

P. 11696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 49

2003/2

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



BIBLIOTECA U.M.F. TG. MUREȘ



BARCODE: 001724534

Revista de Medicină și Farmacie

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Publicație a
Universității de Medicină și Farmacie
din Târgu Mureș
University Press

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 4300 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551
Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Marius Sabău
Rector

Prof. dr. Örs Nagy
Prof. dr. Constantin Copotoiu
Prorectori

Conf. dr. Virgil Gliga
Conf. dr. Sorin Popșor
Conf. dr. Maria Dogaru
Decani

Prof. dr. Béla Tőkés
Prof. dr. Galafton Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef
Carmen Căldăraru
Secretar de redacție
Emilian Carașca
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Sigrid Eșianu
Monica Monea Pop
Loránd Szász
Tibor Szilágyi
Alexandru Schiopu
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare Deák Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Metode de tratament în cataracta congenitală
Sena Bectaş, Z. Pap 69

Radicali liberi ai oxigenului și NO în modularea contractilității
miocardice
M. Sabău 74

Influența hormonilor tiroidieni asupra lipidelor plasmatic
Cristina Corina Radu 79

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Diagnosticul imunohistochimic al tumorilor neuroendocrine
Camer Salim, M. Turcu, G. Simu 84

Manifestările cardiovasculare în infecția cu virusul imunodeficienței
umane la copil
Amalia Făgărășan, Rodica Pascu 87

ARTICOLE ORIGINALE

Hipertrofia ventriculară stângă și determinanții ei la pacienții
dializați
Carmen Căldăraru, G. Dogaru, I. Barb, I. Hosu, Violeta Roman,
G. Popescu, Aurora Iulia Smădu, Alexandra Florea 92

Morfopatologia carcinoamelor mamare - studiu statistic
în județul Mureș, pe o perioadă de 10 ani (1993-2002)
R. Demian, G. Simu 98

Interacțiuni între hepatopatia etanolică și hepatita cronică virală C D. Georgescu, Anca Sin, Anca Georgescu, Török Imola	103
Studiul posibilelor interacțiuni între derivații benzodiazepinici și substanțe auxiliare. II. Cercetări cromatografice pe strat subțire Hajnal Kelemen	107
Dimensiunea și optica asupra fumatului a elevilor din școlile gimnaziale ale județului Mureș Corina Mărginean, Ramona Ureche, Mărginean V., Emilia Olar	113
Cercetări privind efectul analgezic al unor antidepressive mai noi R. Suci, Marioara Monea	118

PREZENTĂRI DE CAZ

Diagnosticul microscopic și imunomicroscopic al formei clasice bogate în limfocite de limfom Hodgkin M. Turcu, Eugenia Moldovan, Lia-Maria Simu, D. Marian, G. Simu	125
---	-----



Metode de tratament în cataracta congenitală

Sena Bectas¹ Z. Pap²

Cataracta congenitală este o problemă delicată a pediatriei și chirurgiei oftalmologice.

Pentru a face o bună alegere a tratamentului în vederea obținerii unei bune acuități vizuale, trebuie să ținem seama de următorii factori: vârsta copilului în momentul stabilirii diagnosticului, forma anatomo-clinică și de asocierea cu alte malformații congenitale.

De-a lungul timpului au fost folosite diferite tehnici chirurgicale.

În cele ce urmează se prezintă metodele chirurgicale folosite în tratamentul cataractei congenitale uni și bilaterale și eficacitatea lor la diferite vârste.

Cuvinte cheie cataracta congenitală, tehnici chirurgicale

Congenital cataract is a ticklish problem of Pediatrics and Ophthalmological surgery.

To make a good choice of treatment for obtain a good visual acuity we must know the following factors: the age of the child in the moment of diagnostic establishment, the anatomo-clinic form and the association with others congenital malformations.

Along of the time they have been used different surgical techniques.

The following presents the surgical methods used in the treatment of uni and bilateral congenital cataract and their efficacy at different ages.

Key words congenital cataract, surgical techniques

Cataracta congenitală constituie o problemă delicată a pediatriei și a chirurgiei oftalmologice, alegerea tratamentului adecvat în vederea obținerii unui pronostic vizual bun depinzând de vârsta copilului în momentul stabilirii diagnosticului, de forma anatomo-clinică, de uni sau bilateralitatea interesării cristalinului, de asocierea cu alte malformații oculare și/sau sistemice.

Cataractele congenitale pot fi ereditare și familiale (transmise prin mamă sau tată), constituționale și cataracte congenitale neconstituționale cauzate de diverși factori: infecțioși, toxici, carențiali care pot trece de la mamă și afecta cristalinul embrionar.¹⁸

Nordmann, în 1954, grupează diferitele forme clinice de cataractă congenitală în 5 mari categorii:^{13,40}

I. Cataractă capsulară și capsulo-lenticulară: cataracta polară anterioară, cataracta capsulară anterioară, cataracta polară posterioară, cataracta capsulară posterioară.

II. Cataracte ce se dezvoltă într-o veziculă cristaliniană normală: cataracta stelată, cataracta dilacerată, cataracta floriformă, cataracta embrionară axială anterioară, cataracta punctată, cataracta pulverulentă centrală, cataracta nucleară, cataracta zonulară.

III. Cataracte ce se dezvoltă într-o veziculă cristaliniană anormală: cataracta fusiformă, cataracta disciformă, cataracta coraliformă, cataracta cu cristale.

IV. Cataracte totale

V. Cataracte regresive

Cele mai frecvente forme anatomo-clinice de cataractă congenitală sunt: cataractele zonulare și cataractele nucleare.^{13,35} Aceste forme de cataractă pot rămâne staționare sau pot evolua spre cataractă totală.

Din punct de vedere etiologic cataracta congenitală poate fi:¹³ cataractă congenitală izolată, cataractă congenitală cu sindrom malformativ, cataractă congenitală de origine infecțioasă, cataractă congenitală metabolică, cataractă congenitală idiopatică.

Deși uneori se cunoaște precis etiologia cataractei congenitale, niciodată un tratament medical nu va face să regreseze o opacitate cristaliniană.¹⁶

Tratamentul cataractelor congenitale este cel mai adesea chirurgical. Oftalmochirurgul trebuie să cunoască particularitățile anatomice ale ochiului la sugar și copilul mic, reușita intervenției chirurgicale și recuperarea funcției vizuale fiind condiționată de o serie de factori ce țin de: interesarea uni sau bilaterală a cristalinului, asocierea cu alte malformații congenitale, vârsta copilului, acuitatea vizuală și starea funcțională a retinei, posibilitatea efectuării anesteziei generale, gradul de interesare a părinților în aplicarea tratamentului postoperator ce este de durată și necesită timp și efort din partea lor.^{16,17}

¹Clinica de Oftalmologie Constanța

²Clinica de Pediatrie II Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: dr. Sena Bectas, Clinica de Oftalmologie Constanța, Str. Ion Creangă nr. 5, Medgidia, jud. Constanța

Lungimea fantei palpebrale la nou-născut este de 18,15 mm, la 6 ani de 23,3 mm, la 10 ani de 25,4 mm, valoare aproximativ egală cu a adultului.¹¹

Un rol deosebit în stabilirea configurației orbitei și a dimensiunilor ei îl are globul ocular. La naștere orbita are margini netede și un contur circular, mulată în jurul ochiului. Diametrul orizontal este mai mare decât cel axial. Orbita atinge forma și dimensiunile ei definitive la vârsta de 10 ani. În caz de microftalmie congenitală, orbita rămâne mică.¹¹

La copilul nou-născut, ochiul este voluminos în raport cu orbita.¹¹ Prin biometrie anatomică s-a observat că ochiul crește rapid până la vârsta de 18 luni, apoi mai lent până la 10 ani.^{20,24}

La naștere lungimea antero-posterioară a globului ocular este de 17,3 mm. Diametrul corneei este de 9,1 mm la naștere și ajunge la 15 ani la 11,6 mm. La naștere cristalinul prezintă numai nucleul fetal înconjurat de capsulă. Capsula cristalinului este fină la copil. Zonula are o structură gelatinoasă conținând fibre superpozabile cu al vitrosului, ceea ce-i conferă o rezistență mai mare.

Existența aderențelor lenticulo-vitreene puternice explică pierderile de vitros în extracțiile intracapsulare.¹⁹

La naștere cristalinul este sferic, iar în cursul primului an se lățește și puterea sa de refracție diminuează. Între 3-15 ani puterea cristalinului diminuează cu 1,5D datorită aplatizării cristalinului.

Profundimea camerei anterioare egală cu 2,6 mm la naștere, crește cu 0,1-0,2 mm între 3-15 ani. Unghiul cameral devine de profundime normală la 3-4 ani.¹¹

Stroma irisului este puțin pigmentată la naștere. Pupila la nou-născut este mică.^{12,24} Mușchii irienji sunt puțin dezvoltați la naștere ceea ce explică mioza și efectul întârziat al midriaticelor. Mușchii ciliari se dezvoltă până la 5 ani.

Oftalmoscopic, reflexul foveolar lipsește până la 4 luni. La naștere vederea periferică este mai bună ca vederea centrală.¹¹

Atitudinea în fața unei cataracte congenitale este dictată de acuitatea vizuală a copilului. Dacă acuitatea vizuală este inferioară valorii 1/3 se ia în discuție tratamentul chirurgical.

Tratamentul chirurgical este indicat în toate cazurile de cataractă totală, iar în cataractele parțiale numai dacă acuitatea vizuală scade sub 1/3.¹³

Cazurile de cataractă totală unilaterală, după unii autori¹⁹ nu ar reprezenta o urgență, deși dezvoltarea binoculară trebuie avută în vedere în luarea unei decizii terapeutice.

Cataracta congenitală unilaterală se însoțește frecvent cu alte malformații oculare și uneori existența unei ambliopii evidente motivează reținerea chirurgilor de a interveni în cataracta congenitală unilaterală.

În cataracta congenitală bilaterală parțială, intervenția chirurgicală se realizează în jurul vârstei de 1 an.

Cataractele totale sunt forme grave de cataractă deoarece, prezente de la naștere, copiii sunt orbi de la naștere și necesită intervenție chirurgicală imediată.

Pacienții cu cataractă congenitală izolată au postoperator o evoluție mai bună decât cei la care cataracta congenitală se asociază cu malformații oculare sau malformații sistemice.

Prognosticul bun se datorează pe de o parte lipsei altei anomalii oculare, iar pe de altă parte, cataracta congenitală izolată fiind de cele mai multe ori parțială la naștere, intervenția chirurgicală poate fi întârziată până la vârsta copilăriei, când incidența complicațiilor operatorii este mai scăzută, iar corecția refracției se face mai ușor.¹⁹

Pregătirea preoperatorie necesită internarea cu cel puțin 24 ore înaintea intervenției chirurgicale în vederea examinării copilului, examinarea oftalmologică necesitând anestezia generală. Se măsoară temperatura dimineata și seara. Valoarea temperaturii avertizează asupra existenței unei eventuale stări febrile, consecință a unei afecțiuni rino-faringiene sau a unei infecții care impune temporizarea intervenției chirurgicale.

Examinarea oftalmologică necesită utilizarea deschizătorului de pleoape Desmarres sau a bleferostatului datorită contracției energice a pleoapelor. Dilatarea pupilei se face cu: adrenalină, neosinefrină și benzedrină. Nu se poate folosi un colir cu atropină prea concentrat din cauza riscului la intoxicație.²¹

Se observă: aspectul opacifierii, consistența, densitatea, raporturile cristalinului cu irisul, importante în alegerea tehnicii operatorii. Precizarea exactă a varietății anatomice a cataractei este deosebit de importantă deoarece aceasta conduce spre alegerea unei metode operatorii cât mai adecvate forme respective de cataractă congenitală.

În literatura de specialitate se precizează mai multe metode operatorii aplicate în tratamentul cataractei congenitale.

Iridectomia optică se practică la nivelul cadranelor nazal inferior sau în sectorul mijlociu, putându-se face și iridectomie totală până la sfînterul pupilar. Această metodă poate fi utilă dacă opacifierea cristalinului este localizată și dacă vederea se ameliorează prin dilatare medicamentoasă.

Discizia necesită o midriază maximă. Discizia poate fi realizată cu unul sau două discizoare. Prin ruperea capsulei anterioare, masele cristaliniene comunică cu umoarea apoasă, care le solubilizează. Se realizează mai multe incizii în toate direcțiile în curmezișul capsulei și cortexului anterior până ce aceste structuri sunt reduse la particule fine iar nucleul se secționează în fragmente mici.

Unii completează intervenția printr-o canulă introdusă de-a curmezișul orificiului limbic, pentru spălarea camerei anterioare.

Extracția cristalinului (maselor cristaliniene) poate fi făcută în cursul aceleiași operații sau la 8 zile de la intervenție prin aspirație blândă.²⁰

Extracția lineară cu capsulotomie sau capsulectomie* permite după puncționare și cheratomie de 10-20 grade la nivelul limbului, pătrunderea chistitomului și realizarea unei capsulotomii. Se va

malaxa conținutul sacului cristalinian cu ajutorul unei spatule și apoi cu o seringă Annel se spală masele prin introducerea de ser fiziologic.

În unele cazuri, conținutul sacului cristalinian fiind lichid, evacuarea conținutului se face rapid, făcându-se și o iridectomie periferică sau totală.

Extracția extracapsulară standard⁴⁰ se face printr-o incizie la nivelul limbului sclero-corneean. Se realizează capsulectomie anterioară iar nucleul este mobilizat și apoi extras prin împingere prin presiune. După extragerea nucleului, pentru spălarea camerei anterioare se introduce sonda de irigație-aspirație. Capsula posterioară este polizată.

Facoemulsificarea reprezintă o tehnică nouă ce câștigă din ce în ce mai mult teren.²²

Recuperarea rapidă a funcției vizuale postoperator, reducerea incidenței astigmatismului, protecția mai bună a endotelului corneean și a capsulei posterioare, reprezintă o parte din avantajele facoemulsificării.⁴⁰ Facofagia mecanică cu vitreotomul sau a „brouteur-ul” tip Klötti⁴¹ utilizează calea de abord transcorneeană. Se deschide camera anterioară și se aspiră masele cristalinului fără a rupe capsula posterioară. Se realizează capsulectomie posterioară după evacuarea maselor și vitrectomie anterioară după care se suturează. Facofagia are ca vârstă maximă 25 ani.

Alte metode folosite sunt:

- vitrectomia anterioară și lensectomie;
- extracția extracapsulară a cristalinului opacifiat, capsulectomie primară posterioară, vitrectomie anterioară și implant IOL;
- capsulorexisul posterior primar cu captură optică, adăugarea a 10 ui heparină în soluția de irigare, urmată de implant IOL;¹⁴
- capsulectomie anterioară, capsulorexis sub formă de stea, spălarea și eliminarea maselor cristalinene și implant IOL;⁴⁴

- capsulectomie, spălarea și eliminarea maselor, vitrectomie anterioară, capsulectomie posterioară, ruperea rămășițelor capsulei anterioare și implant IOL;¹⁴

- extracția intracapsulară, în cazul microsferofachiei.²²

Un studiu efectuat⁶ de un grup de medici din Ahmedabad (India) a subliniat importanța vitrectomiei anterioare asociate capsulorexisului primar posterior la copiii cu cataractă congenitală, prin faptul că cei supuși vitrectomiei anterioare nu au necesitat vreo reintervenție și nici nu au suferit alte complicații ca: pupilă deformată, ocluzie pupilară, glaucom.⁴³

Corecția optică a afacului.

Corecția optică a afacului se face prin folosirea lentilelor aeriene, lentilelor de contact⁴⁴ și prin implant de cristalin artificial.⁴²

După operația bilaterală de cataractă congenitală se pot folosi lentile aeriene cu dioptrii între +10 D și +15 D.

Ochiul afac după intervenția chirurgicală la un pacient cu cataractă unilaterală are mai multe posibilități recuperatorii:

1.lentila de contact hidrofilă gelatinoasă, ce se scoate la 4 sau 5 ani și se înlocuiește cu o lentilă similară, prevenind astfel ambliopizarea ochiului operat. Lentilele de contact pot fi aplicate începând din a 6-a zi postoperator. Se pot folosi și lentile de contact progresive;^{42,45}

2.epicheratofachia³⁴, necesită existența unor homogrefe corneene ce se pot găsi în băncile de organe și țesuturi. Metoda are avantajul de a putea conserva funcțional ochiul afac. Se rezecă o langetă corneeană concentrică limbului de 1-2 mm iar din porțiunea centrală se îndepărtează epiteliul până la Bowman. Se suturează apoi lenticula corneeană. Prin stroma lenticulului corneean transplantat pe membrana Bowman, se produce o creștere a grosimii centrale. Datorită creșterii ochiului epitransplantul trebuie înlocuit cu altul sau se poate aplica o lentilă de contact sau se poate implanta cristalin artificial;

3.implantul de cristalin artificial, postsecundam etapei I operatorii de curățire a maselor opace cristalinene. În stabilirea dioptriilor pseudofacului se iau în considerare rezultatele a trei investigații ale ochiului operat: refracția corneei, lungimea axului antero-posterior, profunzimea camerei anterioare. Calculul poate fi făcut prin trei metode⁴⁶: formula Fyodorov, cu tabele, folosirea nomogramelor.

Formulele clasice pentru calculul IOL, nu sunt aplicabile în oftalmopediatrie.³² Se folosesc formule ca: SRK, formula lui Holladay, Shamas, SRKT. În practică se obțin două valori prin formula lui Holladay și alta prin SRKT, făcându-se media și obținându-se astfel dioptria implantului. Se folosesc IOL din PMMA (polimetilmetacrilat) cu diametrul opticului de 5,5-6,5 mm și anse cu diametrul de 10-11 mm. Se mai pot folosi cristaline din silicon elastomer (silsoft lens).⁴⁸

Contraindicațiile implantului sunt³²: persistența vitrosului primitiv, microsferofachia.

Complicațiile postoperatorii. Complicațiile disciziei sunt: masele nu se resorb ceea ce implică o reintervenție, resorbția maselor este lentă, luxația sau subluxația de cristalin, deformarea pupilei.²¹

Complicațiile extracției lineare sunt: pierderea de vitros, atrofie de glob, dezlipirea de retină.

Complicațiile extracției extracapsulare a cristalinului sunt: apariția cataractei secundare prin proliferare celulară și formarea de perle Elschnig care migrează spre regiunea pupilară^{31,39}, apariția glaucomului^{23,25,27,29,30,37}, opacifierea capsulei posterioare după implant IOL CP⁴, dezlipire de retină, opacifierea IOL prin apariția unei fine granularități la nivelul opticului cristalinului artificial.⁴⁷

Microftalmia reprezintă un factor de risc pentru apariția complicațiilor.

O echipă de oftalmologi turci⁴ studiind apariția glaucomului secundar după operația de cataractă congenitală, au constatat că pacienții ce au suferit o reintervenție chirurgicală (membrenectomie secundară) la un an de la prima operație, au un risc mai mare pentru apariția glaucomului. Tipul cel mai frecvent de glaucom a fost glaucomul cu unghi deschis.³

S-a constatat că pacienții cu cataractă congenitală nucleară dezvoltă postoperator glaucom.³⁰

Alte complicații postoperatorii sunt: apariția strabismului³², distrofia corneeană, hemoragii mici la nivelul polului posterior.

Eficiența diferitelor metode chirurgicale în tratamentul cataractei congenitale monolaterale.

Extracția extracapsulară sau discizia cu ac dublu au fost înlocuite de discizie – aspirație – lavaj și facofagie.¹⁰

Un studiu efectuat în Republica Cehă cu scopul evaluării vederii binoculare postoperatorii la 5 ani de la intervenția chirurgicală au indicat rezultate bune la pacienții cu cataractă congenitală operați în primele 3 luni de viață.⁴

Tratamentul timpuriu al cataractei congenitale unilaterale dense este asociat cu rezultate bune ale acuității vizuale.⁹ Intervenția chirurgicală înainte de 6 săptămâni ar conduce după unii autori la o reabilitare optimă a acuității vizuale.⁹

Rezultatele mai puțin satisfăcătoare nu pot fi puse însă precis pe seama întârzierii tratamentului. Implantul IOL unilateral în primele 6 luni de viață²⁶ efectuat la copii cu cataractă congenitală unilaterală, a condus în 72% din cazuri la reintervenție chirurgicală. Implantarea IOL în copilărie este asociată cu o rată crescută de complicații.

În California s-a realizat capsulotomie cu implant IOL primar la un copil de 17 zile cu cataractă congenitală unilaterală. Datorită proliferării celulelor epiteliale ale cristalinului au fost necesare 2 procedee chirurgicale, perioada de urmărire fiind de 18 luni în cursul căreia s-a instituit terapia de prevenire a ambliopiei.³⁸

În SUA există un multicentru de triere clinică, IATS unde se studiază tratamentul afachiei la copil, dorindu-se a se face o comparație a tratamentului afachiei cu IOL și lentile de contact, în vederea stabilirii celui mai bun tratament.²⁵

În timpul primelor săptămâni de viață lipsa vederii acționează ca factor ambliopigen în cataracta congenitală unilaterală. Când lipsa unilaterală de vedere este prelungită 12-30 săptămâni, competiția inegală joacă un rol în ambliopigeneză.⁷

Lensectomia și lentilele de contact reprezintă tratamentul standard pentru cataracta congenitală. Principalele motive de renunțare la lentilele de contact sunt: eficiența vizuală scăzută, refuzul părinților, handicapul sever al copilului.

Implantul IOL ar reprezenta o alternativă în aceste cazuri.⁴

Eficiența metodelor chirurgicale în tratamentul cataractei congenitale bilaterale.

Prognosticul funcțional după operațiile efectuate la pacienți cu cataractă congenitală bilaterală este bun.¹⁰ Intervenția chirurgicală se făcea la sfârșitul primului an de viață pentru ambii ochi sau după un interval scurt de 8-10 zile între cele două intervenții. Calitatea rezultatelor depinde de precocitatea intervenției.

La Spitalul din Dublin s-a realizat facoemulsificarea cu implant IOL primar (IOL

polimetacrilat sau IOL foldabil) bilateral, la pacienți cu cataractă congenitală bilaterală. Vârsta efectuării intervenției fiind cuprinsă între 1 săptămână și 8 ani, 37,5% din cei operați au avut AV=1 iar 87,5% au avut AV=1/6 sau mai bună.

Implantul IOL are rezultate bune la copiii cu cataractă congenitală bilaterală.³⁹

În cataracta congenitală bilaterală asociată cu microftalmie severă, intervenția chirurgicală este singura cale de îmbunătățire a vederii dar și o cale spre complicații.⁴⁹

Pacienții cu cataractă bilaterală operați după 7 luni, au condus la rezultate foarte bune. Dezvoltarea binoculară este normală, AV este mai mare de 20/40 iar după implantarea cristalinelor artificiale AV a fost de 1.

Implantul secundar de IOL la copiii între 11 luni și 14 ani, a condus la rezultate bune.⁴⁸

Implantul primar de IOL în cataracta congenitală bilaterală efectuat la copii după 5 ani a condus la rezultate bune obținându-se AV=1.²³

În țara noastră, în 2001, ca o premieră la Clinica Oftalmologică a Spitalului „Sf. Spiridon” din Iași, o fetiță cu cataractă congenitală bilaterală în vârstă de 6 luni a fost supusă intervenției chirurgicale cu implant IOL inițial la ochiul stâng iar apoi și la ochiul drept, cu rezultate foarte bune.

Prevenirea ambliopiei.

Se folosesc metode pleioptice ca: perii Haidinger la sinoptofor, postimagini, stimulator CAM, stereoscop Pissou-Cautonnet, jocuri video cu ochiul ambliopic și exerciții pentru coordonarea ochiului pe o durată de 6 luni.⁴⁶

Ocluzia ochiului sănătos este recunoscută ca terapie ce încurajează dezvoltarea vizuală a ochiului cu cristalin artificial.⁴¹

Chirurgia modernă cu noile tehnici operatorii, posibilitatea implantării de cristalin artificial și rolul IOL în prevenirea ambliopiei promit un pronostic bun cataractei congenitale, dar beneficiile lor pe lungă durată trebuie urmărite.

