviteli állandót szalicilsavra és különböző membránokra, melyeknek interfaciális feszültségét irodalmi adatokból ismertem.<sup>11</sup> A számítások eredményeit a IV. táblázatban foglaltam össze:

IV. táblázat

| Ssz. | Membrán           | Hőmérs.<br>°C | $\gamma$<br>$10^{-3} \text{ N} \cdot \text{m}^{-1}$ | $k_1$<br>$\text{h}^{-1}$ |
|------|-------------------|---------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|
| 1.   | Etil-kapronát     | 37            | 21,05                                               | 0,744                    |
| 2.   | Heptánál          | 37            | 14,74                                               | 1,028                    |
| 3.   | Heptánsav         | 37            | 7,04                                                | 1,446                    |
| 4.   | Oktán             | 37            | 49,84                                               | 0,119                    |
| 5.   | Szek-oktanol      | 37            | 9,92                                                | 1,281                    |
| 6.   | Szén-tetraklorid  | 37            | 43,35                                               | 0,164                    |
| 7.   | Toluol            | 37            | 32,56                                               | 0,363                    |
| 8.   | Nitrobenzol       | 37            | 24,00                                               | 0,629                    |
| 9.   | Xilol             | 30*           | 36,40                                               | 0,274                    |
| 10.  | Terpentinolaj     | 30*           | 23,00                                               | 0,667                    |
| 11.  | Acetil-acetészter | 30*           | 3,75                                                | 1,648                    |
| 12.  | Acetofenon        | 30*           | 12,08                                               | 1,164                    |

\* Az irodalmi adatok hiányában, nem lehetett extrapolálni 37°C-ra. Az ebből adódó hiba nem szignifikáns.

A (9.) egyenlethez hasonló összefüggések más farmakonra is felállíthatók néhány érték kísérleti meghatározásával, melyet regresszió-analízis követ. A kapott egyenletekkel azután kiszámíthatók az átviteli sebességi állandók bármilyen membránra - biológiai membránra is -, ha ismerjük annak vízre vonatkozó interfaciális feszültségét.

Ezek az összefüggések hozzájárulhatnak a szervezetben belüli transzport-folyamatok jobb

## KÖVETKEZTETÉSEK

A kidolgozott matematikai modell a vizes fázis  $\rightarrow$  szerves fázis közti átviteli sebességi állandónak a lipid barrier interfaciális feszültségtől való parabolikus összefüggésén alapul a Doluisio-Swintosky folyadék-híd modell esetében. A felállított regressziós egyenlet figyelemre méltó pontossággal írja le a transzportjelenséget és lehetővé teszi a szalicilsav szállítási sebességének kiszámítását bármilyen membránra.

Az átviteli állandók értékei alapján kiválaszthatók azok a membránok (oldószerek), amelyek kielégítően modellálják a lipoproteikus membránokat. A számítások arra utalnak, hogy a heptánálnak, a heptánsavnak, a szek-oktanolnak és az acetofenonnak az oktanolhoz közeli interfaciális feszültségeik vannak, ezért azt sikerrel helyettesíthetik ilyen fizikai modellekben.

A modell kiterjeszthető bármilyen gyógyszerre és hozzájárulhat a transzport-jelenségek megértéséhez az élő szervezetekben.

A felületi feszültségek hőmérsékletfüggését leíró egyenletek a kísérleti fizikai kémiában is alkalmazást nyerhetnek.

## IRODALOM

1. LEUCUȚA S - *Introducere în biofarmacie*. Ed Dacia, Cluj-Napoca 1975; 109-118, 143-156
2. SIMIONOVICI M, CĂRSTEA AL - *Cercetarea farmaceutică și prospectarea medica-mentelor*. Ed Med, București 1983; 287-302, 348-362
3. SIMITI I, SCHWARTZ I - *Structură chimică. Activitate biologică*. Ed Dacia, Cluj 1974; 23-32
4. DOLUISIO JT, SWINTOSKY JV - *J Pharm Sci* 1964; 53:591-597; 1965; 54:1594
5. FERENCZ L. és mtsi - *Transzportfolyamatok in vitro vizsgálata. II. Átviteli sebességi állandók meghatározása háromfázisú folyadék-híd modellben*. *Rev Med Farm* 1996; 42:117-121
6. GLÖCK A - *Metode matematice în industria chimică*. Ed Tehnică București 1971; 118-133
7. POROVICI AL - *Microsoft Quick Basic 4.5*. Ed Promedia Plus Computers, Cluj-Napoca 1995
8. GHINEA M, FIREȚEANU V - *Matlab. Calcul numeric - grafică - aplicații*. Ed Teora, București 1995
9. STERNBERG S. és mtsi - *Chimie fizică*, Ed didactică și pedagogică, București 1981; 325-326
10. FRATZSCHER H, PICHT HP - *Táblázatok vegyipari műveletekhez*. Műszaki könyvkiadó, Budapest 1982; 68
11. \*\*\* - *Manualul inginerului chimist*. Ed Tehnică, București 1951; II kötet 1846-1853
12. PAVLOV CF és mtsi - *Procese și aparate în ingineria chimică*. Ed Tehnică, București 1981; 508
13. ADAMSON AW - *Physical Chemistry of Surface*. Ed. 2, J. Wiley, Interscience New York, 1967

## Structura etiologică a hepatitelor virale acute

Cristina Golea<sup>1</sup>, Monica Dănilă<sup>2</sup>, Monica Sabău<sup>1</sup>, Mihaela Boariu, Silvia Surcelea

**Scop:** aprecierea eventualelor modificări survenite în structura etiologică a hepatitelor virale acute pe parcursul a 14 ani. **Material și metodă:** au fost testați markerii virusurilor hepatitice A, B, D și C la un lot de 205 pacienți cu hepatită acută. Seropozitivitatea pentru markerii hepatitici ai lotului în studiu a fost comparată cu rezultatele obținute la un lot de 173 pacienți, investigați anterior prin tehnici cu sensibilitate și specificitate asemănătoare celor folosite la lotul recent. **Rezultate:** Pe intervalul de timp studiat nu am remarcat modificări esențiale în ponderea hepatitelor virale acute B, C și D. Am notat scăderea semnificativă ( $p = 0,0271$ ,  $\chi^2 = 4,88$ ) a proporției hepatitei virale A, deși aceasta rămâne în continuare pe primul loc ca pondere în etiologia hepatitelor virale acute. Se remarcă o deplasare a receptivității față de infecția cu VHA spre vârste adulte, RR de apariție a hepatitei A peste vârsta de 20 de ani fiind de 1,25. **Concluzii:** se menține endemia prin hepatite virale în arealul nostru, necesitând în continuare o supraveghere epidemiologică complexă.

**Cuvinte cheie:** hepatită virală, markeri serologici, infecții multiple

**Objective:** Evaluating the changing trends in the aetiological pattern of acute viral hepatitis, during 14 years. **Objective:** Evaluating the changing trends in the aetiological pattern of acute viral hepatitis, during 14 years. **Material and methods:** We tested blood samples from 205 patients with acute hepatitis, for hepatitis A, B, D and C serological markers. the results were compared to those of another study, including 173 samples, investigated by assays with comparable sensitivity and specificity. **Results:** No changes in the preponderance of acute hepatitis B, D and C. The decrease of the level of acute A hepatitis ( $p=0.0271$ ,  $\chi^2=4.88$ ), with increasing receptivity in persons over 20 years old ( $RR=1.25$ ). Hepatitis A remains the first aetiological agent for acute viral hepatitis. **Conclusions:** The high and constant level of local endemic hepatitis demands a permanent epidemiological survey and complex preventive programs.

**Key words:** viral hepatitis, serological markers, multiple infections

**P**roblematika hepatitelor virale se menține în actualitate atât pe plan mondial cât și pentru țara noastră datorită morbidității și mortalității ridicate și a sechelelor grave, consecutive infecțiilor persistente. Această situație impune necesitatea unei supravegheri epidemiologice complexe a tuturor factorilor care intervin în geneza procesului epidemiologic al acestor afecțiuni.<sup>1,3</sup>

Progresele realizate în obținerea unei game largi de teste de diagnostic cu înaltă specificitate și sensibilitate au permis diferențierea pe criterii etiologice a infecțiilor hepatitice acute, evaluarea corectă a răspândirii acestor infecții, monitorizarea evoluției lor și, nu în ultimul rând, selectarea celor mai eficiente prestații de combatere și profilaxie.<sup>6,14</sup>

Testarea markerilor serologici contribuie la identificarea diferitelor tipuri de virus hepatitic, la stabilirea mecanismelor etiopatogenice, la defi-

nirea parametrilor clinico-evolutivi, la delimitarea particularităților epidemiologice și la evaluarea eficienței metodelor curativo-profilactice.<sup>5</sup>

Studiul recent relevă situația actuală a endemiei prin hepatită virală în țara noastră, caracterizată prin declinul morbidității prin hepatită A și creșterea ponderii hepatitelor acute cu transmitere parenterală.<sup>1</sup> Se remarcă ascensiunea hepatitei B și o proporție importantă pentru hepatita D de coinfecție sau suprainfecție și pentru hepatita C.<sup>1,3,9</sup>

Pe lângă prevalența crescută, pentru toate tipurile de hepatită virală se constată și prezența infecțiilor multiple (duble, triple, chiar cvadruple) evidențiate de prezența concomitentă, la același bolnav, a markerilor serologici pentru diferite virusuri hepatitice.<sup>1</sup>

Obiectivul studiului nostru a fost aprecierea eventualelor modificări survenite în structura etiologică a hepatitelor virale acute pe parcursul a 14 ani făcând apel la testarea markerilor virali prin tehnici imunoenzimactice (ELISA).

<sup>1</sup>Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
<sup>2</sup>Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
Primit la redacție: 09.09.1996  
Adresa pentru corespondență: Cristina Golea, U.M.F. Târgu-Mureș, str. Gheorghe Marincescu nr. 38

## MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost investigate seruri de fază acută provenind de la un lot de 205 cazuri de hepatită internate la Clinica de Boli Infecțioase II Târgu Mureș în anul 1994.

Structura pe sexe a lotului a fost: 101 bărbați și 104 femei; repartiția pe grupe de vârstă a fost următoarea: 46 pacienți la grupa de vârstă 0-10 ani, 63 pacienți între 11-20 ani, 45 pacienți între 21-30 ani și 51 pacienți peste 30 de ani.

S-au testat markerii serologici de diagnostic pentru infecții acute dar și markerii pentru infecții anterioare, acest fapt permițând diagnosticarea infecțiilor persistente, a infecțiilor anterioare pe fondul cărora s-au suprapus infecții acute cu alte virusuri hepatice.

Markerii testați au fost: anti-VHA totali; anti-VHA IgM, AgHBs, anti-HBc IgM, anti-HBc totali, anti-HBs, anti-VHD, anti-VHC.

Trusele utilizate au fost de tip Monolisa-Sanofi Diagnostics Pasteur.

Analiza datelor s-a realizat cu ajutorul programului EpiInfo 6.

Sero-positivitatea pentru markerii hepatici ai lotului în studiu a fost comparată cu rezultatele obținute la un lot de 173 pacienți la care prelevările de ser s-au făcut cu 14 ani în urmă și care au fost investigați prin metoda RIA, tehnică cu sensibilitate și specificitate asemănătoare celor folosite la lotul recent.

Lotul anterior investigat a cuprins 91 bărbați și 82 femei iar repartiția pe grupe de vârstă a fost: 41 pacienți cu vârstă cuprinsă între 0-10 ani, 62 pacienți între 11-20 ani, 29 pacienți între 21-30 ani și 41 bolnavi peste 30 ani.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Proporția hepatitei acute virale A din totalul hepatitelor acute a scăzut de la 50,9% pentru lotul anterior la 39,5% pentru lotul recent, scădere care este semnificativă statistic ( $p=0,0271$ ,  $\chi^2=4,88$ ). Deși profilul etiologic este dominat în continuare de hepatita A, proporția acesteia a scăzut. Valoarea obținută în arealul Mureș este inferioară valorilor obținute pentru alte regiuni ale țării noastre.<sup>3,8,9</sup>

Analizând situația hepatitei virale A, am constatat următoarea repartiție pe grupe de vârstă redată de tabelul I și figura 1:

Curba de repartiție a hepatitei A pe grupe de vârstă nu evoluează paralel pentru cele două loturi. Se constată pentru lotul recent o deplasare a receptivității față de această infecție spre vârstele adulte, riscul relativ de apariție a hepatitei A peste vârsta de 20 ani fiind de 1,25.

Pentru hepatita virală B se remarcă o ușoară creștere a ponderii, de la 15% în 1981 la 22,9% în 1994, nesemnificativă statistic ( $p=0,529$ ,  $\chi^2=3,75$ ).

Tabelul I. Hepatita virală A

| Grupa de vârstă | 1981                   |                       | 1994                   |                       |
|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|                 | Nr. pacienți examinați | Anti-VHA IgM pozitivi | Nr. pacienți examinați | Anti-VHA IgM pozitivi |
| 0 - 10          | 41                     | 34 (82,9%)            | 46                     | 21 (45,6%)            |
| 11 - 20         | 62                     | 40 (64,5%)            | 63                     | 24 (38,1%)            |
| 21 - 30         | 29                     | 10 (34,5%)            | 45                     | 27 (60,0%)            |
| peste 30        | 41                     | 4 (9,7%)              | 51                     | 9 (17,6%)             |
| Total           | 173                    | 88 (50,9%)            | 205                    | 81 (39,0%)            |

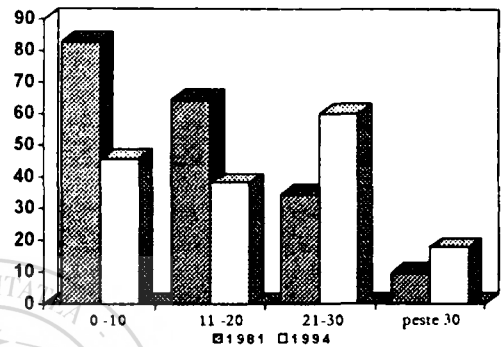


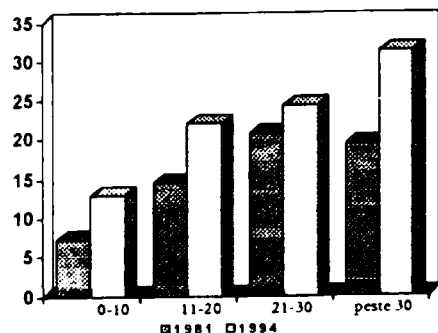
Figura 1. Hepatita virală A

La toate grupele de vârstă incidența hepatitei B înregistrează valori mai mari pentru lotul recent (Tabelul II și Figura 2).

Tabelul II. Hepatita virală B

| Grupa de vârstă | 1981                   |                   | 1994                   |                   |
|-----------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|                 | Nr. pacienți examinați | Hepatită virală B | Nr. pacienți examinați | Hepatită virală B |
| 0-10            | 41                     | 3 (7,3%)          | 46                     | 6 (13,0%)         |
| 11-20           | 62                     | 9 (14,5%)         | 63                     | 14 (22,2%)        |
| 21-30           | 29                     | 6 (20,7%)         | 45                     | 11 (24,4%)        |
| peste 30        | 41                     | 8 (19,5%)         | 51                     | 16 (31,4%)        |
| Total           | 173                    | 26 (15,0%)        | 205                    | 47 (22,9%)        |

Figura 2. Hepatita virală B



Proporția mare a hepatitei B acute sub vârsta de 20 de ani, atât în 1981 cât și în 1994, dovedește

că infecția primară cu VHB s-a produs în copilărie, având ca efect constituirea în primele două decade ale vieții a unei proporții însemnate de persoane cu infecție B cronică.

Pentru acest fapt pledează și modificarea survenită în intervalul studiat, legată de evoluția infecției acute, în sensul că în 1994 proporția infecțiilor persistente a crescut la 26,8% față de 18,5% în 1981 (Tabelul III).

Tabelul III. Infecție cu VHB autolimitată/ autopertuată

| Infecție cu VHB | 1981           | 1994            |
|-----------------|----------------|-----------------|
| Autolimitată    | 36/173 (20,8%) | 46/205 (22,4%)  |
| Autopertuată    | 32/173 (18,5%) | 55/205 (26,8%)  |
| Total           | 68/173 (39,3%) | 101/205 (49,3%) |

Implicit a crescut și izvorul epidemogen reprezentat de purtătorii virali cronici în rândul persoanelor tinere.

Apariția infecțiilor persistente la vârste mici, infecții care evoluează mai ales sub masca portajului asimptomatic, explică în parte și prevalența globală relativ redusă a hepatitei B găsită de noi comparativ cu alte studii<sup>7,10</sup>, deși circulația VHB este intensă în teritoriu.

Afectarea grupelor mici de vârstă este consecutivă transmiterii perinatale, iatrogene și orizontal-intrafamiliale.

În cadrul endemiei actuale din țara noastră, afectarea grupelor mici de vârstă prin infecția cu VHB are consecințe deosebite, cronicizarea hepatitei B la sugar și copilul mic fiind mare.<sup>12</sup>

Nu am remarcat modificări semnificative între ponderea hepatitei delta (de coinfecție și suprainfecție) în 1994 față de 1981. Cu excepția grupelor de vârstă 21-30 de ani și 0-10 ani, curbele de incidență au fost mai ridicate în 1994 (Tabelul IV și Figura 3).

Analizând ponderea hepatitelor delta pe grupe de vârstă se constată că incidența acestui tip de hepatită a crescut odată cu creșterea vârstei, rata maximă de 34,5% fiind înregistrată la grupa de vârstă 21-30 de ani.

Nu există un paralelism între curbele de morbiditate prin hepatită AgHBs pozitivă și hepatita delta. Hepatita acută AgHBs pozitivă înregistrează ponderea maximă pentru primele trei decade de viață, pe când pentru hepatita delta, în primele trei decade ale vieții se înregistrează rate mai scăzute.

Infecția primară cu VHB apare cu precădere la vârste mici care prezintă tendință de cronicizare mare, majoritatea cazurilor evoluând autopertuat. Această secțiune de populație tânără ajunsă la vârsta adultă constituie o masă receptivă

Tabelul IV. Hepatita virală D

| Grupa de vârstă | 1981                   |                   | 1994                   |                   |
|-----------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|                 | Nr. pacienți examinați | Hepatită virală B | Nr. pacienți examinați | Hepatită virală B |
| 0-10            | 41                     | 5 (12,2%)         | 46                     | 5 (10,9%)         |
| 11-20           | 62                     | 7 (11,3%)         | 63                     | 12 (19,0%)        |
| 21-30           | 29                     | 10 (34,5%)        | 45                     | 12 (26,6%)        |
| peste 30        | 41                     | 10 (24,4%)        | 51                     | 14 (27,4%)        |
| Total           | 173                    | 32 (18,5%)        | 205                    | 43 (21,0%)        |

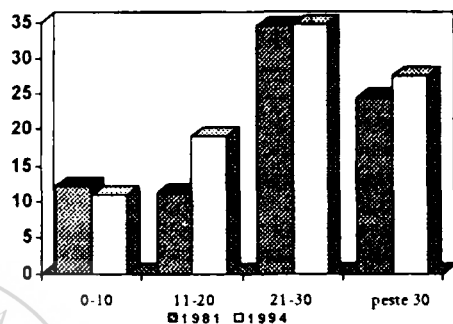


Figura 3. Hepatita virală D

pentru suprainfecția delta. Această situație explică aspectul ascendent al curbei hepatitelor delta acute spre decada a patra de viață.

Hepatita acută delta se instalează ca urmare a coinfecției VHB-VHD sau ca o suprainfecție VHD la persoane cu infecție B cronică. La o hepatită B cronică, suprainfecția agravează hepatita B cronică existentă. La un purtător asimptomatic, suprainfecția se manifestă sub forma unei boli ce imită hepatita acută B. În antecedentele acestor persoane se remarcă cu frecvență de aproximativ 70% un episod de hepatită acută icterică. Hepatita acută delta prin coinfecție evoluează de obicei bifazic, cu două vârfuri ale transaminazemiei.

În studiul nostru am constatat că hepatita delta prin suprainfecție a apărut într-un procent mai mare decât prin coinfecție. La lotul recent coinfecția a reprezentat 5,9% din totalul de hepatite acute, pe când în cazul suprainfecției delta la purtătorii de virus B procentul a fost de 15,1%. Pentru lotul anterior coinfecția a reprezentat 5,8% și suprainfecția 12,7% din totalul de hepatite acute.

Studiile altor autori privind hepatita delta arată că incidența coinfecției este superioară celei a suprainfecției.<sup>11</sup> Studiul nostru evidențiază o situație inversă, explicată prin faptul că în arealul Mureș incidența portajului cronic de AgHBs este mare și se constituie la vârste tinere.

Proporția infecției delta găsită în studiul nostru este comparabilă cu valorile evidențiate de

alte studii privind bolnavii cu hepatită acută din țara noastră.<sup>2,10</sup>

Hepatita virală C este prezentă în structura etiologică a hepatitelor virale cu un procent de 13,9% în 1981 față de 11,7% în 1994. Se remarcă o tendință ascendentă, progresivă pe grupe de vârstă, cu o creștere semnificativă după vârsta de 20 de ani (Tabelul V, Figura 4).

Tabelul V. Hepatita virală C

| Grupa de vârstă | 1981                   |                   | 1994                   |                   |
|-----------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|                 | Nr. pacienți examinați | Anti-VHC pozitivi | Nr. pacienți examinați | Anti-VHC pozitivi |
| 0-10            | 41                     | 0                 | 46                     | 2 (4,3%)          |
| 11-20           | 62                     | 1 (1,6%)          | 63                     | 1 (1,6%)          |
| 21-30           | 29                     | 10 (34,5%)        | 45                     | 9 (20,0%)         |
| peste 30        | 41                     | 13 (31,7%)        | 51                     | 12 (23,5%)        |
| Total           | 173                    | 24 (13,9)         | 205                    | 24 (11,7%)        |

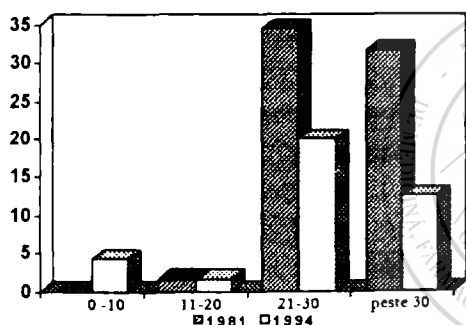


Figura 4. Hepatita virală C

Transmiterea hepatitei C se face la grupele mici de vârstă probabil iatrogen, iar după primele două decade de vârstă transmiterea e sexuală și iatrogenă.

Urmărind comparativ structura etiologică a hepatitelor virale acute pentru cele două loturi se observă că diferență statistic semnificativă se înregistrează doar pentru hepatita virală A ( $p=0,0271$ ,  $\chi^2=4,88$ ) care, deși a scăzut ca pondere, a rămas pe primul loc în etiologia hepatitelor virale acute (Tabelul VI).

Tabelul VI. Structura etiologică procentuală a hepatitelor virale acute

|               | 1981  | 1994  |
|---------------|-------|-------|
| Hepatită A    | 50,9% | 39,5% |
| Hepatită B    | 15,0% | 22,9% |
| Hepatită D    | 18,5% | 21,0% |
| Hepatită C    | 13,9% | 11,7% |
| Nedeterminată | 1,7%  | 4,95% |

Circulația intensă a virusurilor hepatice în zonă și infecțiile numeroase produse la vârste mici creează condiții pentru apariția de infecții multiple. La ambele loturi studiate se constată o proporție importantă a infecțiilor hepatice multiple (Tabelul VII).

Tabelul VII. Infecții hepatice multiple

| Infecții hepatice | 1981            | 1994            |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| Unietologice      | 121/173 (70,0%) | 140/205 (68,3%) |
| Multiple          | 52/173 (30,0%)  | 65/205 (31,7%)  |

Aceste infecții multiple au fost hepatite de coinfecție sau hepatite cauzate de infecția cu un virus hepatitic suprapusă stării de infecție anterioară vindecată sau în curs, produsă de alt virus hepatitic (Tabelul VIII).

Tabelul VIII. Infecții hepatice multiple

| Infecții hepatice multiple            | 1981       | 1994       |
|---------------------------------------|------------|------------|
| Hepatită B+D                          | 9(5,2%)    | 12(5,9%)   |
| Hepatită B+D+A anterioară             | 1(0,6%)    | 1(0,5%)    |
| Hepatită D+B anterioară               | 20(11,6%)  | 27(13,2%)  |
| Hepatită D+B+A anterioară             | 2(1,2%)    | 3(1,5%)    |
| Hepatită C+B anterioară               | 18(10,4%)  | 14(6,8%)   |
| Hepatită A+B anterioară               | 2 (1,2%)   | 7 (3,4%)   |
| Hepatită A+B anterioară +D anterioară | 0          | 1 (0,5%)   |
| Total                                 | 52 (30,0%) | 65 (31,7%) |

## CONCLUZII

Circulația intensă a virusurilor hepatice se menține în zona studiată, infecția cu virusurile A, B, D și C reprezentând în continuare o importantă problemă de sănătate publică.

Hepatita virală acută A, deși înregistrează o scădere semnificativă a ponderii, rămâne pe primul loc în etiologia hepatitelor virale, cu o deplasare a receptivității la vârste adulte.

Circulația virusurilor hepatice B, D și C se menține în continuare, înregistrând chiar o ușoară creștere. Endemia prin hepatite cu transmitere parenterală are consecințe grave atât prin manifestările acute, dar și datorită riscului mare de generare de hepatopatii cronice și posibile asocieri virale.

Având în vedere această situație, este necesară în continuare o supraveghere epidemiologică riguroasă și urmărirea unor programe complexe de prevenție nespecifică și specifică.

## BIBLIOGRAFIE

- ANGELESCU M - Endemia prin hepatită virală în România. Reevaluarea actuală și implicații practice imediate. Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș 1995; 45, Supl 1:97-98

- 2 BABEȘ V, PONZETTO A - *Preliminary data on prevalence of anti-delta in Romania*. Rev Rom Med Virol 1986; 37:67-71
- 3 BELDESCU M, BALAN A, POPA R - *Prevalența markerilor hepatitelor virale în populația generală*. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol 1995; 40:101-108
- 4 DOBRESCU A, IVAN M, VELEA L et al - *Studiu epidemiologic privind prezența și distribuția diferitelor tipuri de hepatite virale și HIV la populația municipiului București și la unele grupe de risc*. Bul Informativ IPSMP București 1993; 3:7-42
- 5 DRAGOMIRESCU M - *Rolul multifuncțional al markerilor în hepatitele virale B și C*. Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș 1995; 41, Supl 1:100-102
- 6 KANE M, ALTER M, ESTEBAN R, RIZETTO M - *Role of screening in prevention and treatment*. Gut 1993; 34:45-49
- 7 KASZA L, SABĂU M, MAKAI M, CZEDULA R - *Studiu privind structura etiologică a hepatitelor virale în zona Târgu Mureș*. Viața Medicală 1984; 31:245-249
- 8 LUCA V, MIHALACHE D, LUCA C et al - *Manifestări clinice ale hepatitelor virale*. Revista de Medicină și Farmacie Târgu Mureș 1995; 41: Supl 1:125-126
- 9 MOLNAR GB, POPA S, JEBELEANU I, DAMIAN C - *Studiul prevalenței markerilor serici ai infecțiilor cu virusurile hepatitice, în anamneza epidemiologică a populației*. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol 1994; 39:141-150
- 10 SABĂU M, GOLEA C, DĂNILĂ M, HOMPOTH A - *Pondereea infecțiilor cu virusuri hepatitice în arealul Mureș*. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol 1993; 38:28-31
- 11 SMEDILE A, LAVORINI C et al - *RIA detection of IgM antibodies to the HBV-associated delta antigen: Clinical significance in delta infection*. J Med Virol 1982; 9:131-138
- 12 UNGUREANU A - *Date preliminare asupra posibilităților depistării precoce a riscului de cancer primar hepatic la purtătorii de AgHBs*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 1992; 96:195-198
- 13 WRIGHT R - *Viral hepatitis comparative epidemiology*. Br Med Bull 1990; 46:548-551
- 14 *Progress in the control of viral hepatitis*. Bull World Health Organ 1988; 66:443



## Modificări morfopatologice ale ficatului în intoxicațiile acute letale cu etanol (II)

Hecser László, Viorel Hădărean, Sabina Elena Marcu, Ács Ioan

În 170 de cazuri de intoxicații acute cu etanol autorii au găsit 2 cazuri de hepatită alcoolică (1,2%). Hepatita cronică activă-agresivă s-a diagnosticat în 2 cazuri (1,2%), în 2 cazuri (1,2%) s-au identificat depuneri de fier în ficat. Corpii Mallory au fost prezenți în 3 cazuri (1,7%). Ciroza hepatică a avut o incidență de 3,53% (7 cazuri din care 6 bărbați și o femeie). Vârsta medie a ciroticilor a fost de  $49 \pm 7,6$  ani. Incidența cirozelor în intoxicațiile acute cu etanol a avut o diferență statistic semnificativă față de cazistica medico-legală generală de autopsii (0,43%;  $\chi^2=16,45$ ,  $p < 0,001$ ). Ciroza hepatică a fost de tip micronodular în 3 cazuri și de tip mixt micro-macronodular în 4 cazuri. Greutatea ficatului la intoxicații cirotici a fost de  $1470 \pm 173,0g$ . În toate cazurile a existat și o steatoză hepatocelulară gravă. Valorile alcoolemiei în momentul morții în cazurile de ciroză a fost de 2,51-4,5g‰. În nici un caz de ciroză hepatică nu a existat documentație medicală disponibilă care să confirme diagnosticul intravital al bolii. Din datele de anchetă rezultă că majoritatea persoanelor au fost consumatoare cronice de alcool, mai ales a băuturilor concentrate.

**Cuvinte cheie:** alcool, intoxicație, ficat

*In 170 cases of acute ethanol intoxications the authors have revealed 2 cases of alcoholic hepatitis (1,2%). Active-aggressive chronic hepatitis was diagnosed in 2 cases (1,2%), while also in 2 cases iron deposits were identified in the liver. Mallory bodies were present in 3 cases (1,7%). Hepatic cirrhosis showed an incidence of 3,53% (7 cases - 6 males and 1 females). The average age of the cirrhotic patients was  $49 \pm 7,6$  years. The incidence of cirrhosis in acute ethanol intoxications indicates a statistically significant difference as compared to the general medico-legal casuistics of autopsies (0,43%;  $\chi^2=16,45$ ,  $p < 0,001$ ). Liver cirrhosis proved micronodular in 3 cases and mixed micro-macronodular in 4 cases. The weight of the liver in cirrhotic intoxications was  $1470 \pm 173,0g$ . In all cases severe hepatocellular steatosis was pointed out, too. The values of alcoholemia at the moment of death, in cirrhosis cases, was 2,51-4,5g‰. Medical documentation was not available in any case of hepatic cirrhosis, so the intravital diagnosis of the disease could not be confirmed. The investigation data make it obvious that the majority of the subjects were chronic consumers of mainly highly concentrated drinks.*

**Key words:** alcohol, intoxication, hepar

În Europa se consumă în medie aproximativ 10 l de alcool/an/locuitor. Franța și țările din fosta URSS dețin primul loc, urmate îndeaproape de Ungaria, România și alte țări. În China sunt în jur de 300 de milioane de consumatori de etanol (1/4 din populație), în India producția de băuturi (exprimată în alcool pur) a crescut în perioada 1976-1991 de la 100 milioane l la 459 milioane litri. În Japonia, în perioada anilor '80, consumul de etanol pe cap de locuitor a crescut vertical, ajungând la 6,5 l/an. În America de Sud, în perioada 1980-1990, consumul de alcool pe cap de locuitor/an a crescut cu 27%. Pe plan mondial producția de bere a crescut cu 80% în această perioadă.<sup>49</sup> În SUA există peste 10 milioane de alcoolici cronici și consumul de alcool produce

200000 decese pe an (letalitatea pe cauze ocupă locul al 5-lea). Abuzul de alcool este cauza internărilor în spitalele de psihiatrie a 25-30% din bolnavii americani.<sup>50</sup>

În România, în cursul anului 1990 s-au înregistrat 660 intoxicații acute letale cu alcool etilic (2,7‰ locuitori). La bărbați mortalitatea este de 4,3‰, la femei de 1,2‰ locuitori (27,9% din decesele etanolice se înregistrează la femei). Cele mai multe intoxicații letale etanolice se înregistrează în jud. Tulcea (14,7‰; la femei 9,6‰), jud. Mehedinți (7,0‰), jud. Constanța (5,4‰), jud. Olt și jud. Satu-Mare (4,5‰, respectiv 4,0‰). În județele Mureș, Bistrița-Năsăud, Brașov, Brăila, Neamț, incidența este în jur de 1,0‰, sub media pe țară.<sup>51</sup>

Necroza hepatocitelor (citoliza), vătămare biomorfologică imputată alcoolului, este urmată de o reacție inflamatorie ce constituie hepatita

alcoolică, afecțiune gravă cu o mortalitate de 10-30%.<sup>12,14,24</sup> Este de reținut că din 227 bolnavi diagnosticați cu hepatită alcoolică severă - din care 111 cu encefalopatie hepato-portală - 66 bolnavi (59%) au decedat în urma insuficienței hepatice.<sup>24</sup> Hepatita alcoolică este o formă a hepatopatiei etanolice cu o manifestare clinicobiologică polimorfă.<sup>32</sup> În patogenезa ei s-a incriminat hialinul intrahepatocitar (corpi Mallory, 1911) care atrage leucocitele; acestea, interferând prin exocitoză, ar avea rol esențial în fibrogeneză, ce prezidează transformarea hepatitei alcoolice în ciroză.<sup>22</sup> Hialinul - găsindu-se mai ales în ariile hepatocelulare pericentrolobulare - este o proteină bazofilă insolubilă alcătuită din fibrile orientate polidirecțional. Ea a fost izolată și din ficatul normal și se găsește de asemenea și în alte hepatopatii, nu numai în cele alcoolice.