BIBLIOGRAFIE

1. AHMADIEH H, JAVADI MA, AHMADY M et al – *Primary capsulotomy, anterior vitrectomy, lensectomy and posterior chamber lens implantation in children: limbal versus pars plana*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, SUA, 1999, 25:768-775
2. ARITURK N, OGE I, MOHAJERY F et al – *Secondary glaucoma after congenital cataract surgery*, International Ophthalmology, 1998, 22:175-180
3. ASRANI SG, WILENSKY JF – *Glaucoma after congenital cataract surgery*, Ophthalmology, 1995, 102:863-867
4. AUTRATA R, REHUREK J, UNCOVSKA E et al – *Binokulární vidění po operaci katarakty u dětí dlouhodobě vysledky*, Ceska a Slovenska Oftalmologie, 2001, 57:92-98
5. AZNBAYEV MT, BIKBOV MM, AZNBABAYEV RA – *Non-Freeze Epikeratophakia In Children*, European Journal of Ophthalmology, 1998, 8:8-11
6. BASTI S, GREENWALD MJ – *Principles and paradigms of pediatric cataract management*, Indian Journal of Ophthalmology, 1995, 43:159-176
7. BENCHERIFA F, HALHAL M, BELMEKKI M et al – *Les facteurs de pronostic visuel dans la cataracte congenitale*, Journal Français d'ophtalmologie, 1998, 21:118-122

8. BIRCH EE, STAGER D, LEFFLER J et al – *Early treatment of congenital unilateral cataract minimizes unequal competition*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1998, 39:6-1560
9. BIRCH EE, STAGER DR – *The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1996, 37:8-1532
10. BRONNER A, BAIKOFF G, CHARLEUX J et al – *Correction de l'aphakie par verres de contact*, Edit Masson, Paris - La correction de l'aphakie, 1983, 233-235
11. BUIUC S – *Metodele de examinare a ochiului*, Editura Tehnopress, Iași - Principii teoretice și practice de oftalmologie, 2000, 248-267
12. BUIUC S, JOLOBCEAȘTI L – *Oftalmologie practică*, vol I-II, Edit Junimea, Iași, 1980-1981
13. CERNEA P – *Anomalii ale cristalinului*, Edit Medicală, București: Anomalii oculare congenitale, 1988, 194-216
14. DADA T, DADA VK, SHARMA N et al – *Primary Posterior Capsulorhexis With Optic Capture And Intracameral Heparin In Paediatric Cataract Surgery*, Clinical & Experimental Ophthalmology, 2000, 28:361-363
15. DUMITRACHE MARIETA – *Cristalinul*, Editura Național, București: Oftalmologie, 1998, 133-139
16. FODOR F, SIRETEANU LIANA – *Oftalmologie*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1981
17. FODOR F, POP D, POPA DOINA – *Oftalmologie infantilă*, Edit Medicală, București, 1983
18. FODOR F, ARETY DINULESCU – *Morfologia ochiului și anexelor sale*, Edit Medicală, București, 1980, 352-354
19. FRANCIS PJ, IONIDES A, BERRY V et al – *Visual outcome in patients with isolated autosomal dominant congenital cataract*, Ophthalmology, 2001, 108:8-1104
20. GRIENER ED, DAHAN E, LAMBERT SR – *Effect of age at time of cataract surgery on subsegment axial length growth in infant eyes*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, 1999, 25:13-1209
21. GUILLAUMAT L, PAUFIQUE L, SCHIFF-WERTHEIMER et al – *Traitement chirurgical des affections oculaires*, G Doin & C^e Edit, 1957, 225-238
22. KOCH DD, SPAETH GL – *Atlas de chirurgie oftalmologique*, Edit Masson, Paris, 192-201
23. KORASZEWSKA MATUSZEWSKA B, SAMOCHOWIEC DONOCH E, PIECZARA E et al – *Pierwotne wsczepy wzacmie urodzone*, Klinika Oczna, 1994, 96:4-222
24. KOOS MARIE-JEANNE – *Ecografia în oftalmologie*, Editura Solness, 1998, Timișoara, 71-72
25. LAMBERT SR – *Management of monocular congenital cataracts*, Eye, 1999, 13:9-474
26. LAMBERT SR, BUCKLEY EG, PLAGER DA et al – *Unilateral intraocular lens implantation during the first six months of life*, Journal of AAPOS, 1999, 3:9-344
27. LEE AF, LEE SM, CHOW JC et al – *Glaucoma following congenital cataract surgery*, Zhonghua yi xue za zhi, 1998, 61:65-70
28. LIGHTMAN JM, MARSHALL D – *Clinical evaluation of back optic radius and power determination by age in pediatric aphakia due to congenital cataract fitted with a silicone closter contact bus*, Optometry and Vision Science, 1996, 73:7-22
29. LUNDAVALL A, ZETTERSTROM C – *Complications after early surgery for congenital cataracts*, Acta Ophthalmologica Scandinavica, 1999, 77:80-677
30. MUNOZ M, PARRISH RK, MURRAY TG – *Open-angle glaucoma after perspicate lensectomy and vitrectomy for congenital cataracts*, American Journal of Ophthalmology, 1995, 119:4-103
31. NICULESCU-RADU MARIA – *Prevenirea chirurgicală a opacifierii capsulei posterioare*, Oftalmologia nr 1, Poligrafia CODEX, București, 2002, 91-96
32. NUCCI PAOLO – *Di nuovo sulle IOL in eta pediatrica ci siamo persi qualcosa?*, L'Oculista Italiano, 129/130, Editore Sifi Sp a, 2001, 34-37
33. O'KEEFE M, MULUHILL A, JEOH PL – *Visual outcome and complications of bilateral intraocular lens implantation in children*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2000, 26:64-1758
34. OLTEANU M et al – *Tratat de oftalmologie*, vol I, Editura Medicală, București, 1989, 192-378
35. OLTEANU M, CĂRSTOCEA B – *Oftalmologie-urgențe*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1986, 115-123
36. OLTEANU M, STANCIU DANIELA, BĂNACU I et al – *Actualități în oftalmologie*, Editura Ministerul Industriei Chimice, 1982, 87, 97-99
37. SCHIRADER W, RATH M, WITSCHEL H – *Spatkomplikationen und funktionelle ergebnisse mindestens 5 jahre nach pars-plana-lensektomie wegen kongenitaler katarakt*, Der ophthalmologe, 1999, 91:7-490
38. SINSKEY RM, AMIN PA, LINGUA R – *Cataract extraction and intraocular lens implantation in an infant with a monocular congenital cataract*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, 1999, 20:51-647
39. SIRETEANU LIANA – *Cristalinul*, Edit Medicală, București: Tratat de oftalmologie, 2002, 483-492
40. STĂNILĂ ADRIANA – *Cristalinul*, SC Polsib SA Sibiu, 2002, 97, 139-157
41. THOMPSON DA, MOLLER H, RUSSEL-EDGITT et al – *Visual acuity in unilateral cataract*, British Journal of Ophthalmology, 1996, 90:8-794
42. TREUMER H – *Neue operative technik der cataracta congenita zur verhütung regenerativer nachstars*, Der Ophthalmologe, 1995, 92:7-311
43. VASAVADA A, DESAI J – *Primary posterior capsulorhexis with and without anterior vitrectomy in congenital cataracts*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, 1997, suppl 1:51-645
44. VASAVADA A, CHAUHAN H – *Intraocular lens implantation in infants with congenital cataracts*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, 1999, 20:8-592
45. VASINCA D, MIHALACHI C – *Corecția cu lentile de contact în afachia copiilor*, Oftalmologia, 1995, 39:69-75
46. VERMA A, SINGH D – *Active vision therapy for pseudophakic ambliopia*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, 1997, 23:94-1089
47. WERNER L, APPLE D, KASKALOGLU et al – *Late postoperator lens opacification analyzed*, Review of Ophthalmology VIII, 2001, 11:97
48. WILSON ME JR, ENGLERT JA, GREENWALD MJ – *In the bag secondary intraocular lens implantation in children*, Journal of AAPOS, 1999, 3:5-350
49. YU YS, LEE JH, CHANG BL – *Surgical management of congenital cataract associated with severe microphthalmos*, Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2000, 26:24-1219

Radicalii liberi ai oxigenului și NO în modularea contractilității miocardice

M. Sabău

Celulele endoteliale miocardice și coronare constituie sursa a numeroase substanțe care pe cale paracrină pot avea efecte asupra contractilității miocardice, mai ales în condiții de ischemie și reperfuzie. Dintre aceste substanțe un rol important îl au radicalii liberi ai oxigenului și NO.

Radicalii liberi alterează permeabilitatea membranei și modifică funcțiile proteinelor celulare cu consecințe asupra mișcărilor ionilor de calciu care duc la supraincercarea celulelor miocardice cu calciu. În plus aceștia inactivează NO.

Ațiunea NO asupra contractilității miocardice depinde de cantitatea produsă. Concentrațiile scăzute fiziologice cresc contractilitatea, în timp ce concentrațiile mari au efecte negative prin inhibarea canalelor de calciu dependente de voltaj.

NO poate inhiba funcția contractilă cardiacă și prin reacția cu superoxidul și formarea peroxinitritului, așa cum se întâmplă în cazurile de ischemie și reperfuzie.

În urma unor perioade de ischemie de scurtă durată, eliberarea de NO este redusă, dar ea crește după perioade mai lungi de ischemie-reperfuzie prin creșterea activității iNOS.

Producerea excesivă de NO contribuie la reducerea răspunsului β -adrenergic în cazurile de insuficiență cardiacă, efect ce se datorează activării iNOS.

Cuvinte cheie stress oxidativ, radicali liberi, NO, contractilitate miocardică

Cardiac and coronary endothelial cells release a number of substances that modulate myocardial contraction, especially during ischaemia and reperfusion. Among these substances an important role have oxygen free radicals and NO.

Free radicals alter membrane permeability and configuration and modify the cellular proteins inducing intracellular calcium overload. In addition they inactivate NO.

The action of NO on myocardial contractility is dose-dependent. Physiologically low concentrations of NO increase contractility, while high concentrations induce negative inotropic effects via inhibition of voltage-dependent calcium channels.

NO can depress cardiac function also via reaction with superoxide to form peroxynitrite as seen in cases with myocardial ischaemia and reperfusion.

NO release after brief ischaemia followed by reperfusion is reduced but increases after longer ischaemia-reperfusion as a result of up-regulation of iNOS activity. Excessive NO production contributes to β -adrenergic hyporesponsiveness in heart failure, effect due to activation of iNOS.

Key words oxidative stress, free radicals, NO, myocardial contractility

Funcția autocrină și paracrină a inimii este azi unanim recunoscută. Numărul substanțelor implicate devine tot mai mare, iar mecanismele lor de acțiune suscită tot mai mult interes.

Acestea prezintă importanță teoretică și practică deosebită pentru a putea ajunge la ceea ce dorim cu toții fiziologi sau clinicieni, posibilitatea modulării metabolice¹⁹ a activității cardiace ca remediu eficient pentru a corecta disfuncția miocardului în situațiile de tulburări acute de ischemie-reperfuzie, în hipertrofia cardiacă sau insuficiența cardiacă cronică.

În contextul tematicii conferinței noastre mă voi limita la modul în care radicalii liberi ai oxigenului și NO pot interveni pentru a modula contractilitatea miocardului.

Speciile reactive ale oxigenului, radicalii liberi ai acestuia sau oxiradicalii –anionul superoxid, peroxidul de hidrogen, radicalul hidroxil, alături de radicalul perhidroxi și oxigenul singlet se produc în mod fiziologic în organism fiind controlați de scavengerii celulari, dar apar în cantități crescute în cursul ischemiei și mai ales al reperfuziei, provenind din numeroase surse: mitocondrii, neutrofilele activate sau endoteliu ca urmare a activității xantin oxidazei, a auto oxidării catecolaminelor sau a metabolizării acidului arahidonic.^{1,29}

Leziunile produse de ischemie-reperfuzie includ o serie de fenomene care au loc împreună sau separat:³

- aritmii
- leziuni microvasculare
- disfuncție mecanică reversibilă (stunning)
- moarte celulară

Au loc de asemenea modificări ale expresiei genelor și afectarea inervației adrenergice.^{11,34}

Stress-ul oxidativ și supraîncărcarea cu calciu sunt printre mecanismele care stau la baza acestor modificări și este destul de greu de spus dacă ele operează simultan sau unul îl precede pe celălalt.

Radicali liberi produc modificări oxidative ample asupra altor molecule cu importante consecințe asupra funcției miocardice. Stress-ul oxidativ duce la peroxidarea membranelor organelor celulare cardiace, oxidarea grupărilor sulfhidril ale proteinelor structurale și enzimelor, apariția de leziuni mitocondriale.⁴

Datorită modificării permeabilității și configurației membranelor cât și a proteinelor celulare au loc:

- deprimarea pompei sarcolemale de calciu și a activității Na-K-ATPazei cu reducerea efluxului și creșterea influxului de calciu

- deprimarea pompei de calciu a reticulului sarcoplasmic cu inhibarea preluării calciului din citoplasmă.

Se produce astfel o supraîncărcare cu calciu a celulelor urmată de moartea acestora cu repercursiuni negative asupra stării contractile a miocardului.^{29,30} Modificarea stării redox a celulelor spre zona oxidativă duce la modificarea semnalului stimulator și ca urmare apariția apoptozei.⁷⁴

Numeroase studii experimentale efectuate la șobolan^{10,30,33}, cobai¹, iepure^{62,72} sau câine²¹ au confirmat existența fenomenelor amintite.

În condiții clinice asociate cu situațiile de ischemie-reperfuzie – sindroame coronare acute, tromboliză, angioplastie coronară sau bypass chirurgical producerea de radicali liberi este crescută.⁷⁴ Aceasta presupune în mod logic că substanțele antioxidante să poată ajuta la refacerea funcției contractile după ischemie sau chiar la prevenirea leziunilor. Experiențe pe șoareci transgenici la care s-a realizat creșterea expresiei superoxid dismutazei și catalazei au confirmat aceste posibilități.^{72,9}

Antioxidantele sunt definite ca substanțe care inhibă sau întârzie leziunile oxidative prin mai multe mecanisme:^{14,23,31}

- neutralizarea radicalilor sau a precursorilor acestora

- inhibarea formării radicalilor

- atenuarea catalizei formării lor prin legarea cu ioni metalici

- amplificarea producerii antioxidantilor endogeni

- reducerea apoptozei prin stimularea genei Bcl-2.

Există antioxidante:

- endogene, prezente și la nivelul inimii, superoxid dismutaza, catalaza, glutatión peroxidaza, vitamina E, provitamina A, vitamina C, conezima Q10

- exogene-compuși tiolici, beta blocanți, inhibitorii enzimei de conversie, agenți chelatori ai fierului, antagoniști ai canalelor de calciu.⁷

Stress-ul oxidativ la nivelul inimii se produce atunci când eficacitatea rețelei antioxidante se reduce și când producția de radicali liberi crește.³⁴

Există numeroase studii care arată rolul benefic al agenților antioxidanți în cazurile de leziuni produse de

ischemie-reperfuzie, dar și studii care nu le-au putut confirma. Discrepanța rezultatelor a fost pusă pe seama felului animalelor de experiență, a modelelor experimentale, a perioadelor de ischemie și reperfuzie sau a antioxidantilor folosiți.²⁵

Sumarizând rezultatele obținute până în prezent,^{7,11} se poate spune că:

- superoxid dismutaza și catalaza au dat rezultate controversate

- glutathion peroxidaza a dat rezultate favorabile

- vitamina E are efecte benefice în condiții experimentale dar încă contradictorii la om, efectele fiind mai bune la cei care au suferit infarcte masive și mai slabe la cei cu angină pectorală.

- unii agenți beta blocanți (cum ar fi carvedilolul) au efecte protectoare în cazurile de ischemie-reperfuzie nu numai prin efectele inotrope și cronotrope, ci și prin proprietățile lor antioxidante. S-a dovedit că în vitro carvedilolul prin grupul carbazol neutralizează radicalii hidroxil și anionii superoxid și reduce leziunile produse prin peroxidarea lipidelor.³²⁶

Allopurinolul un inhibitor al xantin oxidazei are efecte protectoare în cazul leziunilor provocate de ischemie-reperfuzie.⁷ Tratatamentul preoperator cu allopurinol în intervențiile de bypass îmbunătățește funcția cardiacă, dar administrarea sa după infarctul miocardic duce la creșterea mortalității.

Activitatea antioxidantilor endogeni este implicată în preconditionarea imediată și tardivă, alături de celelalte mecanisme- protein kinaza C, receptorii adenosinici, canalele de potasiu dependente de ATP, proteinele de șoc caloric. Protein kinaza C și receptorii adenosinici potențează activitatea antioxidantă la nivelul celulelor.⁷²⁵

Radicali liberi ai oxigenului eliberați brusc în cursul perioadelor inițiale scurte, repetitive de anoxie cresc activitatea antioxidantă miocardică după 24 de ore contribuind la efectul cardioprotector al preconditionării. Ei ar putea interveni însă și în faza inițială a acesteia.^{32,35}

În ceea ce privește rolul stress-ului oxidativ în stunning-ul miocardic s-a constatat o corelare inversă între gradul stress-ului și refacerea hemodinamică după intervențiile de bypass coronar. Cu cât stress-ul oxidativ a fost mai intens cu atât mai redusă a fost refacerea apreciată la 24 ore de la intervenție.

Se discută încă pe seama rolului stress-ului oxidativ în insuficiența cardiacă, mai ales că datele pe care le avem la dispoziție sunt puține dată fiind dificultatea reproducerii experimentale a insuficienței cardiace. Desigur afecțiunile ischemice ale inimii constituie o cauză majoră a insuficienței cardiace și în acest context stress-ul oxidativ indus de ischemia acută este implicat în evoluția spre insuficiență prin favorizarea apariției fibrozei, a hipertrofiei miocardice și a insuficienței ventriculare stângi.

Rolul specific al stress-ului oxidativ în dezvoltarea insuficienței nu este încă identificat, iar terapia antioxidantă nu este o uzanță în insuficiența cardiacă.

Se discută tot mai mult despre implicația în aceste procese a factorului de necroză al tumorilor care a fost găsit crescut la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Multe din caracteristicile clinice ale insuficienței cardiace- disfuncția ventriculară, cardiomiopatia, edemul pulmonar, disfuncția musculară periferică, cașexia pot fi explicate prin efectele biologice ale acestui factor.⁴

Intr-adevăr TNF este o citokină care poate induce stress oxidativ prin afectarea funcțiilor mitocondriale însoțită de reducerea producției de ATP și generarea de radicali liberi. Aceștia vor cauza disfuncție endotelială, inhibarea contractilității, apariția apoptozei atât în endoteliu cât și la miocitele cardiace.

Creșterea nivelului TNF în insuficiența cardiacă se însoțește de intensificarea activității iNOS și producerea unor cantități sporite de NO care nu numai că inhibă contractilitatea dar are și efecte citotoxice datorită capacității de a declanșa stress oxidativ și apoptoză.⁸

Oxidul nitric, messenger chimic ubicuitar auto și paracrin poate fi și el considerat ca un radical liber deoarece are un singur electron nepereche și reacționează cu oxigenul molecular pentru a forma anionul superoxid și peroxidul de hidrogen.⁹

El este generat din L-arginină de către o familie de NO-sintaze. Acestea cuprind 3 izoforme: nNOS sau neuronală, eNOS din endoteliu și iNOS sau inducibilă. Primele necesită prezența calciului și a calmodulinei în calitate de cofactori și generează cantități mici de NO. A 3-a formă iNOS nu este eliberată în condiții normale¹³ ea fiind produsă de macrofage, celulele endoteliale, celulele musculare netede și miocitele cardiace ca răspuns la citokine (IL 1 β , TNF α , interferon γ , IL 6) sau endotoxinele bacteriene și nu necesită prezența calciului putând produce mari cantități de NO pentru perioade lungi de timp.¹²

Rolul fiziologic al NO la nivelul inimii ca și interrelația sa cu radicalii liberi suscită încă multe discuții.¹⁵ NO menține tonusul vasodilatator al coronarelor, inhibă atât agregarea plachetară cât și aderarea neutrofilelor la endoteliul vascular și modulează funcția cardiacă exercitând efecte inotrope concomitent cu acțiuni cronotrope.^{4,10,24,25} O anumită valoare bazală a NO este necesară pentru a menține funcția cardiacă in vivo.²⁰

Diferiți inhibitori ai NOS pot reduce contractilitatea atât in vivo cât și in vitro, ceea ce vine în sprijinul afirmației că producția endogenă bazală a NO ajută contractilitatea miocardică. Efectele NO exogen sunt identice cu cele ale NO endogen, dar efectele in vivo pot fi mascate de acțiunile vasculare ale donatorilor de NO (produși nitrici) care duc la modificări hemodinamice.¹⁷

Acțiunea sa se realizează prin creșterea cGMP la nivel celular. O creștere moderată inhibă fosfodiesteraza III cu reducerea desfacerii cAMP, în timp ce nivele crescute ale cGMP activează o protein kinază dependentă de cGMP. NO poate avea deci efecte negative atunci când este în exces sau când se

sintetizează în prezența altor oxidanți.²⁶ Ca urmare cantitățile mici fiziologice ale NO cresc contractilitatea miocardului influențând și relaxarea care începe mai devreme și crește distensibilitatea diastolică.^{17,24} Cantitățile mari au efecte opuse prin inhibarea canalelor de calciu dependente de voltaj. La aceste efecte negative se mai adaugă cele induse prin formarea unui produs toxic peroxinitritul în urma reacției cu superoxidul.²³

Peroxinitritul inhibă metabolismul energetic și este implicat în deprimarea funcției mecanice a inimii în cursul unor stări fiziopatologice. Formarea sa este considerată o sabie cu 2 tășuri, pe de o parte NO neutralizează radicalul superoxid, pe de alta reacția consumă NO care nu-și mai poate realiza efectul protector și produce peroxinitrit. Efectele acestuia depind de concentrația sa tisulară și de caracteristicile biologice ale mediului în care acționează, mai ales de prezența și disponibilitatea agenților detoxifianți.^{22,25}

Efectele negative ale citokinelor asupra activității inimii sunt dependente de producerea NO în cantități mari ca urmare a activării iNOS.^{16,29}

TNF α prin intermediul NO produs în cantități crescute inhibă influxul de calciu prin canalele membranare ca urmare a intervenției cGMP și desensibilizează miofilamentele la calciu scăzând forța de contracție. Efectele inotrop negative se datoresc și formării peroxinitritului sau a PAF. Eliberarea PAF declanșată de TNF α este responsabilă de producerea NO, atât PAF cât și NO contribuind la apariția alterărilor mecanice induse de TNF α .^{12,9}

IL1 β ca și TNF α crește producerea de NO prin intermediul iNOS dar intervine și în deprimarea genelor reglatoare ale calciului cu efecte de lungă durată.

IL6 are acțiuni de deprimare a mișcărilor calciului și deci a contractilității tot prin creșterea formării NO și reducerea curenților de calciu.

Nivele crescute de citokine au fost menționate în cazurile de angină instabilă, infarctul miocardic, după intervențiile de bypass coronar și în insuficiența cardiacă. Stimularea iNOS de către citokine duce la scăderea contractilității miocardice, diminuarea răspunsului la stimularea β -adrenergică și la o rată mai mare a morții celulare. Aceleași efecte sunt observate și în cazul administrării unor cantități mari de NO exogen.^{31,8}

Există dovezi că eliberarea NO după ischemia de scurtă durată urmată de reperfuzie este moderată, în timp ce ischemia de lungă durată urmată de reperfuzie duce la formarea de cantități crescute de NO ca urmare a fenomenelor de amplificare a activității iNOS.⁶

Eliberarea în exces a NO în cursul reperfuziei se datorește mai multor mecanisme³³:

- modificarea stress-ului de forfecare
- creșterea calciului intracelular ca rezultat al ischemiei
- favorizarea producerii NO din L-arginină prin reintroducerea oxigenării

Refacerea funcției mecanice a inimilor supuse ischemiei și reperfuziei poate fi îmbunătățită prin modularea sintezei NO, atât lipsa cât și excesul de NO fiind implicate în producerea de leziuni cardiace.^{10,27}

Inhibarea sintezei de NO poate oferi protecție prelungită, în timp ce stimularea sa cu L-arginină asigură doar o protecție de scurtă durată, eficacitatea farmacologică a acestor strategii divergente putându-se datora formării de peroxinitrit din NO și anionul superoxid în cursul reperfuziei.