Hepatita cronică activă-agresivă în boala hepatică alcoolică se datorește virusului hepatitei B. Această constatare se bazează pe faptul că markerii serologici ai virusului hepatitei B sunt mai frecvenți la bolnavii cu boala hepatică alcoolică în comparație cu restul populației.<sup>27</sup> În alte lucrări această corelație nu este semnificativă, cel puțin în faza cirotică a hepatopatiei alcoolice.<sup>31,36</sup>

În final, prin apariția unui țesut fibrocolagenic ce duce prin proliferare la remanierea structurală pseudolobulară a ficatului, se ajunge în stadiul de ciroză, afecțiune severă și ireversibilă.

## OBSERVAȚII PERSONALE

În cazuistica studiată ce cuprinde 170 cazuri privind morfopatologia ficatului la persoanele decedate în urma intoxicației acute cu alcool etilic, s-au găsit 2 cazuri de hepatită alcoolică (1,2%). Această formă a hepatopatiei alcoolice s-a diagnosticat la o femeie de 37 de ani și la un bărbat de 39 de ani fără elemente anamnestice hepatice. După datele obținute, persoanele au fost consumatoare de alcool.

Hepatita cronică activă-agresivă s-a constatat în două cazuri (1,2%): la un bărbat de 47 de ani și la o femeie de 37 ani, în prezența unei steatoze hepatice grave. În cazul femeii s-a știut de o „boală hepatică” fără diagnostic clar.

La examenul histopatologic în două cazuri (1,2%) s-a găsit depunere excesivă de fier. Sideroza hepatică se atribuie conținutului sporit în fier din unele băuturi alcoolice, leziunilor pancreatice, unei carențe de acid folic, de vitamina B<sub>6</sub> și C sau hemolizei sporite la alcoolici.<sup>22</sup>

Corpii Mallory s-au diagnosticat în 3 cazuri (1,7%) din care un caz de hepatită alcoolică (femeie de 37 ani) și două cazuri de ciroză hepatică (bărbat de 49 ani și de 59 ani).

În 4 cazuri (2,4%) s-au găsit focare de citoliză hepatică (2 cazuri de ciroză și câte un caz de hepatită alcoolică și hepatită activă-agresivă). Evaluarea acestei leziuni trebuie acceptată cu rezervă având în vedere faptul că analizele histopatologice s-au efectuat pe fragmente tisulare prelevate de la cadavre, cu posibilitatea unor modificări postmortale.

Ciroza hepatică s-a constatat la 7 decedați, din care 6 bărbați și la o femeie. Incidența acestei afecțiuni este de 4,1% (la eșantionul de bărbați de 4,4%, la femei de 2,8%, diferențele nefiind semnificative statistic).

Vârsta medie a ciroticilor a fost de 49±7,6 ani (39-59 ani), coeficientul de variație fiind de 15,5%. Incidența cirozelor hepatice în cazuistica noastră medico-legală generală este de 0,43%. Comparativ cu eșantionul de intoxicații letale cu alcool etilic diferențele sunt foarte semnificative statistic ( $\chi^2=16,45$ ;  $p<0,001$ ).

Macroscopic, cirozele au fost de tip micronodular în 3 cazuri și de tip mixt micro-macrovacuolar în 4 cazuri. Greutatea ficatului a variat între 1200-1700 g (greutatea medie 1470±173g; coeficientul de variație 11,7%). În două cazuri s-a notat prezența splenomegaliei, într-un caz s-au găsit varice esofagiene. La nici un caz nu au fost prezente semnele cel puțin macro-microscopice morfologice ale unei decompensări parenchimatose.

Este de remarcat că valorile alcoolemiei au fost mai mici la această categorie de intoxicați și au fost cuprinse între 2,51-4,5 g‰. În toate cazurile a existat și o steatoză gravă difuză hepatocelulară (de grad III-IV).

Din datele obținute rezultă că în două cazuri s-a știut de o „boală hepatică” dar la nici un caz nu a existat un diagnostic precis intravital.

Leziuni hepatice grave, categorii în care am inclus steatoza hepatică gradul III-IV, hepatita alcoolică, hepatita cronică activă (agresivă) și ciroza hepatică, s-au constatat în 36 cazuri reprezentând 21,2% din totalul cazurilor investigate histopatologic.

În funcție de sex, 30 au fost de sex bărbătesc (22,4% din eșantionul de bărbați) și 6 de sex feminin (17,7% din eșantionul de femei), diferențele nefiind statistic semnificative.

În funcție de vârstă, la bărbați vârsta medie este de 45,5±8,9 ani, cuprinzând persoane de 27-63 ani (coeficientul de variație 19,6%); la femei de 47±8,4 ani, cuprinzând persoane de 37-57 ani (coeficient de variație 17,8%). Inomogenitatea eșantioanelor este relativ mare, fapt ce s-ar explica prin reactivitatea hepatică individuală față de acțiunea alcoolului etilic.

Constatările în cazul leziunilor grave hepatice, în funcție de alcoolemie, sunt 4.

Tabelul I

| Alcoolemie gr % | Nr.          |            | Leziuni hepatice grave |      |
|-----------------|--------------|------------|------------------------|------|
|                 | total cazuri | Nr. cazuri | %*                     | %**  |
| sub 2,5         | 8            | 3          | 37,5                   | 8,3  |
| 2,51 - 3,0      | 28           | 4          | 14,3                   | 11,1 |
| 3,01 - 3,5      | 47           | 9          | 19,1                   | 25,0 |
| 3,51 - 4,0      | 37           | 12         | 32,4                   | 33,0 |
| 4,01 - 4,5      | 28           | 4          | 15,4                   | 11,1 |
| 4,51 - 5,0      | 13           | 2          | 15,4                   | 5,6  |
| 5,01 - 5,5      | 8            | 1          | 12,5                   | 2,8  |
| 5,51 - 6,0      | 1            | 1          | 100,0                  | 2,8  |

%\* - calculat pe numărul cazurilor cu examen histopatologic hepatic (tendință de progresie  $Y_1=14,17$ ;  $Y_2=42,7$ )

%\*\* - calculat pe eșantionul cu leziuni hepatice grave (tendință de regresie  $Y_1=19,13$ ;  $Y_2=5,83$ ).

Din tabelul prezentat rezultă că predomină cazurile cu o alcoolemie de 3,51-4,0g% (33,0%) respectiv de 3,01-3,5 g% (25,0%) și că la valorile mari ale alcoolemiei de 5,01-6,0 g% incidența cazurilor cu leziuni grave hepatice este relativ mică.

Tabelul II

| Alcoolemie g% | Leziuni hepatice grave       |   |                    |   |                       |   |                 |   |   |
|---------------|------------------------------|---|--------------------|---|-----------------------|---|-----------------|---|---|
|               | steatoză hepatică gr. III-IV |   | hepatită alcoolică |   | hepatită cr. agresivă |   | ciroză hepatică |   |   |
|               |                              |   | B                  | F | B                     | F | B               | F |   |
|               |                              | B | F                  | B | F                     | B | F               | B | F |
| sub 2,5       | 3                            | 0 | 0                  | 0 | 0                     | 0 | 0               | 0 | 0 |
| 2,51-3,0      | 2                            | 0 | 1                  | 0 | 0                     | 0 | 1               | 1 | 0 |
| 3,01-3,5      | 4                            | 0 | 0                  | 1 | 0                     | 0 | 4               | 0 | 0 |
| 3,51-4,0      | 7                            | 2 | 0                  | 0 | 1                     | 0 | 1               | 1 | 1 |
| 4,01-4,5      | 2                            | 1 | 0                  | 0 | 0                     | 1 | 0               | 0 | 0 |
| 4,51-5,0      | 2                            | 0 | 0                  | 0 | 0                     | 0 | 0               | 0 | 0 |
| 5,01-5,5      | 1                            | 0 | 0                  | 0 | 0                     | 0 | 0               | 0 | 0 |
| 5,51-6,0      | 1                            | 0 | 0                  | 0 | 0                     | 0 | 0               | 0 | 0 |
| Total:        | 22                           | 3 | 1                  | 1 | 1                     | 1 | 6               | 1 |   |

Studiul corelativ al leziunilor grave hepatice cu grupele de vârstă - în care am alcătuit 3 categorii și anume: persoanele cuprinse sub 39 ani, între 40-59 ani și de peste 60 ani - demonstrează că incidența acestor afecțiuni este invers proporțională cu vârsta (Tabelul III).

Tabelul III

| Vârsta/ani | Nr. cazuri exam. histopatologic | %*   | Nr. cazuri cu leziuni grave n=36 | %*   |
|------------|---------------------------------|------|----------------------------------|------|
| sub 39     | 38                              | 22,4 | 11                               | 28,9 |
| 40 - 59    | 115                             | 67,6 | 24                               | 20,9 |
| peste 60   | 17                              | 10,0 | 1                                | 5,9  |

%\* din grupele de vârstă respectiv; + coeficient de corelație 0,96. ++ coeficient de corelație (Spearman) 0,5

Din tabelul prezentat rezultă că la prima categorie incidența leziunilor este cea mai mare iar

la categoria vârstnicilor cea mai mică (coef. de corelație 0,96) deși diferențele dintre prima și ultima categorie nu sunt semnificative statistic ( $\chi^2=3,64$ ; 3,8)

## DISCUȚII

O problemă patogenică particulară vizează hepatita alcoolică. S-a discutat despre rolul posibil ca precursor al steatozei hepatice. Acumularea de grăsimi în hepatocite este inofensivă<sup>24</sup> dar reflectă perturbarea gravă metabolică a acestora. Dacă vătămarea este de o gravitate deosebită, se ajunge la degenerescență-necroză celulară care include procesul inflamator. Există leziuni certe mitocondriale și de reticul endoplasmic<sup>46</sup> în hepatita alcoolică și ficatul gras experimental.<sup>15,21,43</sup>

Șobolanii alimentați cu alcool fac steatoză hepatică dar nu și hepatită sau ciroză.<sup>24</sup> La maimuțe, gravitatea leziunilor hepatice este în relație directă cu ponderea cantității de alcool din regimul alimentar administrat; hepatita și ciroza se constituie în parte după 2-4 ani.<sup>44</sup> Faptul că nu toate animalele luate în experiențe fac o boală hepatică alcoolică gravă pledează pentru o sensibilitate individuală (genetică?). După consumul de alcool formarea de collagen intrahepatic este sporită, activitatea collagen-prolin-hidroxilazei crescută,<sup>9</sup> cu rol determinant în acumularea intensă de collagen.

Hepatita alcoolică (steatohepatita) reprezintă un stadiu intermediar între hepatosteatoză și ciroză; etiologia exclusiv alcoolică nu este cu certitudine precizată. Histopatologic se caracterizează prin leziuni hepatocelulare degenerative cu necroze hepatocelulare și infiltrat inflamator periportal.<sup>42</sup>

O importanță patogenică particulară se acordă corpiilor Mallory. Fibrilele proteice de această structură, asemănătoare actinei, sunt sintetizate de reticulul endoplasmic rugos și re-partizate în citosol. Producția sporită de hialin sau dispersarea lui insuficientă duc la condensare.<sup>10</sup> Hialinul condensat se caracterizează printr-un polimorfism considerabil.<sup>40</sup> Se corelează cu un deficit de vitamina A, de altfel constant în alcoolismul cronic.<sup>23</sup> Componenta polipeptidică a hialinului este în parte asemănătoare polipeptidei prekeratinice epidermale.<sup>6</sup>

Atât „piecemeal necrosis” cât și infiltratul limfoplasmocitar în necroza hialină centrală din hepatopatia alcoolică sunt vizibile cu frecvență sporită, urmând cursul evolutiv patologic.<sup>10</sup>

S-a enunțat teoria că limfocitele T sensibilizate sunt sechestrate în ficat.<sup>10</sup> Corpii Mallory pot reprezenta antigene tisulare în faza de hepatită alcoolică și testul migrației leucocitare pentru corpiii Mallory este pozitiv la un număr

semnificativ de bolnavi în această fază a bolii.<sup>47</sup> Zetterman și Sorrell<sup>48</sup> au suspectat o imunitate celulară mediată, mecanism ce ar explica progresiunea bolii; ipoteza însă nu a putut fi confirmată.<sup>10</sup>

În boala hepatică alcoolică pot apare agregate sau globule de grăsimi înglobate în macrofage și infiltrat limfocitar (leucocitar) constituind focare de lipogranulom.<sup>5</sup> Grăsimia rezultă în urma rupturii membranelor hepatocitare steatozice.<sup>41</sup>

Hepatita cronică activă (agresivă) în cadrul hepatopatiei alcoolice se datorește virusului hepatitei B. Markerii serologici pentru virusul hepatitei B au o incidență mult mai mare la bolnavii cu hepatopatie alcoolică decât la restul populației.<sup>27</sup> În alte lucrări această corelație nu este semnificativă în cazuistica de bolnavi cu ciroză hepatică alcoolică.<sup>31,36</sup> În unele cazuri, testele serologice pentru virusul hepatitei B sunt negative, dar DNA-ul viral este integrat în DNA-ul „gazdă” la nivelul nucleului hepatocitar sau de hepatom.<sup>3</sup> Aceasta sugerează că infecția virală hepatică B poate juca un rol în dezvoltarea cirozei și hepatomului în contextul hepatopatiei alcoolice, chiar în absența markerilor serologici.

Fibroza hepatică în urma acumulării collagenului în ficat pe parcursul dezvoltării leziunilor hepatice alcoolice, în sens teoretic, poate fi realizată prin sinteza crescută, degradarea scăzută a acestuia sau prin ambele mecanisme. Mecanismele degradării collagenului în ficat sunt complexe. Rezultatele preliminare sugerează un fapt paradoxal: creșterea activității collagenazei neutre la animale hrănite cu alcool, cel puțin în stadiul precoce al leziunii hepatice.<sup>37</sup> Ulterior, activitatea collagenazei poate să scadă, fapt ce contribuie la acumularea collagenului.<sup>28</sup> Pe de altă parte, rolul sintezei crescute de collagen este sugerat de activitatea sporită a peptidil-prolin-hidroxilazei hepatice la șobolani și primat.<sup>41</sup> Un mecanism posibil se leagă de creșterea lactatului tisular, secundar metabolizării alcoolului. Concentrații crescute de lactat au fost asociate cu activitatea crescută a peptidil-prolin-hidroxilazei atât in vitro cât și in vivo.<sup>26</sup> La bolnavii cu ciroză hepatică alcoolică s-a observat creșterea prolinei libere și hidroxiprolinei serice.<sup>29</sup> Lactatul inhibă prolinoxidaza<sup>29</sup> jucând un rol cert în fibrogeneză.<sup>18</sup> În hepatopatia alcoolică fibroza poate fi periportală și/sau centrolobulară; fibroza pericelulară sub forma depozitelor de collagen în spațiul Disse este caracteristică. În momentul în care țesutul fibros conectează translobular teritoriul central legându-l cu arii periportale se constituie ciroza.<sup>41</sup> Dacă nodulii de regenerare au mărime mai mare de 3 mm diametru, diagnosticul de ciroză macronodulară este justificat.

Ciroza hepatică alcoolică este adesea de tip mixt, macromicronodulară. Fibroza periportală și

pericentrolobulară se regăsesc în prima fază a fibrozei putând fi leziuni precursore cirozei alcoolice.<sup>33,35</sup> Proliferarea collagenului pericelular - dar nu și a septurilor dense-fibroase - poate fi influențată terapeutic cu ameliorarea funcției hepatice.<sup>1</sup> Există discuții dacă aceste leziuni preced modificările degenerative hepatocelulare sau inflamația din cadrul hepatitei alcoolice<sup>8,16</sup> sau se constituie ca procese independente<sup>17,33</sup> cum se observă în hepatita alcoolică experimentală.<sup>39</sup> Există discuții și în ceea ce privește originea celulară a collagenului pericelular; acesta ar fi produsul celulelor Ito<sup>34</sup> sau a miofibroblastilor.<sup>33</sup>

Incidența cirozelor la alcoolicii cronici este de 8-20%,<sup>19,22</sup> în patogeniza lor implicându-se factori genetici, nutriționali, etc. Un consum zilnic susținut de alcool de 120-180 ml în decurs de peste 15 ani este o doză critică-cronologică.<sup>38</sup> În 40% a cazurilor boala se descoperă la autopsie,<sup>45</sup> iar în 20% a cazurilor ocazional la un examen clinic de rutină sau în cursul altor afecțiuni.

S-a constatat că la peste 30% a ciroticilor care supraviețuiesc peste 5 ani, apare un proces neoplazic de tipul hepatomului.<sup>22</sup>

În cazuistica noastră nu am întâlnit nici un caz de ciroză-hepatom; numărul redus de observații nu permite însă o evaluare statistic semnificativă. Este de luat în considerare însă faptul că în cazuistica noastră medico-legală de 12 ani (1979-1991) ce se referă la peste 8000 autopsii, nu am întâlnit nici un caz de hepatom.

Nu am reușit să obținem date privind evolutivitatea lezională a hepatopatiei alcoolice dar din relatările primite rezultă că nici un caz de ciroză nu a fost diagnosticat cu certitudine intravital.

## BIBLIOGRAFIE

1. ARRANTO AJ, RAUTIO A, SOTANIEMI EA - Perivascular fibrosis in alcoholic liver injury: Ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982; 83:777-785
2. BLITZER BL, MUTCHNICK MC, JOSHI PS et al - Adenocorticoid therapy in alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis* 1977; 22:477-478
3. BRECHOT C, NALPAS B, COUROUCE AM et al - Evidence that hepatitis B virus has a role in liver cell carcinoma in alcoholic liver disease. *N Engl J Med* 1982; 306:1384-1387
4. CAMPRA JL, HAMLEN EM, KIRSHBAUM RJ et al - Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79:625-631
5. CHRISTOFFERSEN P, BRAENSTRUP O, JUHL E et al - Lipogranulomas in human liver biopsies with fatty change. A morphological, biochemical and clinical investigation. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1971; 79:150-158
6. DENK H, FRANKE WW, DRAGOSICS B et al - Pathology of the cytoskeleton of liver cells: Demonstration of Mallory bodies (alcoholic hyaline) in murine and human hepatocytes by immunofluorescence microscopy using antibodies to cytokeratin polypeptides from hepatocytes. *Hepatology*

- 1981; 1:9-20
- 7 EDMONDSON HA - *Pathology of alcoholism*. Am J Clin Pathol 1982; 74:725-742
- 8 FALLON HJ - *Alcohol and the terminal hepatic venule: Early lesion or late residual*. Gastroenterology 1982; 83:930-932
- 9 FEINMAN L, LIEBER CS - *Hepatic collagen metabolism. Effect of alcohol consumption in rats and baboons*. Science 1972; 176:795-801
- 10 FRENCH SW, BURBIDGE EJ, TARDER G et al - *Lymphocyte sequestration by the liver in alcoholic hepatitis*. Arch Pathol Lab Med 1979; 103:146-152
- 11 FRENCH SW - *Nature, pathogenesis and significance of the Mallory body*. Semin Liver Dis 1982; 1:227-231
- 12 GALAMBOS JT, SHAPIRA R - *Natural history of alcoholic hepatitis IV. Glycosaminoglycans and collagen in the hepatic connective tissue*. J Clin Invest 1973; 52:2952-2959
- 13 GREEN H, GOLDBERG B - *Collagen and cell protein synthesis by an established mammalian fibroblast line*. Nature 1964; 204:347-349
- 14 HELMAN RA, TEMKO MH, NYE SW et al - *Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy*. Ann Intern Med 1971; 74:311-321
- 15 ISERI OA, LIEBER CS, GOTTLIEB LS - *The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion*. Am J Pathol 1966; 48:535-540
- 16 KARASAWA T, CHEDID A - *Sclerosing hyaline necrosis in noncirrhotic chronic alcoholic hepatitis*. Am J Clin Pathol 1976; 66:802-809
- 17 KAKU Y, HUSUMURA Y, TAKEUCHI J - *Clinical detection of the hepatic lesion of pericentral sclerosis in chronic alcoholics*. Gut 1982; 23:215-220
- 18 KERSHENOBICH D, FIERRO FJ, ROJIND M - *The relationship between free pool proline and collagen content in human liver cirrhosis*. J Clin Invest 1970; 49:2246-2249
- 19 KLATSKIN G - *Alcohol and its relation to liver damage*. Gastroenterology 1961; 41:443-451
- 20 KOWALOFF EM, PHANG JM, GRANGER AS et al - *Regulation of proline oxidase activity by lactate*. Proc Nat Acad Sci 1977; 74:5368-5371
- 21 LANE BP, LIEBER CS - *Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol and with adequate diets*. Am J Pathol 1966; 49:593-599
- 22 LEEVY CM - *Fatty liver. A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature*. Medicine 1962; 41:249-278
- 23 LEO MA, LIEBER CS - *Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury*. N Engl J Med 1982; 307:597-601
- 24 LIEBER CS - *Le foie et l'alcool*. Med Prisma 1976; 1:1-42
- 25 LIEBER CS - *Metabolism and metabolic effects of alcohol*. Med Clin N Amer 1984; 68:3-31
- 26 LINDY S, PEDERSEN FB, TURTO H et al - *Lactate, lactate dehydrogenase and procollagen proline hydroxylase in rats skin autograft*. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1971; 352:1113-1118
- 27 MACSWEEN RNM, MILLS PR, FOLLETT EAC - *Hepatitis B and other viral antibodies in alcoholic cirrhosis*. Gastroenterology 1980; 79:1115-1121
- 28 MARUYAMA K, FEINMAN L, FAINSLBER Z et al - *Measurement of mammalian collagenase in alcohol-fed baboons and patients with alcoholic liver disease: Decrease in activity with development of cirrhosis*. In: Rautenberg J (ed): Proceedings of the Conference on Connective Tissue of the Normal and Fibrotic Human Liver. Thieme Verlag, Stuttgart 1982; 196
- 29 MATA JM, KERSHENOBICH D, VILLARREAL E et al - *Serum free proline and free hydroxyproline in patients with chronic liver disease*. Gastroenterology 1975; 68:1265-1269
- 30 MENDENHALL CL - *Alcoholic hepatitis*. Clin Gastroenterol 1981; 10:417-427
- 31 MILLS PR, FOLLETT EAC, URQUHART CED et al - *Evidence for previous hepatitis B virus infection in alcoholic cirrhosis*. Br Med J 1981; 282: 437-438
- 32 MISTILIS SP, BARR GD - *Alcohol and the liver. 1. Alcoholic acute hepatitis*. Med J Aust 1980; 2:182-188
- 33 NAKANO M, WORMER TM, LIEBER CS - *Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: Ultrastructure and histologic progression*. Gastroenterology 1982; 83:777-785
- 34 NAKANO M, LIEBER CS - *Ultrastructure of initial stages of perivenular fibrosis in alcohol-fed baboons*. Am J Pathol 1982; 106:145-155
- 35 NASARALLAH SM, NASSAR VH, GALAMBOS JT - *Importance of terminal hepatic venule thickening*. Arch Pathol Lab Med 1980; 104:84-86
- 36 OHNISHI K, IIDA S, IWAMA S et al - *The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Relation to hepatitis B surface antigen carriage*. Cancer 1982; 49:672-677
- 37 OKAZAKI I, FEINMAN L, LIEBER CS - *Hepatic mammalian collagenase. Development of an assay and demonstration of increased activity after ethanol consumption*. Gastroenterology 1977; 73:1236-1243
- 38 PEQUIGNOT G, TUYNS AJ, BERTA JL - *Ascitic cirrhosis in relation to alcohol consumption*. Int J Epidemiol 1978; 7:113-123
- 39 PETERS RL, GAY T, REYNOLDS TB - *Post-jejunoileal-bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease*. Am J Clin Pathol 1975; 63:318-331
- 40 PHILLIPS GB, DAVIDSON CS - *Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic*. Arch Intern Med 1954; 94:585-603
- 41 POPPER H, LIEBER CS - *Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon*. Am J Pathol 1980; 98:695-716
- 42 RENGIER F - *Alcohol und Leber*. Z Ges Inn Med 1981; 36:560-566
- 43 RUBIN E, LIEBER CS - *Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol*. Gastroenterology 1967; 52:1-14
- 44 RUBIN E, LIEBER CS - *Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates*. N Engl J Med 1974; 290:128-133
- 45 SALASPUA MP, LIEBER CS - *Alcoholic liver disease*. In: Wright R, et al. Liver and Biliary Diseases. WB Saunders Co, Philadelphia 1979
- 46 SVOBODA DJ, MANNING RT - *Chronic alcoholism with fatty metamorphosis of the liver. Mitochondrial alterations in hepatic cells*. Am J Pathol 1964; 44:645-655
- 47 TRIGGS SM, MILLS PR, MACSWEEN RNM - *Sensitization to Mallory bodies (alcoholic hyaline) in alcoholic hepatitis*. J Clin Pathol 1981; 34:21-24
- 48 ZETTERMAN RK, SORRELL MF - *Immunologic aspects of alcoholic liver disease*. Gastroenterology 1981; 81:616-624
- 49 International Council of Alcohol and Addictions Publ (IACC), Lausanne, Switzerland 1994
- 50 CARITHERS JL - *Alcoholic hepatitis and cirrhosis*. In: Kaplowitz N, (ed) Liver and Biliary Disease. William and Wilkins, Baltimore, 1992
- 51 MESAROS E, JINGA ILEANA - *Mortalitatea populației României prin cauze violente*. Ministerul Sănătății, Centrul de Calcul și Statistică Sanitară, București 1993

## Interacțiunea antidepresivelor triciclice cu un blocant al canalelor calciului în analgezie

Romana Lupşa, Feszt Gheorghe, Monica Turdean

În experiențele efectuate pe șoareci albi masculi, verapamilul (5-10 mg/kg) a crescut semnificativ efectul imipraminei (10-20 mg/kg), al amitriptilinei (2,5-10 mg/kg) și al doxepinei (2,5-7,5 mg/kg). Sinergismul a fost aditiv în testul de torsiune și evident supraaditiv în testul plăcii încălzite. Rezultatele indică faptul că reducerea influxului de  $Ca^{2+}$  este implicată în acțiunea antinociceptivă a antidepresivelor triciclice. Asemănarea dintre aceste rezultate și influența verapamilului asupra analgeziei indusă prin opioide sugerează rolul activării sistemului opioide endogen în mecanismul acțiunii antinociceptive a antidepresivelor triciclice.

Cuvinte cheie: durere, verapamil, antidepresive triciclice

In experiments performed on adult male albino mice verapamil (5-10 mg/kg) significantly enhanced the antinociceptive effect of imipramine (10-20 mg/kg), amitriptyline (2.5-10 mg/kg) and doxepine (2.5-7.5 mg/kg). The synergism was additive in the writhing test and clearly supraadditive in the hot plate test. The results indicate that a reduction of  $Ca^{2+}$  influx is involved in the antinociceptive action of tricyclic antidepressants. The similarity between these results and the influence of verapamil on opioid-induced analgesia supports the role of activation of endogenous opioid systems in the mechanism of the antinociceptive action of tricyclic antidepressants.

Key words: pain, verapamil, tricyclic antidepressants

**C**ercetările din ultimii ani au pus în evidență faptul că blocanții canalelor calciului (BCC), pe lângă importante acțiuni cardiovasculare exercită și unele efecte central nervoase mai puțin elucidate (Baeyens și Del Pozo 1988). Printre aceste efecte se remarcă o oarecare activitate antialgică și capacitatea de a potența efectul analgezic, în-deosebi al unor opioide (Ben-Sreti și colab. 1983, Benedek și Szikszai 1984, Del Pozo și colab. 1987, Carta și colab. 1990, Horváth și colab. 1990, Feszt și colab. 1992). Această interacțiune, care a trezit și interesul clinicienilor (Carta și colab. 1990, Pereira și colab. 1993), este în deplină concordanță cu acele rezultate experimentale care atestau rolul calciului în mecanismul de acțiune al opioidelor punând în evidență depleția ionilor  $Ca^{2+}$  din sinaptosomi sub efectul morfinei, respectiv scăderea influxului de  $Ca^{2+}$  în celula nervoasă în urma activării receptorilor opioizi (Way 1980, Chapman și Way 1980, McFadzean 1988, Dickenson 1991).

Pe de altă parte, se știe că începând încă din anii 1960-70, în cadrul medicației antialgice, mai ales în dureri cronice neuropatice rezistente la opioide, se folosesc pe scară tot mai largă psihofarmaconi triciclici, în special antidepresive, administrate în sine sau în asociere cu analgezice

propriu-zise (Laplane 1969, Kocher 1978, Devoize și colab. 1984, Monks și Merskey 1989, Sandu 1991). Mecanismul acțiunii antialgice al antidepresivelor triciclice nu este încă pe deplin elucidat. Autorii citează rolul influențării mecanismelor centrale opioidergice, serotoninergice, noradrenergice (Liu și Wang 1981, Isenberg și Cicero 1984, Hamon și colab. 1987, Eschaliér și colab. 1981, De Felipe și colab. 1986, Feszt și colab. 1989, 1994, Tura și Tura 1990). Cu privire la influența BCC asupra acțiunii antialgice a antidepresivelor triciclice (ADTC) nu am găsit date în literatura de specialitate accesibilă, deși au apărut unele referiri la alte interacțiuni ale lor la nivel central.

Pornind de la aceste premise și continuând cercetările noastre anterioare, am studiat influența verapamilului (Isoptin) asupra activității antinociceptive a unor ADTC caracteristice: imipramina (Antideprin<sup>®</sup>), amitriptilina (Teperin<sup>®</sup>), doxepina (Doxepin<sup>®</sup>).

### MATERIAL ȘI METODE

Cercetările s-au efectuat pe șoareci albi, masculi, cu greutatea corporală cuprinsă între 20-35g, folosindu-se două metode analgezice. În testul plăcii încălzite la 54°C s-a calculat efectul antinociceptiv considerându-se ca analgezie completă (100%) prelungirea timpului de reacție la 75 de secunde (Feszt și colab. 1992). În testul de torsiune (writhing test) s-a urmărit

timp de 20 de minute numărul mișcărilor de contorsionare provocate prin injectarea intraperitoneală de 0,1 ml de acid acetic 0,6%, la 20 de minute după administrarea medicațiilor de testat respectiv placebo.

Efectul antinociceptiv s-a exprimat prin scăderea procentuală a numărului de contorsiuni la loturile tratate față de lotul martor după placebo (Collier și colab. 1968), precum și prin procentajul animalelor cu analgezie completă.

Substanțele cercetate au fost injectate subcutanat într-un volum de 0,1 ml/10g corp, concomitent, mai întâi agentul BCC sau placebo, apoi medicația antidepresivă. Dozele administrate sunt consemnate în tabelele care cuprind rezultatele. Evaluarea statistică s-a făcut cu testul *t* Student.