Sunt observații că NO poate avea efecte protectoare în stunning-ul miocardic. Astfel, NO endogen reduce funcția contractilă și îmbunătățește funcția metabolică a inimii ischemice, efectul de economisire a energiei și vasodilatația coronară induse de NO fiind benefice pentru miocardul ischemic.²¹ Aceste rezultate neconcordante sunt explicate prin aceea că NO influențează contractilitatea în sens pozitiv sau negativ nu doar direct în funcție de concentrație, ci și prin alte efecte:

- inhibarea leziunilor induse de neutrofile
- menținerea funcției endoteliale
- reacția cu superoxidul și formarea de peroxinitrit.

Exprimarea iNOS poate avea un rol important în insuficiența cardiacă sau în rejecția inimilor după transplant.²⁴ În caz de transplant, reducerea răspunsului la dobutamină se corelează cu exprimarea iNOS în miocard.

Insuficiența cardiacă, indiferent dacă este cauzată de cardiomiopatia dilatativă, afecțiuni coronare sau valvulopatii, este asociată cu inducerea expresiei genei iNOS în miocardul ventricular.¹³

NO s-a dovedit a fi un modulator important al reglării vegetative a activității inimii. Astfel, activarea eNOS în miocard are loc atât ca răspuns la stimularea receptorilor β-adrenergici cât și a celor muscarinici colinergici.²

NO produs pe cale endogenă la nivelul terminațiilor nervoase (nNOS) are rol în controlul eliberării catecolaminelor în cursul stimulării simpatice.

Producerea excesivă de NO ca urmare a stimulării iNOS contribuie la reducerea răspunsului adrenergic în insuficiența cardiacă ca și în alte situații patologice (rejecția transplantului, cardiomiopatie dilatativă, miocardul ischemic).²⁴

Modularea activității vegetative de către NO se realizează și la nivelul SNC fiind vorba cel mai probabil de o reducere a excitabilității reglării autonome și mai puțin de o reducere a activității tonice bazale.

Putem spune că în ciuda progreselor de până acum, problemele legate de rolul stress-ului oxidativ și al NO în modularea activității inimii nu sunt încă foarte clar definite mai ales în condiții clinice. Modul în care conducem terapia antioxidantă, găsirea de noi donori de NO sau de inhibitori ai NOS sunt tot atâtea provocări care ne stau în față.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLOTTI G, PENNA C, DE MARTINO A et al - Role of NO and PAF in cardiac alterations induced by TNFα in guinea-pig papillary muscle, *Cardiovasc Res*, 1999, 41:611-619
2. BALLIGAND J - Regulation of cardiac β-adrenergic response by NO, *Cardiovasc Res*, 1999, 43:607-620
3. BRADY G, D'ORLEANS-JUSTE P - Cytokine induced free radicals and their roles in myocardial dysfunctions, *Cardiovasc Res*, 1999, 42:576-577
4. BOULOUIMIE A, SCHINI-KERTH V, BUSSE R - Vascular endothelial growth factor up-regulates NOS expression in endothelial cells, *Cardiovasc Res*, 1999, 41:773-780
5. CARGNONI A, CECONI C, BERNARDINI P et al - Reduction of oxidative stress by carvedilol: role in maintenance of ischaemic myocardium viability, *Cardiovasc Res*, 2000, 47:556-566
6. DEPRE C, FIERAIN L, HUE L - Activation of NOS by ischaemia in the perfused heart, *Cardiovasc Res*, 1997, 33:822-87
7. DHALLA N, ELMOSEHLI A, HATA T et al - Status of myocardial antioxidants in ischaemia-reperfusion injury, *Cardiovasc Res*, 2000, 47:446-456
8. FERRARI R, AGNOLETTI L, COMINI L et al - Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure, *Eur Heart J*, 1998, 19 suppl B:2-11
9. FLAHERTY J, PITT B, GRUBER J et al - Recombinant human SOD fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for myocardial infarction, *Circulation*, 1994, 89:1982-1991
10. GEALEKMAN O, ABASSI Z, RUBINSTEIN I et al - Role of myocardial iNOS in contractile dysfunction and β-adrenergic hyporesponsiveness in rats with experimental volume overload heart failure, *Circulation*, 2002, 105:236-243
11. GRIENDLING K, ALEXANDER R - Oxidative stress and cardiovascular disease, *Circulation*, 1997, 96:3264-3265
12. HABIB F, SPRINGALL D, DAVIES G et al - TNF and iNOS in dilated cardiomyopathy, *Lancet*, 1996, 347:1151-1155
13. HAYWOOD G, TSAO P, VAN DER LEYDEN H et al - Expression of iNOS in human heart failure, *Circulation*, 1996, 93:1087-1094
14. HORACKOVA M, PONKA P, BYCZKO Z - The antioxidant effect of a novel iron chelator salicylaldehyde isonicotinil hidrazon in the prevention of H₂O₂ injury in adult cardiomyocytes, *Cardiovasc Res*, 2000, 47: 529-536
15. KELLY R, BALLIGAND J, SMITH T - NO and cardiac function, *Circulation Res*, 1996, 79:363-380
16. KELLY R, SMITH T - Cytokines and cardiac contractile function, *Circulation*, 1997, 95:778-781
17. KOJDA G, KOTTENBERG K - Regulation of basal myocardial function by NO, *Cardiovasc Res*, 1999, 41:514-523
18. KOJDA G, HARRISON D - Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure, *Cardiovasc Res*, 1999, 43:562-571
19. LOPASCHUK G, REBEYKA I, ALLARD M - Metabolic regulation, *Circulation*, 2002, 105:140-142
20. MOHAN P, BRUTSAERT D, PAULUS W et al - Myocardial contractile response to NO and cGMP, *Circulation*, 1996, 93:1233-1229
21. NODE K, KITAKAZE M, KOSAKA H et al - Increased release of NO during ischaemia reduces myocardial contractility and improves metabolic dysfunction, *Circulation*, 1996, 93:356-364
22. NOSSULI T, HAYWARD R, JENSEN D et al - Mechanism of cardioprotection by peroxynitrite in myocardial ischaemia and reperfusion injury, *Am J Physiol*, 1998, 275:H509-H519
23. PATEL R, LEVONEN A, CRAWFORD J et al - Mechanisms of the pro and antioxidant actions of NO in atherosclerosis, *Cardiovasc Res*, 2000, 47:465-474
24. PAULUS W, KASTNER S, PUJADAS P et al - Left ventricular contractile effects of iNOS in human allograft, *Circulation*, 1997, 96:3436-3442

25. RONSON R, NAKAYAMA M, VINTEN-JOHANSEN J - *The cardiovascular effects and implications of peroxynitrite*, Cardiovasc Res, 1999, 44:47-59
26. RUFULO R, FEUERSTEIN G - *Carvedilol: preclinical profile and mechanisms of action in preventing the progression of congestive heart failure*, Eur Heart J, 1998, 19, Suppl B:19-24
27. SCHULZ R, WAMBOLT R - *Inhibition of NO synthesis protects the isolated working rabbit heart from ischaemia-reperfusion injury*, Cardiovasc Res, 1995, 30:432-439
28. SCHULZ R, DODGE K, LOPASCHUK G et al - *Peroxyntirite impairs cardiac contractile function by decreasing cardiac efficiency*, Am J Physiol, 1997, 272:H1212-1219
29. STANGL V, BAUMANN G, STANGL K et al - *Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia-reperfusion*, Cardiovasc Res, 2002, 53:12-30
30. TEMSAH R, NETTICADAN T, CHAPMAN D et al - *Alteration in sarcoplasmic reticulum function and gene expression in ischaemic-reperfused heart*, Am J Physiol, 1999, 277:H1584-H1594
31. TOMASIAN D, KEANEY J, VITA J - *Antioxidant and the bioactivity of endothelium derived NO*, Cardiovasc Res, 2000, 47:426-435
32. XUAN Y, LIANG TANG X, QIU Y et al - *Biphasic response of cardiac NOS isoforms to ischaemic preconditioning in conscious rabbits*, Am J Physiol, 2000, 279:H2360-H2371
33. YASMIN W, STRYNADKA K, SCHULZ R - *Generation of peroxynitrite contributes to ischaemia-reperfusion injury in isolated rat hearts*, Cardiovasc Res, 1997, 33:422-432
34. ZANZIGER J - *Role of NO in the neural control of cardiovascular function*, Cardiovasc Res, 1999, 43:639-649
35. ZHOU X, ZHAI X, ASHRAP M - *Direct evidence that initial oxidative stress triggered by preconditioning contributes to second window of protection by endogenous antioxidant enzyme in myocytes*, Circulation, 1996, 93:1177-1184



Influența hormonilor tiroidieni asupra lipidelor plasmaticice

Cristina Corina Radu

Hormonii tiroidieni influențează toate căile metabolice majore. În ceea ce privește metabolismul lipidic, hormonii tiroidieni afectează sinteza, mobilizarea și degradarea lipidelor, degradarea fiind influențată mai mult decât sinteza. Hipotiroidismul sever este de obicei asociat cu creșterea concentrațiilor serice ale colesterolului total și lipoproteinelor aterogene. În hipotiroidismul subclinic, caracterizat prin creșterea TSH-ului, cu valori serice normale ale hormonilor tiroidieni, hiperlipidemia ușoară care este prezentă, poate contribui la creșterea riscului de aterogeneză. Pacienții cu hipertiroidism au în general modificări opuse ale metabolismului lipidic decât cei cu hipotiroidism. Hipertiroidismul este o cauză clasică de hipocolesterolemie. Terapia de substituție prudentă cu L-tiroxină este indicată atât în hipotiroidismul manifest cât și în cel subclinic, cu sau fără angină pectorală, pentru a contracara riscul cardiovascular rezultat al hiperdislipidemiei.

Cuvinte cheie: hormoni tiroidieni, hipotiroidism, hiperdislipidemie

Thyroid hormones influence all major metabolic pathways. With specific regard to lipid metabolism, thyroid hormones affect synthesis, mobilization and degradation of lipids, although degradation is influenced more than synthesis. Severe hypothyroidism is usually associated with an increased serum concentration of total cholesterol and atherogenic lipoproteins. In subclinical hypothyroidism which is characterized by raised serum TSH levels with normal serum thyroid hormones concentrations, mild hyperlipidemia is present and may contribute to an increased risk of atherogenesis. Patients with hyperthyroidism have changes in lipid metabolism generally opposite to those described above for hypothyroidism. The hyperthyroidism is classical cause of hypocholesterolemia. Prudent substitution therapy with L-thyroxine is indicated in patients with both overt and subclinical hypothyroidism, with or without angina, to counteract the cardiovascular risk resulting from hyperdyslipidemia.

Key words: thyroid hormones, hypothyroidism, hyperdyslipidemia

Relația dintre hipotiroidism, dislipidemie și boala coronariană (BC) a fost pentru prima dată sugerată în 1960. Aceasta se întâmpla pe vremea când diagnosticul de hipotiroidism se baza mai curând pe semne și simptome și uneori pe măsurarea colesterolului seric, decât pe determinări plasmaticice ale TSH-ului și hormonilor tiroidieni (HT). În unele cazuri, o creștere a concentrației colesterolului seric era privită ca o evidență pentru "premixedem" în absența simptomelor de hipotiroidism.

HIPOTIROIDISM MANIFEST (HM)

Hipotiroidismul primar, indiferent de etiologie, antrenează tulburări lipidice marcate. Mulți pacienți hipotirodieni au concentrații serice crescute de colesterol total (CT) și lipoproteine cu densitate joasă

(LDL), iar o parte și de trigliceride (TG), lipoproteine cu densitate intermediară (IDL), apoproteine A- I și B (apo A- I și apoB). Astfel, poate să apară *hiperlipidemie de tip IIa, IIb sau III*.

Într-un studiu pe 295 de pacienți hipotirodieni la care s-au urmărit lipidele serice, s-a găsit utilizând clasificarea Fredrickson: hiperlipidemie tip IIa (hipercolesterolemie)-56%, tip IIb (hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie)-34%, tip IV (hipertrigliceridemie)-1,5% și fără anormalități-8,5%.¹³ Lipoproteinele cu densitate mare (HDL) au avut valori crescute, normale sau scăzute, pe serii diferite. Subfracția HDL-2 poate fi crescută în hipotiroidism și se normalizează pe durata tratamentului cu tiroxină (T4).^{17,25}

Ronnefarth, examinând 136 de adolescenți cu media de vârstă de 13 ani care prezentau gușă cu eutiroidie, a găsit media valorilor lipidelor plasmaticice mai mare decât la subiecții normali, concluzionând că modificările lipidelor sunt un semn al tulburării eficacității HT (un grad mare al creșterii CT).¹³

O analiză a 19 studii publicate, fiecare evaluând efectele terapiei cu T4 pe concentrațiile serice ale CT la pacienți cu HM a relevat: pacienții cu valori inițiale ≤ 310 mg% (8 mmol/l) au avut o scădere medie de 46 mg% (1,2 mmol/l) în timpul terapiei, iar cei cu valori inițiale > 310 mg% (8 mmol/l) au avut o scădere medie mai mare – 131 mg% (3,4 mmol/l).¹³

Fiziopatologie

Mecanismul primar al hipercolesterolemiei din hipotiroidism este acumularea de LDL, determinată de reducerea numărului de receptori pentru LDL de pe suprafața celulelor, rezultând o scădere a catabolismului LDL. Extinderea reglării înalte ("up regulation") a receptorilor LDL prin terapia cu T4 variază considerabil la pacienți datorită polimorfismului genei care codifică receptorul pentru LDL. Pacienții homozigoți pentru un genotip specific (-/-) au avut o scădere de patru ori mai mare a CT în timpul terapiei cu T4 decât cei care erau homozigoți pentru genotipuri diferite (+/+).¹³

Alte mecanisme care pot să afecteze concentrația CT în hipotiroidism sunt scăderea secreției de colesterol în bilă (demonstrată la șoarecii hipotirodieni) și reducerea transferului de esteri de colesterol care poate minimaliza creșterea concentrației LDL (transferul net al colesterolului de pe HDL pe LDL și VLDL- lipoproteine cu densitate foarte joasă).

Un mecanism diferit este reducerea activităților lipoprotein-lipazei (LPL) și lipazei hepatice (LH), răspunzătoare pentru hipertrigliceridemie (rata sintezei de TG fiind normală) și respectiv creșterea IDL. Deși apo E din VLDL sunt crescute, raportul E₂/E₃ este normal, ceea ce o diferențiază net de o hiperlipoproteinemie familială de tip III.²⁹ Chilomicronii "remnants" acumulați în hipotiroidism se clarifică rapid în cursul terapiei cu T4.³⁷

În timp ce hipotiroidismul sever este asociat de obicei cu o creștere a concentrației serice a CT și lipoproteinelor (LP) aterogene, apariția infarctului miocardic acut la pacienții hipotirodieni nu este frecventă. Totuși, hipotirodienii par a avea o creștere a incidenței ischemiei miocardice reziduale după IMA. Chiar în hipotiroidismul subclinic (HSC) hiperlipidemia ușoară care este prezentă poate contribui la creșterea riscului de aterogeneză.^{20,32}

HIPOTIROIDISM SUBCLINIC (HSC)

HSC are drept caracteristică un nivel normal sau la limita inferioară a normalului a HT T3 și T4, în prezența unui nivel crescut al hormonului hipofizar TSH. Mulți pacienți cu HSC au concentrații lipidice serice normale. Rezultatele sunt destul de heterogene și chiar contradictorii pentru diferite grupuri de studiu. Au fost raportate mai frecvent creșteri ușoare ale LDL, CT și lp(a) și scăderi ale HDL.^{9,19,21} cu modificarea lor după tratamentul cu T4, dar și absența oricăror modificări ale subfracțiilor colesterolului înainte și după terapia cu T4.³⁵ În metaanalize, concentrațiile

serice ale HDL au crescut semnificativ (2 mg%, 0,1 mmol/l), ale CT au avut o reducere medie între 9 și 15 mg% (0,2 la 0,4 mmol/l) și ale LDL de 11 mg% (0,3 mmol/l) în urma terapiei cu T4.²² Efectul T4 poate fi mai pronunțat la cei cu hipercolesterolemie manifestă; într-un studiu, de exemplu LDL a scăzut cu 36 mg% (0,9 mmol/l, $p < 0,01$) la astfel de pacienți.

Unele studii au evidențiat o creștere a nivelului de lp (a) în HSC^{16,22}, iar altele au demonstrat o scădere a concentrației lp(a) cu 23% când pacienții cu HSC au fost tratați cu T4.⁸

Tratamentul hormonal substitutiv va restabili eutiroidia cu normalizarea parametrilor lipidici. Se administrează L-T4 50-75 μ g/zi, în funcție de normalizarea TSH-ului seric, doza substitutivă fiind mai mică decât în cazul HM.^{11,20}

Terapia de substituție prudentă cu L-T4 este indicată atât în HM, cât și în HSC, cu/fără angină pectorală pentru a contracara riscul cardiovascular rezultat al dislipidemiei.³⁰ În unele cazuri persistă o hipercolesterolemie foarte discretă, în ciuda unei funcții tiroidiene normale: aceasta se datorează unei *hiperlipidemii familiale* accentuată prin hipotiroidie, necesitând tratament de sine stătător.²⁴

HIPOTIROIDISM SECUNDAR

Hipotiroidismul secundar din insuficiența hipofizară, unde carența de HT este în general mai puțin profundă, provoacă tulburări lipidice foarte discrete și în general *hiperlipidemie combinată de tip IIb*, profil lipidic aterogen (și datorită scăderii HDL) care se îmbunătățește cu terapia hormonală de substituție.²⁷

PREVALENȚA HIPOTIROIDISMULUI LA PACIENȚII CU HIPERLIPIDEMIE

Într-un studiu pe 1210 pacienți cu concentrații ale CT > 200 mg% (5,2 mmol/l) prevalența HM a fost de 1,3%, iar a HSC de 11,2%.²⁴ Într-un alt studiu, efectuat pe 248 de pacienți, referitor la tulburările lipidice clinice, 2,8% au avut HM și 4,4% HSC.⁶ De aceea, tuturor pacienților cu hipercolesterolemie (și hipertrigliceridemie) ar trebui să li se facă screening pentru hipotiroidism (sau alte cauze de hiperlipidemie secundară) înainte de începerea unei terapii medicamentoase hipolipemiente specifice. Dacă hipotiroidismul este prezent, pacientul trebuie tratat timp de 3-4 luni cu T4. Dacă concentrația lipidelor nu se normalizează este indicată o terapie hipolipemiantă specifică. La pacienții din ultimul grup probabil s-a suprapus un hipotiroidism peste o hiperlipidemie primară. Efectul hipotiroidismului variază în funcție de tulburarea lipidică preexistentă: poate crește concentrația IDL la pacienții cu boală "broad beta", să exacerbeze hipercolesterolemia la pacienții cu hipercolesterolemie familială (care au un defect al receptorului LDL) și să exacerbeze hipertrigliceridemia la pacienții cu hipertrigliceridemie familială.

HIPOTIROIDISM – AUTOIMUNITATE – BOALĂ CORONARIANĂ

Aici este o controversă considerabilă, dacă prevalența bolii coronariene (BC) este crescută printre pacienții cu hipotiroidism și dacă este determinată de asocierea creșterii concentrațiilor lipidelor serice. Hipertensiunea diastolică prezintă adesea în hipotiroidism poate fi un factor contribuitor. Într-un studiu efectuat, anticorpii antitiroidieni (AAT) au fost un factor de risc pentru BC, independent de concentrația CT sau de presiunea sanguină sistemică.⁶ Într-un alt raport, bărbații normocolesterolemici, eutiroidieni și femeile în postmenopauză cu anticorpi antitiroglobulinici sau antitiroid-peroxidază au avut concentrații crescute de lp(a) care poate fi un factor de risc pentru BC.^{31,36,38}

Studiul Whickham (UK între 1972 și 1974) efectuat pe aproximativ 2800 subiecți nu a găsit o asociere cu BC; nici testele pozitive pentru AAT, nici HSC nu au fost găsite ca predictor pentru moartea prin boală cardiacă ischemică.

AMIODARONA

Ca toate medicamentele iodate, amiodarona poate induce hiper-/hipotiroidie. Timpul de înjumătățire este foarte lung – 3 luni, astfel că trebuie să treacă un an (uneori mai mult) pentru obținerea unei desaturări iodate complete. Pe de altă parte, în hipotiroidia indusă de iod, în general se relevă o anomalie tiroidiană subiacentă – tiroidita Hashimoto, astfel că dozarea AAT (antitireoglobulinici și antimicrosomali) este necesară.³⁷ Studiile prospective efectuate au evaluat prevalența hipotiroidismului indus de amiodaronă ca fiind între 3 și 22%, acesta apărând precoce, în medie după 10 luni de la introducerea tratamentului. Este indicată determinarea nivelului de TSH înainte de introducerea amiodaronei și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. O creștere ușoară a TSH-ului la scurt timp de la introducerea amiodaronei poate fi explicată prin reducerea feed-back-ului exercitat de HT asupra adenohipofizei (amiodarona reduce la nivel adenohipofizar, transferul intracelular al T_4 și legarea de receptorii nucleari). Amiodarona reduce de asemenea, clearance-ul metabolic al T_4 și rT_3 și activitatea deiodinazei periferice de tip 1.³⁹ Se realizează astfel o hipertiroxinemie fără semne de tireotoxicoză. În contrast, *hipercolesterolemia* și caracteristicile electrofiziologice ai parametrilor cardiaci sunt sugestive pentru statusul hipotiroidian. Din acest punct de vedere, amiodarona constituie un model farmacologic de rezistență la HT.

HIPERTIROIDISM

Hipertiroidismul este o cauză clasică de *hipocolesterolemie*, cu toate că sinteza colesterolului este crescută, concomitent fiind stimulată și eliminarea sa prin fecale și conversia în acizi biliari, dar și prin creșterea numărului de receptori LDL, cu activarea consecutivă a turnover-ului LDL. Sinteza hepatică de

TG este activată de HT, consecutiv creșterea disponibilului de AG și glicerol. Lipoliza este crescută și mai mult, atât prin intermediul sistemului adenilatciclază-cAMP, cât și prin sensibilizarea la alți agenți lipolitici (catecolamine, hormon de creștere, glucocorticoizi și glucagon), rezultând o creștere a concentrației AG, dar concomitent este stimulată și îndepărtarea lor din circulație, ca urmare a activării LPL.

Studiile efectuate au demonstrat că în hipertiroidismul netratat se produce o creștere a oxidării lipidelor în faza de post (a jeun) și imediat postprandial, concentrațiile LDL, HDL și apo B tind să fie scăzute, raportul LDL/HDL a fost găsit în limite normale, iar HDL₂/HDL₁ a fost mai mic decât după obținerea eutiroidismului.²⁶ Se pare că în conversia HDL₂ în HDL₁ (fracțiunile principale ale HDL, numai prima dintre acestea fiind antiaterogenă) intervine trigliceridlipaza hepatică, enzimă stimulată de HT.

EFECTELE HORMONILOR TIROIDIENI ASUPRA CONCENTRAȚIEI PLASMATICE A LIPOPROTEINEI (a)

Structural lp(a) este o variantă de LDL. Electroforetic migrează în poziție pre- β (sinking pre- β), mai rapid decât LDL. Componenta proteică este modificată genetic, fiind un complex Apo B100-Apo(a). Nivelul plasmatic fiziologic al lp(a) nu depășește 20-30 mg%, fiind determinat genetic (transmitere autosomal dominantă) și foarte stabil la un individ dat. În studii multivariabile, s-a regăsit o legătură între nivelul lp(a) și ateroscleroza (ATS) coronariană, independent de alți factori de risc cardiovascular (creșterea LDL, TG, HTA, fumat, vârstă).^{7,24}

Rolul HT în ceea ce privește concentrația plasmatică a lp(a) nu a fost pe deplin clarificat, rezultatele studiilor efectuate fiind contradictorii. Într-un studiu s-a observat că hipertiroidienii (tireotoxicoza severă, în special cu nivele crescute de AAT) au nivele crescute de lp(a) în comparație cu subiecții eutiroidieni. Hipotiroidienii au prezentat și ei valori serice crescute ale lp(a), la fel ca în studiile anterioare.⁴²³ Multiple studii regresive au relevat faptul că 65,5% din variabilitatea nivelelor de lp(a) au fost prin schimbări ale fenotipului lp(a) (60,5%), TSH-ului (3,5%) și vârstei (0,8%), iar analiza unui subgrup de pacienți cu izoforme mari de lp(a) a arătat că 28% din variabilitatea concentrațiilor de lp(a) poate fi explicată prin modificări în funcția tiroidiană (19,1%), vârstă (6,5%) și TG (3,5%). Corelații mai mari au fost găsite între TSH și CT, LDL sau apo B.^{15,25}

Sucic și colab., studiind profilul lipidic și nivelele lp(a) în disfuncțiile tiroidiene înainte și după tratament au găsit la pacienții hipertiroidieni o creștere semnificativă a nivelelor CT, LDL și apo B după tratament, în timp ce HDL (HDL₂), TG și lp(a) au înregistrat doar o creștere moderată, care nu a ajuns la o semnificație statistică. La grupurile de hipotiroidieni, CT, apo B și TG au scăzut semnificativ după tratament,

în timp ce modificările HDL (HDL_1 și HDL_2), VLDL, apo A-1 și $lp(a)$ nu au fost semnificative.³⁴

În concluzie, HT sunt *modulatori* semnificativi ai metabolismului $lp(a)$, existând mecanisme multiple responsabile de modificarea nivelurilor de $lp(a)$ și de scădere a nivelurilor de CT și LDL.