## REZULTATE

După cum reiese din tabelele I și II, substanțele ADTC cercetate au exercitat în ambele teste efecte antinociceptive semnificative, de intensitate variabilă, dependente de doză, în funcție de potența substanțelor administrate. Astfel, în testul de torsiune, efecte de intensitate similară s-au constatat la imipramină în doză 15 mg/kgc, la amitriptilină 5-10 mg/kgc, doxepină 5-7,5 mg/kgc, efectul antinociceptiv după aceste tratamente cifrându-se la 81,5%-83,0%-78,0% iar procentajul animalelor cu analgezie completă fiind de 61,1%-66,7%-55,5%. În testul plăcii încălzite, efectul antinociceptiv la 30 de minute după administrare s-a cifrat la 22,1% după 15 mg/kgc de imipramină, la 21,3% respectiv 26,0% după

Tabelul I. Influența verapamilului asupra efectului antinociceptiv al antidepresivelor triciclice în testul de contorsionare (IMI=imipramină, AMI=amitriptilină, DOX=doxepină)

| Lot | Tratamente         | N  | Nr. de torsiuni pe animal în 20 min. M $\pm$ ES | Efect antinociceptiv % | Proporția animalelor cu analgezie totală (%) | Semnificația față de tratam.entul simplu (p) |
|-----|--------------------|----|-------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1.  | Placebo            | 36 | 24,0 $\pm$ 3,4                                  |                        | 19,4                                         |                                              |
| 2.  | Verapamil 5 mg/kg  | 12 | 18,6 $\pm$ 5,1                                  | 51,5                   | 16,7                                         |                                              |
| 3.  | Verapamil 10 mg/kg | 27 | 19,6 $\pm$ 3,0                                  | 48,4                   | 14,8                                         |                                              |
| 4.  | IMI 10 mg/kg       | 24 | 13,9 $\pm$ 3,0                                  | 41,9                   | 33,3                                         |                                              |
| 5.  | IMI 15 mg/kg       | 18 | 10,7 $\pm$ 2,7                                  | 55,4                   | 33,3                                         |                                              |
| 6.  | IMI 20 mg/kg       | 18 | 4,4 $\pm$ 1,7                                   | 81,5                   | 61,1                                         |                                              |
|     | Verapamil 5mg/kg+  |    |                                                 |                        |                                              |                                              |
| 7.  | IMI 10 mg/kg       | 30 | 8,8 $\pm$ 1,7                                   | 63,2                   | 26,7                                         | < 0,05                                       |
| 8.  | IMI 15 mg/kg       | 18 | 3,5 $\pm$ 1,8                                   | 85,4                   | 66,7                                         | < 0,05                                       |
| 9.  | IMI 20 mg/kg       | 9  | 1,1 $\pm$ 1,1                                   | 95,4                   | 88,9                                         |                                              |
|     | Verapamil 10mg/kg+ |    |                                                 |                        |                                              |                                              |
| 10. | IMI 10 mg/kg       | 18 | 3,1 $\pm$ 1,5                                   | 87,0                   | 66,7                                         | < 0,01                                       |
| 11. | IMI 15 mg/kg       | 18 | 5,4 $\pm$ 1,7                                   | 77,6                   | 55,5                                         |                                              |
| 12. | IMI 20 mg/kg       | 9  | 1,1 $\pm$ 0,6                                   | 95,4                   | 66,7                                         |                                              |
| 13. | AMI 2,5 mg/kg      | 18 | 15,1 $\pm$ 2,5                                  | 37,0                   | 11,1                                         |                                              |
| 14. | AMI 5,0 mg/kg      | 18 | 21,7 $\pm$ 4,7                                  | 9,8                    | 11,1                                         |                                              |
| 15. | AMI 7,5 mg/kg      | 18 | 5,7 $\pm$ 2,0                                   | 76,2                   | 55,5                                         |                                              |
| 16. | AMI 10 mg/kg       | 12 | 4,0 $\pm$ 3,1                                   | 83,0                   | 66,7                                         |                                              |
|     | Verapamil 5mg/kg+  |    |                                                 |                        |                                              |                                              |
| 17. | AMI 2,5 mg/kg      | 3  | 8,0 $\pm$ 5,6                                   | 66,7                   | 33,3                                         |                                              |
| 18. | AMI 5,0 mg/kg      | 18 | 1,4 $\pm$ 0,7                                   | 94,0                   | 83,3                                         | < 0,001                                      |
| 19. | AMI 7,5 mg/kg      | 18 | 2,4 $\pm$ 1,4                                   | 89,8                   | 77,8                                         |                                              |
| 20. | AMI 10 mg/kg       | 9  | 1,0 $\pm$ 1,0                                   | 95,8                   | 88,9                                         |                                              |
|     | Verapamil 10mg/kg+ |    |                                                 |                        |                                              |                                              |
| 21. | AMI 2,5 mg/kg      | 18 | 9,5 $\pm$ 3,1                                   | 60,2                   | 44,4                                         |                                              |
| 22. | AMI 5,0 mg/kg      | 18 | 8,4 $\pm$ 3,0                                   | 64,8                   | 44,4                                         | < 0,001                                      |
| 23. | AMI 7,5 mg/kg      | 18 | 3,9 $\pm$ 1,0                                   | 83,5                   | 44,4                                         |                                              |
| 24. | AMI 10 mg/kg       | 9  | 3,4 $\pm$ 2,6                                   | 85,7                   | 77,8                                         |                                              |
| 25. | DOX 1,5 mg/kg      | 12 | 18,2 $\pm$ 3,9                                  | 24,2                   | 8,3                                          |                                              |
| 26. | DOX 2,5 mg/kg      | 36 | 13,5 $\pm$ 2,6                                  | 43,8                   | 39,9                                         |                                              |
| 27. | DOX 5,0 mg/kg      | 18 | 5,4 $\pm$ 2,7                                   | 78,0                   | 55,5                                         |                                              |
| 28. | DOX 7,5 mg/kg      | 6  | 7,0 $\pm$ 4,3                                   | 70,8                   | 50,0                                         |                                              |
|     | Verapamil 5mg/kg+  |    |                                                 |                        |                                              |                                              |
| 29. | DOX 1,5 mg/kg      | 6  | 14,8 $\pm$ 4,8                                  | 36,7                   | 33,3                                         |                                              |
| 30. | DOX 2,5 mg/kg      | 39 | 5,6 $\pm$ 1,2                                   | 76,6                   | 53,8                                         | < 0,01                                       |
| 31. | DOX 5,0 mg/kg      | 27 | 3,2 $\pm$ 1,2                                   | 86,7                   | 70,4                                         |                                              |
|     | Verapamil 10mg/kg+ |    |                                                 |                        |                                              |                                              |
| 32. | DOX 1,5 mg/kg      | 12 | 15,6 $\pm$ 3,4                                  | 35,1                   | 16,7                                         |                                              |
| 33. | DOX 2,5 mg/kg      | 18 | 6,7 $\pm$ 2,2                                   | 71,6                   | 55,5                                         | < 0,01                                       |
| 34. | DOX 5,0 mg/kg      | 18 | 6,0 $\pm$ 2,3                                   | 75,0                   | 61,1                                         |                                              |
| 35. | DOX 7,5 mg/kg      | 6  | 0,0                                             | 100,0                  | 100,0                                        |                                              |

5 mg/kgc respectiv 10 mg/kgc de amitriptilină și la 22,4% respectiv 75,4% după doxepină în doză de 5 respectiv 10 mg/kgc.

În testul plăcii încălzite verapamilul nu a modificat semnificativ timpul de reacție al animalelor. În testul de torsiune, verapamilul în doză de 5 mg/kgc respectiv 10 mg/kgc a exercitat o acțiune antinociceptivă proprie de 51,0% respectiv 48,4%; totuși proporția animalelor cu analgezie totală (16,7% respectiv 14,8%) nu s-a deosebit practic față de lotul placebo (19%).

Asocierea verapamilului în ambele teste a intensificat apreciabil efectul ADTC, interacțiunea prezentând anumite deosebiri cantitative în funcție de metoda de testare, substanța anti-depresivă și doza administrată.

În testul de torsiune (Tabelul I) interacțiunea a avut caracter de synergism aditiv: creșterea efectului antinociceptiv prin verapamil a fost marcată îndeosebi în cazul dozelor moderate de ADTC: imipramină (IMI) 10 mg/kgc, amitriptilină (AMI) 2,5 mg/kgc, doxepină (DOX) 2,5 mg/kgc și mai slab în cazul dozelor mari (cu excepția DOX-ei); intensificarea efectului a fost de proporție mai mare în cazul IMI-ei decât în cazul AMI-ei și DOX-ei, dotate cu o potență ridicată. Doza verapamilului a influențat foarte

puțin rezultatele. Prin combinarea cu verapamil s-a ajuns la următoarele valori maxime ale efectului antinociceptiv: în cazul IMI-ei în doze de 10-15-20 mg/kgc la 63,2%-85,4% față de 41,9%-55,4%-81,5%; în cazul AMI-ei în doze de 2,5-5,0-7,5-10 mg/kgc la 60,2%-66,7%-89,8%-95,8% față de 37,0%-76,2%-83,0%; în cazul DOX-ei în doze de 1,5-2,5-5,0-7,5 mg/kgc la 36,7%-76,6%-86,7%-100% față de 24,2%-43,8%-78,0%-70,8%.

În testul plăcii încălzite (Tabelul II), în care verapamilul era lipsit de activitatea antinociceptivă, interacțiunea sinergică a avut un caracter supraaditiv, potențializator, constatăndu-se de asemenea o intensificare de proporție mai mare în cazul IMI-ei decât la AMI și DOX; creșterea mai slabă a efectului s-a constatat în cazul dozei mari de DOX. Efectul antinociceptiv maxim obținut prin combinare s-a constatat la 30 de minute după administrare și a prezentat valori mai mari în cazul dozei de 10 mg/kgc decât la doza de 5 mg/kgc de verapamil. Astfel, în cazul IMI-ei administrate în doză de 15 mg/kgc efectul a crescut la 53,9% respectiv 65,3% față de 22,1%. În cazul AMI-ei în doză de 5 mg/kgc efectul a sporit la 37,7% respectiv 53,6%, iar în cazul dozei de 10 mg/kgc a crescut la 69,2% față de 21,3% respectiv 51,7%

Tabelul II. Influența verapamilului asupra efectului antinociceptiv al antidepressivelor triciclice în testul plăcii încălzite (IMI=imipramină, AMI=amitriptilină, DOX=doxepină)

| Lot | Tratamente         | N  | Timp de reacție |    | Diferența (sec) după tratament |                   | Efect anti-nociceptiv |                   |
|-----|--------------------|----|-----------------|----|--------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|     |                    |    | inițial (sec)   | ES | la 30'                         | la 60'            | la 30'                | la 60'            |
|     |                    |    | M <sub>±</sub>  |    | M <sub>±</sub> ES              | M <sub>±</sub> ES | %                     | %                 |
| 1.  | Placebo            | 40 | 14,8±1,9        |    | 6,2±2,1                        | 10,8±3,3          | 10,3                  | 17,9              |
| 2.  | Verapamil 10 mg/kg | 10 | 13,3±1,3        |    | 8,6±1,4                        | 8,1±2,9           | 13,9                  | 13,1              |
| 3.  | IMI 15 mg/kg       | 28 | 18,1±0,8        |    | 12,7±3,0                       | 8,3±2,0           | 22,1                  | 13,5              |
| 4.  | Verapamil 5 mg/kg  |    |                 |    |                                |                   |                       |                   |
| 4.  | IMI 15 mg/kg       | 19 | 16,9±1,0        |    | 31,3±5,7                       | 13,5±4,9          | 53,9 <sup>c</sup>     | 22,7              |
|     | Verapamil 10 mg/kg |    |                 |    |                                |                   |                       |                   |
| 5.  | IMI 15 mg/kg       | 16 | 20,9±1,6        |    | 39,6±4,9                       | 25,0±0,6          | 65,3 <sup>d</sup>     | 38,2 <sup>c</sup> |
| 6.  | AMI 5 mg/kg        | 18 | 19,1±1,0        |    | 11,9±3,9                       | 8,7±4,0           | 21,3                  | 15,5              |
| 7.  | AMI 10 mg/kg       | 18 | 16,0±1,0        |    | 17,0±4,1                       | 21,3±4,6          | 26,0                  | 37,1              |
|     | Verapamil 5 mg/kg  |    |                 |    |                                |                   |                       |                   |
| 8.  | AMI 5 mg/kg        | 18 | 15,6±0,8        |    | 22,4±5,2                       | 24,6±6,3          | 37,7                  | 41,4 <sup>a</sup> |
| 9.  | AMI 10 mg/kg       | 18 | 17,5±1,0        |    | 39,8±4,5                       | 34,4±5,1          | 69,2 <sup>d</sup>     | 59,9              |
|     | Verapamil 10 mg/kg |    |                 |    |                                |                   |                       |                   |
| 10. | AMI 5 mg/kg        | 20 | 16,7±1,2        |    | 31,1±4,7                       | 21,9±4,4          | 53,6 <sup>c</sup>     | 37,7 <sup>a</sup> |
| 11. | AMI 10 mg/kg       | 18 | 17,5±1,4        |    | 29,7±4,8                       | 31,0±4,7          | 51,7 <sup>a</sup>     | 53,8              |
| 12. | DOX 5 mg/kg        | 17 | 19,1±1,3        |    | 12,6±5,0                       | 4,4±3,6           | 22,4                  | 10,4              |
| 13. | DOX 10 mg/kg       | 10 | 18,5±1,7        |    | 42,6±6,0                       | 36,9±6,3          | 75,4                  | 65,3              |
|     | Verapamil 5 mg/kg  |    |                 |    |                                |                   |                       |                   |
| 14. | DOX 5 mg/kg        | 9  | 16,0±1,4        |    | 14,9±5,8                       | 9,0±5,0           | 31,8                  | 15,2              |
| 15. | DOX 10 mg/kg       | 9  | 16,5±1,5        |    | 22,2±7,7                       | 23,0±6,7          | 37,9                  | 39,3              |
|     | Verapamil 10 mg/kg |    |                 |    |                                |                   |                       |                   |
| 16. | DOX 5 mg/kg        | 10 | 17,4±1,2        |    | 33,8±8,5                       | 27,6±7,8          | 58,7 <sup>a</sup>     | 47,9 <sup>b</sup> |
| 17. | DOX 10 mg/kg       | 10 | 15,3±0,9        |    | 49,0±5,0                       | 40,3±6,7          | 82,0                  | 67,5              |

Semnificația față de tratament simplu - a p<0,05, b p<0,02, c p<0,01, d p<0,001

față de 26,0%. În experiența cu DOX în doză de 5 mg/kgc am consemnat efecte de 31,8% respectiv 58,7% față de 22,4%, iar în cazul dozei de 10 mg/kgc - 37,9% respectiv 82,0% față de 75,4%.

## DISCUȚII

În literatura de specialitate ne stau la dispoziție doar date sporadice, apărute în ultima vreme, referitoare la implicația BCC în medicația antidepresivă. După Rehavi și colab. (1988), BCC și ADTC ar interacționa la nivelul transportului activ al serotoninei. Czyrak și colab. (1989) menționează că BCC dihidropiridinice ar avea efecte antidepresorii în experiențe de animale. Barsi și Rihmer (1994) semnalează utilitatea verapamilului în tratamentul stărilor depresive. Dintre alte efecte central-nervoase ale BCC, Constantinescu și colab. (1989) relatează acțiunea nootropă a nifedipinei; alții descriu o activitate anticonvulsivantă (Roger și colab. 1993), respectiv un antagonism față de hipermotilitatea provocată de morfină (Martin și colab. 1990) sau amfetamină (Moore și colab. 1993). Datele referitoare la implicația în analgezie a BCC au fost citate în introducerea lucrării.

Rezultatele experiențelor de față vin să completeze datele menționate punând în evidență influența sinergică a verapamilului asupra efectului antinociceptiv al ADTC în ambele teste. Această interacțiune s-a manifestat atât prin intensificarea acțiunii, mai ales a dozelor mici și medii ale ADTC, prin reducerea la 1/2-1/3 a dozelor echieface ale ADTC în urma asocierii cu verapamil, precum și prin creșterea proporției animalelor cu analgezie totală. Unele deosebiri cantitative între cele două metode de testare se datoresc caracterului diferit al stimulării nociceptive.

În mecanismul acțiunii antialgice a ADTC se citează rolul activării unor mecanisme opioide endogene, importanța modularii neurotransmisiei serotoninergice și a celei noradrenergice, procese care de altfel sunt interconectate (Feinman 1985, Fasmer și colab. 1989, Tura și Tura 1990, Feszt și colab. 1989, 1994). Rezultatele experiențelor de față aduc contribuții noi la problema mecanismului de acțiune. Sinergismul constatat, de tip aditiv în testul de torsiune și supraaditiv în testul plăcii încălzite, între verapamil și ADTC, sugerează importanța diminuării influxului ionilor  $Ca^{2+}$  în producerea acțiunii antinociceptive a ADTC. Întrucât acest fenomen este similar celui care intervine și în cursul acțiunii opioidelor, rezultatele de față pledează în mod indirect și pentru participarea posibilă a unor mecanisme opioide endogene în producerea acțiunii antialgice a ADTC.

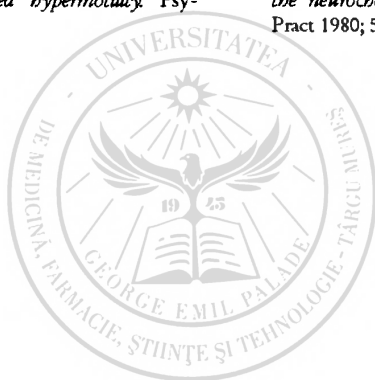
Asocierea BCC și ADTC în cadrul medicației antialgice duce așadar la sporirea eficacității,

îndeosebi a dozelor mici de ADTC, contribuind astfel la ameliorarea rezultatelor terapeutice în anumite tipuri de dureri. Valorificarea aplicabilității practice a unei astfel de posibilități necesită precizarea și a altor aspecte, de ex. cardiovascular, toxicologic, ale interacțiunii.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 BAEYENS JM, DEL POZO E - *Interactions between calcium channel blockers and non-cardiovascular drugs: interactions with drugs acting at the neurovascular drugs: interactions with drugs acting at the neuromuscular and the CNS level*. Pharmacol Toxicol 1988; 62:59-63
- 2 BENEDEK G, SZIKSZAY M - *Potentialization of thermoregulatory and analgesic effects of morphine by calcium antagonists*. Pharmacol Res Comun 1984; 16:1009-1017
- 3 BARS J, RIHMER Z - *Verapamil alkalmasa mániás depressziós és schizo-affektív betegség profilaxisában*. Gyógyszereink 1994; 44:136-137
- 4 BEN-SRETI MM, GONZALES JP, SEWELL RDE - *Effects of elevated calcium and calcium antagonists on 6,7-benzomorphinan induced analgesia*. Eur J Pharmacol 1983; 90:385-391
- 5 CARTA F, BIANCHI M, ARGENTON S et al - *Effect of nifedipine on morphine induced analgesia*. Anesth Analg 1990; 70:493-8
- 6 CHAPMAN DB, WAY GL - *Metal ion interactions with opiates*. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1980; 20:553-579
- 7 COLLIER HOJ, DINEEN LC, JOHNSON CA et al - *The abdominal constriction response and its suppression by analgetic drugs in the mouse*. Brit J Pharmacol 1968; 32:295-310
- 8 CZYRAK A, MOGLINICKA E, MAY J - *Dihydropyridine calcium channel antagonists as antidepressant drugs in mice and rats*. Neuropharmacology 1989; 29:229-233
- 9 DE FELIPE MC, DE CEBALLOS ML, FUENTES JA - *Hypoanalgesia induced by antidepressants in mice: a case for opioids and serotonin*. Eur J Pharmacol 1986; 125:193-199
- 10 DEL POZO E, CARO G, BAEYENS JM - *Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice*. Eur J Pharmacol 1987; 137:155-160
- 11 DEVOIZE JL et al - *Aspects cliniques et pharmacologiques de l'effet antalgique des antidepresseurs tricycliques*. Presse Med 1984; 13:2806-2809
- 12 DICKENSON AH - *Mechanism of the analgetic action of opiates and opioids*. Br Med Bull 1991; 43:690-702
- 13 ESCHALIER A, MONTASTRUC JL, DEVOIZE JL - *Influence of naloxone and methysergide on the analgesic effect of clomipramine in rats*. Eur J Pharmacol 1981; 74:1-7
- 14 FEINMANN C - *Pain relief by antidepressants; possible modes of action*. Pain 1985; 23:1-8
- 15 FESZT Gh, LUPȘA R, RADULY E - *Influența unor antagoniști de calciu asupra efectului antinociceptiv al unor opioide*. Revista de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș 1992; 38:74-80
- 16 FESZT Gh, KUN I, LUPȘA R, PAL I - *Datele experimentale privind rolul mecanismelor opioide endogene în acțiunea antinociceptivă a unor medicamente psihotrope*. Al IX-lea Congres Național de Farmacie București 28-30 septembrie 1989. Rezumatul comunicărilor 308-309

- 17 FESZT Gh, KUN I, LUPȘA RI - *Kísérletes vizsgálatok adjuváns analgetikumokkal II.* EME Orvost Értésítő 1994; 67:152-156
- 18 HAMON M, GOZLAN H, BOURGOIN S et al - *Opioid receptors and neuropeptides in the CNS in rats treated chronically with amoxapine or amitriptyline.* Neuropharmacology 1987; 26:531-539
- 19 ISENBERG K, CICERO T - *Possible involvement of opiate receptors in the pharmacological profiles of antidepressant compounds.* Eur J Pharmacol 1984; 103:57-63
- 20 KOCHER R - *Die Behandlung chronischer Schmerzen mit Psychopharmaka.* Schweiz Med Wochenschr 1978; 108:686-691
- 21 LAPLANE D - *L'utilisation des tricycliques comme analgiques.* Rev Prat, Paris 1979; 29:1593-1600
- 22 LIU IS, WANG R - *Increased sensitivity of the central nervous system to morphine analgesia by amitriptyline in naive and morphine tolerant rats.* Biochem Pharmacol 1981; 30:2103-2109
- 23 MC FADZEAN I - *The ionic mechanisms underlying opioid actions.* Neuropeptides 1988; 11:173-180
- 24 MARTIN MI, LIZASOAIN I, LEZA IC - *Calcium channel blockers effect on morphine-induced hypomotility.* Psychopharmacology 1990; 101:267-270
- 25 MOORE NA, REES G, SANGER G et al - *Effect of L-type calcium channel modulators on stimulant-induced hyperactivity.* Neuropharmacology 1993; 32:719-720
- 26 MONKS R, MERSKEY M - *Psychotropic drugs - in "Textbook of pain" 2nd ed.* Churchill Livingstone Edinburgh 1989; 702-723
- 27 PEREIRA IT, PRADO WA, DOS REIS MP - *Enhancement of the epidural morphine-induced analgesia by systemic nifedipine.* Pain 1993; 53:341-355
- 28 REHAVI M, CANNI R, WEIZMAL A - *Tricyclic antidepressants and calcium channel blockers: interactions at the (-)-desmethoxyverapamil binding site and the serotonin transporter.* Eur J Pharmacol 1988; 155:1-9
- 29 ROGER C, PLEUVRY BJ - *Protective effect of flunarizine and nifedipine alone and in combination with anticonvulsant drugs against PTZ-induced seizures in mice.* Neuropharmacology 1993; 32:257-263
- 30 SANDU L - *Cum tratăm durerea.* Ed Medicală București 1991
- 31 TURA B, TURA SM - *The analgesic effect of tricyclic antidepressants.* Brain Res 1990; 518:19-22
- 32 WAI EL - *Calcium interactions in opiate analgesia, tolerance and physical dependence.* In: Fürst (ed.) *Opiate receptors and the neurochemical correlates of pain.* Adv Pharmacol Res Pract 1980; 5:153-164



# Efectul antinociceptiv al unor analgezice neopioidice și interacțiunea lor cu verapamil

Marioara Monea, Feszt Gheorghe, Sorina Cucuiet, Adriana Vereș

Utilizarea pe scară tot mai largă a antiinflamatoarelor nesteroidice ca medicație antialgică pune problema raportului dintre activitatea analgetică a acestor compuși și cea a antipireticelor clasice. În acest context, am comparat în experiențe efectuate pe șoareci cu testul plăcii încălzite, activitatea antinociceptivă a doi compuși AINS cu un analgetic neopioid tipic - metamizol - (Algocalmin). De asemenea, am studiat influența unui blocant al canalelor calciului - Verapamil - asupra efectului antinociceptiv al medicamentelor cercetate. Experiențele au confirmat eficacitatea antinociceptivă a Diclofenacului și Piroxicamului, care în comparație cu metamizolul au o potență mai mare, deși intensitatea acțiunii lor rămâne în urmă față de metamizol. Verapamilul în doză în care, în sine, nu produce efect antinociceptiv semnificativ, îl intensifică în mod evident pe cel al metamizolului, nemodificând însă efectul celor doi compuși AINS (Piroxicam și Diclofenac). Rezultatele experiențelor de față indică anumite deosebiri în mecanismul de acțiune antinociceptivă a metamizolului și a celor doi compuși AINS. Față de acțiunea periferică a acestora din urmă, metamizolul are și o componentă centrală a acțiunii. Influența diferențiată a Verapamilului asupra acțiunii antinociceptive a compușilor studiați denotă mecanism central al acțiunii sale de a potența efectul analgezicelor. Cuvinte cheie: analgetice, AINS, interacțiuni cu blocanții canalelor de calciu

*The experiences on mice with hot plate test confirmed the antinociceptive efficacy of Diclofenac and Piroxicam, which in comparison to Metamizol have a bigger potency, although the intensity of their action is less than is Metamizol. Verapamil, in that dosis in which has not a significant analgesic effect, increases that of the effect of other Nosteroidal Antiinflammatory Drugs (Piroxicam and Diclofenac).*

**Key words:** analgetics, NSA, interactions with calcium channel blockers



În zilele noastre o serie de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), pe lângă utilizarea lor în calitate de agenți antireumatici, se folosesc tot mai mult în scopul combaterii unor sindroame algice: dureri inflamatorii, traumatiche, postoperatorii (Brooks și Day 1991, Hultin și Olander 1978, Ganti 1994, Sandu 1991, Stroescu 1995).

Un prim obiectiv al lucrării de față a fost de a compara în experiment pe animal activitatea antinociceptivă a unor substanțe AINS caracteristice cu un analgetic neopioid tipic - metamizolul (noramidopirinum) - care se

folosește de mult pe scară largă în cadrul medicației antialgice.

În continuarea acestui experiment am trecut la studiul influenței unui blocant al canalelor calciului - verapamil - asupra efectului antinociceptiv al medicamentelor antiinflamatoare - antipiretice cercetate.

Studiul acestor interacțiuni ni s-a părut justificat prin acele date bibliografice care semnalează implicațiile blocanților canalelor calciului (BCC) în analgezie. Cu circa zece ani în urmă au apărut primele date care semnalau acțiunea antinociceptivă a unor BCC și mai ales influența lor potențializatoare asupra analgeziei produse de opioide (Ben-Sreti și colab. 1983, Benedek și Szikszay 1984, Hoffmeister și Tettenborn 1986, Del Pozo și colab. 1987).

Interacțiunea BCC cu analgezice neopioide a rămas însă și până astăzi foarte puțin elucidată.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În experiențele de față am cercetat comparativ efectul antinociceptiv a două medicamente AINS: piroxicam și diclofenac cu cel al metamizolului, urmărind și influența verapamilului asupra acțiunii antinociceptive a acestor compuși.

Experiențele au fost efectuate pe 380 de șoareci albi adulți proveniți de la Biobaza UMF Târgu Mureș.

Dintre metodele analgezimetrice am utilizat testul plăcii încălzite. Efectul antinociceptiv s-a exprimat prin prelungirea timpului de reacție (în secunde), precum și procentual considerând analgezie 100% prelungirea timpului de reacție la 60 de secunde. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu testul „t” - Student.

Substanțele cercetate au fost injectate intraperitoneal iar verapamilul pe cale subcutanată în doze care produc efecte de intensitate similară: verapamil 10mg/kgc, piroxicam 2mg/kgc, 4mg/kgc, 6mg/kgc, diclofenac 5mg/kgc, 10mg/kgc, 20mg/kgc, metamizol 100mg/kgc, 200mg/kgc, 300mg/kgc, 400mg/kgc.

## REZULTATE

1. Toate cele trei medicamente analgetice-antiinflamatoare au manifestat un efect antinociceptiv de intensitate crescândă în funcție de dozele administrate.

Din datele cuprinse în tabelul I reiese că metamizolul a produs un efect antinociceptiv corespunzând prelungii timpului de reacție cu valori cuprinse între  $8,5 \pm 0,5$  sec și  $16,7 \pm 3,2$  sec la 30 minute după tratament.

Conform tabelului II, efectul antinociceptiv al diclofenacului corespunde prelungirii timpului de reacție cu valori cuprinse între  $4,4 \pm 0,6$  sec și  $14,8 \pm 1,8$  sec la 30 minute după tratament.

După cum se vede din tabelul III, în cazul piroxicamului prelungirea timpului de reacție a fost cuprinsă între  $7,2 \pm 1,9$  sec și  $12,7 \pm 1,5$  sec la 30 minute după tratament. În schimb, la 60 de minute după tratament prelungirea timpului de reacție a fost cuprinsă între  $8,8 \pm 2,0$  sec și  $20,6 \pm 2,8$  sec.

Tot din tabelul III reiese faptul că verapamilul a prelungit în măsură nesemnificativă timpul de reacție neavând efect antinociceptiv în comparație cu efectul placebo.

2. Asocierea verapamilului cu cele trei medicamente analgezice a produs modificări neconcordanțe. Astfel, efectul antinociceptiv al

Tabelul I: Efectul antinociceptiv al metamizolului și interacțiunea cu verapamil

| Tratament<br>(subst. doze) | N<br>Nr. anim | TRI-(sec)<br>$\bar{X} \pm ES$ | Timp de reacție (sec) |                  | Diferențe                  |                            |
|----------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
|                            |               |                               | după tratament        |                  | sec. și %                  |                            |
|                            |               |                               | 30'                   | 60'              | 30'                        | 60'                        |
|                            |               |                               | $\bar{X} \pm ES$      | $\bar{X} \pm ES$ | $\bar{X} \pm ES(\%)$       | $\bar{X} \pm ES(\%)$       |
| Metamizol 100mg/kgc        | 10            | $13,0 \pm 0,4$                | $21,5 \pm 0,6$        | $15,5 \pm 0,6$   | $8,5 \pm 0,5$<br>65,4%     | $2,5 \pm 0,7$<br>19,2%     |
| Verapamil 10mg/kgc+        | 10            | $11,9 \pm 0,4$                | $24,5 \pm 0,9$        | $14,4 \pm 0,7$   | $12,6 \pm 0,9^b$<br>105,8% | $2,7 \pm 0,8$<br>22,7%     |
| Metamizol 100g/kgc         |               |                               |                       |                  |                            |                            |
| Metamizol 200mg/kgc        | 10            | $14,9 \pm 2,4$                | $25,6 \pm 2,3$        | $17,0 \pm 1,2$   | $10,7 \pm 2,6$<br>71,8%    | $2,1 \pm 1,1$<br>40,1%     |
| Verapamil 10mg/kgc+        | 7             | $14,6 \pm 0,9$                | $25,4 \pm 1,4$        | $20,4 \pm 1,3$   | $10,8 \pm 1,6$<br>74,5%    | $5,9 \pm 1,1^a$<br>40,2%   |
| Metamizol 200mg/kgc        |               |                               |                       |                  |                            |                            |
| Metamizol 300mg/kgc        | 10            | $15,4 \pm 1,1$                | $27,7 \pm 1,7$        | $22,0 \pm 1,3$   | $11,0 \pm 1,3$<br>71,4%    | $8,7 \pm 1,0$<br>56,5%     |
| Verapamil 10mg/kgc+        | 10            | $12,4 \pm 0,5$                | $33,2 \pm 1,9$        | $25,1 \pm 0,4$   | $20,8 \pm 1,9^b$<br>167,7% | $12,5 \pm 0,6^b$<br>100,8% |
| Metamizol 300mg/kgc        |               |                               |                       |                  |                            |                            |
| Metamizol 400mg/kgc        | 9             | $16,8 \pm 1,4$                | $33,6 \pm 2,6$        | $26,0 \pm 2,4$   | $16,7 \pm 3,2$<br>98,9%    | $9,1 \pm 2,3$<br>53,9%     |

Semnificație față de tratamentul simplu - a.  $p < 0,02$

- b.  $p < 0,001$

metamizolului în doze de 100-300 mg/kgc a fost influențat sinergic în asociere cu verapamil, corespunzând prelungirii timpului de reacție cu valori cuprinse între  $12,6 \pm 0,87$  sec și  $20,8 \pm 1,9$  sec la 30 de minute după tratament. Aceste modificări sunt statistic semnificative (Tabelul I).

În urma asocierii diclofenacului cu verapamil efectul antinociceptiv practic nu s-a

modificat, prezentând o ușoară scădere statistic nesemnificativă (Tabelul II).

În cazul piroxicamului, asocierea cu verapamil a produs la doze mici o scădere nesemnificativă a efectului antinociceptiv (Tabelul III).

Tabelul II. Efectul antinociceptiv al diclofenacului și interacțiunea cu verapamil

| Tratament<br>(subst. doze)                 | N<br>Nr. anim | TRI<br>(sec)   | Timp de reacție (sec)<br>după tratament |                  |                  | Diferențe<br>sec. și %  |                        |
|--------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|------------------------|
|                                            |               |                | 30'                                     | 60'              |                  | după 30'                | după 60'               |
|                                            |               |                | $\bar{x} \pm ES$                        | $\bar{x} \pm ES$ | $\bar{x} \pm ES$ | $\bar{x} \pm ES(\%)$    | $\bar{x} \pm ES(\%)$   |
| Diclofenac 5mg/kgc                         | 9             | $13,7 \pm 0,6$ | $18,2 \pm 0,8$                          | $15,8 \pm 0,9$   |                  | $4,4 \pm 0,6$<br>32,4%  | $2,1 \pm 0,8$<br>15,4% |
| Verapamil 10mg/kgc+<br>Diclofenac 7mg/kgc  | 9             | $13,4 \pm 0,5$ | $17,7 \pm 1,2$                          | $16,5 \pm 1,1$   |                  | $4,3 \pm 1,4$<br>31,9%  | $3,1 \pm 1,2$<br>23,1% |
| Diclofenac 10mg/kgc                        | 9             | $13,7 \pm 0,6$ | $19,2 \pm 1,1$                          | $18,5 \pm 0,7$   |                  | $5,4 \pm 1,4$<br>39,7%  | $4,7 \pm 0,8$<br>34,3% |
| Verapamil 10mg/kgc+<br>Diclofenac 10mg/kgc | 8             | $17,1 \pm 2,2$ | $22,0 \pm 1,0$                          | $19,8 \pm 0,9$   |                  | $4,9 \pm 1,9$<br>28,4%  | $2,6 \pm 1,4$<br>15,3% |
| Diclofenac 20mg/kgc                        | 10            | $12,3 \pm 0,4$ | $20,4 \pm 1,8$                          | $19,7 \pm 0,9$   |                  | $8,1 \pm 1,7$<br>65,9%  | $7,4 \pm 1,1$<br>60,2% |
| Verapamil 10mg/kgc+<br>Diclofenac 20mg/kgc | 10            | $15,2 \pm 0,9$ | $21,8 \pm 0,6$                          | $21,2 \pm 0,7$   |                  | $6,6 \pm 0,7$<br>43,4%  | $6,0 \pm 1,1$<br>39,5% |
| Diclofenac 40mg/kgc                        | 7             | $15,6 \pm 1,0$ | $30,4 \pm 2,0$                          | $25,3 \pm 1,7$   |                  | $14,9 \pm 1,8$<br>95,2% | $9,7 \pm 2,2$<br>62,2% |
| Verapamil 10mg/kgc+<br>Diclofenac 40mg/kgc | 4             | $13,3 \pm 1,4$ | $25,5 \pm 1,4$                          | $22,0 \pm 1,9$   |                  | $12,3 \pm 0,5$<br>92,5% | $8,8 \pm 1,6$<br>66,0% |

Tabelul III. Efectul antinociceptiv al piroxicamului și interacțiunea cu verapamil

| Tratament<br>(subst. doze)               | N<br>Nr. anim | TRI<br>(sec)   | Timp de reacție (sec)<br>după tratament |                  |                  | Diferențe<br>sec. și %  |                         |
|------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                          |               |                | 30'                                     | 60'              |                  | după 30'                | după 60'                |
|                                          |               |                | $\bar{x} \pm ES$                        | $\bar{x} \pm ES$ | $\bar{x} \pm ES$ | $\bar{x} \pm ES(\%)$    | $\bar{x} \pm ES(\%)$    |
| Placebo (ser. fiz.) 5mg/kgc              | 50            | $15,3 \pm 0,6$ | $17,9 \pm 0,9$                          | $20,0 \pm 1,4$   |                  | $2,6 \pm 0,7$<br>16,8%  | $4,7 \pm 1,2$<br>30,6%  |
| Verapamil 10mg/kgc                       | 8             | $13,1 \pm 1,4$ | $17,4 \pm 0,9$                          | $14,0 \pm 0,8$   |                  | $4,3 \pm 1,3$<br>32,4%  | $2,5 \pm 1,5$<br>19,1%  |
| Piroxicam 2mg/kgc                        | 10            | $15,4 \pm 1,2$ | $22,6 \pm 1,9$                          | $24,6 \pm 3,4$   |                  | $7,2 \pm 1,9$<br>48,8%  | $9,2 \pm 3,3$<br>59,7%  |
| Verapamil 10mg/kgc+<br>Piroxicam 2mg/kgc | 10            | $12,9 \pm 1,8$ | $17,2 \pm 2,8$                          | $16,2 \pm 1,8$   |                  | $4,3 \pm 2,5$<br>33,3%  | $4,1 \pm 2,6$<br>31,9%  |
| Piroxicam 4mg/kgc                        | 18            | $16,0 \pm 0,9$ | $25,9 \pm 2,0$                          | $24,9 \pm 2,1$   |                  | $9,9 \pm 1,9$<br>62,1%  | $8,8 \pm 2,0$<br>55,15  |
| Verapamil 10mg/kgc+<br>Piroxicam 4mg/kgc | 10            | $14,7 \pm 1,9$ | $23,4 \pm 2,5$                          | $19,7 \pm 2,5$   |                  | $8,7 \pm 2,9$<br>59,2%  | $5,0 \pm 3,5$<br>34,0%  |
| Piroxicam 6mg/kgc                        | 10            | $16,0 \pm 1,9$ | $28,6 \pm 2,8$                          | $36,6 \pm 3,2$   |                  | $12,7 \pm 1,5$<br>79,4% | $20,6 \pm 2,8$<br>12,9% |

## DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Rezultatele experiențelor relatate confirmă activitatea antinociceptivă a celor doi compuși AINS studiați.

Comparând dozele cu efecte de intensitate similară, se poate conchide că potența metamizolului este mai mică, dar intensitatea efectului antinociceptiv maxim realizabil atinge valori mai mari. Diclofenacul și piroxicamul sunt dotate cu o potență de 10-20, respectiv de 50-60 de ori mai mare în raport cu metamizolul, realizând efecte antinociceptive comparabile cu cel al metamizolului dar de intensitate ceva mai mică.

Aceste rezultate denotă faptul că ambii compuși AINS se pretează pentru a fi folosiți ca medicație antialgică, fiind indicați mai ales în acele cazuri în care efectul lor antiinflamator poate fi de asemenea benefic.

Urmărirea influenței verapamilului asupra eficacității celor trei substanțe antialgice aduce precizări la o interacțiune foarte puțin studiată până în prezent, spre deosebire de datele destul de numeroase referitoare la interacțiunea BCC cu analgezicele opioide.

Experiențele de față s-au soldat cu un rezultat interesant întrucât verapamilul a influențat sinergic efectul metamizolului în cazul dozelor de 100-300 mg/kgc, în timp ce efectul antinociceptiv al diclofenacului și piroxicamului nu a crescut, prezentând mai degrabă o tendință de scădere nesemnificativă în urma asocierii cu verapamil.

Interacțiunea diferită exercitată de verapamil are la bază foarte probabil anumite diferențe în privința mecanismului de acțiune și farmacocineticii analgezicelor în cauză. Astăzi se consideră că efectul antinociceptiv al AINS este de origine periferică (Brune și Lanz - 1984, Brune 1995). În ce privește metamizolul, nu poate fi exclusă și o componentă centrală a acțiunii analgetice printr-un mecanism încă neprecizat, având în vedere că și acțiunea sa antipiretică se produce printr-un mecanism central. În acest sens putem cita și datele lui Vlaskovska și colab. (1989) după care metamizolul ar crește cantitatea de endorfină eliberată în organism. Metamizolul, fiind un compus neacid, poate acționa deci atât central cât și periferic. În schimb, diclofenacul și piroxicamul, compuși cu un caracter acid pronunțat, acționează numai la periferie.

Întrucât în experiențele de față verapamilul a influențat sinergic numai efectul metamizolului dar nu și pe cel al diclofenacului respectiv piroxicamului, în lumina datelor citate se poate admite că blocantul canalelor calciului a intervenit sinergic numai la nivelul componentei centrale a acțiunii medicamentului analgetic neopioid. În acest sens se poate conchide că acțiunea sinergică a BCC cu analgezicele se încadrează printre celelalte acțiuni cu caracter central deprimant (Baeyens și Del Pozo, 1988) ale acestor compuși.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 BAEYENS JM, DEL POZO E - *Interactions between calcium channel blockers and non-cardiovascular drugs: interactions with drugs acting at the neuromuscular or CNS level.* Pharmacol Toxicol 1988; 62:59-63
- 2 BROOKS PM, DAY RO - *Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities.* N Engl J Med 1991; 324:1716-1725
- 3 BRUNE K, LANZ R - *Mode of action of peripheral analgesics.* Arzneimittelforschung 1984; 34:1060-1065
- 4 BRUNE K - *Nichtsteroidale Antiphlogistika als Analgetika.* Pharmedicum 1995, 3:5-7
- 5 MC CORMACK, BRUNE K - *Dissociation between the antinociceptive and antiinflammatory effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs.* Drugs 1991, 41:533-547
- 6 FESZT G - *Aspecte farmacologice fundamentale ale antagoniștilor de calciu: mecanisme de acțiune și efecte cardiovasculare.* Revista Medicală Târgu - Mureș 1986; 32:5-12
- 7 GENTI G - *Non-steroidal antiinflammatory drugs in every day practice.* Ther Hung 1994; 42:3-13
- 8 HOBBS DC - *Piroxicam pharmacokinetics recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex and adverse effects.* Am J Med 1986, 81:22-28
- 9 HULTIN M, OLANDER KJ - *A clinical trial of the analgesic properties of Voltaren (diclofenac sodium).* Scand J Rheum 1978; 22(suppl):42-46
- 10 MEISEL AD - *Clinical benefits and comparative safety of piroxicam: analysis of worldwide clinical trials data.* Am J Med 1986; 81:15-21
- 11 SIMINOVICI M, CARSTEA AL, VLADESCU C - *Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor.* Ed Medicală București 1983
- 12 STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale.* Ed Medicală București 1988
- 13 TRINUS FP, KURSKI MD, GRUBSKII IVI, BUKHTIAROVA TA - *Analysis of the role of calcium in analgesic action of non-narcotic analgesics an calcium channel blockers.* Biull Eksp Biol Med (Russia) 1992; 113:508-509
- 14 VLASKOVSKA M, SURCHEVA S, OVCHAROV S - *Effects of analgine (Metamizole) and verapamil on endogenous opioids and prostaglandins.* Farmakol Toxicol 1989; 52:25-29

## Aspecte cinetice ale interacțiunii în sistemul azur B-cisteină - $\text{Cu}^{2+}$

Marioara Olariu, Adela Strîmbu

Studiul spectrofotometric efectuat asupra sistemului azur B-cisteină- $\text{Cu}^{2+}$  a evidențiat activitatea catalitică a ionului  $\text{Cu}^{2+}$ . Determinările extincțiilor pentru soluții de concentrații variabile, convenabil alese, la diferite temperaturi (între 20 și 40°C) au permis calcularea constantelor de viteză și apoi a energiilor de activare. Valorile energiilor de activare obținute (la  $\lambda = 600 \text{ nm}$  și  $\lambda = 640 \text{ nm}$ ) pentru reacția catalizată și necatalizată diferă semnificativ, ceea ce ilustrează activitatea catalitică a ionului de  $\text{Cu}^{2+}$ . Sistemul se pretează pentru determinarea microcantităților de  $\text{Cu}^{2+}$ , prin utilizarea metodei timpului fixat.

**Cuvinte cheie:** activitate catalitică  $\text{Cu}^{2+}$ , energii de activare, cisteină, azur B

*The spectrophotometric study made in the system of azure B-cysteinum- $\text{Cu}^{2+}$  has revealed the catalytic activity of  $\text{Cu}^{2+}$  ion upon the redox reaction between azure B and cysteinum. Determining the extinction of some solutions of conveniently chosen concentrations, at different temperatures (between 20 and 40°C) allowed us to calculate the constants of speed and later the energies of activation. The energies of activation obtained (for  $\lambda=600 \text{ nm}$  and  $\lambda=640 \text{ nm}$ ) for the catalysed reaction and for the uncatalysed reaction illustrate the catalytic action of  $\text{Cu}^{2+}$  ion. This system is suitable for the determination of  $\text{Cu}^{2+}$  microquantities, by making use of the method of fixed time. **Key words:** the catalytic activity of  $\text{Cu}^{2+}$ , the energies of activation, cysteinum, azure B*

**E**fectul catalitic al ionului  $\text{Cu}^{2+}$  asupra unor reacții redox a fost raportat în diverse publicații folosind tehnici diferite de investigare.

Prin metoda spectrofotometrică am studiat acțiunea catalitică a ionului  $\text{Cu}^{2+}$  asupra următoarelor sisteme redox:

albastru de metilen - acid tiomalic<sup>2</sup>

albastru de toluidină - acid tiomalic<sup>3</sup>

albastru de toluidină - acid  $\beta$ -mercaptopropionic<sup>4</sup>

albastru de toluidină - cisteină<sup>5</sup>

În această lucrare prezentăm rezultatele experimentale ale studiului spectrofotometric întreprins asupra sistemului azur B-cisteină- $\text{Cu}^{2+}$ .

### MATERIAL ȘI METODĂ

Activitatea catalitică a ionului  $\text{Cu}^{2+}$  s-a urmărit spectrofotometric măsurând scăderea densităților optice în timp ale soluțiilor colorate de azur B și cisteină pe de o parte, iar pe de altă parte a unor soluții conținând azur B-cisteină-ioni de  $\text{Cu}^{2+}$ .

Ca instrument de măsură am folosit un spectrofotometru SPECOL. Colorantul azur B prezintă un maxim de absorbție la  $\lambda=652 \text{ nm}$ .

Pentru a elimina absorbția complexului cuprului cu cisteina, determinările experimentale s-au efectuat față de un blank conținând cisteină și

ionul de  $\text{Cu}^{2+}$  la concentrația din sistemul redox. Forța ionică a soluțiilor s-a menținut constantă folosind azotat de potasiu. Determinările experimentale s-au efectuat la două lungimi de undă  $\lambda=600 \text{ nm}$  și respectiv  $\lambda=640 \text{ nm}$ .

În figurile 1 și 2 sunt redat grafic variațiile densităților optice ale unor soluții de azur B-cisteină- $\text{Cu}^{2+}$  în funcție de timp. În aceste soluții concentrațiile colorantului azur B și ale cisteinei

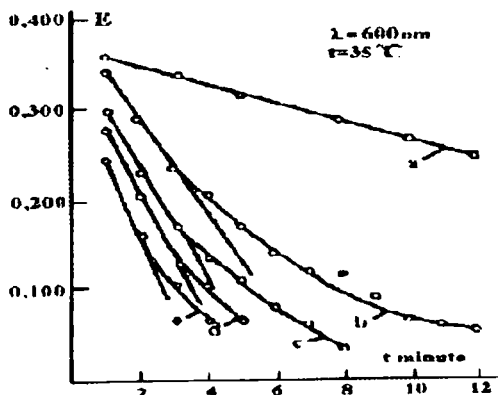


Figura 1. Variația densităților optice în timp pentru soluțiile conținând azur B  $2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ , cisteină  $2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ , azotat de potasiu  $2 \cdot 10^{-1} \text{ M}$  și cantități variabile de  $\text{Cu}^{2+}$  (la  $\lambda = 600 \text{ nm}$ ,  $t = 35^\circ \text{C}$ ). a =  $[\text{Cu}^{2+}] = 0 \text{ mol/l}$ , b =  $[\text{Cu}^{2+}] = 4 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ , c =  $[\text{Cu}^{2+}] = 8 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ , d =  $[\text{Cu}^{2+}] = 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ , e =  $[\text{Cu}^{2+}] = 1,6 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$

au fost menținute constante, în timp ce concentrația ionului  $\text{Cu}^{2+}$  s-a modificat în intervalul  $4 \times 10^{-6}$  -  $1,2 \times 10^{-5}$  mol/l (de la curba a la e).

Influența temperaturii asupra sistemului s-a evidențiat efectuând determinările experimentale în intervalul 25-40°C (graficele obținute sunt asemănătoare celor din figurile 1 și 2, obșându-se decolorarea soluțiilor cu atât mai repede cu cât temperatura este mai ridicată).

Sistemul azur B-cisteină se pretează pentru determinarea microcantităților de  $\text{Cu}^{2+}$  prin metoda timpului fixat folosind curbe de etalonare asemănătoare celei din figura 3.

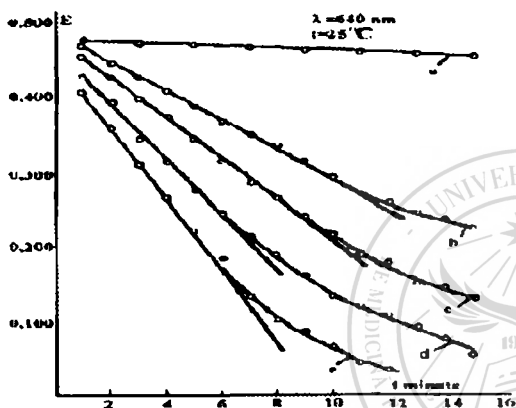


Figura 2. Variația densităților optice în timp pentru soluțiile conținând azur B  $2 \cdot 10^{-5}$  M, cisteină  $2 \cdot 10^{-2}$  M, azotat de potasiu  $2 \cdot 10^{-1}$  M și cantități variabile de  $\text{Cu}^{2+}$  la  $\lambda = 640$  nm. a =  $[\text{Cu}^{2+}] = 0$  mol/l, b =  $[\text{Cu}^{2+}] = 4 \cdot 10^{-6}$  mol/l, c =  $[\text{Cu}^{2+}] = 8 \cdot 10^{-6}$  mol/l, d =  $[\text{Cu}^{2+}] = 1,2 \cdot 10^{-5}$  mol/l, e =  $[\text{Cu}^{2+}] = 1,6 \cdot 10^{-5}$  mol/l.

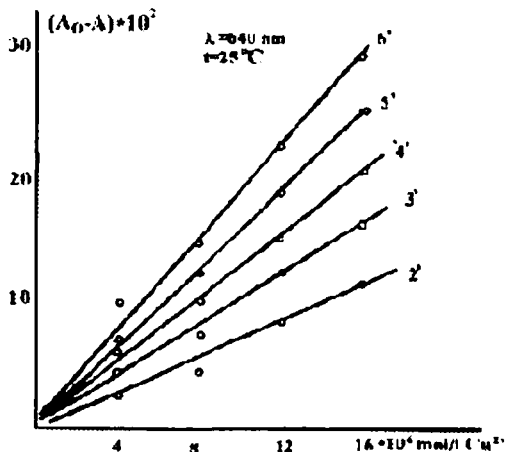


Figura 3. Graficul curbelor etalon pentru metoda timpului fixat la 2, 3, 4, 5, 6 minute. Variația diferenței densităților optice funcție de concentrație;  $A_0$  = densitatea optică măsurată în absența catalizatorului; A = densitățile optice la același interval de timp dar la concentrații variate ale catalizatorului.

Evaluarea cantitativă a acțiunii catalitice a ionului de  $\text{Cu}^{2+}$  s-a făcut calculând constantele de viteză și energiile de activare conform formulelor:

$$k = \frac{\ln A_1 - \ln A_2}{t_2 - t_1} \text{ și } E_a = R \ln \frac{k_2}{k_1} \cdot \frac{T_1 T_2}{T_2 - T_1}$$

Tabelul I cuprinde valori ale constantelor de viteză la diverse temperaturi și valori ale energiilor de activare la cele două lungimi de undă pentru reacția necatalizată.

Tabelul II cuprinde valori medii ale constantelor de viteză la diverse temperaturi și valori ale energiilor de activare prin reacția catalizată.

Tabelul I

|                    | t°C | $k_0 \cdot 10^3$ | $T_1/T_2$ | $E_a$<br>kJ/molK | $\bar{E}_a$<br>kJ/molK |
|--------------------|-----|------------------|-----------|------------------|------------------------|
| $\lambda = 640$ nm | 35  | 5,64             | 298/313   | 100,99           | 111,84                 |
|                    | 40  | 12,20            | 308/313   | 123,68           |                        |
| $\lambda = 600$ nm | 25  | 6,80             | 298/303   | 135,78           | 111,45                 |
|                    | 30  | 16,80            | 228/308   | 111,72           |                        |
|                    | 35  | 29,40            | 303/308   | 86,84            |                        |

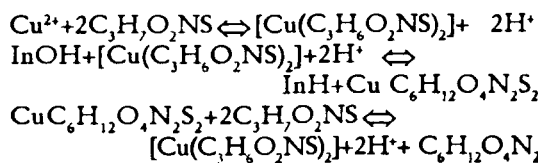
Tabelul II

|                    | t°C | $k_0 \cdot 10^3$ | $T_1/T_2$ | $E_a$<br>kJ/molK | $\bar{E}_a$<br>kJ/molK |
|--------------------|-----|------------------|-----------|------------------|------------------------|
| $\lambda = 640$ nm | 25  | 4,49             | 298/303   | 74,38            | 86,48                  |
|                    | 30  | 8,12             | 398/308   | 71,01            |                        |
|                    | 35  | 13,72            | 298/313   | 66,47            |                        |
|                    | 40  | 19,57            | 303/308   | 67,56            |                        |
| $\lambda = 600$ nm |     |                  | 303/313   | 62,56            | 54,70                  |
|                    |     |                  | 308/313   | 56,94            |                        |
|                    | 25  | 7,36             | 298/303   | 52,39            |                        |
|                    | 30  | 10,67            | 298/313   | 55,14            |                        |
|                    | 40  | 21,96            | 303/313   | 56,58            |                        |

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Acțiunea catalitică a ionului de  $\text{Cu}^{2+}$  se reliefează în scăderea valorilor densităților optice ale soluțiilor conținând catalizator, ajungându-se ca în câteva minute soluțiile să se decoloreze, în timp ce soluțiile fără catalizator își modifică foarte puțin culoarea în timp.

Valorile constantelor de formare ale ionului de  $\text{Cu}^{2+}$  cu aminoacizii<sup>6,7</sup> și tioacizii<sup>8</sup> ne permit să presupunem că în soluție au loc succesiv echilibrele:



Ecuația vitezei de reacție va fi dată de expresia:

$$v = k [\text{In OH}] [\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{NS}] \cdot [\text{Cu}^{2+}]$$

Păstrând constante concentrațiile indicatorului azur B ( $\text{InOH}$ ) și ale cisteinei, viteza este proporțională cu concentrația ionului  $\text{Cu}^{2+}$ .

Valorile energiilor de activare calculate în intervalul de temperaturi cuprins între 25 și 40°C, pentru reacția necatalizată, egale cu aproximativ 111,50 kJ/mol  $\times$  K la cele două lungimi de undă, ca și valorile energiilor de activare pentru reacția catalizată egale cu 66,48 kJ/mol  $\times$  K la  $\lambda = 640$  nm și respectiv 54,70 kJ/mol  $\times$  K la  $\lambda = 600$  nm certifică acțiunea catalitică a ionului  $\text{Cu}^{2+}$  în sistemul azur B - cisteină.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 COSTACHE O - *Analiza chimică prin metoda cinetică*. Ed Academiei București 1974

- 2 OLARIU MARIA, GOINA T - *Determinarea catalitică a ionului de  $\text{Cu}^{2+}$  folosind sistemul redox Albastru de metilen - Acid tiomalic*. Rev Med 1986; 32:168-172
- 3 OLARIU MARIA, GOINA T - *Aspecte cinetice ale interacțiunii în sistemul: Albastru de toluidină-Acid tiomalic- $\text{Cu}^{2+}$* . Rev Med 1989; 35:85-89
- 4 OLARIU MARIOARA - *Aspecte cinetice în sistemul Albastru de toluidină-Acid  $\beta$  mercaptopropionic- $\text{Cu}^{2+}$* . Sesiunea Științifică anuală a cadrelor didactice UMF Tg-Mureș 12-13 decembrie 1991
- 5 OLARIU MARIOARA, STRIMBU ADELA - *Evaluarea acțiunii catalitice a ionului de  $\text{Cu}^{2+}$  în sistemul redox Albastru de toluidină-Acid  $\beta$  mercaptopropionic*. Rev Med 1993; 39:68
- 6 STRICKS W, KOLTHOFF M - *Polarographic Determination of the Stability Constants by  $\text{Cu}^{2+}$ -Cisteamum*. J Amer Chem Soc 1946; 73:1723
- 7 KEEFER RH - *Determination of the Stability Constants Complexes of  $\text{Cu}^{2+}$  - Alaninum* J Amer Chem Soc 1946; 68:2329-2330
- 8 LI NC, DOODY E - *Polarographic Determination of the Stability Constants by  $\text{Cu}^{2+}$  - Alaninum* J Amer Chem Soc 1954; 76:221



## Analiza electroforetică a proteinelor din lichidul cefalorahidian neconcentrat prin electrofoculare geometrică

Alexandru Șchiopu<sup>1</sup>, Andreea Bârsan<sup>1</sup>, Ion Pascu<sup>2</sup>, Alexandru A Șchiopu<sup>1</sup>

Metodele clasice de analiză electroforetică a proteinelor din lichidul cefalorahidian necesitau concentrarea prealabilă a probelor, ceea ce impunea prelucrarea unei cantități relativ mari de probă (4-5 ml) și determinau apariția unor erori nesistematice. Aplicarea electrofoculării geometrice (Șchiopu A, Șchiopu A.A 1995) a permis reducerea cantității de lichid cefalorahidian la numai 0,07ml, înlăturarea erorilor determinate de procedeele de concentrare și scăderea prețului de cost al analizei. Ca urmare a aplicării procedurii menționat, am efectuat un studiu pe un lot de 53 de persoane, bărbați și femei, cu proteinorahia cuprinsă între 20 și 45 mg/dl. Rezultatele obținute de noi sunt parțial diferite de cele din literatură, diferențele fiind explicabile prin noutatea procedurii, pe care îl considerăm superior. Nu am găsit diferențe semnificative privind concentrația sau repartitia procentuală între lotul de bărbați și cel de femei și nici între persoane de vârste diferite. Datele obținute de noi constituie o referință pentru rezultatele separărilor electroforetice realizate prin electrofoculare geometrică.

Proteine: 37,32 mg/dL + 5,31, Pre-albumine: 2,06 mg/dL + 0,71; 5,58% + 2,01, Albumine 20,71 mg/dL + 4,24; 55,11% + 6,51,  $\alpha_1$ -globuline 1,51 mg/dL + 0,51; 3,67% + 1,25,  $\alpha_2$ -globuline: 2,23 mg/dL + 0,80; 6,00% + 2,03,  $\beta_1$ -globuline: 4,39 mg/dL + 1,05; 11,85% + 2,74,  $\beta_2$ -globuline: 2,64 mg/dL + 1,19; 7,06% + 2,88,  $\gamma$ -globuline: 5,07 mg/dL + 1,67; 13,66% + 3,92.

Cuvinte cheie: Proteinorahie, lichid cefalorahidian neconcentrat, electroforeză în gel de agaroză, electrofoculare geometrică

*The classical methods of electrophoretical analysis of the proteins contained by the cerebrospinal fluid, required the prior concentration of the samples, using quite a large amount of sample (4-5 mL), this causing unsystematical errors. The geometrical electrofocusing (Șchiopu G.A, Șchiopu A.A- 1995) reduces the cerebrospinal fluid quantity to only 0.07 mL avoids errors caused by concentration procedures and lowers the price of the analysis. Using the above mentioned procedure, we accomplished a study on 53 persons, men and women with cerebrospinal fluid proteins between 20-45 mg/dL. Our results are partially different from those in the literature, differences explained by the novelty of the procedure which we consider superior. We haven't found any significant differences regarding the concentration or procentual dispersion neither between men and women, nor among persons of different ages. The data we obtained are a reference for the results of further electrophoretical analysis achieved through geometrical electrofocusing, and are presented.*

Proteins: 37.32 mg/dL + 5.31, Pre-albumins: 2.06 mg/dL + 0.71; 5.58% + 2.01, Albumin 20.71 mg/dL + 4.24; 55.11% + 6.51,  $\alpha_1$ -globulins 1.51 mg/dL + 0.51; 3.67% + 1.25,  $\alpha_2$ -globulins: 2.23 mg/dL + 0.80; 6.00% + 2.03,  $\beta_1$ -globulins: 4.39 mg/dL + 1.05; 11.85% + 2.74,  $\beta_2$ -globulins: 2.64 mg/dL + 1.19; 7.06% + 2.88,  $\gamma$ -globulins: 5.07 mg/dL + 1.67; 13.66% + 3.92.

**Key words:** Cerebrospinal fluid proteins, unconcentrated cerebrospinal fluid, electrophoresis in agarosis gel, geometrical electrofocusing.

**P**roteinorahia are o valoare interpretativă redusă în lipsa diferențierii calitative deoarece creșterea sau scăderea importantă a unei fracțiuni cu o concentrație normală redusă poate fi mascată într-o modificare nesemnificativă a proteinorahiei. Aceste considerente justifică interesul deosebit de mare pentru perfecționarea continuă a analizei electroforetice a proteinelor din lichidul cefalorahidian la bolnavii cu afecțiuni neurologice diverse.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Contribuții importante la studiul electroforetic al proteinelor din lichidul cefalorahidian au adus, prin cercetările lor, Kaabat et al (1942), Booij (1949-1957), Esser și Heinzler (1952), Chanutin et al (1952), Cummings et al (1953), Knapp (1955), Koch (1956), Habeck (1956-1960), Märki și Mumenthaler (1956), Sande et al (1957-1959), DeRisio et al (1957), Maier și Vogel (1963), Blennow et al (1993) (cit. de 4,5). În România, primele separări electroforetice ale proteinelor din lichidul cefalorahidian au aparținut lui Idu și Câmpeanu (1957) care au utilizat ca suport de separare hârtia de filtru. În

<sup>1</sup>Catedra de fizopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș  
<sup>2</sup>Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

Primit la redacție: 06.03.1997

Adresa pentru corespondență: Alexandru Șchiopu, Catedra de fizopatologie, U.M.F. Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

1979, Arseni și Chimion au publicat rezultatele analizelor electroforetice ale proteinelor din lichidul cefalorahidian, separările fiind obținute în gel de agaroză. Tehnicile utilizate de autorii amintiți necesitau o concentrare prealabilă a probelor, ceea ce creștea cantitatea de probă luată inițial în analiză, creștea prețul de cost al separărilor și determina erori nesistematice.<sup>7,8,10,11,14,15,16,17</sup> Realizarea procedurii electrofoculării geometrice a permis înlăturarea inconvenientelor lor amintite.<sup>19</sup>

## MATERIAL ȘI METODĂ

Aplicarea procedurii electrofusării geometrice a impus o standardizare a metodologiei de lucru și o evaluare a intervalelor de referință.

Lotul de referință l-am alcătuit dintr-un număr de 54 de persoane, bărbați și femei a căror proteinorahie a fost cuprinsă între 20-45 mg/dl. Lichidul cefalorahidian analizat a fost recoltat prin puncție lombară. După recoltare, probele au fost centrifugate, supernatantul fiind utilizat pentru analize. Nu au fost prelucrate probele de lichid cefalorahidian cu aspect tulbure sau care conțineau hematii și hemoglobină.

Într-o primă etapă am determinat conținutul proteic al lichidului cefalorahidian prin metoda colorimetrică Lowry și prin spectrofotometrie la 280 nm. În ambele variante am luat ca referință o curbă de etalonare, construită de noi, cu serumalbumină bovină (BSA) MERCK.<sup>12,13,18</sup>

O cantitate de 200 ml de lichid cefalorahidian a fost amestecată cu un agent de gelificare, inert din punct de vedere chimic, la temperatura de 48°C, în eprubete din sticlă, prin agitare continuă pe baia de apă termostată. După gelificare amestecul a fost aspirat în tuburi din sticlă cu un diametru de 1,2 mm.

Pentru separare am utilizat gel de agaroză (gel de migrare) cu concentrația de 0,8 g/dl, în tampon barbiturat, la un pH de 8,6 și o forță ionică  $\mu$  de 0,05. Gelul fierbinte a fost turnat pe plăci din sticlă cu o suprafață de 7,4/2,6 mm, cantitatea de gel turnată pe o placă fiind de 3 ml. După răcirea gelului la temperatura camerei am practicat o secționare transversală a gelului la o distanță de 25 mm de unul dintre capetele lamei și am îndepărtat cele două blocuri rezultate prin translație.

Am scos cilindrii cu proba gelificată din tuburi cu ajutorul unui piston și i-am inserat între fețele rezultate din secționarea gelului de migrare. Cele două blocuri de gel au fost apropiate până la realizarea condiției de tangență, după care lamele au fost introduse în aparatul de electrofoză.