EFECTELE HORMONILOR TIROIDIENI ASUPRA NIVELELOR DE IDL ȘI ACTIVITĂȚII CETP LA COPII

Investigând existența corelației dintre deficitul de HT, lipoproteinele serice și posibilul efect al diferitelor fenotipuri de apo E asupra nivelurilor de lipoproteine, la 75 de copii cu hipotiroidism congenital, Ciomartan și colab. au găsit o corelație negativă, semnificativă statistic între T_4 și LDL și CT și între T_4 și CT. Nu a fost găsită nici o corelație între TSH, fT_4 și parametrii profilului lipidic. Deși copiii purtători a cel puțin uneia dintre alelele E_4 aveau nivelele de LDL mai mari (la fel și cele de CT și TG) față de cei purtători a cel puțin uneia din alelele E_2 , aceste diferențe nu au fost semnificative statistic. De asemenea, nu s-a găsit nici o diferență semnificativă între nivelele HT la purtătorii de alele E_4 în comparație cu alți pacienți. Lipsa corelației semnificative între HT (excepție T_3), fenotipurile apo E și nivelele lipoproteinelor plasmatice, sugerează faptul că în mica copilărie alți factori pot să joace un rol mai important în determinarea nivelurilor lipoproteinelor serice. Aceeași autori au evidențiat într-un alt studiu faptul că T_4 promovează conversia IDL în LDL, posibil prin efectele stimulării asupra activității lipazei hepatice.^{1,10}

Activitatea cholesteryl-ester-transfer-protein (CETP) este mai mare la copii comparativ cu adulții normali și nu este afectată de HT.²

EFECTELE HORMONILOR TIROIDIENI ASUPRA LIPIDELOR PLASMATICE LA VÂRSTNICI

Hipotiroidismul la bătrâni, deși frecvent întâlnit, poate crea confuzii diagnostice deoarece mulți eutiroidieni pot avea simptome sugestive pentru hipotiroidism. Patologia cardiovasculară (insuficiență cardiacă congestivă, angor) și cea neurologică (confuzie, depresie, parestezii, surditate, psihoze, comă) apare mai frecvent la hipotiroidienii în vârstă decât la cei tineri, datorită și întârzierii diagnostice, mai ales la persoanele vârstnice care trăiesc singure. Diagnosticul paraclinic se realizează prin evaluarea TSH concomitent cu fracția liberă a T_4 .³⁰ La femeile albe în vârstă, TSH-ul crescut este asociat cu modificări ale lipidelor serice, în special ale HDL, LDL și raportului LDL/HDL. Femeile cu multiple anomalii ale lipidelor serice au de două ori mai mare probabilitatea de a avea TSH-ul crescut.³ La vârstnici, care frecvent prezintă guși multinodulare și/sau tiroidite limfocitare ce predispun la hiper- sau hipotiroidie moderată, tratamentul cu amiodaronă poate înrăutăți starea pacienților.

HSC are o prevalență impresionantă la bătrâni, de până la 14%. S-ar putea astfel considera că o ușoară scădere a funcției tiroidiene odată cu înaintarea în vârstă este o posibilă adaptare la nevoile energetice mai scăzute ale organismului, punându-se întrebarea necesității reale a terapiei de substituție în multe din aceste cazuri. Există date contradictorii cu privire la terapia HSC. În plus, administrarea de HT la persoane în vârstă trebuie privită cu precauție, ținând cont de patologia cardiacă ce coexistă frecvent. Terapia de substituție este indicată în HSC atunci când profilul lipidic al bătrânului este modificat semnificativ, fiind posibil influențat de deficitul hormonal tiroidian.⁴⁰

Se constată și cazuri cu suferințe vasculare clinic manifeste care nu prezintă hiperlipidemie evidentă, existând mai multe explicații posibile ale acestor situații. Așa de exemplu, la bărbații vârstnici (trecuți de 65 ani) nivelul lipidelor serice tinde adeseori să scadă, existând astfel posibilitatea ca leziunile aterosclerotice instalate într-o perioadă anterioară să progreseze mocnit și să se manifeste clinic la o vârstă înaintată, când alterările spectrului lipidic s-au atenuat.¹²

DEXTROTIROXINA (D- T_4)

HT sintetic dextrogir cu efect substitutiv slab, dar activ și eficace *hipocolesterolemiant*. Fiind bine tolerat de cardiaci, se folosește în insuficiența tiroidiană cu afectare cardiacă (în special cardiopatie ischemică). Ameliorarea clinică și ECG permite ulterior administrarea L- T_4 . Doza utilizată: între 2-4 mg/zi. Utilizată în tratamentul hiperlipidemiei, ca drog de linia a doua, D- T_4 reduce atât nivelul CT, cât și al TG cu 10-15%.¹⁴

La hipotiroidieni, 4 mg de D- T_4 și 150 μ g de L- T_4 produc scăderi similare ale TSH-ului, CT și TG serice și creșteri similare ale metabolismului bazal. Rezultă că prin utilizarea D- T_4 nu s-a reușit disocierea efectului hipocolesterolemiant de cel calorigen. Lipsa disocierii celor două efecte poate explica creșterea mortalității care s-a înregistrat la coronarienii la care s-au administrat 6 mg/zi de D- T_4 pentru tratamentul hipercolesterolemiei; această doză de D- T_4 este echivalentă cu cea de 225 μ g/zi de L- T_4 (dozele de L- T_4 mai mari de 200 μ g/zi sunt considerate supresive, iar cele între 100-200 μ g/zi la adult sunt doze substitutive).¹¹

Bommer și colab. au arătat că D- T_4 reduce și nivelul $lp(a)$ la pacienții dializați.⁵

BIBLIOGRAFIE

1. ASAMI T, CIOMARTAN T, UCHIYAMA M - *Thyroxine inversely regulates serum intermediate density lipoprotein levels in children with congenital hypothyroidism*, *Pediatr Int*, 1999, 41:266-269.
2. ASAMI T, WADA M, UCHIYAMA M - *Plasma cholesterol ester transfer protein activity is high in infants and is not affected by thyroid hormones*, *Metab Clin Exp*, 2000, 9:1176-1179.
3. BAUER DC, ETTINGER B, BROWNER WS - *Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study*, *Am J Med*, 1998, 104:546-551.
4. BODA J, PARAGH G, SZABO J et al - *Lipoprotein (a) studies in thyroid diseases*, *Orv Hetil*, 1997, 138:2307.

5. BOMMER CH, WERLE E, WALTER-SACK I et al - *D-Thyroxine reduces Lipoprotein (a) serum concentration in dialysis patients*, J Am Soc Nephrol, 1998, 9:90-96.
6. BRUCKERT E, DE GENNES JL, DAIROU F et al - *Frequence des hypothyroïdies dans une population de sujets hyperlipidémiques*, La Presse Medicale, 1993, 22:57.
7. DE BRUIN TW, VAN BARLINGEN H, VAN LINDE-SIBENIUS TRIP M et al - *Lipoprotein (a) and Apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects*, J Clin Endocrinol Metab, 1993, 76:121-126.
8. CARACIO N, FERRANNINI E, MONZANI F - *Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to Levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study*, J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:1533-1538.
9. CARON P, CALAZEL C, CARRA HJ et al - *Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy*, Clin Endocrinol, 1990, 33:519-523.
10. CIOMARTAN T, ASAMI T, UCHIYAMA M - *Serum lipoproteins and apolipoprotein E in infants with congenital hypothyroidism*, Pediatr Int, 1999, 41:249-252.
11. CIRCO E - *Principii de diagnostic și tratament în endocrinologie*, Ed Leda&Muntenia, Constanța, 1999.
12. CUCUJIANU M, PLEȘCA ML - *Metabolismul lipidelor și ateroscleroza*, în: Cucuianu M, Crișnic I, Pleșca-Manea L (ed): *Biochimie clinică - fundamentare fiziopatologică*, Ed Dacia, Cluj Napoca, 1998, 15-75.
13. DANESE MD, LADENSON PW, MEINHART L et al - *Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature*, J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:2993.
14. DUMITRACHE C - *Endocrinologie - mica enciclopedie*, Ed Național București, 1998, 189, 345-346.
15. ENGLER H, RIESEN WF - *Effect of thyroid hormones on Lp (a) and lipid metabolism*, Clin Chem Lab Med, 1998, 36:731-735.
16. FENZI G, SALVATORE D, DE RIU S et al - *Subclinical hypothyroidism*, in: Pinchera A, Mann K, Hostalek U (eds): *The Thyroid and Age*, Merck European Thyroid Symposium, Italy, 1998, Schattauer, Stuttgart New-York, 1998, 305-314.
17. FRANKLYN JA, DAYKIN J, BETTERIDGE J et al - *Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations*, Clin Endocrinol, 1993, 38:453-459.
18. GORMAN CA, JIANG NS, ELLEFSON RD et al - *Comparative effectiveness of Dextrothyroxine and Levothyroxine in correcting hypothyroidism and lowering blood lipid levels in hypothyroid patients*, J Clin Endocrinol Metab, 1979, 49:1.
19. HANNA FWF, LAZARUS JH, SCANLON MF - *Controversial aspects of thyroid disease*, BMJ, 1999, 319:894-899.
20. KUNG WM, SHEIKH MH, LUMB PJ et al - *A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism*, Am J Med, 2002, 112:348-354.
21. KOUTRAS DA - *Subclinical hypothyroidism*, Thyroid Intern, 1999, 3.
22. KUNG AWC, PANG RWC, JANUS ED - *Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism*, Clin Endocrinol, 1995, 43:445-449.
23. LOTZ H, SALABE GB - *Lipoprotein (a) increase associated with thyroid autoimmunity*, Eur J Endocrinol, 1997, 136:87-91.
24. MANN WA, WINDLER E, BEIL FU et al - *Trials of the effects of drugs and hormones on lipids and lipoproteins*, Curr Opin Lipidol, 1995, 6:354-359.
25. MARTINEZ-TRIGUERO ML, HERNANDEZ-MIJARES A, NGUYEN TT et al - *Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein (a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism*, Mayo Clin Proc, 1998, 78:837.
26. NISHITANI H, OKAMURA K, NOGUCHI S et al - *Serum lipid levels in thyroid dysfunction with special reference to transient elevation during treatment in hyperthyroid Graves' disease*, Horm Metab Res, 1990, 22:490-493.
27. O'BRIEN T, DINNEN SF, O'BRIEN PC et al - *Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism*, Mayo Clin Proc, 1993, 68:860-866.
28. PAZOS F, ALVAREZ JJ, RUBIES-PRAT J et al - *Long term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein(a) and other lipoproteins*, J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80:562.
29. PAUN R - *Tratat de medicină internă-boli de metabolismism și nutriție*, Ed Medicală București, 1986, 602-670.
30. PUCCI E, CHIOVATO L, PINCHERA A - *Thyroid and lipid metabolism*, Intern J Ob Rel Metab Dis, 2000, 24:109-112.
31. ROMALDINI JH, BIANCALANA MM, FIGUEROA DI et al - *Effect of L-Thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis*, Thyroid, 1996, 6:183-188.
32. ROM-BUGOSLAVSKAIA ES, SOMOVA FV, GRINCHENKO TS et al - *Lipid peroxidation in patients with diffuse toxic goiter and hypothyroidism*, Lik Sprava, 1998, 1:88-91.
33. RONNEFARTH G - *Euthyroid goiter in puberty-a harmless illness?* Klin Pediatr, 1996, 208:77-82.
34. SUCIC M, BOZIKOV V, MESIC R et al - *Lipoprotein (a) levels in thyroid dysfunction before and after treatment*, Croat Med J, 1998, 39:19-22.
35. TANIS BC, WESTERDORP BGI, SMELT AHM - *Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies*, Clin Endocrinol, 1996, 44:643-649.
36. TSIMIHODIMOS V, BAIRAKTARI E, TZALLAS C et al - *The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic*, Thyroid, 1999, 9:365.
37. TURPIN G - *Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies?* Impressions, Dijon, 1997.
38. WANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM, FRENCH JM et al - *The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community*, Thyroid, 1996, 6:155-160.
39. WIERSINGA WM - *Amiodarone and the thyroid*, in: Weetman AP, Grossman A (eds): *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*, Springer-Verlag, Berlin, 1997, 225-287.
40. ZBRANCA E, CRISTINA PREDĂ, BRĂNIȘTEANU DD et al - *Glandele endocrine și senescența*, Viața medicală, 2003, 22:2-3.

Diagnosticul imunohistochimic al tumorilor neuroendocrine

Camer Salim¹, M.Turcu², G. Simu²

Importanța tumorilor neuroendocrine este subliniată de faptul că aproape o pătrime din cancerele pulmonare au o astfel de structură, după cum astfel de tumori, benigne, la limita malignității sau franc maligne pot apare mai rar și în tubul digestiv, tiroidă, hipofiză, pancreas și alte organe.

Recunoașterea precisă a naturii neuroendocrine a acestor tumori este esențială pentru stabilirea unui prognostic verosimil dar mai ales pentru stabilirea celui mai potrivit tratament.

În acest sens, diagnosticul exact poate fi stabilit prin aplicarea metodelor imunohistochimice, în special prin evidențierea cromograninei și sinaptofizinei.

Cuvinte cheie: tumorare neuroendocrină, diagnostic imunohistochimic, cromogranină-sinaptofizină

The importance of neuroendocrine tumors is emphasized by the fact that almost a quarter of the lung cancers have this structure, as well as such tumors, benign, at the border of the malignancy and frank malignant can appear also in the digestive tract, thyroid, hypophysis, pancreas and other organs.

The settlement of the clear neuroendocrine nature of these tumors is essential for the formulation of a realistic prognosis and especially for the choice of the most suitable treatment.

In this sens, the exact diagnosis may be established by the use of immunohistochemical methods, especially by demonstration of chromogranin and synaptophysin.

Key words: neuroendocrine tumor, immunohistochemical diagnosis, chromogranin-synaptophysin

Importanța diagnosticului microscopic corect al tumorilor neuroendocrine este subliniată de faptul că cea mai agresivă formă de cancer pulmonar, tumoarea malignă responsabilă în comunitățile dezvoltate de cel mai mare număr de decese prin neoplazii maligne, este de natură neuroendocrină. Într-adevăr, carcinomul pulmonar cu celule mici constituie aproape o pătrime din cancerele pulmonare și particularitățile sale i-au determinat pe unii specialiști să clasifice tumorile epiteliale maligne ale plămânului în carcinoame cu celule mici și carcinoame cu alt tip de celule.¹ În conformitate cu observații recente¹, o evoluție similară sau chiar identică o au și carcinoamele cu celule mici combinate cu structuri scuamocelulare sau glandulare, ca și carcinoamele cu celule mari neuroendocrine. La

extremitatea cealaltă a paletii de tumori neuroendocrine ale tractului respirator se găsesc tumorile carcinoide mai mult sau mai puțin atipice.

Mai puțin frecvent tumori neuroendocrine se întâlnesc la nivelul tractului digestiv și a derivatelor sale embriologice, dar și în alte organe (ovar, uter, sân, prostată), inclusiv în piele. Este semnificativă apariția în tubul gastrointestinal a unor carcinoame nediferențiate cu celule mici, similare celor pulmonare și cu o evoluție evident mai malignă decât a adenocarcinoamelor comune.

În sfârșit, aceeași natură neuroendocrină o prezintă hiperplaziile glandulare, adenoamele sau carcinoamele plecate din organele demult cunoscute prin activitatea lor endocrină, hipofiza anterioară, tiroida, paratiroida, pancreasul endocrin, medulosuprarenala și paraganglionii.¹²

În acest sens, recunoașterea naturii neuroendocrine a acestor tumori este esențială pentru precizarea exactă

¹Facultatea de Medicină, Universitatea "Ovidius" Constanța

²Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: prof.dr. Simu George, Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gh. Marinescu 38

a naturii lor, moment determinant pentru formularea unui prognostic cât mai verosimil și pentru alegerea celui mai adecvat tratament.

Capacitățile secretoare ale celulelor neuroendocrine au fost întrevăzute deja în condițiile examenului microscopic convențional, când în citoplasma lor sau observat granulații cu afinități tinctoriale diferite permițând, în hipofiza anterioară sau în pancreasul endocrin, diferențierea unor hormoni diferiți.

Metodele histochimice au perfecționat identificarea acestor celule, la început în medulosuprarenală sau în tractul gastrointestinal, prin punerea în evidență a granulațiilor cu afinitate pentru sărurile de crom, sugerând denumirea de organe sau celule cromafine. Colorațiile cu nitrat de argint au mărit sensibilitatea metodelor, prin punerea în evidență a granulațiilor argintafine sau argirofile pentru evidențierea acestor celule și pe baza lor Masson⁷ a sugerat denumirea de sistem neuroendocrin difuz pentru ansamblul acestor celule. Și în prezent se utilizează, în mâinile unor tehnicieni iscușiți, cu mult succes, metodele lui cu Fontana-Masson, Grimelius sau Chmukian-Schenk, pentru identificarea acestor celule.

Un moment important în mai buna lor cunoaștere le-au constituit studiile lui Pearse¹⁰ care prin metode histoenzimatică a grupat sub denumirea neobișnuită de celule APUD, celulele caracterizate prin proprietatea lor de a capta precursori aminați pe care prin decarboxilare să-i transforme în peptide cu acțiune hormonală (amine precursors uptake and decarboxylation). Aceste celule corespund tocmai sistemului neuroendocrin difuz și tumorile plecate din aceste țesuturi au fost denumite APUDoame.

Pasul cel mai important în recunoașterea exactă a celulelor neuroendocrine a fost făcut de introducerea metodelor imunohistochimice, pe drept considerată de Rosai¹², ca cea mai revoluționară metodă introdusă în tehnica histopatologică în ultimii 50 de ani. Punerea în evidență prin reacții de colorare, cu ajutorul unor anticorpi specifici a unor substanțe caracteristice anumitor celule sau țesuturi permite identificarea lor cu mare precizie.

În cazul celulelor neuroendocrine și a tumorilor derivate din ele, pe lângă neurofilamente, anticorpii monoclonali pun în evidență cromogranina, sinaptofizina și enolaza neuron specifică.

Cromogranina reprezintă structura cea mai constant întâlnită în tumorile neuroendocrine, fiind considerată un indicator general al acestor tumori (pan-marker). Ea este conținută de granulele acestor celule, care de fapt sunt vezicule delimitate de membrană, cu conținut de peptide cu acțiune hormonală, amine biogene și substanțe active în transmiterea nervoasă. De fapt este vorba de o familie de glicoproteine acide conținute de fracțiunea solubilă a acestor vezicule care la microscopul electronic apar sub formă de corpusculi denși, numită familia cromogranină- secretogranină.¹⁴ Dintre ele cea mai importantă este cromogranina A

evidențiată inițial în celulele cromafine ale medulosuprarenalei. În feocromocitomul de șobolan sa pus în evidență cromogranina B, în timp ce în hipofiza anterioară sa observat existența cromograninei C, numită și secretogranină II. Ulterior au fost descoperite alte 4 componente ale acestei familii, numite în consecință secretogranină III, IV, V, VI.

Graninele sunt larg răspândite în sistemul nervos central și periferic și în țesuturile neuroendocrine. În sistemul nervos central cromogranina A este detectabilă în neuronii din cortexul cerebral și din cerebel și uneori în astrocite ca și în țesuturile neuroendocrine. Cromograninele B și C sunt de asemenea prezente în cantități variabile în funcție de tipul de celulă neuroendocrină. De asemenea, secretogranina V este de multe ori prezentă în sistemul nervos central și în diferite țesuturi neuroendocrine, după cum secretogranina VI a fost pusă în evidență în sistemul nervos central, medulosuprarenala, hipofiza anterioară și intestin.

Din cele menționate rezultă că de fapt cromogranina A este indicatorul general sau pan-markerul tumorilor neuroendocrine. Este prezentă în feocromocitom, în tumorile hipofizare secretoare de corticotropină, gonadotropină, somatotropină, tirotropină ca și în adenoamele nesecrete; fac excepție doar tumorile secretante de prolactină. Caracterizează carcinoidul pulmonar, hepatic, pancreatic, timic, ovarian, uterin sau prostatic și tumorile pancreasului endocrin, gastrinom, glucagonom, insulinom, somatostatinom, vipom, tumoarea secretantă de proteină pancreatică și chiar carcinoamele insulare nesecretoare. Se regăsește de asemenea în tumorile paraganglionare de corpuscul aortic și carotidian, ca și în hiperplaziile, adenoamele și carcinoamele paratiroidiene. În mod neașteptat, în ultimul timp s-a demonstrat că substanța are un rol în reacția inflamatoare¹ ca și în unele bolidegenerative ale creierului, inclusiv în boala Alzheimer.¹⁶ Ea are un anumit rol și în reglarea tensiunii arteriale, derivatul său, catestina, fiind scăzută la bolnavi cu hipertensiune esențială.⁴ Spre deosebire, cromograninele B și C, ca și ultimele trei secretogranine au fost mai puțin studiate.

Concomitent, tehnica imunohistochimică utilizează pentru evidențierea celulelor endocrine normale și tumorale sinaptofizina și enolaza neuron specifică, care fără să aibe universalitatea și uneori specificitatea cromograninei, confirmă observațiile obținute prin demonstrarea sa.

Sinaptofizina este o glicoproteină glicozilată care a fost la început izolată din veziculele presinaptice neuronale, de unde și numele. Se găsește în celulele normale, reactive și neoplazice neuroectodermale și neuroendocrine, inclusiv în feocromocitom, carcinomul medular tiroidian, tumorile pancreasului endocrin și tumorile carcinoidale.⁴ În experiența noastră pozitivitatea sinaptofizinei coincide totdeauna cu a cromograninei.

Enolaza neuron specifică face parte din familia enolazelor, enzime dimerice glicolitice care catalizează

interconversia 2-fosfogliceratului și fosfoenolpiruvatului. Izoenzimele gamma-gamma și alpha-gamma se găsesc de predilecție în neuroni și celulele neuroendocrine, de unde denumirea de enolaze neuron-specifice. Substanța este prezentă în majoritatea tumorilor neuroectodermice și neuroendocrine, incluzând tumorile carcinoide dar și în melanoamele maligne, ca și în alte tipuri de celule normale sau tumorale¹¹, inclusiv în fibrele musculare striate.³ Acest aspect îi limitează specificitatea, în comparație cu cromogranina sau sinaptofizina.

În anumite situații, recunoașterea naturii neuroendocrine a tumorii trebuie completată cu determinarea naturii substanțelor hormonale secretate, în special în cazul tumorilor de hipofiză anterioară și de pancreas endocrin, dar și în cazul altor tumori neuroendocrine, inclusiv carcinoide sau carcinoame nediferențiate. Punerea în evidență a prezenței somatotropinei, prolactinei, corticotropinei, tiotropinei, gonadotropinelor sau a glucagonului, insulinei, gastrinei, somatostatinei, polipeptidului pancreatic, peptidului intestinal vasoactiv, dar și a calcitoninei, parathormonului, bombesinei sau a altor structuri, permite o mai bună caracterizare a tumorii respective, uneori precizarea originii unei metastaze cu punct de plecare necunoscut.^{6,12}

Importanța tehnicilor imunohistochimice în stabilirea cu mare exactitate a naturii diferitelor tumori, inclusiv neuroendocrine, constituie o strălucită confirmare a previziunii făcute acum 20 de ani de O'Connor⁹, pionierul unor astfel de studii, că imunohistologia are o aplicare universală în demonstrarea prezenței polipeptidelor hormonale produse de diferite glande endocrine.