Electroforeza s-a realizat la o tensiune de 3,2V/cm, migrarea având o durată de 45 de

minute. După migrare, lamele au fost introduse pentru fixare într-o baie de acid tricloracetic (ATA) cu o concentrație de 10g/dl timp de 20 de minute și uscate la temperatura camerei. Pentru colorare, lamele au fost introduse, după fixare timp de 2 ore, într-o soluție alcoolică de Coomassie Brilliant Blue R<sub>250</sub> apoi au fost spălate în jet de apă și uscate pe stativ la temperatura camerei. Proteinele separate s-au evidențiat sub formă de benzi transversale de culoare albastră a căror intensitate este proporțională cu cantitatea de proteină separată și fixată. Prelucrarea fotometrică a lamelor s-a realizat prin programul ELECTROPHORESIS.<sup>19</sup>

Baza de date a cuprins următoarele loturi:

N.G. Lot de persoane de sexe și vârste diferite, cu proteinorahia normală

N.G. < 50 Lot de persoane de sexe diferite < 50 de ani, cu proteinorahia normală

N.G. > 50 Lot de persoane de sexe diferite > 50 de ani, cu proteinorahia normală

N.F. Lot de femei de vârste diferite, cu proteinorahia normală

N.M. Lot de bărbați de vârste diferite, cu proteinorahia normală

## REZULTATE

Tabelul I. Datele statistice privind concentrația și distribuția procentuală medie a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la persoanele de sexe și vârste diferite, cu proteinorahia normală

|                      | N  | MEDIA<br>mg/dl | s<br>mg/dl | MEDIA<br>% | s<br>% |
|----------------------|----|----------------|------------|------------|--------|
| <b>Proteine</b>      | 53 | 37.32          | 5.31       |            |        |
| Pre-Albumine         | 53 | 2.06           | 0.71       | 5.58       | 2.01   |
| Albumină             | 53 | 20.71          | 4.24       | 55.11      | 6.51   |
| $\alpha$ 1-globuline | 3  | 1.51           | 0.51       | 3.67       | 1.25   |
| $\alpha$ 2-globuline | 53 | 2.23           | 0.8        | 6.00       | 2.03   |
| $\beta$ 1-globuline  | 53 | 4.39           | 1.05       | 11.85      | 2.74   |
| $\beta$ 2-globuline  | 53 | 2.64           | 1.19       | 7.06       | 2.88   |
| $\gamma$ -globuline  | 53 | 5.07           | 1.67       | 13.66      | 3.92   |

Tabelul II. Datele statistice privind concentrația și distribuția procentuală medie a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la persoanele de sexe diferite, sub 50 de ani, cu proteinorahia normală

|                      | N  | MEDIA<br>mg/dl | s<br>mg/dl | MEDIA<br>% | s<br>% |
|----------------------|----|----------------|------------|------------|--------|
| <b>Proteine</b>      | 39 | 36.56          | 5.4        |            |        |
| Pre-Albumine         | 39 | 2.02           | 0.73       | 5.59       | 2.1    |
| Albumină             | 39 | 20.12          | 4.22       | 54.56      | 6.74   |
| $\alpha$ 1-globuline | 1  | 1.99           | 0.00       | 5.00       | 0.00   |
| $\alpha$ 2-globuline | 39 | 2.20           | 0.83       | 6.05       | 2.17   |
| $\beta$ 1-globuline  | 39 | 2.42           | 1.13       | 12.15      | 2.89   |
| $\beta$ 2-globuline  | 39 | 2.48           | 1.03       | 6.74       | 2.45   |
| $\gamma$ -globuline  | 39 | 5.11           | 1.79       | 14.03      | 4.11   |

Tabelul III. Datele statistice privind concentrația și distribuția procentuală medie a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian, la persoane de sexe diferite, peste 50 de ani, cu proteinorahia normală

|                        | N         | MEDIA<br>mg/dl | +/- s<br>mg/dl | MEDIA<br>% | +/- s<br>% |
|------------------------|-----------|----------------|----------------|------------|------------|
| <b>Proteine</b>        | <b>14</b> | <b>39.43</b>   | <b>4.42</b>    |            |            |
| Pre - Albumine         | 14        | 2.18           | 0.63           | 5.57       | 1.76       |
| Albumină               | 14        | 22.39          | 3.81           | 56.64      | 5.55       |
| $\alpha 1$ - globuline | 2         | 1.28           | 0.47           | 3.00       | 1.00       |
| $\alpha 2$ - globuline | 14        | 2.31           | 0.70           | 5.86       | 1.55       |
| $\beta 1$ - globuline  | 14        | 4.30           | 0.78           | 11.00      | 2.04       |
| $\beta 2$ - globuline  | 14        | 3.09           | 1.47           | 7.93       | 3.71       |
| $\gamma$ - globuline   | 14        | 4.96           | 1.29           | 12.64      | 3.11       |

Tabelul IV. Datele statistice privind concentrația și distribuția procentuală medie a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la persoane de sex feminin, de vârste diferite, cu proteinorahia normală

|                        | N         | MEDIA<br>mg/dl | s<br>mg/dl  | MEDIA<br>% | s<br>% |
|------------------------|-----------|----------------|-------------|------------|--------|
| <b>Proteine</b>        | <b>27</b> | <b>39.26</b>   | <b>4.70</b> |            |        |
| Pre - Albumine         | 27        | 2.16           | 0.72        | 5.56       | 2.02   |
| Albumină               | 27        | 21.87          | 4.06        | 55.19      | 6.71   |
| $\alpha 1$ - globuline | 3         | 1.51           | 50.1        | 3.67       | 1.25   |
| $\alpha 2$ - globuline | 27        | 2.27           | 0.94        | 5.74       | 2.24   |
| $\beta 1$ - globuline  | 27        | 4.58           | 1.15        | 11.67      | 2.76   |
| $\beta 2$ - globuline  | 27        | 2.67           | 1.11        | 6.78       | 2.73   |
| $\gamma$ - globuline   | 27        | 5.51           | 1.71        | 13.96      | 4.05   |

## CONCLUZII

Fracțiunea  $\alpha 1$  globulinică a fost obținută înconstant datorită unor particularități legate de fracțiunea respectivă (concentrație redusă, absența ei sau modificarea mobilității sale electroforetice). În sprijinul celor afirmate, menționăm că  $\alpha 1$  globulinele au fost prezente uneori, în cazul unor probe diferite prelucrate simultan. La lotul normal de subiecți analizat, valorile distribuțiilor procentuale ale pre-albuminelor, albuminei,  $\alpha 2$  și  $\beta 1$  globulinelor sunt concordante cu cele din literatură, în timp ce  $\beta 2$  și  $\gamma$  globulinele au distribuții procentuale medii mai mari. În cazul fracțiunii  $\alpha 1$  globulinice, comparația nu a fost posibilă datorită numărului relativ mic de situații în care am obținut această fracțiune. Rezultatele obținute de noi relevă prezența unor valori mai mici ale concentrațiilor pre-albuminelor, albuminei,  $\alpha 2$  și  $\gamma$  globulinelor, și concentrații nesemnificativ mai mari ale  $\beta 1$  și  $\beta 2$  globulinelor comparativ cu valorile găsite în literatură. 1, 2, 6, 9, 11

## BIBLIOGRAFIE

- 1 ARSENI C, CHIMION D - *Lichidul cefalorahidian*. București, Ed Did și Ped 1979; 146-166
- 2 BAKERMAN S, BAKERMAN P, STRAUSBAUCH P - *ABC's of interpretive laboratory Data*. Third ed Int Lab Data Inc 1994; 141
- 3 BLENNOW K, FREDMAN P, WALLIN A et al - *Protein analysis in cerebrospinal fluid. I. Influence of concentration gradients for protein on cerebrospinal fluid / serum albumin ratio*. Eur Neurol 1993; 33:126-128
- 4 BLENNOW K, FREDMAN P, WALLIN A et al - *Protein analysis in cerebrospinal fluid. II Reference values derived from healthy individuals 18-88 years of age*. Eur Neurol 1993; 33:129-133
- 5 BLENNOW K, FREDMAN P, WALLIN A et al - *Protein analysis in cerebrospinal fluid. II Relation to blood - cerebrospinal fluid barrier function for formulas for quantitative determination of intrathecal igg production*. Eur Neurol 1993; 33:133-135
- 6 FISCHBACH FT - *A manual of laboratory diagnostic tests*. Sec Ed Philadelphia JB Lippincott Company 1984; 218-220
- 7 GHEȚIE V, MICUȘAN V - *Analiza imunochimică*. București Ed Academiei 1966; 5:95-102, 114-117, 225-239, 330-331
- 8 GLASNER H - *Die Mikrozonenelektrophorese des nichteingegengten Liquor cerebrospinalis*. Klin Wschr 1977; 55:181-187
- 9 GUDMUNDSSON G, KJELLIN KG, METTING KL et al - *Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid proteins in ischemic cerebrovascular disease*. J Neurol 1980; 222:227-234
- 10 HJERTEN S - *Free zone electrophoresis*. Upsala. Almqvist & Wiksells Ab, 1967; 66-103
- 11 IDU M, CÂMPEANU S - *Electroforeza*. București, Ed Medicală 1957; 9-10, 11-36, 99-110
- 12 MANTA I, BENGĂ G, CUCUIANU M, HODARNAU A - *Metode biochimice în laboratorul clinic*. Ed Dacia Cluj Napoca 1976; 112-119
- 13 MARTIN P, CHAMBON P, MICHEL AM, BEDOUCHE P - *Immuno-electrophoresis Bidimensionnelle des proteines du LCR*. Rev Neurol 1976; 132:241-262
- 14 PARADOWSKI M, LOBOS M, KUYDOWICZ J et al - *Acute phase proteins in serum and cerebrospinal fluid in the course of bacterial meningitis*. Clin Biochem 1995; 28:459-466
- 15 SARTORIUS - *Precision and innovation. Laboratory Filtration*. Microbiology. Protein Concentration and Separation 1994; 25:127-130
- 16 SCHMIDT RM - *Der Liquor Cerebrospinalis*. Berlin. VEB Verlag Volk und Gesundheit 1968; 3-4, 207-341, 554-783
- 17 SCHULLER E - *Les immunoglobulines du liquide cefalorachidien*. Nouv Pres Med 1979; 8:451-432
- 18 STIBLER H, KJELLIN KG - *Isoelectric focusing and electrophoresis of the CSF proteins in tremor of different origins*. J Neurol Sci 1976; 30:269-285
- 19 ȘCHIOPU A, ȘCHIOPU AA - *Procedeu de electrofocare geometrică. Brevet de invenție Buc Nr. RO101567 (OSIM) B1, 1995*

# Evaluarea poluării mediului de muncă și a mediului înconjurător cu noxe provenite de la fabricarea acidului fluorhidric

Szász Loránd

Lucrarea abordează poluarea mediului de muncă și a mediului înconjurător cu acid fluorhidric precum și a afectarea stării de sănătate a celor 103 muncitori expuși la o fabrică de sinteză a acidului fluorhidric începând din 1985. Studiul s-a desfășurat în patru etape: evidențierea concentrației acidului fluorhidric de la locul de muncă prin determinări dinamice prin metoda colorimetrică; s-au efectuat teste de expunere la toți muncitorii din instalație prin determinarea concentrației fluorului în urină; s-au preluat statistic cazurile de arsuri și îmbolnăviri profesionale din evidența primară existentă la dispensarul medical uzinal; s-au recoltat probe din culturile de plante cultivate în perimetrul uzinal și periuzinal începând din cursul lunii mai până în luna octombrie. Concluzii: Concentrația acidului fluorhidric în atmosfera locurilor de muncă a fost peste limitele maxime admise care a dus la afectarea celor expuși. Această afectare se manifestă prin apariția iritațiilor și arsurilor atât la nivelul tegumentelor și a ochilor cât și la nivelul aparatului respirator; în consecință cresc indicatorii de morbiditate. Expunerea la fluor peste limitele admise conduce la creșterea concentrației acestuia în urina celor expuși. Poluarea mediului înconjurător se manifestă prin prezența fluorului în concentrații crescute pe suprafețele legumelor cultivate în perimetrul uzinal și periuzinal.

**Cuvinte cheie:** acid fluorhidric, mediul de muncă și înconjurător, poluare, consecințe

*A longitudinal study was performed in order to evaluate the health - hazards of 103 exposed workers, as well as the environmental pollution due to a hydrofluoric acid plant, that has been working since 1985. The study went through four stages: colorimetric assessment of hydrofluoric acid levels in workplace environment; exposure - test: evolution of fluoride concentrations in urine samples; statistic evaluation of all recorded cases of burns and occupational diseases; analysis of vegetal samples harvested from the plant-surrounding areas. Conclusions: workplace environment showed levels of hydrofluoric acid beyond admitted limits; health - hazards consist of irritations and burns on the skin and mucosa, including the respiratory tract mucosa, leading to increased morbidity; occupational exposure to fluoride beyond accepted limits results in increased urine concentration of fluoride; environment pollution is certified by the presence of high levels of fluoride on the plants surrounding the factory.*

**Key words:** hydrofluoric acid, work environment, environment, pollution, consequences

**A**cidul fluorhidric este un gaz incolor, cu miros iritant, foarte avid de apă; cu apa se amestecă în orice proporție dând soluții cu caracter slab acid datorită disocierii sale reduse. În soluție este lichid incolor care fumează în aer. Descompune numeroase substanțe organice.

Caracteristicile HF sunt:

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| - Masa moleculară         | 20,01  |
| - Densitate               | 0,713  |
| - Temperatura de fierbere | 19,4°C |
| - Temperatura de topire   | 83,1°C |

În stare lichidă, anhidru, HF este puternic polimerizant și nu conduce curentul electric. Toți compușii fluorurați sunt toxici și degajă prin încălzire fluor care împreună cu vaporii de apă din aer se transformă în acid fluorhidric.

## Toxicitate

Effect iritant asupra mucoasei și a tegumentului:

Fluorul = 3 ppm (părți pe milion) = 1 ml în 1 m<sup>3</sup>

HF = 20 ppm după 10 minute (Smith),<sup>8</sup>

Limita tolerabilă la locul de muncă:

F = 0,1 ppm.

HF = 3 ppm sau 2,5 mg fluor/m<sup>3</sup>

C.M.A. = 0,2 mg/m<sup>3</sup>. Concentrația medie 1 mg/m<sup>3</sup> aer, stabilită de Normele Republicane de Protecția Muncii.

În R.F.G., S.U.A. și Franța, C.M.A. este de 2 mg/m<sup>3</sup> aer.

## Tabloul intoxicației acute

În cazul inhalării unor vapori mai concentrați de HF se produce cu repeziciune iritarea mucoasei căilor respiratorii superioare însoțite de senzații dureroase; fenomenele de iritație și apoi inflamație retrocedează repede,

uneori însă ele pot determina eroziuni superficiale ale mucoaselor, epistaxis, bronșită etc.

Acțiunea locală a fluorului se manifestă prin dermite dureroase adesea cu caracter papulo-veziculos sau ulceros, prin lezarea unghiilor (pigmentații cenușii - albăstrui, friabilitate, uneori desprinderea totală din loja unghială); are loc o distrugere rapidă a țesuturilor datorită difuziunii ionului în profunzime și a unei puternici acțiuni necrozante.

Sunt destul de caracteristice leziunile mucoasei căilor respiratorii superioare, în special ale nasului; la cei ce lucrează cu floruri. Se observă des hemoragii nazale, hiperemia mucoasei, ischemii în diverse regiuni ale septului nazal. Are acțiune puternic iritantă și asupra ochilor.

Se menționează că acțiunea iritantă asupra organismului este atât de puternică încât este imposibil ca în mod conștient să se inhaleze o cantitate de HF care să fie dăunătoare.

Numai în caz de avarii în care se produc brusc concentrații mari de HF pot să apară intoxicații acute.<sup>3,4</sup>

### Intoxicația cronică

Se manifestă numai la expunerea prelungită când are loc depozitarea de fluor în oase și antrenează modificări în structura scheletului, boala fiind numită *fluoroză*. Aceste modificări au fost descrise pentru prima dată în Suedia în 1932 de către *Hudgeson* - (citată de *Roholm*); el a observat osteoscleroză, excrescență osoasă, osteoporoză, osificarea cartilajelor vertebrale.

Leziunile cuprind aproape întregul schelet, extremitățile, bazinul, coloana vertebrală. În afară de influența asupra metabolismului osos, o serie de autori menționează influența fluorului asupra rinichilor, a tractului gastro-intestinal, a ficatului, a aparatului cardiovascular, a hematopoezei, a aparatului respirator, genital și asupra metabolismului glucidelor. Uneori se observă semnele unei acțiuni pe sistemul nervos central. Atacă și smalțul dentar.<sup>1,2,6,7,8</sup>

Procesul tehnologic de fabricare a acidului fluorhidric în instalația de la C.C. Târnăveni se realizează în următoarele faze principale:

- amestec acizi
- reacția acizilor cu fluorura de calciu
- purificarea HF (uscarea)
- răcire HF
- condensare
- rectificare

Reactanții, fluorura de calciu (*fluorina*) și acidul sulfuric sunt dozați și amestecați continuu, având loc reacția endotermă globală.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat în instalația de acid fluorhidric pusă în funcțiune în 1985 și unde au

fost și sunt expuși și în prezent peste 103 de muncitori care lucrează în trei schimburi.

Pentru aprecierea riscului privind afectarea stării de sănătate a personalului muncitor expus (efecte acute și cronice) și poluarea mediului înconjurător am efectuat un studiu longitudinal privind dinamica poluării mediului de muncă și a mediului înconjurător paralel cu monitorizarea biotoxicologică a celor expuși.

Studiul s-a desfășurat în patru etape:

- Evidențierea concentrației acidului fluorhidric de la locul de muncă prin determinări dinamice prin metoda colorimetrică.

- S-au efectuat teste de expunere la toți muncitorii din instalație prin determinarea concentrației fluorului urinar.

- S-au prelucrat statistic cazurile de arsuri și îmbolnăvirile profesionale din evidența primară existentă la Dispensarul Medical de întreprindere

- S-au recoltat probe din culturile de plante cultivate în perimetrul uzinal și periuzinal începând din cursul lunii mai până în luna octombrie, probe analizate la Institutul de Igienă din Cluj-Napoca.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru evidențierea concentrației acidului fluorhidric în atmosfera locurilor de muncă în prima etapă, pe baza studierii procesului tehnologic (Tabelul I) și a controlului instalației

Tabelul I Concentrația noxelor pe locuri de muncă la instalația de fabricare a acidului fluorhidric și a criolitei

| Locul de muncă                                          | 1985<br>conc.<br>medie    | 1985<br>conc.<br>maximă   | 1986<br>conc.<br>medie    | 1986<br>conc.<br>maximă |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Alimentare pompe cu fluorină                            | 18,2<br>mg/m <sup>3</sup> | 30,3<br>mg/m <sup>3</sup> | 17,0<br>mg/m <sup>3</sup> | 26<br>mg/m <sup>3</sup> |
| Vas stocaj- HF 139                                      | 3,9                       | 12,0                      | 3,2                       | 5,0                     |
| Vas stocaj- HF 132-134                                  | 3,9                       | 5,7                       | 3,4                       | 5,0                     |
| Sala pompelor HF                                        | 7,4                       | 10,7                      | 5,7                       | 7,4                     |
| Cuptor rotativ HF                                       | 4,9                       | 6,4                       | 2,9                       | 4,7                     |
| Camera de dozare HF                                     | 5,2                       | 6,4                       | 3,4                       | 5,0                     |
| Partea secției la ambalarea HF în recipienți de plastic | 3,0                       | 7,0                       | -                         | -                       |
| Reactor criolită HF                                     | -                         | -                         | 6,7                       | 7,8                     |
| Filtre criolită HF                                      | -                         | -                         | 9,2                       | 9,2                     |

C.M.A. HF - 2mg/m<sup>3</sup> (valori anterior anului 1994)

cu ocazia probelor tehnologice, de comun acord cu tehnicienii au fost stabilite punctele de recoltare care sunt:

- Alimentare pompe cu fluorină;
- Vas stocaj HF 139;
- Vas stocaj HF 132-134;
- Sala pompelor HF;
- Cuptor rotativ HF;
- Camera de dozare HF;
- Ambalare HF în recipient plastic;
- Reactor criolitic HF;
- Filtre criolit.

Urmărirea dinamică a prezenței acidului fluorhidric în atmosfera locurilor de muncă ne-a arătat depășirea atât a concentrației medii cât și a concentrației maxime admise la toate punctele urmărite.

Aceasta s-a reflectat imediat în creșterea eliminării fluorului prin urina muncitorilor expuși (Tabelul II).

Tabelul II Fluoruria de la instalația de fabricare a acidului fluorhidric și a criolitei, recoltată și analizată cu ocazia controlului periodic din lunile septembrie și octombrie 1998.

| Conc. de fluoruri în urină | Nr. muncitori |
|----------------------------|---------------|
| 0-4 mg/l                   | 77            |
| 5-10 mg/l                  | 26            |
| peste 10 mg/l              | 6             |

Valori normale până la 4 mg/l - O.M.S. nr.15/1982

O altă consecință imediată a prezenței acidului fluorhidric în atmosfera locului de muncă a fost apariția arsurilor chimice la un număr de muncitori. Efectul iritant al acidului fluorhidric apare la o concentrație de 1-2%, iar o concentrație de 20% produce arsuri și necroză.<sup>5</sup>

La concentrații reduse de acid există o perioadă de latență între contact și apariția durerii în funcție de concentrația acidului fluorhidric, ceea ce duce la apariții de necroze extinse. Datorită acestor cauze, în primele 9 luni de la punerea în funcțiune a instalației au fost înregistrate 584 de cazuri de arsuri chimice; în 24 de cazuri a fost necesară acordarea unor îngrijiri medicale prin spitalizare. La plantele analizate la Institutul de Igienă din Cluj-Napoca s-a constatat că cea mai mare concentrație de fluor era la cele de suprafață, - pe salată, varză, frunze de pătrunjel - și mai puțin la rădăcinoase, pentru care motiv am recomandat ca în grădinile din perimetrul uzinal să se cultive mai multe rădăcinoase, știind că plantele care se folosesc crude ca salata, varza, aduc o cantitate mare de fluor în organism.

Poluarea masivă a mediului de muncă și a mediului înconjurător a dus la afectarea stării de

sănătate a personalului muncitor constatată cu ocazia examinărilor medicale. În consecință, indicatorii de morbiditate au fost mai crescuți la această instalație față de restul secțiilor din combinat.

În anii 1985 și 1986 situația a fost următoarea:

|        | Inst. acid fluorh. |        | C.C.T. |        |
|--------|--------------------|--------|--------|--------|
|        | 1985               | 1986   | 1985   | 1986   |
| I.F.   | 86,71              | 80,62  | 56,70  | 60,97  |
| I.G.   | 1042,18            | 997,67 | 747,68 | 751,75 |
| I.D.M. | 12,01              | 12,37  | 13,18  | 12,32  |

Această stare de sănătate precară ne-a subliniat din nou agresivitatea deosebită a acidului fluorhidric, ceea ce a sugerat necesitatea monitorizării biologice a stării de sănătate a personalului muncitor.<sup>9,10,11</sup>

## CONCLUZII

Prezența acidului fluorhidric în atmosfera locurilor de muncă peste limitele admise duce la afectarea organismului celor expuși.

Această afectare se manifestă prin apariția iritațiilor, arsurilor la nivelul tegumentelor și a ochilor, cât și la nivelul aparatului respirator; în consecință cresc indicatorii de morbiditate.

Expunerea la fluor peste limitele maxime admise conduce la creșterea concentrației acestuia în urina celor expuși.

Poluarea mediului înconjurător se manifestă prin prezența fluorului în concentrații crescute pe suprafețele legumelor cultivate în perimetrul uzinal și periuzinal.

## Măsuri profilactice

Pentru prevenirea unor noi cazuri de accidente și îmbolnăviri profesionale, se recomandă următoarele măsuri:

### Măsuri tehnice:

- etanșarea perfectă a recipientilor și conductelor;
- etichetarea recipientilor și ambalarea mecanică sau automată;
- asigurarea unei bune ventilații pentru spațiile închise și o protecție anticorozivă eficace a acestora;
- în laborator operațiile cu acid fluorhidric să se desfășoare numai sub nișe;
- captarea integrală a acidului fluorhidric din gazele reziduale;
- dotarea operatorilor cu echipament de protecție adecvat;
- în spațiile de lucru vor exista apă curgătoare și guri de dușuri necesare spălării abundente a suprafețelor care au venit în contact cu acidul fluorhidric.

*Măsurile medicale:*

- examen medical la angajare cât și control medical periodic, care să se efectueze conform Ord.nr.15/1982 al Ministerului Sănătății. Este recomandabil ca la angajare să se efectueze radiografia de bazin și coloană lombară pentru a avea un punct de reper în comparație cu radiografiile care se vor efectua la 10 ani de la angajare și apoi din 4 în 4 ani. În ceea ce privește examenul O.R.L., este necesar să se cerceteze și simțul mirosului având în vedere și importanța sesizării după miros a scăpărilor de acid fluorhidric.

- în caz de inhalare de HF se recomandă scoaterea imediată a intoxicatului din mediul toxic și se va solicita sprijin medical calificat;

- în cazul intoxicațiilor prin ingerare se va urmări fixarea fluorului prin administrare imediată per orală imediat, de apă de var sau zaharat de calciu, urmând ca la nivelul serviciului medical să se efectueze spălătură gastrică cu clorură de calciu sau gluconat de calciu sau lapte. În caz de stropire a tegumentelor se va spăla pielea arsă cu apă abundentă cât mai curând posibil, concomitent cu scoaterea îmbrăcăminte, continuarea spălării cu alcool 70% sau sulfat de magneziu, soluții la gheață, urmate de tamponare cu trietanolamină conc.5%, iar în caz de necroze extinse, infiltrații cu sol.de gluconat calciu 10%, amestecat cu novocaină;

- în caz de stropire a ochilor aceștia vor fi spălați imediat cu apă rece sau sol.3%  $MgSO_4$ ,

timp de 15 minute urmat de tamponare cu trietanolamină în concentrație de 1%.

**BIBLIOGRAFIE**

- 1 BAADER EW - *Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin*. Urban Schwarzenberg Berlin-München-Wien 1961; 621
- 2 CARNOW BW, CONIBEAR SA - *Industrial fluorosis*. Fluoride 1981; 14:172-181
- 3 CADARIU GH - *Igiena muncii*. Ed Medicală București 1967; 461
- 4 COCĂRLA A - *Bronhopneumopatiile în mediul industrial*. vol II Ed Dacia Cluj-Napoca 1985; 214
- 5 DIENES A - *Curs de medicina muncii*. Litografia UMF Târgu Mureș 1977; 419-422
- 6 DINMAN BD, ELDER MA - *15 year retrospective study of fluor excretion and bone radiopacity among aluminium smelter workers*. Occup Med 1976; 4:18-21
- 7 ROHOLM K - *Flourine intoxication*. HK Lewis London 1937
- 8 SMITH F.A. HODGE H.C - *Airbone fluorides and man*. Crit Rev /Environ 1979; 1:293-371
- 9 SZÁSZ L. DIENES A - *Evaluarea stării de sănătate a personalului muncitor expus la acid fluorhidric*. A XVIII-a sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice Volum rezumate 1992; 130
- 10 SZÁSZ L - *Morbiditatea profesională în instalația de fabricare a acidului fluorhidric și a criolitei*. Conferința Anuală de Medicina Muncii, Sovata Volumul rezumate 1986; 85
- 11 SZÁSZ L - *Unele considerații asupra monitorizării biotoxicologice al muncitorilor expuși la fluor într-un atelier de fabricare a acidului fluorhidric și a criolitei*. Consfătuirea anuală de Medicina Muncii, București Vol rez 1988;181

## Particularitățile anatomo-clinice ale unui limfom mediastinal cu interesare timică

Mihai Turcu<sup>1</sup>, Liliana Pop<sup>1</sup>, Diana Treabă<sup>1</sup>, Dragoș Luca<sup>1</sup>, George Simu<sup>1</sup>

Un băiat de 10 ani prezentând febră și adenopatie mediastinală a fost diagnosticat cu limfom mediastinal. S-a recomandat examinare biopsică și terapie adecvată. Aceste recomandări fiind refuzate, boala a evoluat în următoarele două luni ducând la infecții pleuro-pulmonare cu febra mare și în final la exitus. La necropsie a fost diagnosticat un limfom HODGKIN cu implicarea nodulilor limfatici mediastinali și abdominali, a timusului și a plămânilor (stadiul III). S-a subliniat importanța unui diagnostic microscopic timpuriu corect al leziunilor mediastinale pentru urmarea unei terapii eficiente. **Cuvinte cheie:** tumori mediastinale, implicare tumorală a timusului, limfom malign.

*A 10-year-old boy exhibiting fever and mediastinal lymphadenopathy has been diagnosed as a mediastinal lymphoma. A biopsic examination as well as an adequate subsequent therapy have been proposed. These recommendations refused, the disease has evolved during 2 months leading to high fever infectious pleuropneumonitis producing death. A mixed cellularity Hodgkin's lymphoma involving mediastinal and abdominal lymph nodes, thymus and lungs (IIIrd stage) has been revealed by necropsy. The importance of the early correct microscopic diagnosis for a successful therapy is emphasized. **Key-words:** mediastinal tumors, thymus tumoral involvement, malignant lymphomas*

**L**imfomul este cea mai frecventă tumoare malignă neepitelială a mediastinului interesând, în ordinea frecvenței, porțiunea anterioară, superioară sau mijlocie a acestui spațiu. El este și cel mai des observat neoplasm primitiv al mediastinului mijlociu, având în vedere că poate pleca din structurile limfoide mediastinale sau poate reprezenta interesarea secundară a acestor structuri de către un limfom apărut în altă parte. În sfârșit, pe lângă o interesare concomitentă a nodulilor limfatici mediastinali și a timusului, mai rar se întâlnește și interesarea primitivă a acestui organ.<sup>1,2,3,4</sup> Diagnosticul se face uneori incidental printr-un examen imagistic, dar de obicei este sugerat de simptomatologia clinică de compresie mediastinală, confirmată de examenul menționat și mai ales prin examenul microscopic al materialului obținut prin puncție aspirativă sau, mai bine, prin toracotomie.<sup>5</sup> În cazuri rare, interesarea timică poate fi asociată cu manifestări de miastenție gravă, anemie hipoplazică sau osteoartropatie hipertrofică.<sup>6,7,8</sup> Pentru limfomul mediastinal, de multe ori asociat cu interesarea timusului, este caracteristică predilecția pentru adolescenți și tineri, mai ales de sex feminin.

În ce privește natura limfomului, se întâlnesc cu predilecție limfomul Hodgkin, apoi limfomul limfoblastic și limfomul cu celule mari. În cazul limfomului Hodgkin s-a observat mai ales tipul microscopic al sclerozei nodulare, mai rar al celularității mixte sau al depleției limfocitare, predominanța limfocitară fiind excepțională în această localizare. Riscul extensiunii abdominale a tumorii este mic, sub 6% în cazul sclerozei nodulare, mai mare în cazul ultimelor două tipuri microscopice. Nu este rară extensia leziunilor prin contiguitate la plămâni și peretele toracic.<sup>9,10</sup>

Dacă aspectul microscopic este caracteristic în nodulii limfatici, în interesarea timică reacția consecutivă a epitelului timic produce aspecte sugerând uneori o timită sau un timom granulomatos.<sup>11,12</sup>

Tehnicile imunohistochemice permit însă astăzi o bună diferențiere între interesarea hodgekiniană și reacția epitelului timic.

Dintre celelalte două limfoame cu predilecție mediastinală și timică, limfomul limfoblastic prezintă particularitatea interesării mai frecvente a sexului masculin. Considerat mult timp urmarea unei proliferări neoplazice de limfocite T, de multe ori cu nucleu caracteristici răsuciți, examinările imuno-histochemice au recunoscut forme heterogene fenotipice sau cu limfocite B.<sup>13</sup> Metastazele subdiafragmatice sunt excepționale, fiind frecvente cele cervicale sau axilare. În ce

privește limfomul cu celule mari, pe lângă o evoluție deosebit de agresivă cu interesarea pericardului, pleurei, plămânilor și pereților toracici, prezintă uneori particularitatea tipului microscopic sclerozant, caracterizat prin benzi de fibroză care delimitează noduli ce pretează la confuzie cu scleroza nodulară din boala Hodgkin sau chiar cu tumori epiteliale, endocrine sau embrionare. Și în aceste cazuri dificile, examinările imunohistochimice rezolvă diagnosticul.<sup>14</sup>

Multe din aceste aspecte au fost regăsite la un băiat de zece ani cu limfom mediastinal cu interesare timică.

### PREZENTARE DE CAZ

Un băiat de zece ani este internat în clinica fiziologică pentru un sindrom febril asociat cu adenopatie traheobronșică, care în urma excluderii infecției tuberculoase a fost interpretat ca fiind de natură tumorală (limfom Hodgkin sau nehodgkinian). Refuzând biopsia și trimiterea într-un serviciu oncologic și limitându-se la un tratament tradițional cu ceaiuri, boala a progresat lent timp de două luni, după care pacientul se prezintă la o clinică pediatrică cu febră de tip septic, leucocitoză de 10.000, cauzată de o pneumonie dreaptă asociată cu pleurezie hemoragică. În ciuda tratamentului cu antibiotice (ampicilină și gentamicină) starea bolnavului se agravează necesitând internarea în clinica de chirurgie pediatrică unde se practică o pleurotomie de drenaj. Decesul se produce prin insuficiență cardio-respiratorie acută.

Pe masa de necropsie se găsește o colecție pleurală bilaterală de aproximativ 350 ml cu lichid serocitrin, precum și 400 ml de lichid serocitrin în cavitatea peritoneală. Nodulii limfatici traheobronșici sunt măriți, cu diametrul de 3-5 cm, conglomerati, de culoare albicioasă, prezentând pe secțiune un aspect nodular. Timusul apare mărit, cu dimensiuni de 10/5/2 cm, de aceeași culoare și consistență, aderent de nodulii limfatici. Conglomeratul tumoral infiltrază pe distanță de 2-3 cm țesutul pulmonar adiacent, existând în ambii plămâni mai mulți noduli cu diametrul de 0,5-1 cm, cu același aspect. Țesutul pulmonar, în special lobii inferiori, prezintă un aspect atelectatic, dar se întâlnesc și focare multiple de condensare bronhopneumonică (Figura 1)

În abdomen, nodulii limfatici paraaortici apar măriți, aderenți, cu un aspect identic celor mediastinali. Miocardul este distrofic, ficatul și splina prezintă un aspect de stază.

Microscopic, în nodulii limfatici mediastinali și abdominali, în timus și în țesutul pulmonar se constată aspectul unui limfom Hodgkin, tipul celularității mixte (Figurile 2,3 și 4).

Observațiile obținute la necropsie permit stabilirea diagnosticului de limfom Hodgkin, stadiul III.



Figura 1 - Limfadenopatie mediastinală de tip tumoral cu infiltrarea timusului și a ambilor plămâni



Figura 2 - Limfonodul mediastinal. Limfom Hodgkin de tipul celularității mixte. noduli, polimorfi conținând constante celule Reed - Sternberg. Col H-E, 200 x

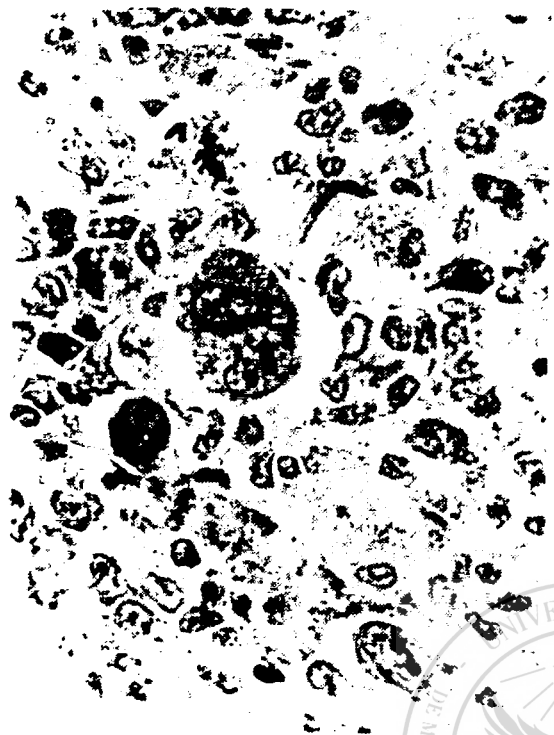


Figura 3 - Limfonodul mediastinal Limfom Hodgkin,<sup>10</sup> celularitate mixtă: constante celule Reed-Sternberg. Col H-E, 400 X

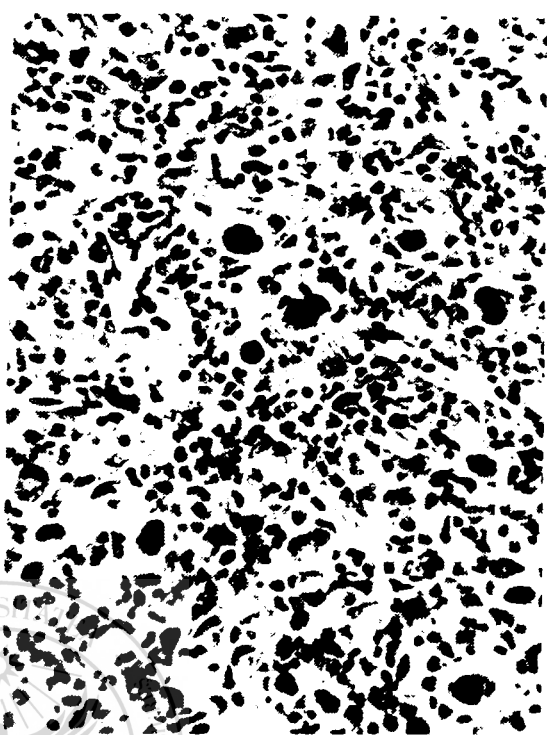


Figura 4 - Tesut timic invadat de o hiperplazie celulară polimorfă cu numeroase celule Reed - Sternberg. Col HW, 100 x

## DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Cazul prezentat confirmă cele mai multe trăsături generale ale limfomului Hodgkin mediastinal cu interesare timică, prezentând însă și unele particularități.

Astfel, se confirmă faptul că limfomul Hodgkin este cea mai frecventă formă de tumoare limfomatoasă din mediastin, interesează nu rar timusul și are predilecție pentru persoane tinere. Este mai puțin frecventă apariția bolii la persoane de sex masculin, după cum tipul microscopic al celularității mixte este mai rar în comparație cu scleroza nodulară, caracteristică pentru mediastin. În schimb, existența celularității mixte explică evoluția mai agresivă a acestei forme de limfom hodgekinian, cu invadarea plămânului și producerea de metastaze în nodulii limfatici abdominali, realizând prin aceasta stadiul III al bolii. Merită subliniat faptul că aspectul microscopic caracteristic al celularității mixte nu a produs dificultăți de diagnostic pozitiv și diferențial nici măcar în timus; s-au menționat dificultățile ridicate de unele leziuni hodgekiniene în timus, cu producere de aspecte de timită granulo-matoasă sau timom granulomatos

subliniate în special de Katz și Lattes,<sup>11</sup> dar întâlnite și de către unul din noi.<sup>12</sup>

Tipul microscopic mai avansat, determinând extensia subdiafragmatică (stadiul III al bolii) este responsabil, prin mecanisme încă incomplet elucidate, de depresia imunologică evidentă la acest bolnav: apariția în decurs de două luni de la descoperirea bolii a unor complicații infecțioase pleuro-pulmonare renitente la tratamentul cu antibiotice, care au determinat decesul.

Analiza cazului subliniază încă o dată, în mod sugestiv, importanța capitală a unui diagnostic microscopic exact în vederea aplicării unui tratament corect și eficient. În cazul unor leziuni mediastinale cu aspect tumoral se impune executarea unei puncții aspirative sau, mai bine, a unei biopsii prin incizie suprasternală sau toracotomie pentru stabilirea diagnosticului microscopic. Aplicarea timpurie a unui tratament corect ar fi putut duce la o supraviețuire îndelungată sau chiar la vindecarea bolnavului.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 BRAGG DG - *The clinical, pathologic and radiographic spectrum of the intrathoracic lymphomas*. Invest Radiol, 1978; 13:2-11
- 2 LICHTENSTEIN AK, LEVINE A, TAYLOR CT et al - *Primary mediastinal lymphoma in adults*. Am J Med, 1980; 68:509-514
- 3 LAURIOLA L, MAGGIANO N, MARIANO M et al - *Human thymoma: immunologic characteristics of the lymphocytic component*. Cancer, 1981; 48:1992-1995
- 4 URBA WJ, LONGO DL - *Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1992; 326:678-687
- 5 ROSAI J - *Ackerman's surgical pathology*. Mosby St Louis, 1996; 469-473
- 6 REMIGIO PA - *Granulomatous thymoma associated with erythroid hypoplasia*. Am J Clin Pathol, 1971; 55:68-72
- 7 BERGH NP, GRATZINSKY P, LARSSON S et al - Ann Thorac Surg, 1978; 25:99-106
- 8 NULL JA, LIVOLSI VA, GLENN WWL - *Hodgkin's disease of the thymus (granulomatous thymoma) and myasthenia gravis. An unique association*. Am J Clin Pathol, 1977; 67:521-525
- 9 NICKELS J, FRANSILLA K, HJELT L - *Thymoma and Hodgkin's disease of the thymus*. Acta Path Microbiol Immunol Scand, 1973; 81:1-5
- 10 KELLER AR, KAPLAN H, LUKES RJ et al - *Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease*. Cancer, 1968; 22:487-499
- 11 KATZ A, LATTES R - *Granulomatous thymoma or Hodgkin's disease of the thymus*. Cancer, 1969; 23:1-15
- 12 SIMU G, GHILEZAN N - *Timom granulomatos sau limfom Hodgkin de timus asociat cu imunosupresie*. Sesiunea anuală de anatomie patologică Inst V Babeș, București, 1976; 4
- 13 SANDER CA, JAFFE ES, GEBHARDT FC et al - *Mediastinal lymphoblastic lymphoma with an immature B-cell immunofenotype*. Am J Surg Pathol, 1992; 16:300-305
- 14 PERRONE T, FRIZZERA G, ROSAI J - *Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis. A clinical-pathologic study of 60 cases*. Am J Surg Pathol, 1986; 10:176-191



## Toracotomii bilaterale în aceeași ședință operatorie pentru chiste hidatice bilaterale

Alexandru Boțianu<sup>1</sup>, Csízér Susana<sup>3</sup>, Caterina Gliga<sup>1</sup>, Kész Mártha<sup>3</sup>,  
Florin Gomotârceanu<sup>1</sup>, Victor Sommer<sup>1</sup>, Valentin Căreianu<sup>2</sup>, Ion Pribac<sup>4</sup>

Toracotomiile bilaterale efectuate în aceeași ședință operatorie pot fi executate concomitent (un accident de o parte punând în dificultate echipa de partea opusă) sau succesiv, când bolnavul poate fi operat de aceeași echipă chirurgicală, reducându-se mult suferința bolnavului, durata de spitalizare și prețul de cost față de toracotomiile succesive, efectuate la un interval de 2-3 săptămâni între ele, perioadă în care procesul patologic de partea neoperată își poate continua evoluția și se poate complica. Este necesară o echipă anestezico-chirurgicală antrenată care trebuie să asigure trei condiții: 1. obținerea reexpansionării perfecte a celor doi plămâni; 2. evitarea oricărei reacții exudative secundare a cavității pleurale; 3. evitarea oricărei încălcări a căilor aeriene. Autorii prezintă 4 cazuri dintre care 2 amănunțit (de 61 și respectiv de 45 de ani); la ambii s-a intervenit mai întâi printr-o toracotomie posterolaterală stângă (chistele fiind de peste 15 cm diametru) și apoi printr-o toracotomie axilară dreaptă (chistele fiind de 10-12 cm diametru). Toate cele 4 chiste au fost extirpate prin chistectomii ideale procedeu Hugon. Nu s-au suturat fistulele bronșice. La toți cei 4 bolnavi s-a folosit drenajul aspirativ toracic Mathey-Evrest, utilizând la fiecare bolnav câte 4 baterii de aspirație Sweet pentru a avea permanent controlul funcționalității fiecărui dren separat. Toți cei 4 bolnavi s-au vindecat fără a prezenta probleme deosebite.

**Cuvinte cheie:** toracotomii bilaterale, chist hidatic pulmonar

*Bilateral thoracotomies in the same surgical procedure can be performed concomitantly (an incident on one side drives the surgical team of the other side into difficulty) or successively, when the patient can be operated on by the same surgical team, this cutting off a great deal of the patient's misery, of the hospitalization period and of the total bill of expenses, compared to the successively thoracotomies performed within a 2-3 weeks interval, in which meantime the pathologic process of the unoperated part continues to evolve and can lead to complications. A well Trained Anesthetico-surgical team is required, which must succeed in performing the following: 1) Achieving a perfect full - reexpansion of the 2 lungs; 2) avoiding the formation of any secondary exudative pleural effusion; 3) avoiding any airway loading. The authors report 4 cases, of which 2 in large, aged 61, respectively 45 years, both operated on, first by a left posterolateral thoracotomy (the cysts being of over 15 cm in diameter). All the 4 cysts were removed by the Hugon ideal cystectomy procedure. The Bronchic Pustules were left unsutured. All the patients underwent the Mathey Evrest thoracic aspirative drainage, using 4 sweet suction batteries at each of them, in order to have a permanent control over the function of each separate drain. All the 4 patients fully recovered, no unusual problems were reported.*

**Key words:** bilateral thoracotomies, hydatid cysts

**T**oracotomiile bilaterale efectuate în aceeași ședință operatorie pot fi executate:

- *concomitent*, când vorbim de toracotomii bilaterale simultane, cu ajutorul a două echipe operatorii care lucrează concomitent. Intervenția este mult scurtată dar, în cazul unui accident chirurgical de o parte, retragerea nu este întotdeauna posibilă și de partea opusă. La acest

fapt se adaugă și problemele de responsabilitate medico-chirurgicală.

- *succesiv*, bolnavul fiind întors de pe o parte pe alta și operat de aceeași echipă chirurgicală.

Ambele variante scurtează mult spitalizarea și suferința bolnavului și reduc mult prețul de cost față de toracotomiile succesive, efectuate la un interval de 2-3 săptămâni între ele, perioadă în care procesul patologic de partea opusă își continuă evoluția și se poate complica.

Toracotomiile bilaterale în aceeași ședință operatorie sunt indicate în unele cazuri de tuberculoză, supurații bronhopulmonare (în-

<sup>1</sup>Clinica Chirurgică II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Clinica de Radiologie Târgu-Mureș

<sup>3</sup>Clinica ATI II Târgu-Mureș

<sup>4</sup>Clinica de Pneumoftiziologie Târgu-Mureș

Primit la redacție 01.11.1997

Adresa de corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgică II, U.M.F. Târgu-Mureș

deosebi în bronșiectazii unde se micșorează mult pericolul inundației traheo-bronșice a plămânului contralateral), în caz de noduli neoplazici limitați (îndeosebi metastaze), în bulele de emfizem și pentru chistele hidatice bilaterale, deci ori de câte ori avem interesul să extirpăm și apoi să reparăm ansamblul respirator într-o singură ședință operatorie.

Nu este obligatorie executarea a două căi simetrice de abord, fiind chiar indicată combinarea acestora după importanța și topografia leziunilor ce trebuie extirpate. Este preferată astfel asocierea, în caz de leziuni asimetrice, unei toracotomii postero-bazale de partea cu leziuni mai extinse cu o toracotomie axilară sau antero-laterală de cealaltă parte. Numai asocierea a două toracotomii anterioare sau antero-laterale nu obligă la schimbarea poziției bolnavului.

Se începe întotdeauna cu extirparea leziunii mai importante, mai extinse și mai secretorii. În caz de accident sau dificultăți neașteptate este indicată renunțarea la intervenția de pe partea contralaterală.

Drenajul și închiderea trebuie efectuate de fiecare parte cu un plus de grijă și atenție.

Atunci când bolnavul va fi instalat pentru a doua toracotomie, vom fi atenți ca drenurile de partea deja operată să rămână libere și să nu fie strivite.

Deschiderea celor 2 cavități pleurale, urmată de colapsul pulmonar bilateral, întin-

derea deschiderii parietale și a modificărilor scheletice consecutive sunt generatoare de dificultăți ventilatorii postoperatorii. În primul rând devine dificilă obținerea unei tuse energice și eficace, ceea ce predispune la încărcare pulmonară. Evoluția postoperatorie este simplă atunci când se respectă următoarele condiții:

- obținerea reexpansionării perfecte a celor 2 plămâni;

- evitarea oricărei reacții exudative secundare a cavității pleurale;

- evitarea oricărei încărcări a căilor aeriene.

Din aceste motive, care pretind o echipă chirurgicală cu o bună tehnicitate și una anestezică antrenată în îngrijirea bolnavilor operați pe torace, toracotomiile bilaterale în aceeași ședință operatorie se efectuează relativ rar și dau un caracter de performanță actului anestezico-chirurgical și o notă bună colectivului respectiv.

În Clinica Chirurgicală II Târgu-Mureș au fost efectuate din 1985 până în 1997 pleurotomii bilaterale la 5 bolnavi (pentru traumatisme și pneumotoraxuri spontane bilaterale) și 8 toracotomii bilaterale în aceeași ședință operatorie efectuate succesiv dintre care: 1 caz cu corpi străini metalici introduși bilateral în scop de suicid, 1 traumatism toracic bilateral prin strivire, 1 caz cu metastaze bilaterale, 1 caz cu emfizem bulos bilateral și 4 cazuri cu chiste hidatice voluminoase bilaterale, acestea din urmă fiind prezentate în tabelul I.

Tabelul I

| Nr crt | Nr. în cazuistica generală Nr. F.O. | Vârsta Sex | DIAGNOSTIC                                                                                                                                                                                                     | OPERAȚII                                                                                                      |                                                                                                                                              |
|--------|-------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                                     |            |                                                                                                                                                                                                                | REZEȚII                                                                                                       | CHISTECTOMII                                                                                                                                 |
| 1.     | S.V.<br>1261/1989                   | 61/M       | - Chist hidatic pulmonar gigant al lobului inferior stâng<br>- Chist hidatic pulmonar al segmentului dorsal superior drept                                                                                     |                                                                                                               | - Chistectomie ideală (1326/12.07.1989)<br>- Chistectomie ideală (1327/12.07.1989)                                                           |
| 2.     | L.S.<br>1033/1989                   | 45/M       | - Chist hidatic pulmonar gigant al lobului inferior stâng<br>- Chist hidatic pulmonar voluminos al lobului superior drept                                                                                      |                                                                                                               | - Chistectomie ideală (1177/19.07.1989)<br>- Chistectomie ideală (1178/19.07.1989)                                                           |
| 3.     | C.M.<br>1860/1990                   | 13/F       | - Chist hidatic al piramidei bazale stângi<br>- Chist hidatic pulmonar al lobului superior drept                                                                                                               |                                                                                                               | - Chistectomie Finochietto (1486/22.11.1990)<br>- Chistectomie Finochietto (1487/22.11.1990)                                                 |
| 4.     | 260<br>C.A.<br>91/1991              | 23/M       | - Chist hidatic pulmonar al segmentului latero-bazal al lobului inferior drept<br><br>- Chist hidatic pulmonar al segmentului VI Fowler drept<br><br>- Chist hidatic pulmonar al segmentului paracardiac stâng | Rezeție manuală atipică a segmentului latero-bazal drept. Drenaj dublu aspirativ Mathey Evrest (65/17.01.991) | - Chistectomie ideală procedul Perez-Fontana-Bakulev (67/17.01.1991)<br>- Chistectomie ideală procedul Perez-Fontana-Bakulev (66/17.01.1991) |

Prezentăm amănunțit 2 cazuri:

### Cazul nr. 1

Bolnavul S.V., 61 ani, cioban la C.A.P. Icland, Județul Mureș, internat în Clinica Chirurgicală II Târgu-Mureș în ziua de 08. VII. 1989, F.O. 1261/1989, este descoperit radiologic cu ocazia unui control medical periodic anual. În urmă cu 17 ani a fost operat pentru ulcer gastric, iar în urmă cu 3 ani a eliminat spontan un calcul renal stâng; la examenul clinic nu se găsește nimic deosebit cu tot volumul mare al ambelor chiste pulmonare.

Probe respiratorii:

|          | Teoretic | Real(DTPS) | %   |
|----------|----------|------------|-----|
| C.V.     | 4490     | 4912       | 109 |
| V.E.M.S. | 3140     | 4111       | 130 |

Indicele Tiffneau (V.E.M.S. X 100/C.V.) = 83%  
Reacția Cassoni pozitivă. VSH = 12/33 mm.  
Se intervine chirurgical în ziua de 12. VII. 1989.

### Protocol operator nr. 1326

"Toracotomie posterolaterală stângă prin spațiul VI intercostal. Se găsește un chist hidatic gigant al lobului inferior stâng, situat în segmentul VI Fowler, cu un diametru de circa 15 cm, ce ocupă mai mult de jumătate din lobul inferior stâng. Se practică chistectomie ideală procedeul Hugon, capitonajul cavității restante fără sutura fistulelor bronșice. Pleuralizare. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Închiderea peretelui în planuri anatomice. Pansament steril."

### Protocol operator nr. 1327

"Toracotomie axilară dreaptă prin spațiul V intercostal. Se găsește un chist hidatic de circa 11 cm diametru în segmentul dorsal superior drept. Se practică chistectomie ideală procedeul Hugon, capitonajul cavității restante fără sutura fistulelor bronșice. Pleuralizare. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Închiderea peretelui în planuri anatomice. Pansament steril."

Evoluție postoperatorie bună. Părăsește clinica vindecat, la 22 de zile de la intervenția chirurgicală.

### Cazul nr. 2

Bolnavul L.S., 45 ani, cioban la C.A.P. Negrilești, județul Vrancea, prezintă de o lună fatigabilitate marcată, dispnee de efort, transpirații nocturne. Examenul radiologic descoperă două formațiuni chistice pulmonare bilaterale. Reacția Cassoni pozitivă.

Probe respiratorii:

|          | Teoretic | Real(DTPS) | %   |
|----------|----------|------------|-----|
| C.V.     | 4400     | 3978       | 90  |
| V.E.M.S. | 3250     | 3395       | 109 |

Indicele Tiffneau (V.E.M.S. X 100/C.V.) = 85%  
Se intervine chirurgical în ziua de 19. VII. 1989.

### Protocol operator nr. 1177

"Toracotomie posterolaterală stângă prin spațiul VI intercostal. Cavitate pleurală liberă cu excepția feței laterale a plămânului stâng unde se găsește un chist hidatic voluminos de aproximativ 15 cm diametru. Se practică chistectomie ideală procedeul Hugon, capitonajul cavității restante fără sutura fistulelor bronșice, pleuralizare. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Închiderea peretelui în planuri anatomice. Pansament steril."

### Protocol operator nr. 1178

"Toracotomie axilară dreaptă prin spațiul V intercostal. Se găsește un chist hidatic de circa 9 cm diametru, cu o prelungire inferioară, situat în segmentul dorsal superior drept. Se practică chistectomie ideală procedeul Hugon, capitonajul cavității restante fără sutura fistulelor bronșice. Pleuralizare. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Închiderea peretelui în planuri anatomice. Pansament steril."



Figura 1. Bolnavul S.V. 61 ani. Radiografie P.A. La internare Chist hidatic pulmonar necomplicat al lobului inferior stâng. Chist hidatic pulmonar necomplicat al segmentului dorsal superior drept.



Figura 2. Bolnavul Ș.V. 61 ani. Radiografie de profil. La internare chist hidatic pulmonar necomplicat al lobului inferior stâng. Chist hidatic pulmonar necomplicat al segmentului dorsal superior drept.



Figura 4. Bolnavul Ș.V. 61 ani. Radiografie toracică P.A. în ziua a 3-a postoperator. Se observă drenajul dublu bilateral și reexpansiunea pulmonară corectă.

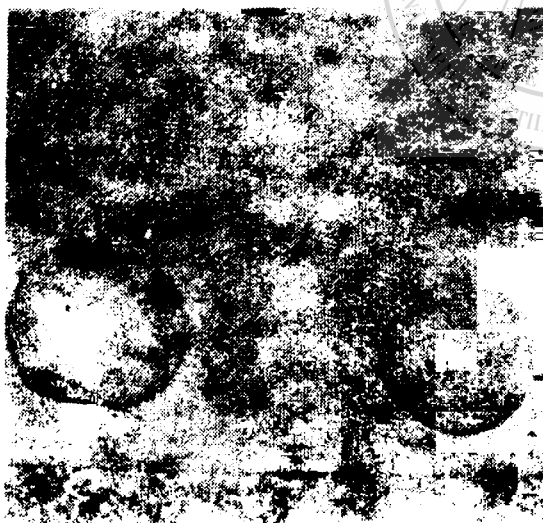


Figura 3. Bolnavul Ș.V. 61 ani. Piesele operatorii: cele 2 chiste hidatice pulmonare, drept și stâng, rezolvate prin chistectomie ideală bilaterală succesivă în aceeași ședință operatorie

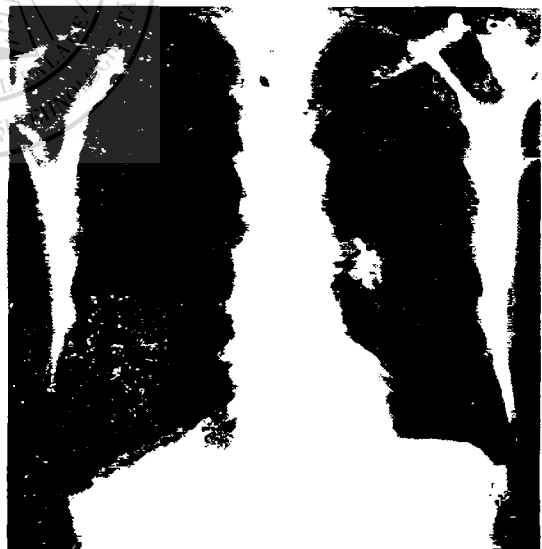


Figura 5 - Bolnavul Ș.V. 61 ani. Radiografie toracică P.A. La externare în ziua a 18-a postoperator

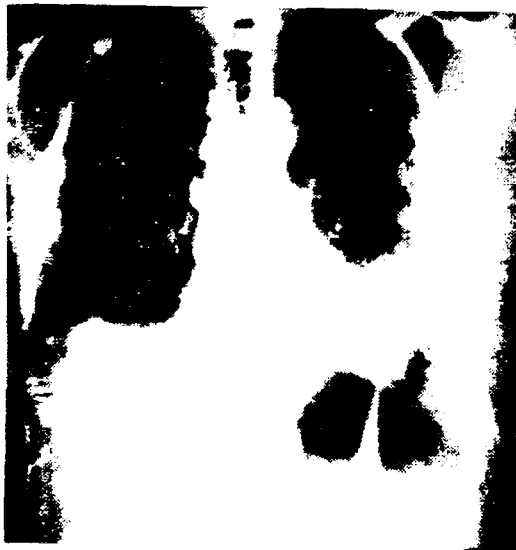


Figura 6 - Bolnavul L.Ș. 45 ani. Radiografie toracică PA. La internare chist hidatic pulmonar al lobului inferior stâng. Chist hidatic pulmonar al lobului superior drept.

Figura 8 - Bolnavul L.Ș. 45 ani. Radiografie toracică PA în ziua a 3-a postoperator. Se observă drenajul dublu bilateral și reexpansiunea pulmonară corectă.



Figura 7 - Bolnavul L.Ș. 45 ani. Radiografie toracică profil la internare. Chist hidatic pulmonar al lobului inferior stâng. Chist hidatic pulmonar la lobului superior drept

Figura 9 - Bolnavul L.Ș. 45 ani. Radiografie toracică PA la externare în ziua a 22-a postoperator

Evoluție postoperatorie favorabilă. Părăsește clinica în ziua a 16-a postoperator, vindecat.

Am dorit să prezentăm cele două cazuri atât pentru caracterul lor de performanță chirurgicală și anestezică, cât și pentru câteva particularități:

- ambii bolnavi sunt de profesie crescători de animale;

- la ambii bolnavi s-a intervenit mai întâi pe partea stângă unde chistul era mai voluminos, (prin toracotomie posterolaterală), și apoi pe partea dreaptă (prin toracotomie axilară) unde chistele erau situate în lobii superiori;

- toate cele 4 chiste au fost extirpate prin chistectomii ideale procedeul Hugon;

- la ambii bolnavi s-a folosit drenajul aspirativ toracic Mathey-Evrest, utilizând la fiecare bolnav câte 4 baterii de aspirație Sweet pentru a avea permanent controlul funcționalității fiecărui dren separat;

- menționăm un incident la al doilea caz: în momentul instalării bolnavului în reanimare, aspirația centrală a clădirii s-a defectat pentru o oră și 10 minute, bolnavul rămânând doar cu drenajul sub apă, fără nici un incident deosebit.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 BARCAN F, POPESCU P, VOICU T - *Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale*. Ed Med, București, 1980: 216-221
- 2 COMAN C, COMAN BC - *Patologie chirurgicală toracică, în Tratat de Patologie Chirurgicală*, sub redacția Prof E Proca, Ed Medicală, București, 1991: 191-195
- 3 Gherman I - *Boala hidatică*, Ed Medicală, București, 1991: 51-98
- 4 ISLAMBEKOV SE, MAKUMOV TD, TISHUKOV AA, ISMAILOV DA - *One-stage echinococectomy in bilateral pulmonary hidatid disease*, in "Grudnaia Hirurghia", 5/1988: 53
- 5 JUVARA I, PRIȘCU A, TEJU G, VASILESCU D - *Chistul hidatic pulmonar*, Ed Medicală, București, 1958



## Aprecierea electromiografică cantitativă a activității neuromusculare maseterine printr-un procedeu computerizat

Sorin Popșor<sup>1</sup>, Lucian Ieremia<sup>1</sup>, Iulius Bagathai<sup>2</sup>

Autorii prezintă rezultatele obținute prin intermediul unui procedeu de concepție proprie de achiziție și evaluare a datelor electromiografice de la nivelul musculaturii mobilizatoare a mandibulei. Selectarea celor 13 subiecți investigați s-a realizat prin utilizarea indexelor anamnestice concepute de autori. Nu s-au constatat evaluații statistice semnificative între starea disfuncțională relevată de indexe și activitatea neuromusculară apreciată prin intermediul parametrilor electromiografiei cantitative (spectrul de putere mioelectric, amplitudinile medii și indexul de simetrie neuromusculară). Rezultatele evidențiază caracterul orientativ al indexelor anamnestice și posibilitatea utilizării parametrilor electromiografiei cantitative pentru aprecierea activității musculare masticatorii raportate la starea ocluzală.

**Cuvinte cheie:** electromiografie cantitativă, mușchi maseteri, disfuncții craniomandibulare, indexe anamnestice

*The authors present the results obtained by means of their computed gathering and estimation proceeding of electromyography data. The selection of the 13 subjects with craniomandibular disorders was made through the author's anamnestic and bruxism indexes. No statistical correlation could be found between the disfunctional conditions relieved by these indexes and the neuromuscular activity assessed through the parameters of quantitative electromyography (the mean power frequency and the power spectrum of the signal, the mean amplitude and the asymmetry index). The results imply that the anamnestic indexes have just an orientation value for diagnostic. Also, the use of an electromyography asymmetry index allows a quantitative interpretation of the examination, which serves the need for documentation of muscular parameters related to occlusion.*

**Key words:** quantitative electromyography, masseter muscles, craniomandibular disorders, anamnestic indexes.

**I**n literatura medicală de specialitate există puține studii privind corelarea datelor oferite de electromiografia cantitativă cu gravitatea stării disfuncționale craniomandibulare, relevată de indexe anamnestice și clinice, în scopul stabilirii unor criterii de diagnostic.

Unii autori<sup>1</sup> au încercat să raporteze durata perioadei de liniște electromiografică la severitatea disfuncției mandibulare întruchipată prin binecunoscutul index clinic al lui Helkimo. Cu toate că au constatat o oarecare corelație în sensul prelungirii duratei reflexului inhibitor odată cu severitatea indexului, autorii și-au manifestat reținerea privind semnificația clinică și veridicitatea acestor rezultate, iar alții au negat valabilitatea aplicării directe a rezultatelor investigațiilor epidemiologice la situații clinice

particulare.<sup>2</sup> Rezultatele referitoare la indicatorul amintit fiind mult controversate în literatură, atenția a fost captată de alți parametri caracteristici electromiografiei cantitative: amplitudinea medie și spectrul de putere (frecvențele medii) ale semnalelor electromiografice. Deși valorile amplitudinilor prezintă tendința de scădere odată cu creșterea gravității indexului lui Helkimo, valorile atinse nu ating nivelul de semnificație statistică.<sup>3</sup> Spectrul de putere mioelectric nu diferă nici el semnificativ la subiecții cu disfuncție față de cei indemni,<sup>4</sup> cu toate că teoretic s-ar presupune o deviere a frecvenței medii spre valori mici, odată cu instalarea oboselii musculare, cum se întâmplă în cazul bruxismului. Pe acest considerent s-a propus utilizarea ratei și a vitezei devierii frecvenței medii ca indicatori ai severității disfuncției neuromusculare.<sup>5</sup> Rezultatele majorității studiilor confirmă punctul de vedere prin care valori medii în jurul a 200 Hz sunt normale pentru mușchii maseteri.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Discipline de Protetică dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu - Mureș

<sup>2</sup>C.M.S.S.C. Târgu - Mureș, Colectiv Neurologie

Primit la redacție 06.01.1997

Adresa pentru corespondență: Sorin Popșor, Disciplina de Protetică dentară, U.M.F. Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Scopul articolului este acela de a prezenta rezultatele obținute de autori prin aplicarea unui procedeu, de concepție proprie, de culegere și interpretare cantitativă a datelor electromiografice obținute în urma determinărilor efectuate pe subiecți depistați ca prezentând patologii disfuncționale craniomandibulară, precum și corelarea acestor date cu gravitatea stării disfuncționale, exprimată prin indexe anamnestice.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Selectarea cazurilor s-a făcut prin utilizarea indexelor anamnestice de disfuncție (I.a.d.) și de bruxism (I.a.B.), proprii Clinicii de Protecție dentară a U.M.F. Târgu-Mureș, elaborate sub îndrumarea prof.dr. L.Ieremia. Dintr-un număr inițial de 48 de subiecți supuși investigației epidemiologice anamnestice s-au reținut numai 13 cazuri în care cel puțin unul dintre indexe de mai sus era diferit de 0. În conformitate cu punctajul obținut, prin evaluarea răspunsurilor oferite la chestionarele anamnestice, subiecții au fost repartizați în grade de I.a.d. 0, incipient, mediu și sever 1 și de I.a.B. 0, I și II.

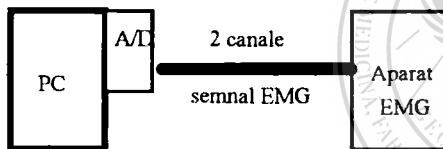


Figura 1. Instalația pentru achiziția și prelucrarea semnalelor E.M.G.

Componentele instalației au următoarele caracteristici:

- Aparat EMG - (MEDICOR) cu 4 canale
- A/D - cartelă de conversie analog-digitală (ADVANTECH PCL-711S)
  - intrări : - 8 canale analogice (  $\pm 5$  V ), 1 canal digital compatibil TTL
  - ieșiri : - 1 canal analogic, 1 canal digital compatibil TTL, convertor analog-digital tip AD574
  - rezoluție : 12 b, timp maxim de conversie : 25 micros (rată maximă de conversie: 40KHz), control selecție canal și conversie A/D prin program.
- Microcalculator: procesor 486SX, 25 MHz, HDD 200 M, unitate floppy de 31/2"

Instalația pentru achiziția și prelucrarea semnalelor e.m.g., schema bloc a aplicației și procedeu de achiziție a semnalelor electromiografice maseterine în regim de contracție izometrică susținută au caracteristicile prezentate în figurile 1, 2 și 3. Prelucrarea computerizată a datelor obținute permite evidențierea, pentru fiecare dintre cele 9 culegeri ale înregistrării, a semnalului brut electromiografic, analiza calitativă și cantitativă a potențialelor bioelectrice pe un anumit tronson al electromiogrammei, reprezentarea grafică a spectrului de putere al

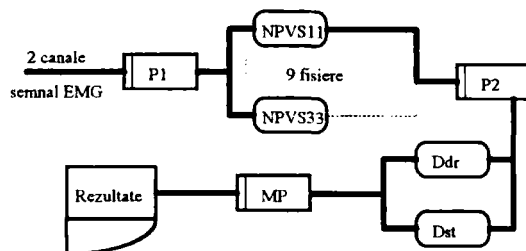
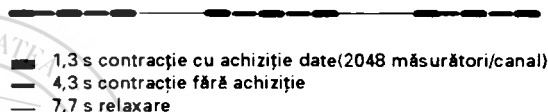


Figura 2. Schema bloc a aplicației

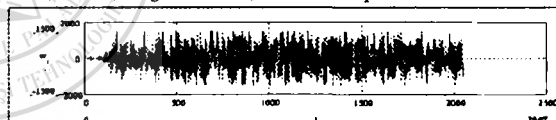
Programele aplicației au următoarele funcții: P1 - achiziție a semnalului EMG pe două canale (dreapta / stânga); P2 - conversia eșantioanelor în microV și separarea datelor pe canale; MP - prelucrări ale semnalului EMG, care constau în: afișarea semnalului cules, determinarea spectrului de putere al semnalului, calculul mediilor de amplitudine și frecvență ale eșantioanelor de semnal EMG culese, determinarea indicelui de asimetrie dreapta / stânga, afișarea rezultatelor.



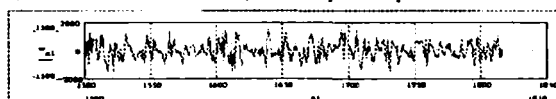
Rezultă o durată a testului de 52,9 s

Figura 3. Schema de achiziție a semnalelor e.m.g.

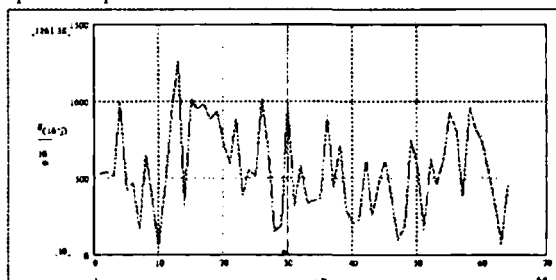
M.L., 23 ani (înregistrarea 1.1) maseter dreapta



0,2 sec de semnal EMG desfășurat, începând cu punctul 1500



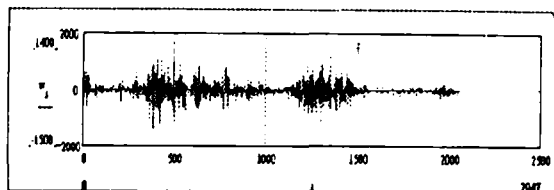
Spectrul de putere al semnalului EMG



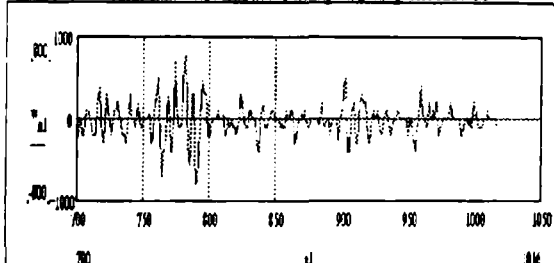
(Obs. diviziunea 10 de pe axa orizontală corespunde componentei de 123 Hz): procentul de semnal din banda 0 - 150 Hz : 20, procentul de semnal din banda 150 - 250 Hz : 17, procentul de semnal din banda peste 250 Hz : 63

Figura 4. Prelucrarea computerizată a semnalului EMG cules pe o perioadă de 1.3 secunde ( înregistrarea 1.1.)