Din păcate ele nu rezolvă problema acestui diagnostic exact: transformarea malignă este un fenomen prea anarhic ca să producă totdeauna apariția aceluiași structuri în celulele canceroase; de exemplu mult lăudata cromogranină nu reacționează totdeauna puternic chiar în cazuri de carcinom pulmonar cu celule mici.² În unele cazuri este necesar să se recurgă la metode moleculare, cum este hibridarea in situ sau determinarea existenței unor gene mutante caracteristice unor tumori.

BIBLIOGRAFIE

1. CORTI A, FERRARI R, CECONI C - *Chromogranin A and T.N.F. - α in chronic heart failure*, Adv Exp Med Biol, 2000, 482:351-359.
2. DE LELLIS RA, SHIN SJ - *Diagnostic immunohistochemistry of endocrine tumors. Diagnostic immunohistochemistry*, Churchill, Livingston, NY, 2002, 209-240.
3. DEVITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA - *Epidemiology and etiology of lung cancer. Principles and practice of Oncology*, Lippincott-Williams Wilkins, 1999, 917-1010.
4. GOULD VE - *Synaptophysin: a new and promising pan-neuroendocrine marker*, Ann Pathol Lab Med, 1987, 111:791-794.
5. KATO K, ISHIGURO Y, ARIYOSHI Y - *Enolase isoenzyme and disease markers*, Dis Markers, 1983, 1:213-220.
6. LLOYD RV - *Sensitivity and specificity of neuroendocrine markers*, XXIV International Congress of the Int Acad Path Amsterdam, 2002, 2-8.
7. MASSON P - *La glande endocrine de l'intestin chez l'homme*, CR Acad Sci (Paris), 1914, 158:59-619.
8. O'CONNOR DT, KAILASAM MT, KENNEDY BP et al - *Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension*, J Hypertens, 2002, 20:1335-13345.
9. O'CONNOR DT, BURTON D, DEFTOS LJ - *Chromogranin A: immunohistology reveals its universal occurrence in normal polypeptide hormone producing endocrine glands*, Life Sci, 1983, 33:1657-1663.
10. PEARSE AGE, TAKOR TAKOR T - *Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relation ship to the common peptides*, Fed Proc, 1979, 38:2288-2297.
11. POHLMAN S, EISSCHER T, NELSSON K - *Expression of neuron specific enolase in human non endocrine tumors and derived cell lines*, Lab Invest, 1986, 54:554-560.
12. ROSAI J - *Akerman's surgical pathology*, ed VIII, Mosby, St.Louis, 1996, 538-612.
13. SOLCIA F, KLÖPPEL G, SOHN LH - *Histological typing of endocrine tumours*, WHO, ed II Springer, Heidelberg, 2000, 37-39.
14. TAUPENOT L, KIMBERLY D, HARPER L et al - *The chromogranin-secreto granin family*, New Engl J Med, 2003, 348:1134-1149.
15. WISTUBA II, GAZDAR AF, MINNA JD - *Molecular Genetics of small lung carcinoma*, Seminars in oncology, 2001, 28:1-13.
16. YASUHARA O, KWAMATA T, AIMI Y et al - *Expression of chromogranin A in lesions in the central nervous system from patients with neurological diseases*, Neurosci Lett, 1994, 170:13-16.

Manifestările cardiovasculare în infecția cu virusul imunodeficienței umane la copil

Amalia Făgărășan¹, Rodica Pascu²

De la debutul epidemiei infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) s-au făcut progrese semnificative în înțelegerea fiziopatologiei bolii și a managementului copiilor cu infecție HIV.

Afectarea cardiacă poate apărea în orice stadiu a infecției HIV și este în general dificil de pus în evidență precoce, pe baza manifestărilor clinice. Disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă sunt cele mai frecvente complicații cardiace la această categorie de pacienți. Intervenția terapeutică pentru complicațiile cardiace nu poate prelungi viața tuturor acestor copii, dar cu siguranță un tratament precoce va îmbunătăți calitatea vieții lor.

Cuvinte cheie: HIV, complicații cardiace, copil

There have been made significant advances in the understanding of the pathophysiology of human immunodeficiency virus (HIV) and in the medical management of children with HIV infection. Cardiac involvement can occur at any stage of HIV infection and it is difficult to be recognized precociously, even though generally it is not clinically significant. Progressive left ventricular dysfunction and congestive heart failure are the most common complications in HIV infected patients.

Although therapeutic interventions for cardiac complications may not prolong life in all patients, but precocious treatment may prompt initiation which helps and improve the patients quality of life.

Key words: HIV, cardiac complications, child

Datorită progreselor făcute în înțelegerea fiziopatologiei bolii, a monitorizării virale, a statusului imun, a terapiei antiretrovirale și profilactice pentru infecțiile oportuniste, infecția HIV la copil a evoluat de la o boală fatală, rapid progresivă, la o infecție cu supraviețuire prelungită.

Cum infecția HIV este o boală multisistemică, afectarea cardiacă devine o problemă de mare interes pentru pediatri cardiologi și infecționiști deopotrivă, complicațiile cardiace putând apărea în orice stadiu al infecției HIV, fiind dificil de pus în evidență precoce pe baza manifestărilor clinice.^{4,5}

Principalele determinări cardiace care apar la copilul infectat HIV/SIDA sunt:

-Cardiomiopatia, este una din cele mai frecvente cauze ce pot determina decesul acestor pacienți.^{10,17} Cardiomiopatia HIV debutează precoce, și are o evoluție rapid progresivă. Într-un studiu multicentric asupra patologiei cardiace și pulmonare la copiii infectați HIV, 174 feți proveniți din mame infectate au fost evaluați din punct de vedere echocardiografic și s-au evidențiat modificări de tip "îngroșare" a pereților ventriculului, studiul arătând în faza postnatală o creștere a prevalenței bolilor cardiace structurale.⁷

Cea mai comună manifestare clinică a cardiomiopatiei în infecția HIV este tahicardia sinusală, alte manifestări incluzând insuficiența cardiacă congestivă, disritmiile, hipotensiunea.

Tratamentul cardiomiopatiei HIV debutează cu depistarea precoce a bolii. Terapia specifică, a cauzelor infecțioase, ale bolilor asociate infecției HIV (*Mycobacterium avium*, citomegalovirusul, toxoplasmoza) are efecte semnificative asupra evoluției bolii. Anemia, deficiențele nutriționale, hipoxemia, deficiențele electroliților care însoțesc de cele mai multe ori cardiomiopatia necesită corecție.

Ca măsuri nefarmacologice subliniem: limitarea activității fizice, restricția lichidiană, de sare și oxigenoterapia.

Tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace apărute în contextul cardiomiopatiei asociată infecției HIV la copil se face cu inhibitor al enzimei de conversie (Enalaprilul, Captoprilul), ca medicament de primă alegere, la care în funcție de răspunsul terapeutic și severitatea manifestărilor clinice se adaugă diuretic (*Furosemidul*) și un tonicardiac (*Digoxinul*).

Vesnarinone este un nou agent inotrop, sintetic, de administrare orală ce poate constitui o alternativă terapeutică în insuficiența cardiacă.

Imunoglobulinele intravenoase sunt eficiente în caz de insuficiență cardiacă congestivă refractară la terapia convențională anticongestivă, precum și în cazuri de miocardită.

¹Sectia Clinică de Cardiologie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica de Boli Infecțioase I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. Amalia Făgărășan, str. Moldovei nr. 12/11, 4300 Târgu-Mureș

-Disfuncția ventriculară stângă este o altă manifestare comună la copii infectați HIV, ea îmbracă două forme:

1. Disfuncția ventriculară stângă asimptomatică, etichetată pe baza examinării echocardiografice, când fracția de scurtare (FS) a ventriculului stâng arată valori sub 2 deviații standard față de valoarea normală pentru grupa de vârstă.⁹

2. Disfuncția ventriculară stângă simptomatică, când pe lângă modificările echocardiografice prezentate anterior, din punct de vedere clinic apar fenomene de insuficiență cardiacă. Important de menționat este că la acești pacienți disfuncția diastolică ventriculară precede disfuncția sistolică, iar în instalarea disfuncției un rol esențial îl joacă deficiența de L-carnitină și seleniu. Deci se impune o corectă urmărire echocardiografică și determinări periodice de seleniu și carnitină pentru a le depista cât mai precoce și a institui un tratament adecvat.

La această categorie de copii, frecvent insuficiența cardiacă poate fi precipitată de factori infecțioși bacterieni, infecții cu citomegalovirusuri, virusul Ebstein Barr.^{2,14}

Se recomandă determinări serice periodice de troponină, care dacă indică valori mult crescute înseamnă că pacientul poate dezvolta o disfuncție ventriculară stângă precipitată de o infecție cu citomegalovirus.

Tratamentul precoce medicamentos în disfuncția ventriculară stângă asimptomatică și simptomatică se face cu Enalapril, în doză de 0,1mg/Kg/zi/ administrat de 1-2 ori/zi, doza se va crește treptat în funcție de toleranța pacientului până la 0,5-1 mg/Kg/zi. În disfuncția simptomatică ventriculară alături de Enalapril sau Captopril se indică diuretic de ansă și în cazuri severe tonicardiac(Digoxin).

-Pericarditele apar cu o incidență mai scăzută decât la adultul cu infecție HIV, având o evoluție rapidă spre tamponadă cardiacă.¹

Infecția este o cauză frecventă de pericardită, germenii incriminați fiind: Staphilococcus aureus, Staphilococcus epidermidis, Mycobacterium avium intracelular, enterococul, Cytomegalovirusul, Toxoplasma Gondii.

La copilul infectat HIV poate apare pericardita determinată de Mycobacterium tuberculosis, cultivat din fluidul pericardic, în condițiile în care PPD cu 2 u este negativ. Pericardita va fi suspectată la orice pacient HIV pozitiv sau cu SIDA dacă devine dispneic, tahicardic, radiologic apare mărirea umbrei cardiace, echocardiografia confirmă diagnosticul.

Revărsatele pericardice la copil au un răspuns bun la terapia etiologică, precoce instituită. În prezența tamponadei pericardice este imperioasă pericardiocenteza. Pericardiocenteza este indicată și când se suspicionează o infecție bacteriană a

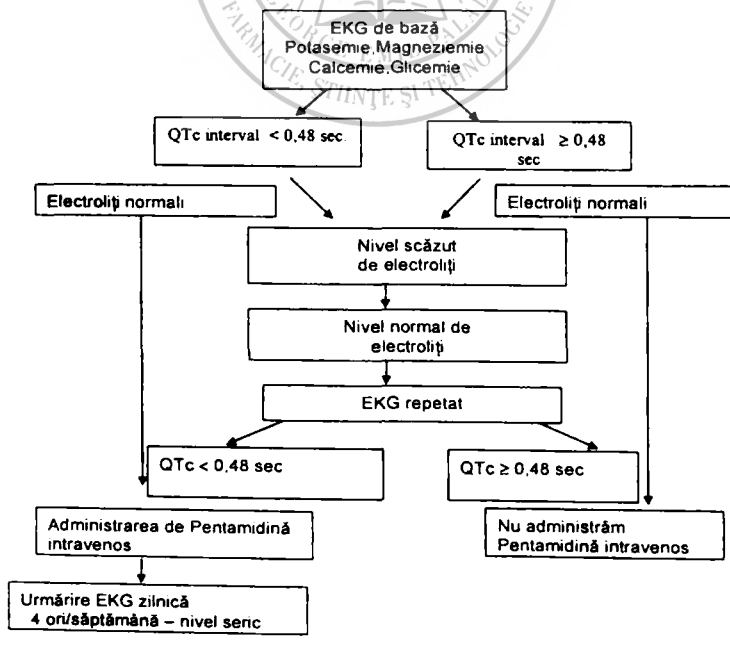


Figura 1. Recomandări pentru pacienții infectați HIV în vederea instituirii tratamentului cu Pentamidină intravenos

pericardului. De mare actualitate în diagnosticul pericarditei tuberculoase este determinarea de Adenosine Deaminase și Interferon- γ , care au nivele ridicate în fluidul pericardic.²¹

-Disritmiile cardiace sunt comune copilului cu infecție HIV/SIDA, fie datorită efectului direct a virusului asupra cordului, fie ca efect secundar a terapiei utilizate în tratamentul de fond al bolii. În literatura de specialitate se citează că 40-90% dintre pacienți pot dezvolta disritmii, cele mai severe fiind ectopiile ventriculare, torsada vîrfurilor (mai ales după terapia cu Pentamidină administrată intravenos, sau la cei cu disfuncții autonome).^{11,19}

Din considerente practice, de prevenire a acestor manifestări neplăcute s-a elaborat la pacienții infectați HIV un ghid de monitorizare înaintea administrării intravenoase de Pentamidină (Figura 1).¹⁹

-Hipertensiunea pulmonară poate apărea la copii infectați HIV. Cele mai multe cazuri sunt de hipertensiune pulmonară secundară, consecință a disfuncției ventriculare stîngi, a infecțiilor pulmonare recidivante sau a bolii tromboembolice pulmonare.^{16,14} Rar acești pacienți pot dezvolta o hipertensiune pulmonară primară, fără o cauză etiologică evidentă. Indiferent dacă este primară sau secundară

hipertensiunea pulmonară odată instalată are un prognostic rezervat, de cele mai multe ori decesul survenind în primul an după punerea diagnosticului. Hipertensiunea pulmonară primară a fost asociată cu istoric familial pozitiv de sindrom Raynaud, migrene.

Rezultate optimiste terapeutice s-au obținut cu vasodilatatoare (Epoprosenol), dar experiența la copil este limitată.¹¹

-Miocardita asociată infecției HIV este o altă manifestare comună în infecția HIV-SIDA; factorii determinanți implicați sunt cei infecțioși (bacterieni, virali, fungici, protozoare).

Manifestările clinice sunt polimorfe, dar cele mai caracteristice sunt fenomenele de insuficiență cardiacă. S-au raportat rezultate bune la terapia cu imunoglobuline intravenoase.

-Bolile vasculare. Este evidentă instalarea bolii vasculare la copii și adulți cu HIV. Arterele coronare și cerebrale sunt cel mai frecvent afectate, fie ca dilatații anevismale, fie ca leziuni de vasculită. Leziunile de vasculită pot să apară la nivelul oricărui organ, la nivelul pielii, a musculaturii sau structurilor nervoase. Leziunile vasculare sunt de tip inflamator și degenerativ și sunt localizate la nivelul arteriolelor, implicînd deopotrivă intima, media și structurile

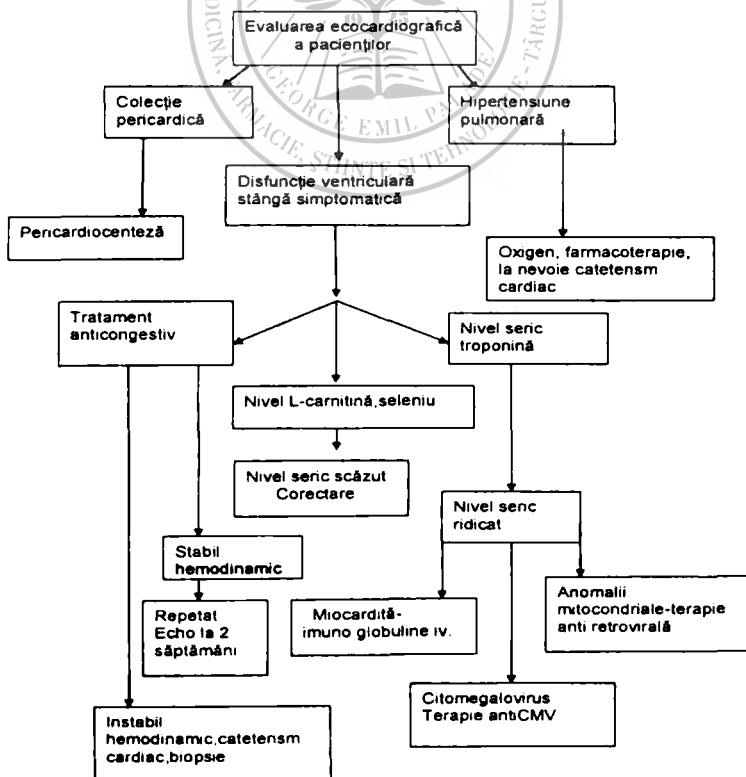


Figura 2. - Algoritm de evaluare cardiacă a bolnavilor infectați HIV

perivascular. Leziunile anevrismale coronariene au fost evidențiate la adulți și la copii infectați HIV, în special la cei cunoscuți cu disfuncție ventriculară stângă. Leziuni anevrismale la nivel cerebral au fost găsite în special la cei ce beneficiau de tratamente cu AZT.¹²

Factorii de risc ce predispon copii infectați HIV, la complicații cardiace sunt:

-stadiul avansat al infecției HIV (cu cât stadiul este mai avansat cu atât severitatea complicațiilor cardiace este mai mare);

-factorii infecțioși (fungi, protozoare, bacterii, virusul Ebstein Barr, etc);

-malnutriția (în special deficiența de seleniu și L-carnitină);

-terapia aplicată copiilor infectați HIV, incomplet probată prin studiile efectuate. S-a citat că în cursul terapiei pentru infecția cu cytomegalovirus pot apărea episoade reversibile de insuficiență cardiacă. Ganciclovirul a fost asociat cu apariția tahicardiei ventriculare, terapia cu Interferon alfa poate determina cardiomiopatia reversibilă la copii cu SIDA și sarcom Kaposi.⁶ Corticoizii utilizați pot determina hipertrofie ventriculară și disfuncție ventriculară.

-Discutabil rămâne potențialul cardiotoxic al AZT (Zidovudina).

Recomadările pentru evaluarea cardiologică a copiilor infectați HIV:

Simptome ca febra, dispneea, tahipneea, tahicardia sunt de cele mai multe ori atribuite proceselor pulmonare decât afectării cardiace primare.

Pacienți infectați HIV asimptomatici, fără antecedente de afectare cardiacă, obligatoriu vor fi evaluați cardiac (examinare clinică, electrocardiografică -ECG- și ecocardiografică) la 6-12 luni, iar anual se va face monitorizare Holter ECG.

Cei HIV pozitiv simptomatici, fără a fi cunoscuți cu boală cardiacă vor fi evaluați echocardiografic la 3-6 luni, ECG și Holter ECG la 6-12 luni.

Copii cu SIDA (encefalopatie sau alte infecții oportuniste), dar fără istoric de boală cardiacă, se recomandă a fi examinați cardiac mai frecvent decât celelalte două categorii.

Este obligatorie evaluarea echocardiografică a oricărui copil infectat HIV dacă simptomele respiratorii persistă peste 7 zile, în ciuda tratamentului aplicat (tuse, raluri persistente, desaturare O₂) și dacă apar semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă (tahicardie, semne de perfuzie periferică proastă);

-istoric sau prezența de dilatație de ventricul stâng, disfuncții sau anomalii structurale;

-istoric sau prezența de aritmii frecvente sau tahicardie neconcordantă cu febra;

-istoric sau prezența de convulsii, sincop, episoade de cianoză sau disfuncții autonome;

-simptome de disfuncție ventriculară dreaptă, hipertensiune pulmonară, crize anoxice, dureri toracice, tuse iritativă, întărirea fixă a zgomotului II;

-semne și simptome de revărsat pericardic;

-terapie cronică antiretrovirală, Interferon alfa, Pentamidină, Ganciclovir;

-pacient cunoscut cu deficit de seleniu și carnitină.¹⁷

În Figura 2 e prezentat un algoritm de evaluare cardiacă a pacienților infectați HIV.¹²

Din datele pe care le-am expus reiese că afectarea cardiacă la copilul infectat HIV este o importantă cauză de morbiditate și mortalitate, iar educația medicilor cardiologi, infecționiști și altor categorii care îngrijesc acești copii este necesară, pentru a asigura un management medical adecvat în vederea ameliorării calității vieții.

BIBLIOGRAFIE

1. ABOUTAFIA DM, BUSH P, PICOZZI V et al - *Cardiac tamponade due to primary pericardial lymphoma in a patient with AIDS*, Chest, 1994, 106:1295-1298.
2. ACIERNO LJ - *Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review*, J Am Coll Cardiol, 1989, 13:1144-1151.
3. ADAIR O, RANDIVE N, KRASHOW N et al - *Isolated toxoplasma myocarditis in acquired immune deficiency syndrome*, Am Heart J, 1989, 118:856-858.
4. AL-ATTAR I, OROV EJ, EXIL V et al - *Predictions of cardiac morbidity and related mortality in children with the acquired immunodeficiency syndrome*, Pediatr Res, 1995, 37:169.
5. BARBARO G, DILORENZO A, GRISORIO B et al - *Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. A multicenter clinical-pathological study*, AIDS, Res Hum Retroviruses, 1998, 14:1071-1075.
6. DEYTON LR, WALKER RA, KOVACS L et al - *Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma*, N Engl J Med, 1989, 321:1246-1248.
7. LIPSHULTZ SE, CHANOC KS, SANDERS SP et al - *Cardiovascular manifestations of human immunodeficiency virus infection in infants and children*, Pediatric AIDS, 1994, 63:1489-1497.
8. LIPSHULTZ SE, MILLER T, OROV EJ et al - *Exaggerated myocardial hypertrophic responses pediatric HIV infection*, Circulation, 1990, 82:IIIA.
9. LIPSHULTZ SE, OROV EJ, SANDERS SP et al - *Limitations of fractional shortening as an index of contractility in pediatric patients infected with human immunodeficiency virus*, J Pediatr, 1994, 125:563-571.
10. LUGINBACH R, OROV EJ et al - *Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection*, JAMA, 1993, 269:269-274.
11. KAVANAUGH AL, RUFF et al - *Cardiac abnormalities in a multicenter interventional study of children with symptomatic HIV infection*, Pediatr Res, 1996, 28:1042-1044.
12. NANDINI I, MOORTHY L, LIPSHULTZ SE et al - *Cardiovascular monitoring of HIV infected patients*, in: Lipshultz SE (ed) *Cardiology in AIDS*, 1st ed, 387, Chapman and Hall, New-York, 1998.
13. NAZU M, MITTELMAN G et al - *Effect of perinatally acquired HIV infection on neurodevelopment in children during the first two years of life*, Pediatrics, 1997, 94:883-891.
14. POPESCU V, DRAGOMIR D - *Managementul medical în infecția cu HIV/SIDA la copil*, Revista Română de Pediatrie, 2001, 4:432-436.
15. RAVIGLIONE MC, TARANTA A et al - *Cardiopulmonary resuscitation in patients with the acquired immunodeficiency virus tip 1 infection*, Pediatr Infect Dis J, 1993, 12:172-174.

16. SILVESTRI A, MIGLIANI G, DeCASTRO S et al – *Heart involvement in AIDS, a prospective study during various stages of the disease*, Eur Heart J, 1992, 13:1452-1456.
17. STEVEN E, ELIZABETH BANCROFT et al – *Cardiovascular manifestations of HIV infection in children*. Textbook of pediatric cardiology II, Williams of Wilkins, 1998, 1823-1844.
18. YUNIS NA, STONE VE, GESNER J et al – *Cardiac manifestations of HIV/AIDS. A review of disease spectrum and clinical management*, J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral, 1998, 18:145-149.
19. YANG N, EISENHAUER M, ELLIASSON S et al – *Incidence of cardiac arrhythmias during intravenous pentamidine therapy in HIV infected patients*, Chest, 1994, 105:389-392.
20. WU AY, CARTON RW, MARTIN AJ et al – *Myocarditis: rapid diagnosis by PCR children*, Circulation, 1997, 90:330-338.
21. WALLER D, LESLEY J, HELMUTH B et al – *The use of Adenosine Deaminase and Interferon- γ diagnosis tools for tuberculosis pericarditis*, Chest, 2002, 3:900-904.
22. ZOBIB A, PATON P, TETE R et al – *Coronary artery lesions and human immunodeficiency syndrome*, Res Virol, 1994, 144:225-231.
23. ZANNY JH, GODAL C, CONNOR E et al – *Arteriopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome*, Pediatr Pathol, 1987, 7:261-172.



Hipertrofia ventriculară stângă și determinanții ei la pacienții dializați

Carmen Căldăraru¹, G. Dogaru², I. Barb³, I. Hosu⁴, Violeta Roman⁵, G. Popescu⁵, Aurora Iulia Smădu⁶, Alexandra Florea⁶

Hipertrofia ventriculară stângă este o caracteristică frecventă la pacienții dializați. Numeroși factori de risc pot explica apariția hipertrofiei ventriculare la pacienții cu insuficiență renală; studiul de față analizează câțiva din acești factori de risc la 75 pacienți hemodializați. Hipertrofia ventriculară stângă a fost prezentă la 94.95% din pacienți. Hemoglobina, indexul masei corporale, valorile colesterolului total au explicat o parte din variabilitatea indexului masei ventriculului stâng, dar valorile sistolice ale tensiunii arteriale au reprezentat un determinant independent al hipertrofiei ventriculare la pacienții studiați. Cuvinte cheie: hipertrofie ventriculară stângă, hipertensiune, hemodializă

Left ventricular hypertrophy is exceedingly frequent in patients undergoing dialysis. Many risk factors for left ventricular hypertrophy have been suggested in chronic renal failure patients, some of which were investigated in 75 hemodialysis patients.

Echocardiographic left ventricular hypertrophy occurs in 94.95% of patients.

Haemoglobin, body mass index, total cholesterol shown associations with left ventricular mass index, but systolic hypertension was an independent determinant of left ventricular hypertrophy.

Key words: left ventricular hypertrophy, hypertension, hemodialysis

Boala cardiovasculară este cea mai importantă cauză de deces la pacienții cu insuficiență renală, analiza factorilor de risc cardiovasculari impunându-se din acest motiv ca un subiect de studiu major pentru nefrologi.

Din multitudinea de factori de risc, unul din cei mai importanți este fără îndoială hipertrofia ventriculară stângă (HVS). Considerată a reprezenta un predictor al evenimentelor cardiovasculare independent de factorii de risc convenționali^{12,26}, HVS prezintă o prevalență extrem de crescută în insuficiența renală unde modificările cardiace sunt prezente chiar și la pacienții dializați normotensivi.¹⁵

Studiile realizate la pacienții dializați au demonstrat atât rolul prognostic negativ al HVS (rata de mortalitate la 5 ani crește de la 23% la 52% dacă se compară pacienți cu index al masei ventriculului stâng de sub 125 g/m² cu pacienți al căror index e mai mare decât această valoare)²⁹ cât și efectul favorabil al regresiei hipertrofiei ventriculare asupra supraviețuirii de cauză generală și cardiovasculară.^{5,19}

Chiar dacă factorii de risc ai HVS la pacienții cu insuficiență renală cronică sunt împărțiți în ușor reversibili (anemia, hipertensiunea, expansiunea volemică extracelulară, statusul uremic, anomalile metabolismului fosfo- calcic) și greu reversibili (vârsta, diabetul zaharat, rigiditatea arterială)²², cercetările experimentale dovedesc că în insuficiența renală HVS nu este explicată în întregime de factorii menționați făcând astfel dificilă abordarea unor atitudini terapeutice menite să scadă riscul cardiovascular la acești pacienți.

Hipertrofia ventriculară este considerată un proces de remodelare al arhitecturii cardiace, patternul hipertrofiei fiind dependent de tipul de încărcare impusă ventriculului stâng: hipertrofia concentrică datorată în principal supraincărcării presionale (hipertensiune, stenoză aortică) și cea excentrică reprezentând un

¹Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Secția Clinică de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica Medicală IV, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁵Centrul de Hemodializă Târgu-Mureș

⁶Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. Carmen Căldăraru, Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

răspuns la supraîncărcarea de volum și fiind asociată la pacienții dializați anemiei, retenției de Na și apă și fistulelor arterio-venoase.⁸ Diferențierea celor două tipuri de modificări este importantă dat fiind faptul că se consideră că indivizii cu hipertrofie concentrică sunt expuși unui risc mai crescut de evenimente cardiovasculare decât pacienții cu hipertrofie excentrică, alterările cardiace fiind mai pronunțate în supraîncărcarea presională decât în cea volemică.¹⁷

Studiul de față își propune evaluarea prevalenței HVS și analiza factorilor cu posibilă implicare în determinismul hipertrofiei ventriculare stângi la un grup de pacienți hemodializați.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienți studiați

Studiul a fost realizat pe un lot de 75 pacienți hemodializați, nediabetici, cu o vechime în dializă mai mare de cinci luni. Din documentația medicală a pacienților s-au extras vârsta, data primei hemodialize, medicația administrată, greutatea și înălțimea, suprafața coporală, indexul masei corporale (IMC) fiind calculat conform formulei: $IMC = \text{greutate (kg)} / \text{înălțime (m)}^2$.

Determinări de laborator

Pentru o mai corectă evaluare a parametrilor biologici aceștia au fost cuantificați în perioada 1991 - 2003, din patru în patru luni, folosindu-se în calcul media aritmetică a tuturor valorilor înregistrate. Determinările de laborator au fost efectuate din sânge recoltat a jeune, în clinostatism, predialitic. Parametrii biologici urmăriti au fost: hemoglobina, hematocritul, ureea, creatinina, acidul uric, ionograma, calciul total, fosforul, fibrinogenul, colesterolul total, colesterolul HDL și LDL, trigliceridele, albuminemia.

Examinări imagistice

Evaluarea ecocardiografică a fost realizată de același examinator, la 10-20 minute postdialitic.

Protocolul de studiu a cuprins determinarea în mod M și 2D a următorilor parametri ecocardiografici ai ventriculului stâng (VS): septul interventricular (SIV), peretele posterior al ventriculului stâng (PPVS), diametrul end-diastolic al VS (VSd), volumul ventriculului stâng, fracția de ejeție (Fej), fracția de scurtare (FS), indexul masei ventriculului stâng (masa ventriculului stâng raportată la suprafața coporală), indexul cardiac.

Grosimea relativă a pereților ventriculari a fost calculată conform formulei $(SIV + PPVS) / (SIV + PPVS + VSd)$.

Alte investigații

Au fost notate valorile tensiunii arteriale sistolice (TAs) și diastolice (TAd) pre și postdializă din cele două luni anterioare evaluării ecocardiografice, folosindu-se în studiu mediile aritmetice ale acestor determinări. Presiunea pulsului (PP) a fost calculată ca diferența dintre valoarea sistolică și cea diastolică corespunzătoare. În aceeași perioadă au fost notate greutatea ideală și câștigul ponderal interdialitic, folosindu-se pentru determinările statistice tot media aritmetică a acestor valori.

Definiții

Hipertrofia ventriculară stângă a fost definită de valori ale indicelui masei ventriculului stâng peste 100 g/m² la bărbați și peste 131 g/m² la femei, valori reprezentate de limitele maxime ale normalului ale participanților studiului Framingham.¹³

Pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă au fost împărțiți pe baza valorilor grosimii relative a pereților ventriculari în două categorii: cu hipertrofie concentrică (grosimea relativă a pereților ventriculari mai mare decât 0,45) și cu hipertrofie excentrică (grosimea relativă a pereților ventriculari mai mică decât 0,45).⁶

Analiza statistică a datelor

Prelucrarea statistică a datelor și reprezentarea grafică a acestora s-a realizat folosind programul de calcul tabelar SigmaStat 1 (Jandel Scientific).

Variabilele continue au fost exprimate ca medii ± deviația standard.

Rezultatele prezentate pe baza tabelelor de contingență au fost apreciate cu testul chi-pătrat.

Pentru demonstrarea corelației dintre diferiți parametri au fost folosite regresia liniară simplă și multiplă.

Pragul de semnificație acceptat a fost $p < 0,05$.^{2,14}

REZULTATE

Hipertrofia ventriculară stângă definită conform criteriului mai sus prezentat a fost evidențiată la 94,95% din pacienți, fără diferențe statistice semnificative între sexe, modificările ecocardiografice fiind demonstrate la 100% din femei și la 92,68% din pacienții de sex masculin studiați.

17,56% din pacienți (8 femei și 5 bărbați) au prezentat hipertrofie excentrică, restul cazurilor (77,39%) încadrându-se în criteriile de hipertrofie concentrică (25 femei și 33 bărbați), fără a exista diferențe statistice semnificative legate de prevalența unui anume tip de hipertrofie la cele două sexe.

Caracteristicile demografice, antropometrice, biochimice, hemodinamice și ecocardiografice ale lotului de studiu sunt reprezentate în tabelul I. Se remarcă o medie scăzută a valorilor hemoglobinei, o medie a valorilor TAs și TAd la limita superioară a normalului și o medie a indicelui masei ventriculului stâng per total lot mult peste valorile considerate normale pentru ambele sexe.

Analiza prin regresie liniară simplă a demonstrat existența unei relații liniare inverse între indexul masei ventriculului stâng și hemoglobină ($p < 0,05$, $r = 0,246$) sau valorile colesterolului total ($p < 0,0002$, $r = 0,414$).

La lotul studiat nu am găsit corelații liniare între valorile indexului masei ventriculului stâng și valorile creatininei, acidului uric, albuminei serice, parametrii metabolismului fosfo - calcic studiați, valorile colesterolului HDL, LDL sau ale trigliceridelor.

Am găsit o corelație liniară între indexul masei ventriculului stâng și grosimea intimă - medie carotidiană ($p < 0,05$, $r = 0,272$) și o corelație liniară inversă cu indexul masei corporale ($p < 0,05$, $r = 0,282$).

Tabelul I. Caracteristici demografice, antropometrice, biochimice, hemodinamice și ecocardiografice ale pacienților studiați

Parametru studiat	Medie $\pm$ DS
Vechimea în dializă (luni)	55,5 $\pm$ 52,3
Vârsta pacientului (ani)	48,4 $\pm$ 12,3
Indexul masei corporale (kg/m ²)	23,5 $\pm$ 3,84
Hemoglobină (g%)	9,22 $\pm$ 1,320
Hematocrit (%)	28,4 $\pm$ 5,644
Uree (mg/dl)	161,90 $\pm$ 23,231
Creatinină (mg/dl)	11,10 $\pm$ 4,458
Acid uric (mg/dl)	7,47 $\pm$ 0,910
Fibrinogen (mg/dl)	331,3 $\pm$ 362,4
Colesterol total (mg/dl)	166,8 $\pm$ 31,3
HDL colesterol (mg/dl)	34,7 $\pm$ 30,9
LDL colesterol (mg/dl)	104,1 $\pm$ 30,6
Trigliceride (mg/dl)	165,0 $\pm$ 88,8
Albumina (g/l)	3,66 $\pm$ 0,411
Indexul masei VS (g/m ²)	187,7 $\pm$ 51,9
Indexul masei VS femei (g/m ²)	173,5 $\pm$ 45,6
Indexul masei VS bărbați (g/m ²)	205,5 $\pm$ 51,1
TAs predializă (mmHg)	141,2 $\pm$ 19,40
TAd predializă (mmHg)	83,9 $\pm$ 7,82
PP predializă (mmHg)	57,3 $\pm$ 12,35
TAs postdializă (mmHg)	144,1 $\pm$ 20,76
TAd postdializă (mmHg)	83,5 $\pm$ 7,01
PP postdializă (mmHg)	60,7 $\pm$ 16,64
Căștig ponderal interdialitic (kg)	1,68 $\pm$ 1,02

O puternică corelație pozitivă a fost demonstrată între indexul masei ventriculului stâng și TAs predialitică ($p < 0,0001$, $r = 0,512$), TAd predialitică ($p < 0,0001$, $r = 0,505$), PP predialitică ($p < 0,0001$, $r = 0,484$). Aceeași tendință a fost demonstrată și pentru componentele tensiunii arteriale postdialitice, corelația cu indexul masei ventriculului stâng fiind însă mai slabă (pentru TAs postdializă $p < 0,05$, $r = 0,309$, iar pentru TAd postdializă $p < 0,0001$, $r = 0,468$).

La bărbați, analiza univariată a demonstrat o corelație directă între indexul masei ventriculului stâng și vechimea în dializă ($p < 0,05$, $r = 0,346$) și corelații inverse cu colesterolul total ($p < 0,05$, $r = 0,382$) și indexul masei corporale ($p < 0,05$, $r = 0,334$). La femei am găsit corelații directe între indexul masei VS și TA sistolică predializă ($p < 0,0001$, $r = 0,750$) sau TA diastolică predialitică ($p < 0,0001$, $r = 0,656$) și corelații inverse cu hemoglobina ($p < 0,05$, $r = 0,437$), colesterolul total ($p < 0,05$, $r = 0,445$), albumina serică ($p < 0,05$, $r = 0,400$), indexul masei corporale ($p < 0,05$, $r = 0,386$). Analiza

multivariată arată însă că parametrii cu capacitate predictivă pentru valorile indexului masei VS sunt vechimea în dializă la bărbați și tensiunea arterială sistolică la femei ($p < 0,0001$, $r = 0,799$, $F = 17,1$).

Analiza prin regresie liniară simplă a demonstrat la pacienții cu HVS excentrică corelații directe între indexul masei VS și parametrii biochimici ca ureea ($p < 0,05$, $r = 0,635$) sau produsul $Ca \times P$ ($p < 0,05$, $r = 0,610$) și corelații inverse cu valorile colesterolului total ($p < 0,05$, $r = 0,633$) și albuminei serice ($p < 0,05$, $r = 0,666$). La pacienții cu HVS concentrică, indexul masei VS s-a corelat cu vârsta pacienților ($p < 0,05$, $r = 0,285$) și TAs predializă ($p < 0,0001$, $r = 0,655$) și TAd predializă ($p < 0,0001$, $r = 0,627$), valorile colesterolului total ($p < 0,05$, $r = -0,351$), albuminei serice ($p < 0,05$, $r = -0,281$) și cu indexul masei corporale ($p < 0,05$, $r = -0,308$).

Pentru întregul lot de hemodializați, analiza prin regresie liniară multiplă folosind ca variabilă dependentă indexul masei ventriculului stâng și ca variabile independente hemoglobina, indexul masei corporale, colesterolul total, grosimea intimă - medie carotidiană și valorile sistolice ale tensiunii arteriale a demonstrat că tensiunea arterială este un determinant independent al indexului masei ventriculului stâng ($p < 0,0001$, $r = 0,562$, Tabelul II).

DISCUȚII

Prevalența hipertrofiei ventriculare este diferită în funcție de metoda de diagnostic folosită: dacă unele studii acceptă drept criteriu indicele electrocardiografic Sokolov-Lyon, altele apreciază prognosticul plecând de la cardiomegalia demonstrată radiografic, multe studii consideră ecocardiografia ca metodă standard de evaluare atenționând însă asupra factorilor de eroare (mai frecvenți la pacienții dializați), existând încă și autori care pledează pentru folosirea unor metode mai precise de diagnostic.^{28,31}

La pacienții cu insuficiență renală și în special la cei dializați este necesară indexarea masei ventriculului stâng deoarece ea este proporțională cu suprafața corporală iar greutatea, parametru de bază în evaluarea suprafeței, e dependentă nu numai de statusul nutrițional, frecvent compromis la această categorie de pacienți, dar și de statusul lichidian. Deși există încă numeroase controverse legate de modul de indexare al VS (raportare la înălțime sau la suprafața corporală), necesitatea indexării ventriculului stâng în vederea aprecierii corecte a riscului cardiovascular este

Tabelul II. Rezultatele studiului prin regresie liniară multiplă folosind ca variabilă dependentă indexul masei ventriculului stâng

	Coefficient	Eroare standard	p
Indexul masei ventriculului stâng			0,0857
Hemoglobină	-3,206	3,881	0,4118
Indexul masei corporale	-1,810	1,369	0,1907
Colesterol total	-0,555	0,161	0,0010
Grosime intimă - medie carotidiană	108,210	37,152	0,0049
TAs predializă	1,16	0,296	0,0002

acceptată de toți cercetătorii.³⁵ Și la pacienții noștri evaluarea ecocardiografică cu aprecierea masei ventriculului stâng a fost urmată de raportarea acestora la suprafața corporală.

Studiul de față demonstrează prevalența crescută (94,95%) a hipertrofiei ventriculare la lotul analizat, un număr mai mare de pacienți prezentând hipertrofie ventriculară concentrică rezultat puțin contradictoriu dacă ne gândim că grupul se caracterizează mai degrabă prin valori mici ale hemoglobinei (medie $9,22 \pm 1,320$) decât prin valori tensionale mari, însă explicabil dacă avem în vedere relația complexă dintre anemie, hipertensiune și hipertrofia ventriculară la pacienții hemodializați.^{10,22}

Referitor la prevalența celor două tipuri de modificări, datele din literatură sunt foarte diferite în funcție de designul fiecărui studiu în parte, aprecierile fiind realizate fie la debutul terapiei de substituție, fie după o perioadă bine determinată de la cuprinderea în tratamentul de substituție, în studii intervenționale referitoare la tratamentul hipertensiunii sau anemiei sau în studii retrospective.^{25,32} Astfel, Ventura și colab. găesc la 69,5% din cazuri hipertrofie concentrică și în 12% hipertrofie excentrică pentru valori considerate normale ale indexului masei ventriculului stâng de sub 112 g/m^2 la femei și sub 137 g/m^2 la bărbați,³² iar London și colab. calculează o prevalență a HVS de 90,00% pentru valori normale ale indexului masei VS sub 110 g/m^2 la femei și sub 132 g/m^2 la bărbați.¹⁹ De menționat că diferențierea și cuantificarea celor două tipuri de modificări e importantă în stabilirea prognosticului pacienților, fiind stabilit că riscul de deces și morbiditate cardiovasculară conferit de hipertrofia concentrică este mai mare decât în cea excentrică.⁹

La populația non-renală factorii de risc ai creșterii masei ventriculului stâng și contribuția HVS la mortalitatea cardiovasculară sunt diferite la cele două sexe.¹⁴ La pacienții dializați rezultatele sunt contradictorii: Savage și colab. arată că la dializați nu există o diferență de prevalență a hipertrofiei ventriculare stângi între cele două sexe, dar determinanții acesteia sunt diferiți, la bărbați fiind importantă presiunea pulsului iar la femei predominând alți factori mai puțin bine precizați.²⁷

Nici studiul nostru nu a putut demonstra existența unei diferențe semnificative între prevalența hipertrofiei ventriculare la cele două sexe. În ceea ce privește posibilități determinanți ai dimensiunilor VS, un predictor important al dimensiunilor VS la femei pare a fi hipertensiunea arterială.

La bărbați, indexul masei VS pare a depinde mai mult de statusul nutrițional al pacienților, atâta timp cât au fost puse în evidență corelații cu vechimea în hemodializă, albumina serică, colesterolul total și indexul masei corporale, considerați parametrii cei mai importanți referitori la malnutriție la sexul masculin.²⁰

Hipertensiunea, frecventă și cu etiopatogenie extrem de variată în insuficiența renală, e asociată atât în

studiile prospective cât și în cele retrospective cu hipertrofia ventriculară.⁴²⁴ În studiul nostru valorile TA sistolice predialitice au reprezentat un predictor independent al indexului masei VS, "forța" asocierii fiind mai puternică atât în analiza univariată cât și în cea multivariată decât pentru valorile postdialitice ale tensiunii arteriale. Rezultatul, susținând superioritatea valorilor tensionale predialitice comparativ cu cele postdialitice în aprecierea efectelor "supraîncărcării" presionale, este în concordanță cu unele studii recente.³⁶

Numeroase studii au demonstrat influența anemiei asupra geometriei ventriculului stâng la pacienții cu boală renală cronică¹¹, la ora actuală majoritatea cercetărilor fiind orientate spre stabilirea unor valori ale hematocritului pentru care riscul modificărilor anatomice ale VS să fie minim.¹⁶

Studiul actual găsește o corelație între indexul masei VS și valorile hemoglobinei în analiza univariată, dar analiza multivariată indică faptul că nu anemia este factorul de risc cu importanța cea mai mare în determinismul hipertrofiei VS la lotul de hemodializați studiat.

Corelația liniară dintre indexul masei VS și grosimea intimă-medie carotidiană a fost demonstrată și de alți autori fiind astfel sugerat faptul că modificările cardiace și vasculare au loc paralel și că la nivel carotidian modificările sunt mai pronunțate la nivelul mediei decât al întimei arteriale.^{14,15}

Analiza liniară univariată demonstrează că o parte din variabilitatea indexului masei ventriculului stâng se datorează modificărilor colesterolului total deși majoritatea publicațiilor semnalează ca importante scăderea colesterolului HDL și creșterea LDL, explicând absența dintre variabile a hipercolesterolemiei prin "mascarea" ei de către malnutriție.⁷

Interesantă este la întregul lot relația liniară inversă dintre indexul masei VS și indicele masei corporale iar la pacienții cu HV concentrică corelația inversă cu posibili indici ai malnutriției (albuminemie, colesterol total, indexul masei corporale) în contextul în care la ora actuală se discută din ce în ce mai mult de rolul malnutriției și inflamației în geneza bolii cardiovasculare la uremici.³⁰

Referitor la câștigul ponderal interdialitic, deși o serie de rezultate sugerează implicarea în determinismul hipertrofiei ventriculare prin mecanisme independente de variațiile valorilor tensionale²³, există și dovezi pentru lipsa unei corelații între cele două caracteristici.³³ La pacienții noștri nu am demonstrat dependența parametrilor ecocardiografici ai ventriculului stâng de câștigul ponderal interdialitic însă trebuie remarcat faptul că valoarea medie a câștigului ponderal la lotul nostru de hemodializați este mult mai mică decât cea luată în discuție în studiile la care s-a găsit existența corelației index masă VS/câștig ponderal.

Unele studii raportează implicarea tulburărilor metabolismului fosfo - calcic în patogenia anomaliilor ventriculului stâng. La lotul studiat, numai la pacienții cu hipertrofie excentrică a existat o corelație între

indexul masei VS și valorile produsului $Ca \times P$ însă, dacă la alți autori această corelație e explicată prin alterările hemodinamice asociate hiperfosfatemiei²¹, în lipsa determinării PTH și a demonstrării acestei dependențe și la pacienții cu hipertrofie concentrică, e dificil să formulăm, la lotul studiat, o concluzie legată de rolul metabolismului Ca și P în apariția modificărilor ventriculului stâng.

Deși în numeroase studii clinice valori scăzute ale albuminei au reprezentat un factor de risc independent pentru HVS¹, fără ca să se poată preciza dacă legătura HVS cu hipoalbuminemia la pacienții dializați este cauzală sau nu, la lotul nostru de hemodializați am pus în evidență o corelație liniară între indexul masei VS și albuminemie numai la femei. Este greu de spus dacă hipoalbuminemia poate fi considerată factor de risc pentru hipertrofia ventriculară deoarece poate fi un marker al malnutriției, dislipidemiei, inflamației cronice, fiecare din factorii prezentați având rol potențial patogen asupra cordului.

Fără îndoială că un astfel de studiu, prin natura sa observațională, poate evidenția corelațiile dintre diferiți factori cu posibilă implicare în determinismul hipertrofiei ventriculare, dar nu poate demonstra rolul lor exact în ecuația complexă a modificărilor structurale cardiace.

Eliminarea din studiu a pacienților cu diabet zaharat la care prevalența hipertrofiei ventriculare este crescută, este fără îndoială un factor de subestimare a prevalenței HVS la dializați iar imposibilitatea de a studia implicarea altor markeri nutriționali și inflamatori lasă o serie de semne de întrebare asupra rolului malnutriției și inflamației în geneza modificărilor ventriculului stâng.

În concluzie, studiul de față demonstrează prevalența extrem de ridicată a hipertrofiei ventriculare stângi la un lot de 75 pacienți hemodializați (94,95%) și rolul predictiv independent al valorilor sistolice ale tensiunii arteriale asupra indexului masei ventriculului stâng.

Luând în considerare riscul cardiovascular crescut conferit de prezența hipertrofiei ventriculare, până când studii intervenționale vor demonstra rolul fiecărui factor de risc implicat în modificările cardiovasculare la pacientul hemodializat, corectarea potențialilor factori de risc modificabili trebuie să reprezinte o prioritate.