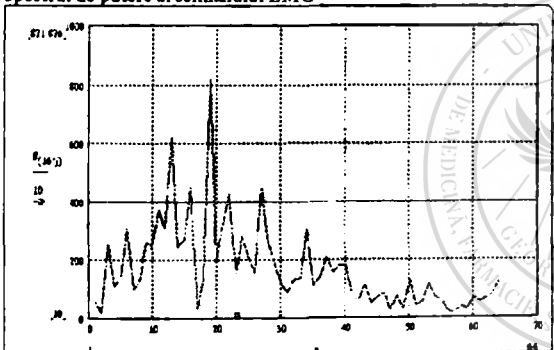
M.L., 23 ani maseter dreapta



0,2 sec de semnal EMG desfășurat, începând cu punctul 700



Spectrul de putere al semnalului EMG



(Obs.: diviziunea 10 de pe axa orizontală corespunde componentei de 123 Hz): procentul de semnal din banda 0 - 150 Hz : 24, procentul de semnal din banda 150 - 250 Hz : 27, procentul de semnal din banda peste 250 Hz : 49

Figura 5. Prelucrarea computerizată a semnalului EMG cules pe o perioadă de 1,3 secunde (înregistrarea 3.3.)

semnalului înregistrat, ca și procentul din semnal pe benzi de frecvență de 0-150 Hz, 150-250 Hz și peste 250 de Hz (figurile 4 și 5). Prelucrarea finală ilustrează pentru cei doi maseteri (drept și stâng) la fiecare subiect variațiile în timp, pe parcursul culegerilor, a frecvențelor medii (FM) și a amplitudinilor medii (AM), calculând automat, pe baza AM, indicele de asimetrie neuromusculară (IA). În plus, permite vizualizarea grafică a evoluției frecvențelor medii pentru cei doi mușchi investigați pe parcursul înregistrării.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pe lotul investigat, în relație cu I.a.d. și I.a.B., frecvențele medii s-au situat între 240-342 de Hz, cu o rată medie a devierii de la prima la ultima

| M.L.  | 23 ani |    | dreapta |     | stinga |     | IA  | t            |
|-------|--------|----|---------|-----|--------|-----|-----|--------------|
| lad.0 | laB2   | %  | Fm      | Am  | %      | Fm  | Am  | sec          |
| 1.1   | b1     | 20 |         |     | 20     |     |     |              |
|       | b2     | 17 | 362     | 648 | 14     | 379 | 812 | 0,00         |
|       | b3     | 63 |         |     | 66     |     |     |              |
| 1.2   | b1     | 23 |         |     | 24     |     |     |              |
|       | b2     | 20 | 328     | 559 | 16     | 351 | 788 | 5,60         |
|       | b3     | 57 |         |     | 60     |     |     |              |
| 1.3   | b1     | 25 |         |     | 31     |     |     |              |
|       | b2     | 23 | 293     | 355 | 20     | 299 | 583 | 11,20        |
|       | b3     | 52 |         |     | 49     |     |     |              |
| 2.1   | b1     | 21 |         |     | 22     |     |     |              |
|       | b2     | 17 | 350     | 484 | 14     | 363 | 642 | 20,20        |
|       | b3     | 62 |         |     | 64     |     |     |              |
| 2.2   | b1     | 26 |         |     | 28     |     |     |              |
|       | b2     | 24 | 286     | 368 | 19     | 322 | 525 | -0,178 25,80 |
|       | b3     | 50 |         |     | 53     |     |     |              |
| 2.3   | b1     | 25 |         |     | 32     |     |     |              |
|       | b2     | 24 | 299     | 346 | 22     | 288 | 453 | 31,40        |
|       | b3     | 51 |         |     | 46     |     |     |              |
| 3.1   | b1     | 23 |         |     | 26     |     |     |              |
|       | b2     | 21 | 316     | 470 | 17     | 341 | 714 | 40,40        |
|       | b3     | 56 |         |     | 57     |     |     |              |
| 3.2   | b1     | 24 |         |     | 35     |     |     |              |
|       | b2     | 22 | 297     | 247 | 23     | 261 | 382 | 46,00        |
|       | b3     | 54 |         |     | 42     |     |     |              |
| 3.3   | b1     | 24 |         |     | 33     |     |     |              |
|       | b2     | 27 | 285     | 239 | 18     | 301 | 362 | 51,60        |
|       | b3     | 49 |         |     | 49     |     |     |              |

Frecvență medie

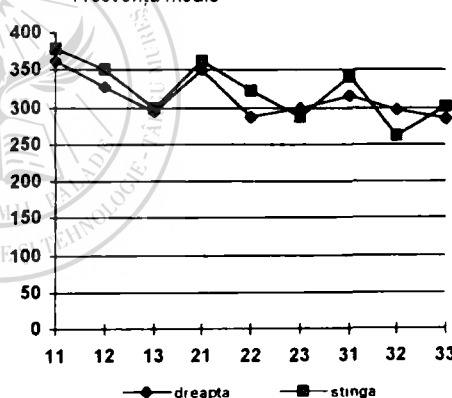


Figura 6. - Corelația între I.a.B. și datele electromiografice cantitative obținute la lotul investigat

culegere cuprinsă între 12-118 Hz. Amplitudinile medii ale semnalelor electromiografice s-au situat între 42,2 microvolți și 584,5 microvolți.

Rezultatele investigației anamnestice prin I.a.d. nu au putut fi confirmate electromiografic, datele electromiografice cantitative fiind relativ omogene, cu foarte mici diferențe între grupe, nesemnificative diagnostic. (Tabelul I)

Pentru I.a.B. sunt valabile aceleași observații privind raportul diferitelor stadii de bruxism cu parametrii electromiografici utilizați; mai mult, rezultatele au fost chiar contradictorii, regăsind de exemplu în cadrul grupei I.a.B.II. atât valorile maxime, cât și cele minime ale FM (Tabelul II).

Tabelul I - Corelația între I.a.d. și unii parametri ai electromiografiei cantitative pe lotul studiat

| I.a.d.<br>(stadiul) | nume | FM (Hz) |       |       |        |       |       | rata devierii |        | timpul (sec) |        | I.A.    |
|---------------------|------|---------|-------|-------|--------|-------|-------|---------------|--------|--------------|--------|---------|
|                     |      | dreapta |       |       | stânga |       |       | FM (Hz)       |        |              |        |         |
|                     |      | m1      | m2    | m3    | m1     | m2    | m3    | dreapta       | stânga | dreapta      | stânga |         |
| 0                   | M.L. | 343 M   | 304   | 292   | 361 M  | 311   | 296   | 77 M          | 118 M  | 51,60        | 46,00  | -0,178  |
|                     | S.T. | 279     | 261   | 240 m | 253    | 237 m | 230 m | 58            | 58     | 26,80        | 25,80  | 0,159   |
|                     | G.G. | 292     | 284   | 290   | 265    | 258   | 266   | 45            | 47     | 46,00        | 46,00  | -0,096  |
|                     | C.G. | 273     | 252 m | 252   | 264    | 238   | 244   | 40            | 42     | 51,60        | 5,60   | 0,210   |
| incip.              | L.C. | 274     | 278   | 273   | 266    | 284   | 288   | 12 m          | 12 m   | 34,80        | 25,80  | 0,203   |
|                     | V.C. | 288     | 285   | 277   | 260    | 249   | 239   | 17            | 47     | 11,20        | 46,00  | -0,313  |
| mediu               | S.A. | 267 m   | 278   | 273   | 250 m  | 256   | 251   | 15            | 21     | 5,60         | 40,40  | -0,106  |
|                     | B.E. | 281     | 292   | 288   | 307    | 309   | 303   | 71            | 42     | 40,40        | 40,40  | 0,159   |
|                     | C.A. | 301     | 290   | 300   | 274    | 254   | 253   | 46            | 56     | 5,60         | 51,60  | -0,303  |
|                     | P.A. | 308     | 325 M | 321 M | 328    | 349 M | 349 M | 26            | 35     | 20,20        | 0      | 0,433 M |
| sever1              | B.B. | 311     | 291   | 286   | 299    | 290   | 296   | 54            | 17     | 51,60        | 5,60   | 0,089 m |
|                     | T.S. | 291     | 306   | 274   | 284    | 262   | 281   | 63            | 32     | 51,60        | 34,80  | 0,327   |
|                     | T.E. | 281     | 280   | 277   | 268    | 273   | 270   | 23            | 22     | 46,00        | 46,00  | 0,099   |

Tabelul II - Corelația între I.a.b. și datele electromiografice cantitative obținute la lotul investigat

| IaB<br>(stadiul) | nume | rata devierii<br>dreapta | FM (Hz) |         | timpul (sec) |         | AM (microV) |         | I.A. |
|------------------|------|--------------------------|---------|---------|--------------|---------|-------------|---------|------|
|                  |      |                          | stânga  | dreapta | stânga       | dreapta | stânga      | dreapta |      |
| 0                | B.E. | 71                       | 42      | 40,40   | 40,40        | 160     | 114         | 0,159   |      |
|                  | T.S. | 63                       | 32      | 51,60   | 34,80        | 321     | 165         | 0,327   |      |
| I                | S.A. | 15                       | 21      | 5,60    | 40,40        | 99      | 123         | -0,106  |      |
|                  | T.E. | 23                       | 22      | 46,00   | 46,00        | 178     | 147         | 0,099   |      |
| II               | M.L. | 77 M                     | 118 M   | 51,60   | 46,00        | 412 M   | 585 M       | -0,178  |      |
|                  | L.C. | 12 m                     | 12 m    | 34,80   | 25,80        | 197     | 135         | 0,203   |      |
|                  | C.A. | 46                       | 56      | 5,60    | 51,60        | 76 m    | 144         | -0,303  |      |
|                  | B.B. | 54                       | 17      | 51,60   | 5,60         | 227     | 231         | 0,089 m |      |
|                  | V.C. | 17                       | 47      | 11,20   | 46,00        | 139     | 265         | -0,313  |      |
|                  | S.T. | 58                       | 58      | 26,80   | 25,80        | 364     | 267         | 0,159   |      |
|                  | G.G. | 45                       | 47      | 46,00   | 46,00        | 132     | 159         | -0,096  |      |
|                  | C.G. | 40                       | 42      | 51,60   | 5,60         | 224     | 149         | 0,210   |      |
|                  | P.A. | 26                       | 35      | 20,20   | 0            | 111     | 45 m        | 0,433 M |      |

Data fiind această omogenitate a rezultatelor electro-miografiei cantitative, cu foarte mici diferențe între categorii, s-a renunțat la corelarea cu indice clinice de disfuncție. Cu toate acestea, sunt interesante rezultatele referitoare la I.A. Acest indicator electromiografic este foarte sensibil la modificările survenite în suportul ocular, sesizând cele mai mici diferențe stânga-dreapta și fiind util în acest sens monitorizarea tratamentului protetic de reabilitare oculară. Deși nu este specifică unui anumit grad de disfuncție, este evidentă tendința de deplasare a

spectrului de putere mioelectric spre valori inferioare odată cu accentuarea oboselii mușchilor maseteri (Figura 6), frecvențele din banda de 0-150Hz, în proporție mai mică la începutul testului crescând constant spre finalul acestuia.

Metoda de culegere și de prelucrare a datelor este deosebit de exactă, putând evidenția diferențe de o unitate în cazul amplitudinilor și a frecvențelor medii, însă necesită colaborarea pacientului, care trebuie să răspundă exact comenzilor programului care îl monitorizează. Din acest punct de vedere, suntem conștienți că o

parte a cauzelor care au condus la rezultate mai puțin concludente sunt tributare și unor deficiențe tehnice de culegere a datelor. Rata de eșantionare de 1575 Hz este suficientă deoarece, după cum rezultă din studiile altor autori<sup>7</sup>, frecvența maximă care caracterizează aceste semnale este în jurul valorii de 620 de Hz.

Procedeu prezentat poate fi generalizat prin abordarea altor mușchi mobilizatori ai mandibulei, precum și prin definirea de noi parametri

## CONCLUZII

În cazul disfuncțiilor craniomandibulare, metodele tradiționale de investigare electromiografică sunt puțin sensibile evidențierii parametrilor funcționali caracteristici; determinarea acestora necesită un volum prea mare de muncă pentru a putea fi efectuată manual. Metoda de achiziție și prelucrare automată a datelor e.m.g. concepută de noi este expeditivă și deosebit de exactă, putându-se adapta studierii diferiților parametri caracteristici electromiogramelor, în condițiile în care nu dispunem de electromiograf capabil să realizeze acest lucru.

Metoda amintită fiind foarte sensibilă, reclamă rigurozitate din partea examinatorului și respectarea strictă de către pacient a indicațiilor date de sistemul care îl monitorizează.

Rezultatele obținute de noi privind corelarea stării disfuncționale, exprimată prin indexe anamnestice, cu anumiți parametri ai electromiografiei cantitative, confirmă datele din literatură și reafirmă faptul că indexele anamnestice au doar un rol orientativ.

Deși informațiile obținute paraclinic nu sunt concludente pentru lotul investigat luat în

ansamblu, parametrii electromiografici de F.M. și A.M. oferă date utile la analiza individuală a fiecărui caz în parte.

Cercetările viitoare vor trebui să fie orientate spre analiza interdependenței dintre caracteristicile ocluzale calitative și cantitative și indicele de asimetrie neuromusculară calculat automat prin programul nostru, pe baza amplitudinilor medii ale semnalelor electromiografice. Acest parametru electromiografic cantitativ fiind deosebit de sensibil, considerăm că poate constitui un criteriu de diagnostic și de evaluare a rezultatelor terapeutice de reabilitare ocluzală.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 HELKIMO M, BAILEY JO, ASH MM - *Correlations of electromyographic silent period duration and the Helkimo dysfunction index*. Acta Odontol Scand, 1978; 37:51-56
- 2 GREEN CS, MARBACH JJ - *Epidemiological studies of mandibular dysfunction. A critical review*, J Oral Rehabil, 1988; 15:561-573
- 3 MC CARROLL RS - *Muscle balance and occlusion: an electromyographic study*. Proefschrift Universiteit Amsterdam, 1988
- 4 PALLA S, ASH MM - *Frequency analysis of the electromyogram in dysfunctional patients*. J Dent Res, 1981; 60:1158
- 5 NAEIJE M, HANSSON TL - *Electromyographic screening of myogenous and arthrogenous TMJ dysfunction patients*. J of Oral Rehabil, 1986; 13:433-441
- 6 NAEIJE M, ZORN H - *Changes in power spectrum of the surface electromyogram of the human masseter muscle due to local muscular fatigue*. Arch Oral Biol, 1981; 26:409-412
- 7 CHRISTENSEN LV - *Quantitative observations on maximum static work efforts and associated pain of human masseter muscle*. J Oral Rehabil, 1988; 15: 561-573

## Microsfere de gelatină cu diclofenac sodic. Cinetica de dizolvare *in vitro*

Adriana Ciurba, Adriana Popovici, Sipos Emese,

În scopul obținerii unor forme farmaceutice de uz oral cu cedare controlată s-au preparat microsfere de gelatină cu diclofenac sodic prin tehnica de denaturare chimică a proteinei după metoda Öner și Groves (1993) modificată. Microsferele obținute au fost cercetate în ceea ce privește eficiența incorporării substanței active, cedarea *in vitro* și reținerea acesteia în matricea microsferelor, toate acestea în funcție de diferite variabile tehnologice: mărimea microsferelor și timpul de reticulare. S-a constatat că eficiența incorporării substanțelor active crește proporțional cu dimensiunea particulelor iar cantitatea reținută de diclofenac sodic este direct proporțională cu gradul de reticulare al microsferelor. Cinetica de cedare s-a evaluat conform cu ecuațiile diferitelor legi care pot descrie procesul: cinetica de ordinul întâi, Hixson-Crowell și Higuchi. S-a constatat că cedarea prezintă un aspect bifazic, în principal, în conformitate cu modelul difuziei dintr-o matricea monolitică.

**Cuvinte cheie:** microsfere, diclofenac sodic, cinetica.

*In order to obtain some pharmaceutical forms for oral use with controlled release gelatin microspheres have been prepared with sodium diclofenac by chemical denaturation of protein according to the modified method of Öner and Groves (1993). The obtained microspheres were studied concerning the incorporation efficiency of drug, in vitro release and drug retain in microspheres matrix, all this depending on different technological variables: the size of microspheres and the cross-linking time. The efficiency of drug incorporation increases depending on particle size, and the retained amount of sodium diclofenac has a linear dependence on the cross-linking density of microspheres. Release kinetics was evaluated in relation with equations of different laws that can describe the process: Hixson and Crowell, Higuchi and first order kinetics. The releasing process has a biphasic aspect in accordance with the model of diffusion from a monolithic matrix.*

**Key words:** microspheres, sodium diclofenac, kinetics.

**D**iclofenacul sodic, sarea acidului 2-[(2,6-diclofenil)-amino] fenil acetic, compus din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene, este folosit ca analgezic și antiinflamator. În literatura internațională au fost publicate mai multe articole care evaluează raportul beneficii-risc la administrarea acestui compus, cunoscându-se reacțiile adverse care pot să apară.<sup>1,2</sup>

Diclofenacul sodic prezintă un timp de înjumătățire de 1-2 ore și o metabolizare de aproximativ 48% în decursul primului pasaj hepatic, aspecte care justifică prepararea unor sisteme farmaceutice cu cedare controlată.<sup>3,4</sup>

Microsferele de gelatină cu diclofenac sodic pot constitui o alternativă la terapia convențională cu administrare zilnică repetată. Gelatina, o polipeptidă naturală care se obține prin extracție în urma hidrolizării parțiale a collagenului, este biocompatibilă, biodegradabilă și are o toxicitate redusă. În literatură au fost descrise câteva metode de preparare a microsferelor de gelatină. Cele mai multe metode implică tehnica de denaturare

chimică a polimerului prin reticulare.<sup>5,6,7</sup> Vilivalam și Adeye<sup>8</sup> au studiat posibilitatea obținerii microsferelor cu diclofenac și au evaluat cedarea substanței active din acestea.

În această lucrare se descrie prepararea unor microsfere de gelatină cu diclofenac sodic destinate administrării per orale. Microsferele obținute au fost studiate în ceea ce privește cinetica cedării *in vitro* a substanței medicamentoase în funcție de diferite variabile tehnologice (mărimea particulelor și timpul de reticulare).

### MATERIAL ȘI METODĂ

**Material:** gelatină (180 Bloom, p.a., Fluka AG), diclofenac sodic ("Terapia" S.A. conform F.R.X.), ulei de floarea soarelui (calitate corespunzătoare prevederilor F.R.X.), alcool izopropilic (Loba-Chemie Wien-Firchamend), acetonă ("SOCER" S.R.L.), soluție de formaldehidă 40% (Riedel de Haën), eter etilic ("Chimiopat" S.A.).

#### Metode:

*Prepararea microsferelor de gelatină.*

Microsferele de gelatină cu diclofenac sodic au fost preparate prin denaturarea chimică a polipeptidei folosind metoda lui Öner și Groves<sup>6</sup>

modificată. Astfel s-au preparat microsfere prin dispersarea diclofenacului sodic (1%) în soluție de gelatină 25%. Această dispersie apoasă încălzită la 60°C a fost emulsionată în ulei de floarea soarelui încălzit la aceeași temperatură, sub agitare la 200 rpm. După 5 minute de agitare amestecul s-a răcit brusc la 4°C într-o baie de gheață continuând agitarea. S-a adăugat apoi alcool izopropilic (20 ml) pentru deshidratare, sub continuă agitare, iar după 10 minute s-a adăugat acetonă (20 ml) continuându-se agitarea 10 minute. Microsferele obținute au fost spălate repetat cu acetonă, apoi cu eter etilic și s-au uscat la temperatura camerei. Reticularea microsferei s-a realizat în atmosferă saturată cu vapori de formaldehidă timp de 12, 24 și 48 de ore. Microsferele au fost supuse apoi uscării la temperatura camerei (Figura 1). În paralel s-au efectuat în aceleași condiții și microsfere nereticulate.

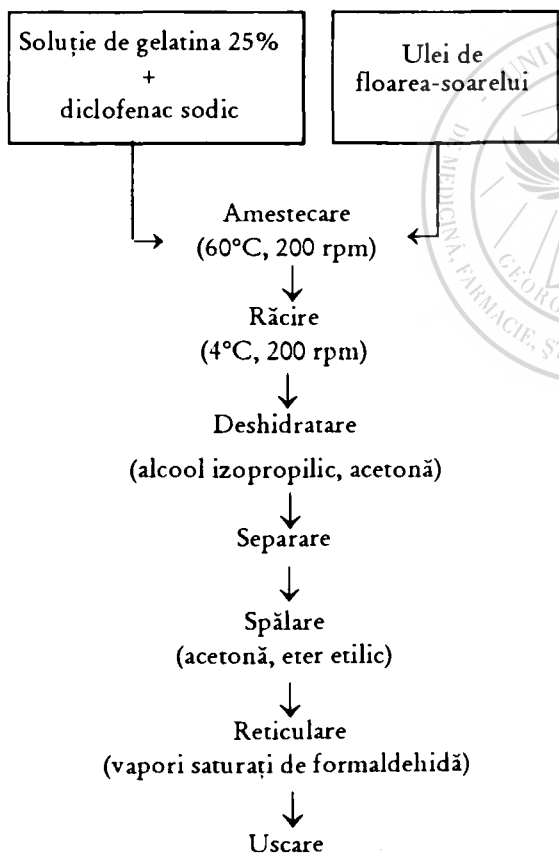


Figura 1. Schema de preparare a microsferei de gelatină de diclofenac sodic

#### Caracterizarea microsferei de gelatină

##### Analiza granulometrică a microsferei.

Analiza granulometrică a microsferei s-a realizat trecând microsferele (1000 mg) prin seria

de site (VEB-Metallweberei Neustadt/Orla DDR) și cântărindu-se fracțiunile trecute prin fiecare sită. Procentul în greutate al fiecărei fracțiuni s-a corelat cu mărimea microsferei.<sup>6,7</sup>

**Determinarea conținutului de substanță medicamentoasă.** Determinarea conținutului de substanță medicamentoasă s-a realizat folosind microsfere cu diclofenac sodic nereticulate (500 mg). Acestea au fost supuse digestiei la 37°C în tampon fosfat cu pH=7,4 timp de o oră. Dozarea diclofenacului sodic s-a efectuat la 276 nm folosind un spectrofotometru UV (Perkin Elmer)<sup>8</sup>

**Studiul cedării in vitro a diclofenacului sodic din microsfere.** Studiul cedării in vitro a diclofenacului sodic din microsferele de gelatină s-a realizat în tampon fosfat cu pH = 7,4, folosind pentru acest test un aparat cu palete conform U.S.P.XXIII (Esadissolver B). Microsferele (500 mg) au fost tratate cu tampon fosfat cu pH = 7,4 (900 ml). Soluția s-a menținut la 37°C sub agitare (50 rpm) și s-au prelevat probe de 5 ml, la diferite intervale de timp, care s-au filtrat. Soluția prelevată a fost înlocuită cu un volum egal de mediu de dizolvare menținut la 37°C. Dozarea diclofenacului sodic s-a efectuat spectrofotometric în UV la 276 nm.<sup>3</sup> Rezultatele obținute au fost transpuse grafic reprezentând concentrațiile cumulative procentuale ale diclofenacului sodic în funcție de timp. Evaluarea cineticii de cedare in vitro a diclofenacului sodic din microsferele de gelatină s-a realizat în conformitate cu diferite modele matematice descrise de literatură: ecuația cineticii de ordinul întâi, ecuațiile Hixson-Crowell și Higuchi.<sup>9,10</sup>

Linearizarea datelor experimentale obținute permite o corelare mai exactă în comparație cu folosirea parametrilor clasici (pante, intersecții). S-au folosit următoarele modele și legi care pot descrie procesele care au loc:

- cinetica de ordinul întâi, conform căreia cantitatea de substanță cedată (Q) poate fi exprimată astfel:

$$Q = Q_0 (1 - e^{-kt}) \quad (1)$$

unde  $Q_0$  reprezintă cantitatea inițială de substanță activă, iar  $k$  este constanta de viteză a procesului de ordinul întâi. Forma logaritmică a acestei ecuații permite linearizarea:<sup>11,12</sup>

$$\ln(Q_0 - Q) = -k \cdot t \quad (2)$$

- modelul Hixson - Crowell exprimat prin ecuația:

$$\sqrt[3]{Q_0} - \sqrt[3]{Q_t} = k \cdot t \quad (3)$$

unde  $Q_0$  reprezintă cantitatea inițială de substanță activă,  $Q_r$  -cantitatea rămasă nedizolvată la timpul  $t$ , iar  $k$  -constanta de viteză după Hixson-Crowell;<sup>12,13</sup>

- modelul difuziei din matrița plană se bazează pe legea lui Higuchi care este exprimată de ecuația:

$$Q = \sqrt{D \cdot \varepsilon / \tau \cdot (2A - \varepsilon \cdot C_s) \cdot C_s \cdot t} \quad (4)$$

unde  $Q$  reprezintă cantitatea de substanță activă cedată la timpul  $t$ ,  $D$  -coeficientul de difuzie al substanței active în mediul de dizolvare,  $A$  -cantitatea de substanță activă în matriță pe unitatea de volum,  $C_s$  -solubilitatea substanței active în mediul de dizolvare,  $\varepsilon$  -porozitatea matriței,  $\tau$  -tortuozitatea matriței. În cazul matriței omogene ecuația (4) poate fi scrisă sub formă simplificată:

$$Q = k \cdot \sqrt{t} \quad (5)$$

unde  $Q$  reprezintă cantitatea de substanță activă cedată la timpul  $t$  iar  $k$  este constanta de viteză.<sup>9,10,12,13</sup>

*Determinarea cantității reținute de diclofenac sodic în microsferele de gelatină.* În urma studiului cedării *in vitro* a diclofenacului sodic din microsferele de gelatină s-a constatat că o anumită cantitate de substanță activă nu este cedată, aceasta reprezentând cantitatea reținută în microsfere. Aceasta s-a obținut din diferența dintre cantitatea de substanță activă încorporată și cantitatea cedată.<sup>14</sup>

## REZULTATE

Microsferele de gelatină cu diclofenac sodic obținute prin metoda descrisă prezintă formă sferică și o curgere liberă. În urma analizei granulometrice a acestora s-a observat că particulele au dimensiuni cuprinse între 160-800 mm, unul dintre cei mai importanți factori care asi-gură o mărime corespunzătoare fiind viteza de agitare la preparare. La o emulsionare a disper-siei apoase de gelatină în ulei de floarea soarelui la 200 rpm se obține un procent ridicat de microsfere cu dimensiuni cuprinse între 315-500 mm (67%).

Eficiența încorporării diclofenacului sodic în microsferele de gelatină s-a studiat în funcție de granulometria acestora. Cantitatea de diclofenac sodic încorporată în microsferele de gelatină a fost de aproximativ 50% față de cantitatea inițială. Eficiența de încorporare este influențată de granulometria particulelor, fiind mai ridicată (53,33%) în cazul particulelor cu dimensiuni cuprinse între 500-800 mm (Tabelul I).

Tabelul I. Influența mărimii microsferelor de gelatină reticulate 24 h asupra cantității încorporate de diclofenac sodic.

| Dimensiunea particulelor $\mu m$ | Cantitatea teoretică mg | Cantitatea încorporată mg | %     |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------|
| 160 - 315                        | 50                      | 23,33                     | 46,66 |
| 315 - 500                        | 50                      | 25,05                     | 50,10 |
| 500 - 800                        | 50                      | 26,66                     | 53,33 |

Cedarea *in vitro* a diclofenacului sodic din microsfere s-a urmărit pe probe diferențiate în funcție de mărimea microsferelor și de timpul de reticulare. S-au reprezentat grafic concentrațiile cumulative procentuale obținute după cedare în funcție de dimensiunea microsferelor, folosind microsfere reticulate 24 ore (Figura 2) și de timpul de reticulare cu formaldehidă, folosind microsfere cu dimensiuni cuprinse între 315-500 mm (Figura 3).

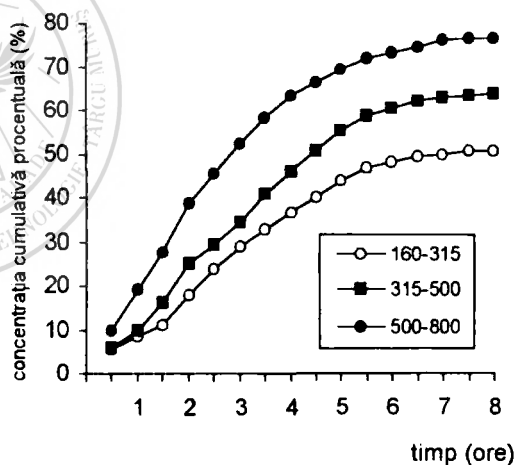


Figura 2. Influența mărimii microsferelor (mm) asupra cedării diclofenacului sodic din microsferele de gelatină reticulate 24 h

În cazul microsferelor cu dimensiuni cuprinse între 500-800 mm se constată că o cedare de aproximativ 50% se realizează după 3 ore, iar în cazul microsferelor cu dimensiuni cuprinse între 315-500 mm - doar după 4 ore și jumătate. În cazul microsferelor de gelatină (315-500 mm) cu diclofenac sodic supuse reticulării 12 ore, acestea cedează aproximativ 50% din substanța activă după 3 ore și jumătate, spre deosebire de cele reticulate 24 de ore care cedează aproximativ 50% din substanța activă după 4 ore și jumătate, iar cele reticulate 48 de ore - după 6 ore.

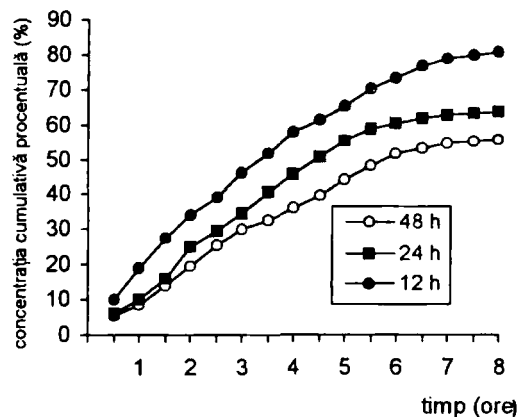


Figura 3. Influența timpului de reticulare asupra cedării diclofenacului sodic din microsferele de gelatină având dimensiuni cuprinse între 315-500 mm

În cazul reprezentării grafice a funcției  $\ln(Q_0 - Q) = f(t)^{11,12}$  se observă o linearitate numai în domeniul concentrațiilor mici, porțiunea finală reprezentând o deviere negativă de la linearitate (Figura 4 și 5). Prelucrarea datelor conform modelului Hixson-Crowell<sup>12,13</sup> arată o mai bună linearizare, dar sunt prezente devieri negative la concentrațiile mari (Figura 6 și 7). Prelucrarea datelor conform legii difuziei din matriță a arătat că funcția  $Q = f(t^{1/2})^{9,10,12,13}$  prezintă linearitate în cazul microsferelor cu dimensiuni cuprinse între 315-500 mm, reticulate 12, respectiv 24 de ore (Figura 8 și 9).

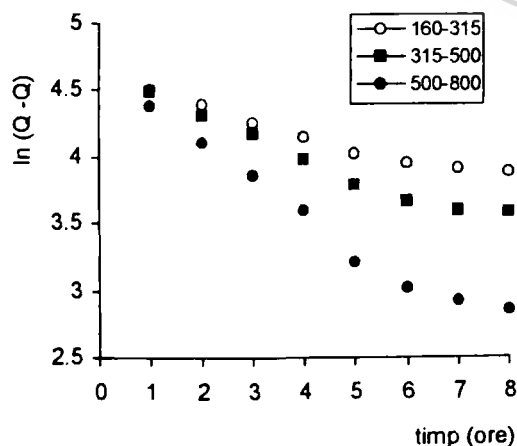


Figura 4. Cedarea diclofenacului sodic din microsfere de gelatină cu dimensiuni diferite (mm), reticulate 24 h, în conformitate cu cinetica de ordinul întâi

În urma studierii cedării *in vitro* a diclofenacului sodic din microsferele de gelatină s-a determinat și cantitatea de substanță activă reținută în microsfere. Acest parametru s-a

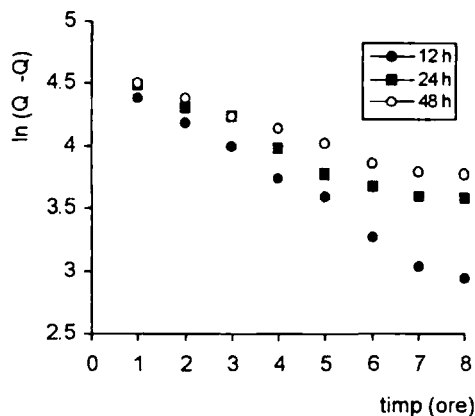


Figura 5. Cedarea diclofenacului sodic din microsfere de gelatină (315-500mm), reticulate 12, 24, 48 h, în conformitate cu cinetica de ordinul întâi

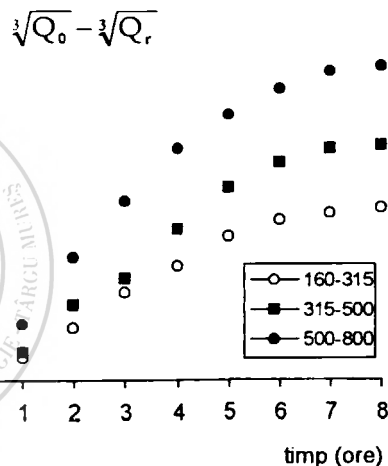


Figura 6. Cedarea diclofenacului sodic din microsfere de gelatină cu dimensiuni diferite (mm), reticulate 24 h, în conformitate cu modelul Hixson-Crowell

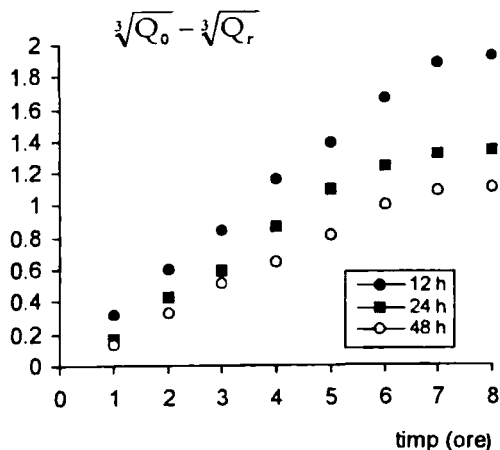


Figura 7. Cedarea diclofenacului sodic din microsfere de gelatină (315-500mm), reticulate 12, 24, 48 h, în conformitate cu modelul Hixson-Crowell

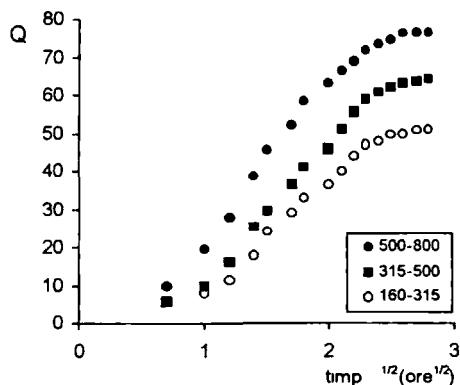


Figura 8. Cedarea diclofenacului sodic din microsferă de gelatină cu dimensiuni diferite ( $\mu\text{m}$ ), reticulate 24 h, în funcție de rădăcina pătrată a timpului

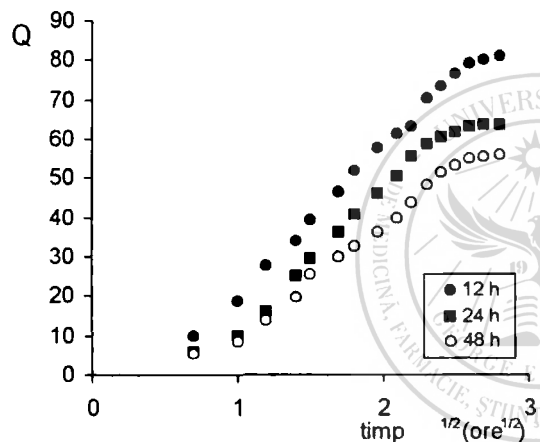


Figura 9. Cedarea diclofenacului sodic din microsferă de gelatină (315-500  $\mu\text{m}$ ), reticulate 12, 24, 48 h, în funcție de rădăcina pătrată a timpului

urmărit în corelație cu dimensiunea particulelor și cu timpul cât au fost supuse acestora reticulării. S-a observat că mărimea microsferelor de gelatină influențează cantitatea reținută de diclofenac sodic, aceasta scăzând odată cu creșterea dimensiunii particulelor (Tabelul II). Cantitatea reținută de diclofenac sodic în microsferă de

Tabelul II. Influența mărimii microsferelor de gelatină reticulate 24 h asupra cantității reținute de diclofenac sodic

| Mărimea microsferelor ( $\mu\text{m}$ ) | Conținutul în substanță activă (mg) | Cantitatea reținută (mg) | Cantitatea reținută (%) |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 160 - 315                               | 11,66                               | 5,73                     | 49,20                   |
| 315 - 500                               | 12,50                               | 4,52                     | 36,20                   |
| 500 - 800                               | 13,30                               | 3,11                     | 13,31                   |

gelatină crește proporțional cu timpul de reticulare (Tabelul III). Aceste rezultate denotă faptul că gradul de reticulare al microsferelor de gelatină, influențat de mărimea acestora și de timpul cât au fost supuse reticulării cu formaldehidă, influențează cantitatea reținută de diclofenac sodic.