BIBLIOGRAFIE

- CAMPBELL MJ, MACHIN D - *Medical statistic. A commonsense approach*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd, 2004.
- CHRISTENSEN HB - *Statistics step by step*. Boston: Houghton Mifflin Company, 1977.
- ENIA G, MALLAMACI F, BENEDETTO FA, ET AL - *Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than hemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant. 2001;16:1459-1464.
- FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, ET AL - *Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease*. Kidney Int. 1996;49:1379-1385.
- FOLEY RN, PARFREY PS, KENT GM, ET AL - *Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol. 2000;11:912-916.
- GANAU A, DEVEREUX RB, ROMAN MJ, ET AL - *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension*. J Am Coll Cardiol. 1992; 19:1550-1558.
- KASISKE BL - *Hypertlipidemia in patients with chronic renal disease*. Am J Kidney Dis. 1998;32, Suppl 3:S184-S199.
- KLINGBEIL AU, SCHMIEDER RE - *Not all left ventricular hypertrophy is created equal*. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:2803-2805.
- KOREN MJ, DEVEREUX RB, CASALE PN, ET AL - *Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension*. Ann Intern Med. 1991;114:345-352.
- KUNZ K, DIMITROV Y, MULLER S, ET AL - *Uremic cardiomyopathy*. Nephrol Dial Transplant. 1998;13, Suppl. 4:39-43.
- LEVIN A, THOMPSON CR, ETHIER J, ET AL - *Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin*. Am J Kidney Dis. 1999;34:125-134.
- LEVY D, GARRISON RJ, SAVAGE DD, ET AL - *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study*. N Engl J Med. 1990;322:1561-1566.
- LEVY D, SAVAGE DD, GARRISON RJ, ET AL - *Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Study*. Am J Cardiol. 1987;59:956-960.
- LIAO Y, COOPER RS, MENSAR GA, MCGEE DL - *Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men*. Circulation 1995;92:805-810.
- LIN YP, CHEN CH, YU WC, ET AL - *Left ventricular mass and hemodynamic overload in normotensive hemodialysis patients*. Kidney Int. 2002;62:1828-1838.
- LOCATELLI F, CONTE F, MARCELLI D - *The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity - the experience of the Lombardy Dialysis Registry*. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:1642-1644.
- LONDON GM - *Heterogeneity of left ventricular hypertrophy - does it have clinical implications?* Nephrol Dial Transplant. 1998;13:17-19.
- LONDON GM, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, ET AL - *Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease*. Kidney Int. 1996;50:600-608.
- LONDON GM, PANNIER B, GUERIN AP, ET AL - *Alteration of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study*. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2759-2767.
- MARCEAU R, TERUEL RL, DE LA CAL MA, ET AL - *The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable hemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12:2324-2331.
- MARCHAIS SJ, METICIER F, GUERIN A, LONDON GM - *Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:2178-2183.
- MIDDLETON RJ, PARFREY PS, FOLEY D - *Left ventricular hypertrophy in the renal patient*. J Am Soc Nephrol. 2001;12:1079-1084.
- NEVES PL, SILVA AP, BERNARDO I - *Elderly patients in chronic hemodialysis: risk factors for left ventricular hypertrophy*. Am J Kidney Dis. 1997;30:224-228.
- PARFREY PS, FOLEY RN, HARNETT J, ET AL - *Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia*. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:1277-1285.
- RADERMACHER J, KOCH KM - *Treatment of renal anemia by erythropoietin substitution. The effects on the cardiovascular system*. Clin Nephrol. 1995;44 Suppl 1:S56-S60.

26. RITZ E, AMANN K - *Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erythropoietin*. Nephrol Dial Transplant. 1998;13, Suppl 2:16-22.
27. SAVAGE T, GILES M, TOMSON CV, RAINE AE - *Gender differences in mediators of left ventricular hypertrophy in dialysis patients*. Clin Nephrol. 1998;49:107-112.
28. SIGURDSSON E, THORGEIRSSON G, SIGVALDASON H, SIGFUSSON N - *Prognostic role of cardiovascular risk factors for men with cardiomegaly (the Reykjavik Study)*. Am J Cardiol. 1996;78:1355-1361.
29. SILBERBERG JS, BARRE PE, PRICHARD SS, SNIDERMAN SD - *Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease*. Kidney Int. 1989;36:286-290.
30. STENVINKEL P, HEIMBURGER O, LINDHOLM B, ET AL - *Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome)*. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:953-960.
31. STEWART GA, FOSTER J, COWAN M, ET AL - *Ecocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging*. Kidney Int. 1999;56:2248-2253.
32. VENTURA JE, TAVELLA N, ROMERO C, ET AL - *Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis*. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1795-1801.
33. WU SC, JENG FR - *Relationship between increased interdialytic body weight and left ventricular hypertrophy in maintenance dialysis patients*. Nephrology 2001; 6:85-88.
34. ZOCCALI C - *Le basi statistiche ed epidemiologiche della medicina clinica. Aspetti tecnici in nefrologia*. www.accmed.net/stat/. 1999.
35. ZOCCALI C, BENEDETTO FA, MALLAMACI F, ET AL - *Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis*. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2768-2774.
36. ZOCCALI C, MALLAMACI F, TRIPEPI G - *Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure*. Curr Hypertens Rep. 2002;4:381-386.



Morfopatologia carcinoamelor mamare- studiu statistic în județul Mureș, pe o perioadă de 10 ani (1993-2002)

R. Demian¹, G. Simu²

Scopul studiului: evaluarea ponderei grupelor de vârstă și formelor histologice principale la cazurile noi de cancer mamar confirmat histologic, în județul Mureș, între 1993-2002. Am selectat și analizat statistic datele din arhiva Clinicii de Anatomie-Patologică Tîrgu Mureș. Carcinoamele mamare își mențin poziția fruntașă, în ansamblul cancerelor mamare (96,49%). Carcinoamele neinvazive cresc numeric dar rămân minoritare 2,93%. Carcinoamele infiltrative lobulare și mixte cresc numeric și procentual, în defavoarea carcinomului ductal infiltrativ clasic ($p < 0.05$). Se constată corelarea negativă, între grupele de vârstă <40 versus 51-60, 41-50 versus 61-70 ani. Concluzii: se impune un screening mai energic, pentru depistarea stadiilor precoce de carcinom mamar. Cuvinte cheie: carcinom mamar, vârstă, proporții

Purpose: to evaluate the incidence of newly diagnosed breast carcinomas, in Mureș county, between 1993-2002, according to histological type and age at diagnosis. Pathologically confirmed breast cancers were selected from the records of the Pathology Clinic, Tîrgu Mureș and analysed statistically. Breast carcinomas are still in the front rank among the most frequent breast neoplasias (96.49%). Noninvasive carcinomas increase in number, although they still appear in a low percentage 2.93%. Lobular infiltrating and mixed lobular-ductal carcinomas increase, in number and proportion ($p < 0.05$). Ages up to 40 versus 51-60, 41-50 versus 61-70 correlate negatively. Increasing number of breast carcinomas make imperative an incisive screening program, the detection of early stage breast carcinomas.

Key words: breast carcinoma, age, proportions

Cancerul de sân, afecțiune în a cărei diagnostic examenul histo-patologic deține un important rol, reprezintă azi o patologie cu un impact major în sănătatea femeii. Se apreciază că, în populația de sex feminin, cancerul mamar este cel mai frecvent dintre neoplasme și deține locul secund în ceea ce privește mortalitatea.^{1,2}

Studii epidemiologice efectuate în Statele Unite relevă că aproximativ 13,1% din totalul femeilor au, teoretic, "șansa" de a dezvolta, la un moment dat, un cancer mamar. În fiecare an, în jur de 183.000 de femei sunt diagnosticate, doar în Statele Unite, cu cancer mamar invaziv și aproape 41.000 mor anual din această cauză. Pentru segmentul de populație feminină cu vârsta cuprinsă între 40 și 55 ani, neoplasmul mamar deține astfel primul loc între toate cauzele de mortalitate. Vârsta de apariție este, în mod predominant, cuprinsă între 50 și 70 ani (după instalarea menopauzei) dar o multitudine de cazuri apar și la alte vârste, cu deosebire între 40-50 ani. Principal, orice nodul mamar, mai ales dacă apare după vârsta de 25 de ani, trebuie considerat drept suspect și se impune clarificarea naturii acestuia.¹⁰

În România se constată o creștere continuă a mortalității prin cancer mamar; în populația de sex feminin, cel mai mare număr de decese, exprimat în

cifre absolute, este atribuit cancerului de sân, urmat de cel al colului uterin.^{1,6} În ultimii ani se remarcă o ușoară scădere a mortalității prin cancer mamar. Acest fapt poate fi atribuit deopotrivă programelor de depistare precoce cât și progreselor înregistrate în terapia sistemică (chimioterapie, imunoterapie) a acestei forme de cancer.⁶ Depistarea în masă a cancerului mamar rămâne însă o problemă de o mare complexitate, necesitând eforturi umane și financiare ridicate. Diferitele programe de screening al cancerului mamar, în curs în numeroase țări, sunt evaluate prin prisma unor indicatori de tip epidemiologic (incidența cazurilor noi depistate, numărul biopsiilor efectuate, specificitatea și sensibilitatea procedeele invazive și non-invazive, etc.), în speranța scăderii, în continuare, a mortalității asociate acestui tip de neoplazie.¹⁰ Printre metodele paraclinice utilizate în diagnosticul, cât mai precoce, al tumorilor mamare maligne, examenul histopatologic se remarcă ca un component esențial, indispensabil.⁴

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a putea trage concluzii asupra incidenței cancerului mamar, cu referire la un anumit areal geografic și la un anumit interval de timp, am selectat cazurile de neoplazii mamare diagnosticate în Clinica de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgență Tîrgu Mureș, în perioada 1993-2002 (studiarea rapoartelor histopatologice -bulletine de analiză, aflate în arhivă). Pacienții cuprinși în studiu au avut domiciliul stabil (la momentul diagnosticului) în județul Mureș.

¹Disciplina Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Radu Demian, Disciplina Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Marinescu, nr. 38. 540 139 Târgu-Mureș

Principalele elemente de evaluare comparativă a incidenței au fost reprezentate de forma histologică: tipuri principale și subtipuri, anul diagnosticului și grupa de vârstă (la diagnostic)

Calculul statistic a utilizat testele chi-test, z-test și Anova on Ranks (program statistic Sigma Stat VERSION.1,0.)

REZULTATE

Dintr-un total de 1212 de neoplazii mamare diagnosticate anatomo-patologic, în perioada mai sus amintită, recidivele au reprezentat 5,12% restul de 94,88% fiind ocupat de cazurile noi. Între acestea din urmă, ponderea cea mai mare (statistic semnificativ, $p < 0,001$) a fost atribuită carcinoamelor mamare. Nu au lipsit însă nici unele tumori maligne mamare mai rare: tumora filodă malignă, angiosarcomul, leiomiomasarcomul, melanomul malign al mamelonului, limfoamele non Hodgkin cu debut extraganglionar mamar, cu valori procentuale sub 1%.

Examinând incidența cazurilor noi de carcinom mamar în perioada 1993-2002, în funcție de anul diagnosticului, am remarcat o creștere numerică evidentă. În același timp, procentul carcinoamelor mamare din totalul neoplaziilor sânuului s-a menținut relativ constant:

1. medie pe 10 ani: 96,49%
2. limite în funcție de an: 91,58% (1995) și 98,84% (2002).
3. diferența dintre ani: nu este semnificativă statistic ($p > 0,05$).

Raportul carcinoamelor neinvazive din totalul carcinoamelor mamare indică o proporție de 2,93% (Figura 1). Analiza statistică confirmă diferența ($p < 0,05$) între ani, cu maxim de preponderență în 2001 (7,96%) și valori mici în anii 1995. Aceste date pot reprezenta o oglindă a eficienței programelor de screening a tumorilor mamare în județul Mureș, în cei 10 ani. Între 1993-2002 numărul cazurilor noi de carcinom mamar neinvaziv practic s-a dublat. Incidența reală în populație este dificil de apreciat; prezentul studiu evaluează doar cazurile confirmate histologic.

În paralel cu creșterea numerică a tuturor neoplaziilor mamare, carcinoamele mamare infiltrative au suferit o creștere numerică evidentă: numărul cazurilor noi de carcinom mamar invaziv nou diagnosticate în 2002 este practic mai mare decât dublul celor din 1993. Analiza statistică indică diferența semnificativă între ani ($p = 0,0126$), valorile numerice minime, respectiv maxime, situându-se la extremele deceniului: 74 cazuri noi în 1993 (92,5% din totalul neoplasmelor mamare nou diagnosticate), 169 cazuri noi (98,26%) în 2002.

În deceniul 1993-2002, proporția dintre subtipurile de carcinom mamar infiltrativ s-a modificat în mod evident ($p < 0,05$). Alături de sporirea cazurilor de carcinoam ductal infiltrativ, în paralel cu înmulțirea cazurilor de carcinoame mamare, se remarcă frecvența crescândă a carcinoamelor lobulare infiltrative și a celor

mixte (Tabelul I). Valorile sunt peste media celor 10 ani începând cu 1999.

Studiind corelarea valorilor numerice și procentuale - cazuri noi de carcinoame infiltrative (Tabelul I) - comparativ, pe fiecare tip histologic principal, am constatat:

1. creșterea numerică a cazurilor de carcinom ductal infiltrativ clasic însoțită de o scădere procentuală (% din carcinoamele infiltrative),
2. creșterea paralelă, în număr absolut de cazuri dar și ca procentual din totalul cazurilor noi, a carcinoamelor lobulare infiltrative - corelare pozitivă, $p < 0,001$
3. creșterea carcinoamelor infiltrative mixte, numeric și procentual - corelație pozitivă, $p < 0,05$
4. scăderea procentuală a carcinoamelor ductale infiltrative se corelează semnificativ statistic cu creșterea procentuală a carcinoamelor lobulare invazive, $p < 0,05$.

Incidența procentuală a carcinoamelor ductale infiltrative clasice, din ansamblul carcinoamelor mamare, a fost constantă în perioada celor 10 ani; fără diferențe semnificative între ani sau față de suma celor 10 ani (chi-test și z-test $p < 0,05$). Situația este similară pentru carcinoamele tubulare, mucinoase și papilare. Carcinomul medular a cunoscut o incidență mai variabilă, cu valori semnificativ statistic mai mici decât media celor 10 ani în 1993 ($p < 0,01$), 1994 ($p < 0,05$), 1997 ($p < 0,01$) și 2001 ($p < 0,05$). Incidența carcinomului medular a fost superioară celei pe 10 ani în 1996 ($p < 0,05$), 1998 ($p < 0,01$) și 2000 ($p < 0,01$).

Structura, pe grupe de vârstă, a cazurilor de carcinom mamar ductal infiltrativ clasic (Figura 2) a fost relativ omogenă; diferențele dintre ani sunt la limita semnificației statistice (Anova on Ranks $p = 0,0517$). Evoluția numerică și procentuală a fost concordantă (corelație Pearson pozitivă, $p < 0,05$), la toate categoriile de vârstă, cu excepția grupei 51-60 ani, la care valoarea $p = 0,111$.

Cum era de așteptat, se remarcă o creștere a incidenței carcinoamelor mamare după vârsta de 40 de ani (Figura 2). Carcinoamele mamare apărute sub vârsta de 35 de ani au reprezentat cazuri izolate, sporadice, în total însumând sub 3%. Cazurile deși rare, merită menționate: la vârste tinere evoluția neoplaziei este mai agresivă, impactul psihologic, al bolii ca și al tratamentului aplicat, este mult mai important. Comparând structura, pe grupe de vârstă, a fiecăruia dintre cei 10 ani, diferențele au fost statistic semnificative, mai evidente pentru anii 1998 și 1999.

Analiza corelativă de tip Pearson relevă evoluții semnificative statistic:

1. de tip *negativ* (coeficient - 0,787, $p < 0,05$) între grupele de vârstă: sub 40 ani versus 51-60 ani (Figura 3)
2. de tip *negativ* între grupele de vârstă 41-50 ani versus 61-70 ani (coeficient - 0,745, $p < 0,05$)

Merită menționată și corelarea *pozitivă* între grupa de vârstă sub 40 ani și cea peste 70 ani (coeficient +0,229, $p = 0,525$), ambele în creștere după 2001 (Figura 4).

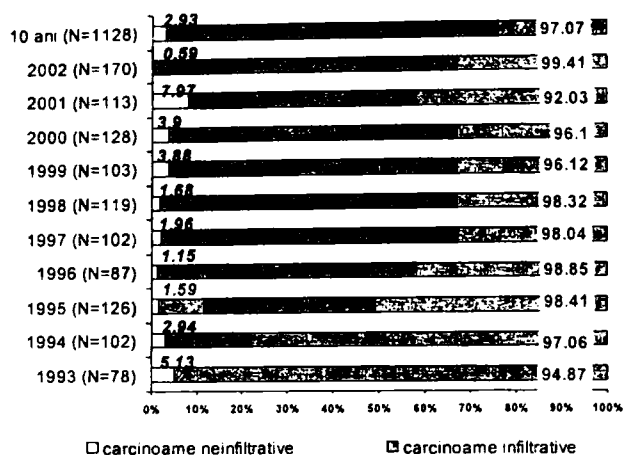


Figura 1. Carcinoame mamare neinvazive și invazive- (cazuri noi, diagnostic confirmat histologic, 1993-2002)

Tabelul I. Carcinoame mamare infiltrative: cazuri noi între 1993-2002

Tip histologic Anul diagn.	Carcinoame mamare (N)	Carcinoame infiltrative N(%)	Carcinoame ductale infiltrative N(%)	Carcinoame lobulare infiltrative N(%)	Carcinoame infiltrative mixte N(%)
1993	78	74 (94,87)	69 (93,25)	3 (4,05)	2 (2,70)
1994	102	99 (97,05)	92 (90,20)	3 (3,03)	4 (4,04)
1995	126	124 (98,41)	115 (92,74)	4 (3,23)	5 (4,35)
1996	87	86 (98,85)	76 (88,32)	3 (3,49)	7 (8,14)
1997	102	100 (98,04)	96 (96,00)	3 (3,00)	1 (1,00)
1998	119	117 (98,32)	100 (87,47)	12 (10,25)	5 (4,27)
1999	103	99 (96,12)	70 (70,70)	21 (21,21)	8 (8,08)
2000	128	123 (96,09)	94 (76,42)	32 (26,01)	7 (5,69)
2001	113	104 (92,03)	83 (79,80)	14 (13,46)	7 (6,19)
2002	170	169 (99,41)	109 (64,50)	47 (27,81)	13 (7,69)
TOTAL N (%)	1128 (100)	1095 (100)	894 (100)	142 (100)	59 (100)

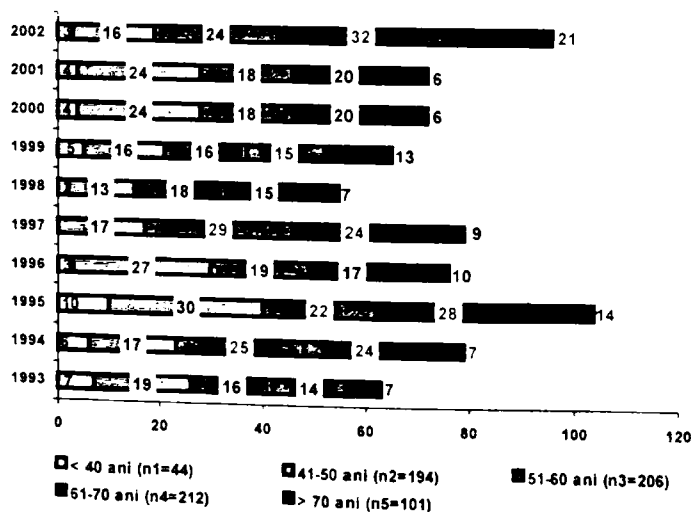


Figura 2. Structura pe grupe de vârstă a cazurilor noi de carcinom mamar ductal infiltrativ clasic, număr cazuri

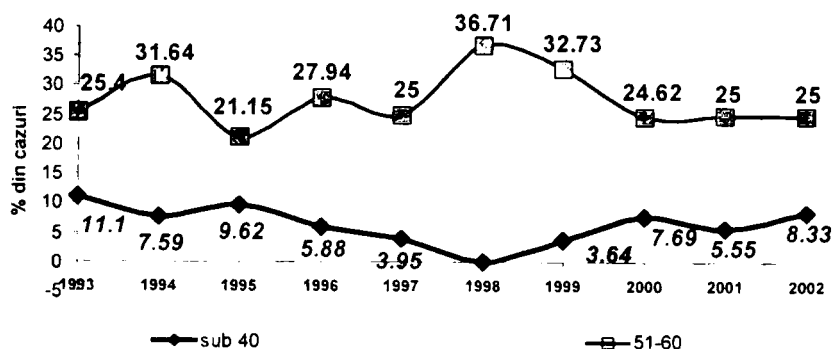


Figura 3. Carcinom ductal infiltrativ clasic – evoluție procentuală (% din cazurile noi de aceeași grupă de vârstă, în anul respectiv), grupe de vârstă <40 și 51-60 ani

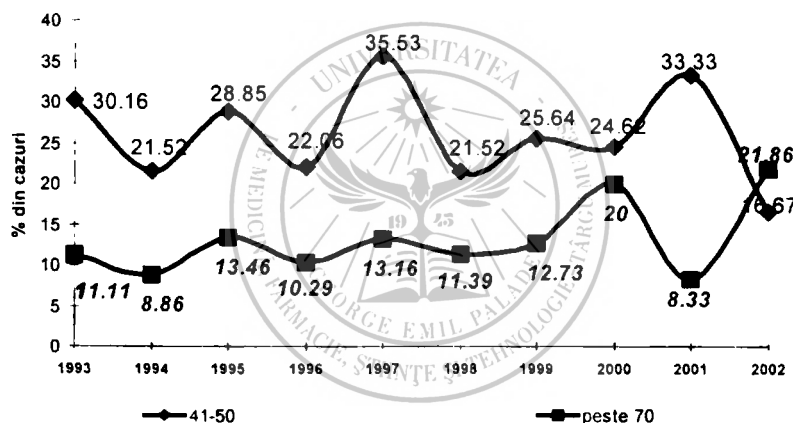


Figura 4. Evoluția procentuală (% din cazurile noi din aceeași grupă de vârstă) a carcinomului mamar ductal infiltrativ clasic, grupe de vârstă 41-50 și <70 ani

DISCUȚII

Urmărind incidența cancerului mamar în județul Mureș în perioada 1990-1998, am putut constata, într-un studiu anterior, o creștere accentuată a acesteia, cu un vârf în 1996.² În același timp, mortalitatea prin cancer mamar în perioada 1996-1998 a rămas relativ neschimbată, sugerând o creștere a supraviețuirii bolnavelor cu cancer mamar. Dinamica repartiției pe stadii clinice ilustrează o creștere a cazurilor aflate în stadii incipiente (I și II), fapt care a asigurat o supraviețuire mai prelungită.¹ Între 1998-2002 tendința crescătoare s-a menținut, numărul carcinoamelor mamare nou diagnosticate în 2002 fiind peste dublul celor din 1993.^{3,10}

Evaluarea statistică a incidenței cazurilor noi de cancer de sân este de multe ori îngreunată de discrepante între depistarea precoce, diagnosticul și tratamentul acestor cazuri. La această situație concură mai mulți factori²:

1. Lipsa de consens în ceea ce privește specialitatea căreia îi aparține patologia mamară (oncologie, ginecologie, chirurgie generală).
2. Carențe în colaborarea interdisciplinară.
3. Hiatusuri între asistența primară și cea secundară, de specialitate.
4. Condițiile socio-economice precare.
5. Ignoranța populației.

Dincolo de pura constatare a creșterii numerice și procentuale a carcinoamelor lobulare infiltrative și mixte, interpretarea acesteia ridică semne de întrebare:

1. Asistăm la o "schimbare" a patologiei tumorale mamare?
2. Creșterea carcinoamelor lobulare infiltrative și mixte este de fapt o consecință a incidenței crescânde a tumorilor mamare maligne, în general?
3. Incidența reală în populație nu s-a schimbat dar depistarea și diagnosticul lor histologic a crescut?

CONCLUZII

1. În perioada 1993-2002 incidența cazurilor noi de carcinom mamar a cunoscut o continuă creștere, menținându-se drept principala neoplazie mamară.

2. Carcinoamele neinvazive s-au menținut într-o proporție mică, față de cele infiltrative, 2.93%, oglindind carențe de depistare, în cadrul programelor screening.

3. Carcinoamele mamare infiltrative au crescut numeric, cu diferențe semnificative între ani; valorile minime, respectiv maxime se situează la extremele deceniului 1993-2002.