Tabelul III. Influența timpului de reticulare cu formaldehidă a microsferelor de gelatină (315-500  $\mu\text{m}$ ) asupra cantității reținute de diclofenac sodic

| Timpul de reticulare (ore) | Conținutul în substanță activă (mg) | Cantitatea reținută (mg) | Cantitatea reținută (%) |
|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 12                         | 12,50                               | 2,38                     | 19,10                   |
| 24                         | 12,50                               | 4,52                     | 36,20                   |
| 48                         | 12,50                               | 5,50                     | 44,00                   |

## DISCUȚII

Microsferă de gelatină cu diclofenac sodic obținute prin metoda descrisă de Öner și Gloves<sup>9</sup> și modificată de autor prezintă o distribuție granulometrică corespunzătoare, o curgere liberă și o bună eficiență de încorporare a substanței active (aproximativ 50%). Influența dimensiunii particulelor asupra eficienței încorporării diclofenacului sodic în microsferă de gelatină poate fi explicată datorită solubilității reduse a acestuia în apă și îndepărtării lui în procesul de preparare care deci crește cu scăderea dimensiunii particulelor.

Microsferă cu un grad de reticulare mai avansat cedează mai greu substanța activă, acest fapt având influență și asupra cantității reținute de substanță activă. Microsferă reticulate prea avansat prezintă dezavantajul reținerii unei cantități ridicate de substanță activă. În ceea ce privește cinetica de cedare *in vitro* a diclofenacului sodic din microsferă de gelatină, în urma cercetărilor noastre se constată că indiferent de modelul utilizat pentru prelucrarea datelor experimentale, cedarea are o caracteristică bifazică, rezultate concordante cu unele date din literatură.<sup>10</sup> O cauză a acestui comportament constă în modul diferit de încorporare și eliberare a substanței medicamentoase în interiorul microsferelor sau la suprafața lor, ceea ce poate conduce la o viteză de cedare diferită,<sup>10</sup> constatându-se că cedarea este mult influențată de mărimea particulelor și de timpul de reticulare. Analiza linearității dreptelor pentru cele două faze ale procesului de cedare, la toate modelele utilizate, arată o cedare conformă cu mecanismul difuziei din matrice dependentă de rădăcina pătrată a timpului.

## CONCLUZII

Caracteristicile de cedare *in vitro* a diclofenacului sodic din microsferelor de gelatină sunt influențate de variabilele tehnologice la preparare. Există posibilitatea influențării caracteristicilor microsferelor de gelatină cu diclofenac sodic în ceea ce privește cedarea folosind tehnologii adecvate. Pentru obținerea unor microsfere de gelatină cu diclofenac sodic cu cedare cu viteză constantă și prelungită în timp trebuie urmărit un raport optim între mărirea microsferelor și timpul de reticulare astfel încât să nu existe un profil de cedare bifazic sau dacă acesta există, diferența dintre vitezele de cedare ale celor două procese să fie minimă. Cercetările efectuate au arătat că obținerea unor microsfere de gelatină cu diclofenac sodic cu dimensiuni cuprinse între 315-500 mm și supuse unei rețiculări cu vapori saturați de formaldehidă timp de 24 de ore prezintă o viteză de cedare a substanței active, astfel că după administrarea orală a acestora să se obțină un efect de durată. Sunt necesare studii ulterioare pentru optimizarea eficienței de încorporare a substanței active în microsfere.

## BIBLIOGRAFIE

- 1 BERGMAN JF - *Lesions digestives dues aux anti-inflammatoires non steroïdes: trois faits, trois questions, trois conseils*. La Lettre du Pharmacol, 1995; 9:22
- 2 BIOUR M - *Diclofenac et tolerance digestive*. Revue de la littérature internationale apres 20 ans du prescription. La Lettre du Pharmacol, 1995; 9:23-27
- 3 LEUCUȚA SE, RUSU A, BOJȚĂ M et al - *Biodisponibilitatea in vitro a diclofenacului sodic din produsele de uz oral Diclofenac (Terapia) și Voltaren (Biogal)*. Clujul Medical, 1995; 68:229-234
- 4 LEUCUȚA SE, RUSU A, BOJȚĂ M et al - *Biodisponibilitatea relativă a diclofenacului sodic din produsul Diclofenac (Terapia) și Voltaren (Biogal)*. Farmacia, 1995; 43:39-47
- 5 OKADA H, TOGUCHI H - *Biodegradable microspheres in drug delivery*. Crit Rev Therapeut Drug Carrier Syst, 1995; 12:1-99
- 6 ÖNER L, GROVES MJ - *Optimization of conditions for preparing 2-5 micron range gelatin microparticles by using chilled dehydration agents*. Pharm Res 1993; 10:621-626
- 7 PREDĂ MANUELA, VLĂDUȚ CONSTANȚA, LEUCUȚA SE - *Microsfere de gelatină asociate cu polimeri hidrofilii*. Farmacia 1995; 43:51-59
- 8 VILIVALANA VD, ADEYE CM - *Development and evaluation of controlled-release diclofenac microspheres and tableted microspheres*. J Microencap, 1994; 11:455-462
- 9 LEUCUȚA SE, PORUȚIU D, POLNICENCU M - *Microsfere și microcapsule cu adriamicină: preparare și cinetica cedării in vitro*. Farmacia 1987; 35:133-138
- 10 LEUCUȚA SE - *Evaluarea cinetică de cedare in vitro a nifedipinei din microsfere de gelatină*. Farmacia 1990; 38:1-8
- 11 LEUCUȚA SE - *Noțiuni de cinetică chimică în Introducere în biofarmacie*, Cluj-Napoca, Editura Dacia 1975; 26-29
- 12 BROSSARD C, WOUESSIDJEW D - *Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides a la liberation ralentie*. S T P Pharma, 1990; 6:728-741
- 13 DOELKER E - *Cinetique et mecanismes de la liberation controlee a partir de systemes polymeriques*, in Buri P, Puisieux F(eds): *Formes pharmaceutiques nouvelles*, Paris, Tec et Doc, (Lavoisier) 1985; 65-141
- 14 ROSSLER B, KREUTER J, SCHERER D - *Collagen microparticles: preparation and properties*. J Microencap, 1995; 12:49-57

## Creșterea eficienței tratamentului kineto în parapareza infantilă obstetricală pre și postoperatorie

Valeriu Fărcaș

Un loc tot mai important în tratamentul paraparezelor obstetricale în contextul planului de tratament asociat, alături de intervențiile sângerânde, fizioterapie și recuperare funcțională, revine kinetoterapiei. Includem în aceasta toate formele de tratament prin mișcare având la bază patru principii fundamentale: obținerea unei adaptări maxime la modificările date de leziuni sau diformități ale aparatului locomotor; preponderența mișcării active; gradarea tratamentului urmărind curba elastică a efortului și eficiența acestuia; evitarea oboselii și corijarea planului de tratament.

*The present report presents an original method of pre- and postsurgical kinetic treatment of infantile paraplegia and deals with a study of a case that was being observed for a longer period of time. Its novelty consists in the solution adopted for the correction of the adducted leg by manufacturing and by the use, with remarkable results of inclined planes (wooden heel pieces) outwards of the foot, positioning it both statically and dynamically, in hypercorrection. Then, by means of an original system, using a gymnastical shoe adapted for pulley - therapy, provided with adjustable weights, there were carried out active resistance exercises by corrective and hypercorrective movements of the foot, both in plantar abduction and flexion. The results obtained, after the use of our treatment, are significant, since it preserves a great deal of the positive surgical results during a period of active development of the body.*

**U**n loc tot mai important în tratamentul paraparezelor obstetricale în contextul planului de tratament asociat, alături de intervențiile sângerânde, fizioterapie și recuperare funcțională îi revine kinetoterapiei. Includem în aceasta toate formele de tratament prin mișcare având la bază patru principii fundamentale:

- obținerea unei adaptări maxime la modificările date de leziuni sau diformități ale aparatului locomotor;
- preponderența mișcării active;
- gradarea tratamentului urmărind curba clasică a efortului și eficiența acestuia;
- evitarea oboselii și corijarea planului de tratament, vizând feedback-ul operațional.

Kinetoterapia depășește stadiul de "adaptare funcțională" realizând lanțuri catenare noi, folosirea unor stimuli variați. „Chirurgia creatoare și recuperatorie” cum definea chirurgia ortopedică Al. Rădulescu, nu poate lipsi din tabloul recuperării funcționale<sup>2</sup>. Restaurarea morfologiei, crearea uneia diferite sau a unui mod ameliorat de funcțiune prin intervenția kinetoterapiei pre- și postoperatorii este adeseori condiția esențială pentru reușita readaptării<sup>3</sup>.

Diagnosticul, dar mai ales tratamentul, nu se pot stabili decât printr-o muncă de echipă în care un rol important alături de tratamentul medical și psihologic îi revine kinetoterapiei.

*Prezentarea cazului U.St., din punct de vedere kineto-terapeutic:*

Subiectul începe un tratament kineto la cabinetul de specialitate al Școlii ajutoare din Târgu Mureș la începutul anului școlar 1988-1989, cu următorul diagnostic: Pareză piramidală spastică (obstetricală). Deficit motor. Parapareză infantilă cu tenotonie achiliană. Rezistență musculară la flexia dorsală a labei ambelor picioare. Spasticitate moderată. Mers eqvin.

La vârsta de 4 ani suferă prima intervenție chirurgicală plastică (tenotonie achiliană), cu rezultatele modeste, anulate treptat odată cu dezvoltarea somatică și creșterea copilului. Face kinetoterapie sporadic între 7-10 ani cu rezultate nesemnificative.

Din punct de vedere biomecanic prezintă:

- echilibru precar cu dezechilibrare în spate;
- musculatura aparatului locomotor slabă;
- mers dificil cu prognostic rezervat.

În 1992 suferă a doua intervenție chirurgicală după care se instituie un tratament kinetic echilibrat cu rezultate bune și foarte bune.

## Metode și mijloace folosite în tratamentul kineto

### Obiective și sarcini

1. Ameliorarea funcției de locomoție prin ștergerea stereotipului dinamic defectuos și instalarea deprinderilor compensatorii de locomoție corectă. Reeducarea mersului.

2. Tonificarea musculaturii întregului corp cu accent pe aparatul locomotor și dezvoltarea calităților motrice adiacente.

3. Prevenirea reinstalării deprinderilor motrice compensatorii defectuoase.

4. Stimularea stării psihice optimiste și încrezătoare în rezultatele tratamentului.

Postoperator putem vorbi de două faze bine definite:

a) faza postoperatorie de recuperare progresivă pe etape, apreciată la 3-6 luni și

b) faza de menținere a nivelului de compensare câștigat care durează toată viața.

### Planul de tratament kineto postoperator

#### Obiective și mijloace

1. Corectarea mersului și a dinamicii labei piciorului

2. Tonificarea musculaturii piciorului în condiții de alungire a mușchilor peronieri pereche; triceps sural, efectuând în principal exerciții excentrice înăuntrul segmentului de contracție. Pentru realizarea acestor obiective principale am folosit următoarele metode:

- alergare pe loc pe planuri înclinate și orizontale;
- poziții corective și hipercorective menținute;
- exerciții pasive, active și cu rezistență efectuând corecția labei piciorului cu ajutorul unor talonete cu unghiuri și înclinări reglabile;
- exerciții libere de flexie plantară și abducția labei piciorului;

Soluționarea corecției piciorului addus ne-a condus la ideea confecționării și folosirii unor planuri înclinate (talonete confecționate din lemn) spre exteriorul labei piciorului, poziționându-l static în hipercorecție. Apoi, celor două talonete înclinate le-am modificat unghiul de convergență în abducție realizând corecția și controlul.

-exerciții active cu rezistență folosind metodele scripetoterapiei.

Pentru realizarea acestei metode am confecționat un dispozitiv dintr-un pantof de gimnastică căruia i-am cusut în partea exterioară câteva inele amplasate corespunzător prin care am trecut sfoara de la scripete realizând mișcarea în planurile și direcțiile dorite (Figura 1). Având greutatea reglabile, scripetele putea realiza exerciții active cu rezistență, efectuând mișcări corective și hipercorective ale labei piciorului în abducție și flexie plantară (Figura 2).



Figura 1



Figura 2



Figura 3. Înainte de kinetoterapie



Figura 4. După kinetoterapie

-exerciții de pedalare la bicicleta ergometrică cu încărcături variate, cu piciorul în poziție abdușă și normală (prin fixarea poziției corective în ratapele pedalei).

### PROPUNERI ȘI CONCLUZII

Cazul U.St. intră în tratamentul nostru în două etape:

Prima etapă - preoperatorie în care piciorul eqvin și addus stânjenea mersul, ducea la pierderea echilibrului spre înapoi fără posibilități reale de corecție datorate redorii labei piciorului (Figura 3). Obiectivele kinetoterapeutice ale acestei etape au fost descrise anterior.

A doua etapă - postoperatorie pune problema formării și păstrării noului stereotip dinamic de poziție a labei piciorului și a

modificărilor biomecanice ale deplasării, precum și păstrarea corecției operatorii de la nivelul musculaturii abductorilor piciorului în condiții de tonificare, alungire și corecție.

Rezultatele înregistrate în urma aplicării tratamentului kinezo sunt semnificative: unghiul de deschidere al piciorului s-a inversat iar mersul este mult ușurat (Figura 4).

Se recomandă continuarea kinetoterapiei.

### BIBLIOGRAFIE

- 1 FĂRCAȘ V, RETTEGI K - *Cultură fizică medicală* (curs universitar) Facultatea de educație fizică și sport Târgu Mureș 1973; 58-59
- 2 ROBĂNESCU N - *Readaptarea copilului handicapat fizic* Ed Medicală București, 1976; 11-48
- 3 BACIU C și colab - *Kinetoterapia pre și postoperatorie* Ed Sport-turism București, 1981; 29

### Prima reuniune internațională asupra progreselor în cunoștințele despre cancer

Viena, 28 iunie -1 iulie 1997

**I**n sălile fostului palat imperial din centrul capitalei austriece, timp de 4 zile s-a desfășurat un adevărat mini congres internațional de cancer, sub egida Uniunii Internaționale contra Cancerului și în organizarea specialiștilor austriecei, în special a profesorului Heinz Ludwig, președintele reuniunii.

Acest caracter de mic congres internațional de cancer a fost urmarea faptului că cele mai importante și actuale aspecte ale bolii au fost dezbătute în cadrul unor simpozioane la care au fost invitați să-și expună punctul de vedere specialiști din lumea întreagă cunoscuți pentru experiența lor în diferite domenii.

Astfel, în problema cancerului mamar, s-a discutat în primul rând posibilitatea depistării timpurii și chiar a prevenirii acestei forme frecvente de boală. Față de un anumit scepticism al specialiștilor italieni sau canadieni, mai ales în cazul femeilor sub 50 de ani, experiența suedeză (L. Nyström) recomandă utilizarea în acest sens a mamografiei care a permis, printr-un diagnostic timpuriu, reducerea cu 23% a mortalității prin cancer mamar tocmai la femei între 40-49 de ani.

În ce privește aspectele genetice ale tumorii respective, dintre cele 5 gene care determină o anumită susceptibilitate, s-a subliniat importanța genelor BRCA 1 și BRCA 2, a căror prezență crește, progresiv cu vârsta, riscul la cancer mamar dar și la cancer ovarian. În finalul acestor discuții, Elisabeth Thompson de la Institutul Național al Statelor Unite pentru studiul genomului uman a vorbit despre avantajele cunoașterii existenței unei predispoziții genetice pentru o anumită formă de cancer, dar și despre unele efecte negative pe care le poate provoca la anumite persoane sensibile această cunoaștere.

În concluzie, s-au subliniat principalele progrese efectuate în ultimul timp în tratamentul cancerului mamar, constând într-o tendință de limitare a intervențiilor chirurgicale radicale, în general într-o limitare a rolului chirurgiei și a creșterii importanței radioterapiei și chimioterapiei (I. Burn, Anglia).

Cancerul de prostată, cea mai frecventă formă de tumoare malignă a sexului masculin, a constituit de asemenea subiectul unor importante discuții. Situația depistării în Europa a fost raportată de L. Denis (Belgia), în timp ce metodele de depistare precoce în America, determinarea antigenului specific de prostată, ultrasonografia transrectală și tușeul rectal, au fost prezentate de E.D. Crawford și C. Mettlin. Utilizarea concomitentă a celor trei metode în decurs de 10 ani a permis realizarea unei importante reduceri a numărului formelor avansate de prostată. Importanța determinării structurilor caracteristice prostatei tumorale, atât la clasicului, de acum, antigen specific de prostată, cât și a antigenelor specifice de prostată libere sau de membrană, descoperite recent, a constituit subiectul conferinței lui P.G. Murphy (S.U.A.).

În continuare au fost prezentate cele mai eficiente metode de tratament chirurgical, inclusiv crio-chirurgical, cu izotopi radioactivi, radioterapie externă, citostatice și hormonoterapie. S-a discutat și posibilitatea aplicării unui tratament limitat, asociat cu supraveghere atentă (watchful waiting) în anumite forme localizate.

Date interesante asupra genezei cancerului pulmonar au fost obținute din compararea incidenței timp de 35 de ani între Varșovia, Polonia și Belgia, regiuni în care boala este foarte frecventă. S-au prezentat și posibilitățile de limitare a existenței intervenției chirurgicale în anumite forme de cancer pulmonar.

În legătură cu cancerul colorectal, s-au discutat probleme legate de radioterapia și chimioterapia adjuvantă dar și posibilitatea îndepărtării pe cale laparoscopică a unor forme timpurii sau executarea prin această metodă a unor operații paleative. A fost deosebit de interesantă prezentarea unei echipe din Atlanta (G.W. Lucas, B. Ramshaw, P. Esartia) în cursul căreia, în timp ce în sală se prezentau rezultatele, pe ecranul TV se transmitea o astfel de intervenție. Același colectiv a prezentat posibilitatea aplicării metodei în cancerul gastric.

S-au discutat însă și posibilitățile terapeutice eficiente în forme metastazante de boală.

Fără să fie totdeauna subiectul unor ședințe speciale, au fost prezentate metodele moderne de diagnostic și tratament în celelalte forme principale de cancer. În legătură cu leucemiile și limfoamele s-a vorbit despre complicațiile, inclusiv infecțioase, ale chimioterapiei.

O ședință a fost consacrată aplicării citokinelor pentru stimularea măduvei hematogene deprimată de astfel de tratamente.

Aspectele teoretice ale cancerului au constituit subiectul altor ședințe, începând cu epidemiologia și biologia moleculară, posibilități de terapie genetică, imunoterapie, chimioprevenție. Cele mai variate aspecte ale prevenirii bolii, inclusiv prin educație și acțiuni de screening, au fost de asemenea prezentate.

Alte 84 comunicări (chirurgie și radioterapie, leucemii și limfoame, citokine, detecție și diagnostic, genetică și biologie, epidemiologie și prevenție) au fost prezentate sub formă de postere și discutate în anumite ore ale programului. În această secție, o echipă din Timișoara (G. Crișan, Cristina Branda, Carmen Crețoiu) a prezentat observații în legătură cu starea nodulilor limfatici axilari în cancerul mamar timpuriu. Probleme de diagnostic microscopic și gradare a cancerului de prostată pe 338 puncții au fost prezentate de o echipă din Târgu Mureș (G. Simu, Angela Borda, O. Stan).

Reuniunea a constituit o bine organizată și utilă evaluare a situației în clinica tumorilor maligne și o prețioasă ocazie de informare, schimb de experiență și stabilire de noi colaborări.



George Simu

## Megemlékezés Hőgyes Endréről, születésének 150. évfordulója alkalmából

Péter Mihály

Hőgyes Endre (1847-1906) a fost timp de 8 ani profesor la Facultatea de Medicină a Universității Ferenc József din Cluj. În această perioadă a fondat o Asociație de Medicină și Științe Naturale și a înființat o revistă medicală care apare și astăzi. Reîntorcându-se la Budapesta a lucrat ca profesor la Facultatea de Medicină până la sfârșitul vieții, având pe o perioadă drept coleg și colaborator în cercetarea științifică pe Victor Babeș. Hőgyes a desfășurat o activitate științifică multilaterală, cea mai însemnată fiind aceea de perfecționare a vaccinului antirabic.

Cuvinte cheie: comemorare, vaccinul antirabic

*Endre Hőgyes (1847-1906) had been the professor of the Ferenc József University of Kolozsvár (Cluj) for 8 years. At that time he established the Society of Medical and Natural Sciences, and he started a journal coming out even today. After returning to Budapest, he was a professor there until the end of his life, and Victor Babeș taught and made research together with him. His scientific activity was manifold, the most important field being the improvement of antirabic vaccination.*

**Key words:** commemoration, antirabic vaccination

**T**öbb szempontból is indokolt, hogy a romániai orvosi testület megemlékezzék az európai híru orvoskutatóról, egészségügyi szervezőről, orvostörténészről, egyrészt azért, mert 8 éven át tanára volt a Kolozsvári Ferenc József Tudományegyetem Orvosi Karának s mint ilyen jelentősen hozzájárult Erdély lakossága egészségügyi viszonyainak javulásához; másrészt az 1884/ 85-ös és az 1887/ 88-as tanévek között Victor Babeșnek a Budapesti Királyi Magyar Tudományegyetem Orvosi Karán tanártársa volt. Az sem elhanyagolható ebben a vonatkozásban, hogy Hőgyes és Babeș Budapesten szorosan együttműködtek a veszettség elleni oltás kidolgozásában.<sup>1</sup>

Hőgyes Endre 1847 november 30-án született Hajdusoboszlón. 1870-ben avatták orvosdoktorrá Budapesten. Rövid ideig a Rókuskórház segédorvosa, 1871-től a Balogh Kálmán vezette elméleti orvostani tanszék tanársegéde. E tanszék megszűntével Balogh professzor magával viszi a gyógyszeres tanszékére, ahol 1875-ig működött. Közben 1874-ben a kísérleti kórélettan magántanárává nevezik ki. Az 1874/75-ös tanév első felében a Kolozsvári Ferenc József Tudományegyetem Orvosi Kara az ottani általános kór- és gyógytani, gyógyszeres tanszékre hívja meg,

ahol 1875 március 8-án nyilvános rendes tanári kinevezést nyer. Két ízben dékáni tisztséget is visel. 1876-ban megalakítja a Kolozsvári Orvos-Természettudományi Társulatot, ugyanez évben Értesítő címen folyóiratot indít, mely kétszeri megszakitással ma is megjelenik Orvostudományi Értesítő címen az Erdélyi Múzeum - Egyesület kiadásában.<sup>1,2</sup>

1883 január 17-én meghívás alapján kinevezik a Budapesti Orvosi Kar általános kór- és gyógytani tanszékére nyilvános rendes tanárnak ahol a kórtan keretében a bakteriológiát is előadja. 1905 októberéig dolgozott itt. 1889-ben a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagjává választották. 1890-ben megalakítja a budapesti Pasteur Intézetet és vezeti azt, 1904-től pedig a Pasteur Kórház is. 1891-től az Országos Közegészségügyi Tanács rendes tagjává nevezték ki. 1906 szeptember 9-én hunyt el Budapesten.

Tudományos munkássága igen sokoldalú volt. Foglalkozott a vesekéreg- és velő-állományának vérkeringésével, a légzés élet- és kórtanával. Elsőnek írta le az egyensúlyérzés reflexívét és annak forgatásra valamint ingerlésre bekövetkező reakcióját. Ő volt az első neurofiziológus aki egy szövevényes reflexmechanizmus pályarendszerét szisztematikusan végig követte. Egyike az elsőeknek akik Magyarországon kezdték a rendszeres bakteriológiai kutatásokat (cholera, anthrax). Különösen a veszettség elleni védőoltás tökéletesítésével (hígítási módszer kidolgo-

zásával) szerzett elévülhetetlen értékű érdemeket. Högyes neve lyssa- kutatóként világszerte ismertté vált. Orvostörténeti tevékenysége az 1896-ban megjelent 1000 oldalas Emlékkönyvben csúcsosodott ki, mely a Budapesti Tudományegyetem Orvosi Karának múltját és jelenét mutatja be. E kötet tartalmazza többek között Victor Babeş életrajzát és dolgozatainak jegyzékét.<sup>3</sup>

Högyes élete az oktató, az elméleti kutató és a gyakorlati orvosi munka helyes összekapcsolásának példaképe.

## IRODALOM

- 1 ALFOLDY ZOLTÁN, SÓS JÓZSEF - *Högyes Endre élete és munkássága*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962
- 2 BERDE KÁROLY - *Högyes Endre a szellemformáló*. EME Orv. Értesítő, 1944; 57:3-8, 185-190
- 3 HÖGYES ENDRE - *Emlékkönyv a Budapesti KM Tudományegyetem Orvosi Karának múltjáról és jelenéről*. Budapest 1896, Athenaeum Részvénytársulat Könyvnyomdája



Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle publică articole din orice domeniu al cercetării și practicii medicale în limbile română, maghiară și limbi de circulație internațională, cu tematica grupată în următoarele secțiuni (1) *Studii clinice și experimentale*; (2) *Referate generale*; (3) *Prezentări de cazuri clinice*. Revista publică de asemenea scurte informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Toate manuscrisele trimise trebuie să fie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos și trebuie înaintate spre aprobare Colegiului de Redacție.

Textele propuse spre publicare vor fi depuse la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, cam. 143, sau trimise pe adresa:

Revista de Medicină și Farmacie  
Universitatea de Medicină și Farmacie  
str. Gheorghe Marinescu 38  
4300 - Târgu-Mureș  
ROMANIA

Manuscrisele vor fi expediate în triplu exemplar, însoțite obligatoriu de o dischetă conținând informația respectivă.

Lungimea articolului nu va depăși 6 pagini pentru studiile clinice și experimentale, 8 pagini pentru referatele generale și 3 pentru prezentările de cazuri clinice; textele cu caracter de informații generale nu vor depăși 2 pagini. Numerotarea paginilor se face în  
I din dreapta sus.

Redactarea manuscrisului va fi făcută la două rânduri pe hârtie format A4, cu păstrarea unei margini libere în fiecare sens de 2.5 cm și folosind un set de caractere românești ușor lizibile; fiecare parte componentă a manuscrisului (titlul, textul, rezumatul și cuvintele cheie, figurile, legendă figurilor, bibliografia) va începe pe pagină separată.

Pagina de titlu va include (a) titlul articolului, în aceeași limbă ca și textul propriu-zis (b) numele complet al autorilor, cu principalul lor titlu universitar sau științific și locul de muncă (c) numele și adresa autorilor responsabili pentru corespondență.

Textul articolului va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat pentru studiile clinice și experimentale din următoarele părți: (a) *Introducere*; (b) *Material și metodă*, (c) *Rezultate* (d) *Concluzii și discuții*.

Se recomandă evitarea, în măsura posibilului, a abrevierilor. În situația în care acestea nu pot fi evitate, explicația se face la prima mențiune în text. Titlul lucrării nu va conține abrevieri.

Rezumatul, de maxim 200 de cuvinte, se redactează în mod obligatoriu în *limbile română și engleză*, fiind precedat de titlul articolului în aceeași limbă. Rezumatul nu va conține tabele sau figuri și nu va fi împărțit în paragrafe; abrevierile se admit doar

pentru noțiunile folosite de cel puțin trei ori, incluzând prima citare. Pe aceeași pagină vor fi menționate, în limbile engleză și română, cel mult 5 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

Bibliografia se numerotează în ordinea citării în text (stil Vancouver) a autorilor, numărul fiind menționat în text în paranteze drepte [2]. Pentru fiecare referință vor fi menționați cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea *et al.* Abrevierea titlului revistelor citate în bibliografie va fi făcută în conformitate cu cea din Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele complet.

#### Articole din reviste - Exemplu

HAMMERMEISTER KE, DEROUEN TA, DODGE HT - Evidence from a nonrandomized study that coronary surgery prolongs survival in patients with two-vessel coronary-disease. *Circulation* 1979; 59:430-435.

#### Cărți - Exemplu

FRANZ RM: Monophasic action potential mapping, in: SHENASA M, BORGGREFF M, BREITHARDT G (eds): *Cardiac Mapping*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co. Inc. 1993, pp 565-583.

Tabelele se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane.

Figurile se redactează fiecare pe pagină separată fiind numerotate în ordine cu cifre arabe. Pentru realizarea unei acurateți maxime de reproducere, este de preferat ca imaginile să fie furnizate pe dischetă, prelucrate de autor.

Tabelele și figurile vor fi citate în text în paranteze rotunde (Figura 1, Tabelul II), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului.

Legenda figurilor și tabelelor se redactează pe pagină separată, în același stil grafic ca și textul propriu-zis.

Vor fi acceptate fotografii clare, originale. Se vor expedia patru seturi de fotografii, în plicuri separate; va fi indicată poziția acestora în text.

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu orice versiune a editorului de texte Word for Windows. Fișierele grafice sunt acceptate în formatul \*.doc (editorul grafic din Word for Windows) \*.pcx, \*.bmp, \*.cdr (Corel Draw), \*.cch (Corel Chart), \*.xls (Excel).

Tabele, graficele și figurile vor fi trimise în fișiere separate, cu precizarea numărului acestora.

Nu se trimit spre publicare articole acceptate spre publicare de alte reviste sau care au fost publicate anterior.

Colectivul de redacție își rezervă dreptul de a opera modificări care să nu vizeze conținutul, ci doar forma lucrărilor.

Manuscrisul și discheta însoțitoare nu vor fi returnate la autor.

Toate manuscrisele vor fi examinate pentru aprecierea corectitudinii respectării prezentelor instrucțiuni.

Manuscrisele respinse nu vor fi returnate autorului.

Se recomandă respectarea cu strictețe a legii dreptului de autor (Copyright), responsabilitatea revenind autorului.

# Un nou mod de a privi un Clasic



**UNI-DUR**  
Teofilină anhidră

Un nou mod  
de a privi un Clasic

în tratamentul astmului și BPOC

*Teofilină retard cu administrare în doză unică zilnică, de elecție în:*

- *astmul moderat și sever cu preaminență nocturnă*
- *astmul sever necontrolat de doze mari de corticosteroizi*
- *controlul fluxuațiilor bronhospasmului din bolile obstructive cronice*
- *BPOC cu obstrucție ireversibilă pentru prevenirea oboselii musculaturii respiratorii*
- *tratarea pacienților care nu pot beneficia de terapie topică bronșică*

Informații complete sunt  
disponibile la cerere:



**Schering-Plough**  
CENTRAL EAST AG

REPREZENTANȚA BUCUREȘTI  
STR. LUTERANĂ 24 SC. D2 ET. 5 APT. 13-14  
SECT. 1 BUCUREȘTI ROMANIA  
Telephone: 4-01 336 25 85 / 336 55 85  
4-01 312 70 70 / 312 75