4. Între 1993-2002 proporția dintre subtipurile de carcinom mamar infiltrativ s-a modificat în mod evident ($p < 0,05$). Alături de sporirea cazurilor de carcinoam ductal infiltrativ, în paralel cu creșterea cazurilor de carcinoame mamare, se remarcă frecvența mai mare a carcinoamelor lobulare infiltrative și a celor mixte (statistic semnificativ, $p < 0,05$).

5. Carcinomul medular a cunoscut o incidență variabilă, cu valori semnificativ statistic mai mici decât media celor 10 ani în 1993, 1994, 1997, și 2001 și superioare acesteia în 1996, 1998 și 2000.

6. Comparând structura, pe grupe de vârstă, a cazurilor noi de carcinom ductal infiltrativ, în fiecare dintre cei 10 ani, diferențele au fost statistic semnificative, mai ales în 1998 și 1999. Se remarcă o corelație semnificativă, negativă, între grupele de vârstă: sub 40 ani versus 51-60 ani și 41-50 ani versus 61-70 ani. Merită menționată și corelarea pozitivă între grupa de vârstă sub 40 ani și cea peste 70 ani (coeficient $+0,229$, $p=0,525$), ambele în creștere după 2001.

BIBLIOGRAFIE

1. BERCEANU SABINA, BĂDULESCU ADRIANA, GEORGESCU BRAILA M et al - *Patologie tumorală genito-mamară*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 2000, 324-408
2. DEMIAN R, LUPȘA ROMANȚA, CSIKI CS - *Cancerul mamar în județul Mureș; date epidemiologice și tratamentul multidisciplinar în stadiul avansat locoregional*, Revista de Medicină și Farmacie UMF Târgu Mureș, 1999, 45:29-33
3. DEMIAN R, LUPȘA ROMANȚA, LAZAR GABRIELLA - *Morfopatologia tumorilor mamare - studiu statistic în județul Mureș pe anul 2002*, Revista de Medicină și Farmacie UMF Târgu Mureș, 2002, 49:22
4. GOING JJ, MALOU EA, LEAKE RE et al - *What the clinician needs from the pathologist: Evidence based reporting in breast cancer*, Eur J Cancer, 2001, 37:5-7
5. JAULENT MC, LE BOZEC C, ZAPLETAL E et al - *Case based diagnosis in histopathology of breast tumors*, Medinfo (Canada), 2000, 9:544-548
6. PACURAR V - *Aspecte epidemiologice ale cancerului mamar*, Radioter Oncol Med, 2000, 6:217-222
7. PRICOP M - *Oncologie ginecologică clinică*, Ed. Polirom, Iași, 2000, 335-342
8. LUPȘA ROMANȚA, DEMIAN R, ADRIANA BORDA et al - *Tratamentul complex multidisciplinar al cancerului mamar avansat locoregional*, Revista de Medicină și Farmacie UMF Tg Mures, 1998, 44:52-55
9. SUNDQUIST M, THORSTENSON S, BRUDIN S et al - *Incidence and prognosis in early onset breast cancer*, The Breast, 2002, 11:30-35
10. WINER EP, MORROW MONICA, OSBORNE CK et al - *Malignant Tumors of the Breast*, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 1633-1699

Interacțiuni între hepatopatia etanolică și hepatita cronică virală C

D. Georgescu¹, Anca Sin², Anca Georgescu³, Török Imola¹

Pacienții cu hepatopatie etanolică prezintă o înaltă prevalență a infecției cu virusul hepatitei C. Există o strânsă relație și posibile interacțiuni între hepatita cronică virală C și hepatopatia etanolică. Nu este bine cunoscut dacă acești factori acționează aditiv sau sinergic în producerea de leziuni hepatice. Studiul de față urmărește analiza principalelor caracteristici biologice și histopatologice ale acestei forme particulare de hepatopatie cronică. Lotul de studiu cuprinde 39 pacienți cu hepatită cronică virală C și etilism cronic, iar lotul martor 90 pacienți cu hepatită cronică virală C. Valorile transaminazelor serice nu au arătat diferențe statistice semnificative între pacienții alcoolici și non-alcoolici infectați cu virusul hepatitei C. Nivelurile gama-glutamil-transpeptidazei serice au fost mai mari în lotul de studiu față de lotul martor (108,68 U/l față de 71,44 U/l; $p < 0,05$). Pacienții cu etilism cronic au prezentat un indice de activitate histologică mai mare (scor Knodell 11,69 față de 8,87; $p < 0,01$) și un stadiu al fibrozei mai avansat (2,54 față de 1,98; $p < 0,01$) comparativ cu lotul martor. Nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative ale încărcăturii virale la cele două loturi. Aceste date confirmă că pacienții cu hepatită cronică virală C și etilism cronic prezintă o afectare hepatică mai severă decât pacienții cu hepatită cronică virală C fără consum de alcool.

Cuvinte cheie: alcool, hepatită, virală, HCV

Patients with alcoholic liver disease have a high prevalence of hepatitis C virus infection (16-40%). A close relationship and possible interaction has been noted between chronic hepatitis C and alcoholic liver disease. It is poorly understood whether these are additive or synergistic effects in causing liver injury. The present study was carried out to assess the main biological and pathological characteristics of this particular form of liver disease. Cases were 39 patients with chronic hepatitis C and alcoholic abuse and controls 90 patients with chronic hepatitis C. Aminotransferase levels show no significant difference between alcoholic and non-alcoholic hepatitis C patients. Gama-glutamyl-transferase levels were higher in cases than controls (108,68 U/l vs. 71,44 U/l; $p < 0,05$). Patients with alcohol abuse showed higher histological activities (Knodell score 11,69 vs. 8,87; $p < 0,01$) and higher stage of fibrosis (2,54 vs. 1,98; $p < 0,01$). Viral load showed no significant difference between cases and controls. These findings suggest that patients with chronic hepatitis C and alcohol abuse have more severe liver damage than non-alcoholic patients with chronic hepatitis C.

Key words: alcohol, hepatitis, viral, HCV

Interrelațiile dintre hepatopatia etanolică și infecția cu virusul hepatitei C sunt deosebit de complexe, reprezentând mai mult decât un efect aditiv a două boli cu o prevalență largă în populația generală.¹ Țara noastră se situează printre țările cu o prevalență medie a infecției cu virusul hepatitei C (2-6% din populația generală) și între 5 și 10% dintre români prezintă leziuni hepatice induse de alcool. Asocierea acestor două boli nu este însă doar rolul concursului factorilor epidemiologici amintiți, întrucât prevalența infecției cu

virusul hepatitei C este de 16% la pacienții cu steatoză hepatică etanolică, ajungând la 40% la pacienții cu ciroză hepatică etanolică.^{1,3,4} Explicațiile acestui fenomen epidemiologic sunt numeroase, dar nu lămuresc toate problemele acestei asocieri. Astfel, alcoolicii întrunesc un număr mai mare de factori de risc pentru infecția cu virusuri hepatice decât populația generală, în special calea sexuală și numeroasele tratamente parenterale.^{5,7,13} Cercetările virusologice indică un efect de promovare a replicării intrahepatice a virusului hepatitei C de către alcool și de promovare a leziunilor, mediate imun, produse de virusul hepatitei C.^{6,8,9,11} Alcoolul crește variabilitatea genetică a virusului hepatitei C, cu creșterea numărului cvasispeciilor.^{2,12} Toate acestea creează un status al gazdei favorabil replicării virale, ceea ce duce la

¹Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

³Clinica Boli Infecțioase I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. Dan Georgescu, Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, Str. Gheorghe Marinescu Nr. 38

scăderea clearance-ului viral și favorizarea cronicizării.^{3,10}

Rezultanta acestei situații epidemiologice o constituie apariția unei noi entități clinico-morfologice, hepatopatia mixtă, virală C și etanolică, care prezintă numeroase particularități clinice, biologice și morfologice cu importante implicații terapeutice și prognostice.

Scopul studiului nostru este de a realiza o analiză comparativă între hepatopatia mixtă, virală C și etanolică și hepatita cronică virală C, în scopul punerii în evidență a principalelor caracteristici clinice, biologice și morfologice ale acestei entități patologice care ocupă un rol din ce în ce mai important în practica hepatologică actuală.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am alcătuit un lot de studiu cuprinzând 39 de pacienți cu hepatopatie etanolică infectați cu virusul hepatitei C (HCV) și un lot martor de 90 pacienți infectați cu virusul hepatitei C fără consum semnificativ de alcool.

Criteriile de includere în lotul de studiu au fost: vârsta între 25 și 65 de ani, prezența anticorpilor HCV (Ac HCV), facultativ determinarea viremiei calitative și/sau cantitative, prezența unui consum de alcool de minimum 80 grame/zi la bărbați și 40 grame/zi la femei, absența infecției cu virusul hepatitei B, virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV), absența cirozei hepatice, a hepatitelor autoimune, a colangiopatiilor autoimune, a tezurismozelor hepatice, icterelor congenitale, obstrucției biliare, a diabetului zaharat și a bolilor cardiace care evoluează cu stază hepatică. Hepatopatia etanolică în acest lot a fost documentată prin cele arătate mai sus, la care se adaugă identificarea leziunilor hepatice induse de alcool – fibroza centrolobulară, pericelulară și steatoza hepatică.

Criteriile de includere în lotul martor au fost vârsta între 25 și 65 de ani, prezența anticorpilor HCV, facultativ determinarea viremiei cantitative și/sau calitative, consum de alcool sub 30 grame/zi, absența infecției cu virusul hepatitei B, HIV, absența cirozei hepatice, a hepatitelor autoimune, a colangiopatiilor autoimune, a tezurismozelor hepatice, icterelor congenitale, a diabetului zaharat și a bolilor cardiace care evoluează cu stază hepatică.

Documentarea consumului de alcool a fost efectuată prin anamneză, heteroanamneză și completarea chestionarului MAST (Michigan Alcoholism Screening Test). Disimularea consumului de alcool de către pacienții infectați cu virusul hepatitei C în scopul prescrierii tratamentului antiviral a reprezentat o problemă extrem de dificilă în alcătuirea loturilor menționate.

Documentarea infecției cu virusul hepatitei C a fost făcută prin determinarea Ac HVC prin metoda ELISA generația II sau III. Toți pacienții au efectuat două determinări în laboratoare diferite. La un număr de

pacienți, în scopul prescrierii tratamentului antiviral sau pentru a lămurii situații în care markerii serologici sau histologia ridicau probleme de diagnostic diferențial, am determinat viremia cantitativă prin metoda PCR Amplicor – Hoffmann La Roche sau bADN Quantiplex, Chiron.

Absența infecției cu virusul hepatitei B a fost documentată prin determinarea antigenului de suprafață a virusului hepatitei B (Ag HBs), iar pentru HIV am determinat anticorpul HIV 1 și HIV 2. Am considerat aceste determinări necesare, alcoolicii fiind cu risc crescut pentru infecția cu virusuri transmise pe cale parenterală.

La toți bolnavii s-a efectuat biopsia hepatică. Materialul biptic a fost prelucrat după tehnicile uzuale; colorațiile folosite au fost hematoxilin-eozină, tricromă Masson, Van Giesson. Leziunile au fost cuantificate cu ajutorul scorului Knodell. Datele obținute au fost introduse în programul Microsoft Excel și Jandell Scientific, cu ajutorul cărora am efectuat și analiza statistică, considerând semnificativ $p < 0,05$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Vârsta medie a pacienților cu hepatopatie etanolică și virală C a fost de 43,41 ani (interval de confidență 40,91-46,12 ani, $p=95\%$), mai mică decât vârsta medie a pacienților cu hepatită cronică virală C, care a fost de 46,03 ani (interval de confidență 43,68-48,38 ani, $p=95\%$), diferență statistic semnificativă, ($p < 0,05$). Se conturează astfel o entitate patologică mai gravă decât hepatita C, care afectează o populație de pacienți cu vârstă relativ tânără și care ridică probleme terapeutice și prognostice îndepărtate majore.

Analiza distribuției bolnavilor pe sexe indică în lotul de studiu 66,66% bărbați și 33,33% femei, față de lotul martor cu 27,77% bărbați și 72,22% femei. Datele sunt semnificative statistic ($p < 0,005$), interpretarea lor fiind destul de dificilă. Numărul mare de bărbați cu hepatopatie mixtă virală C și etanolică se explică prin înalta prevalență a alcoolismului la bărbați și prin puternica legătură alcoolism – virus hepatitic C. Numărul mic de bărbați din lotul martor reflectă tocmai excluderea lor din acest lot pe baza prezenței la aceștia a consumului patologic de alcool și a leziunilor hepatice induse de alcool. În lumina acestei idei, hepatita cronică virală C este o afecțiune care domină în forma ei „pură” la femei, echilibrul pe sexe fiind doar aparent, contribuind un număr de bărbați care prezintă de fapt hepatopatie mixtă virală C și etanolică.

Valoarea medie a aspartaminotransferazei (GOT) în lotul de studiu a fost de 73,2 UI/l (interval de confidență 64,51-81,91; $p=95\%$) față de valoarea GOT în lotul martor de 73,73 UI/l (interval de confidență 64,87-82,59; $p=95\%$), diferențele nefiind statistic semnificative ($p > 0,05$).

Valoarea medie a alaninaminotransferazei (GPT) în lotul de studiu a fost de 109,19 UI/l (interval de confidență 93,07-125,32; $p=95\%$), față de valoarea GPT în lotul martor de 104,23 UI/l (interval de confidență 91,30-117,16; $p=95\%$), diferențele nefiind statistic semnificative ($p > 0,05$).

Valoarea medie a gama-glutamyl-transpeptidazei (GGT) în lotul de studiu a fost de 108,68 UI/l (interval de confidență 86,57-130,78; $p=95\%$), față de valoarea GGT în lotul martor de 71,44 UI/l (interval de confidență 83,35-159,53; $p=95\%$), diferențele fiind statistic semnificative ($p<0,05$) și sugestive pentru păstrarea valorii indicative a GGT pentru leziunile hepatice induse de alcool.

Valoarea medie a scorului necroticoinflamator în lotul de studiu (scor Knodell) a fost de 11,69, față de lotul martor unde am înregistrat 8,87 ($p<0,01$). Se observă diferențele mari între cele două loturi, aspect care indică promovarea de către alcool a leziunilor produse de virus. Nu se poate prezuma un rol aditiv al alcoolului, care produce leziuni necroticoinflamatorii discrete, ci doar un rol sinergic cu virusul hepatitei C.

Analiza scorurilor fibrozei în cele două loturi (Knodell) indică în lotul de studiu o valoare medie a fibrozei de 2,54 față de lotul martor, unde am înregistrat o valoare medie a scorului de 1,98 ($p<0,01$). Explicația unui scor al fibrozei atât de ridicat în lotul de studiu este dată pe de o parte de severitatea leziunilor necroticoinflamatorii, care se soldează cu fibroză, la care se adaugă acțiunea fibrogenetică a alcoolului. Vârsta nu contribuie la acest scor mare al fibrozei, media de vârstă în lotul de studiu fiind mai mică decât în lotul martor.

Am urmărit dacă leziunile tipice produse de alcool – distrofia macrovacuolară și fibroza cu localizare predominant pericentrolobulară, respectiv cele tipice produse de virusul hepatitei C – foliculii limfoizi portali, leziunile căilor biliare, se regăsesc în hepatopatia mixtă, virală C și etanolică.

Distrofia macrovacuolară am identificat-o la 92,3% din pacienții din lotul de studiu, față de 71,42% la pacienții din lotul martor. Explicația constă în producerea de leziuni steatozice ca urmare a dereglărilor metabolice produse de metabolismul alcoolului, leziunea păstrându-și astfel specificitatea și fiind indicativă pentru concurența etiologică toxică ($p<0,05$). Dificultăți în interpretarea leziunilor steatozice le ridică faptul că și virusul hepatitei C produce leziuni steatozice, uneori importante.

Fibroza centrolobulară este o leziune cu mare specificitate și sensibilitate pentru hepatopatia etanolică. În lotul de studiu am identificat fibroză pericentrolobulară la 100% din pacienți, față de lotul cu hepatită cronică virală C, în care doar 5,55% prezentau această leziune ($p<0,001$).

Conglomeratele limfocitare portale le-am identificat la 61,53% din pacienții din lotul de studiu, față de 71,11% în lotul martor, diferența nefiind statistic semnificativă și leziunea păstrându-și astfel specificitatea pentru hepatita cronică virală C ($p>0,05$).

Analiza leziunilor căilor biliare indică o frecvență a acestora mai mare în lotul de studiu față de lotul martor. Astfel, proliferările de canalicule biliare apar în primul lot la 61,53% din bolnavi față de 45,55% în lotul martor ($p<0,05$), leziunile epiteliale ale căilor biliare apar în lotul de studiu la 69,23% din bolnavi față

de 47,77% în lotul martor ($p<0,05$) și leziunile de stază biliară apar în lotul de studiu la 53,84% din bolnavi față de 44,44% în lotul martor ($p<0,05$).

Determinarea încărcăturii virale la 15 pacienți din lotul de studiu și la 20 pacienți din lotul martor indică în primul caz o valoare medie de 269400 UI/ml și în al doilea de 210500 UI/ml, diferențele nefiind semnificative statistic ($p>0,05$). Aceste date nu confirmă ipoteza favorizării replicării virusului hepatitei C de către alcool.

CONCLUZII

Hepatopatia mixtă, virală C și etanolică se conturează ca o entitate patologică care prezintă numeroase particularități față de hepatita cronică virală C.

Vârsta medie a pacienților cu hepatopatie virală C și etanolică este de 43,41 ani, mai mică decât a pacienților cu hepatită cronică virală C – 46,03 ani ($p<0,05$).

Hepatopatia virală C și etanolică domină la sexul masculin (66,66%), spre deosebire de hepatita cronică virală C în care bărbații reprezintă doar 27,77% ($p<0,005$). Procentul mic de bărbați cu hepatită cronică C se explică prin consumul mare de alcool în rândul acestora, cu realizarea unei hepatopatii mixte, virale C și etanolice.

Valorile transaminazelor serice nu prezintă diferențe statistic semnificative între hepatopatia virală C și etanolică și hepatita cronică virală C ($p>0,05$).

Valorile medii ale GGT în hepatopatia virală C și etanolică sunt de 108,68 UI/l, valori mai mari decât în hepatita cronică virală C (71,44 UI/l), indicator util al consumului de alcool ($p<0,05$).

Valoarea medie a indicelui de activitate histologică (Knodell) este de 11,69 în hepatopatia virală C și etanolică, față de 8,87 în hepatita cronică virală C ($p<0,01$), semnificând o severitate mai mare a acestei boli.

Valoarea medie a scorului fibrozei (Knodell) este de 2,54 la pacienții cu hepatopatie etanolică și virală C, față de 1,98 la pacienții cu hepatită cronică virală C ($p<0,01$), dând astfel o notă de gravitate deosebită acestei boli.

Distrofia macrovacuolară este o leziune care se regăsește la 92,3% din pacienții cu hepatopatie etanolică și virală C, față de 71,42% la pacienții cu hepatită cronică virală C ($p<0,05$), fiind indicativă pentru consumul de alcool.

Fibroza pericentrolobulară se înregistrează la 100% din pacienții cu hepatopatie etanolică și virală C, față de 5,55% la pacienții cu hepatită cronică virală C ($p<0,001$), fiind înalt indicativă pentru consumul de alcool.

Leziunile microscopice ale canalelor biliare sunt mai frecvente în hepatopatia etanolică și virală C, față de hepatita cronică virală C.

Conglomeratele limfocitare portale se înregistrează la 61,53% din pacienții cu hepatopatie etanolică și virală C, față de 71,11% la pacienții cu hepatită cronică C ($p>0,05$), fiind o importantă marcă

histologică a virusului hepatitei C, care își păstrează specificitatea.

Valoarea medie a încărcăturii virale nu prezintă diferențe statistic semnificative între hepatopatia virală C și etanolică (269 400 UI/ml) și hepatita cronică virală C (210 500 UI/ml) ($p > 0,05$).

BIBLIOGRAFIE

1. ALSHER DM, BODE JC – *Liver diseases caused by alcohol consumption and hepatitis C virus infection: Association, addition or potentiation?* Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2001, 126:117-122.
2. ANAND BS, VELEZ M – *Influence of chronic alcohol abuse on hepatitis C virus replication*, Digestive Diseases, 2000, 18:168-171.
3. CORRAO G, ARICO S et al – *Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis*, Hepatology, 1998, 27:914-919.
4. DEGOS F – *Hepatitis C and alcohol*, J Hepatol, 1999, 31:113-118.
5. DUSHEIKO GM – *The natural course of chronic hepatitis C: implications for clinical practice*, Journal of Viral Hepatitis, 1998, 5:9-12.
6. HAYDON GH, JARVIS LM, BLAIR CS et al – *Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection*, Gut, 1998, 42:670-675.
7. MARSANO LS, PENNA I.R – *The interaction of alcoholic liver disease and hepatitis C*, Hepato Gastroenterology, 1998, 45:331-339.
8. NEVINS CL, MALATY H, VELEZ ME et al – *Interaction of alcohol and hepatitis C virus infection on severity of liver disease*, Dig Dis Sci, 1999, 44:1236-1242.
9. OSTAPOWICZ G, WATSON KJ, LOCARNINI SA et al – *Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection*, Hepatology, 1998, 27:1730-1735.
10. POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F et al – *Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C*, J Hepatol, 2001, 34:730-739.
11. ROMERO-GOMEZ M, GRANDE L, NOGLAES M et al – *Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption*, Digestive and Liver Disease, 2001, 33:698-702.
12. SHERMAN KE, ROUSTER SD, MENDENHALL C et al – *Hepatitis C RNA quasiespecies complexity in patients with alcoholic liver disease*, Hepatology, 1999, 30:265-270.
13. THOMAS DL, ASTEMBORSKI J, RAI RM – *The natural history of hepatitis C virus infection – Host, viral and environmental factors*, JAMA, 2000, 284:450-456.



Studiul posibilelor interacțiuni între derivații benzodiazepinici și substanțe auxiliare II. Cercetări cromatografice pe strat subțire

Hajnal Kelemen

Diazepamul și nitrazepamul sunt frecvent folosit în psihoterapie ca tranchilizante minore. Totuși, caracteristicile de solubilitate sunt nefavorabile. În scopul optimizării solubilității, s-au preparat produse cu diferite derivate de ciclodextrine în combinații diferite și cu mai multe metode de preparare (metoda amestecului fizic, metoda malaxării, metoda pulverizării). Pentru a dovedi formarea complexelor de incluziune s-a efectuat un studiu de cromatografie pe strat subțire. Rezultatele experimentale obținute constată formarea unor complecși de incluziune datorită interacțiunilor posibile. Cuvinte cheie: diazepam, nitrazepam, ciclodextrine, cromatografie pe strat subțire

Diazepam and Nitrazepam being one of the often used minor tranquilizers in psychotherapy. However, its solubility characteristics are very unfavourable. Products were prepared with different cyclodextrin derivatives in different combinations and by several methods (mixing, kneading, spray drying). The Thin-Layer-Chromatographic studies to demonstrate the fact of formation of complexes inclusions.

Key words: diazepam, nitrazepam, cyclodextrins, Thin-Layer-Chromatographic

Cromatografia pe strat subțire este o metodă oficializată în F.R.X. și în alte farmacopei, fiind utilizată în scopul determinării identității și purității compușilor benzodiazepinici.

Pentru identificarea substanțelor se compară pe aceeași cromatogramă valoarea R_f și culoarea sau fluorescența petei obținute cu soluția probă, cu valoarea R_f și culoarea sau fluorescența petei obținute cu soluția etalon.^{5,9}

Diferitele farmacopei prevăd o serie de tehnici de cromatografie pe strat subțire pentru identificarea și puritatea diazepamului și a nitrazepamului, tehnici prezentate în tabelul I.

În literatura de specialitate multe studii s-au ocupat cu C.S.S. a benzodiazepinelor frecvent folosite în terapeutică.

Studiile au fost orientate în scopul urmăririi următoarelor obiective:

- identificarea compușilor benzodiazepinici și separarea lor de compuși înrudiți chimic;

- separarea benzodiazepinelor de produșii de hidroliză și de metaboliții lor din lichidele biologice.^{1,2,3,4,7,8}

Cu scopul de a aduce dovezi despre formarea complexelor de incluziune, pentru corelarea rezultatelor de la testul de dizolvare, s-a efectuat

analiza cromatografică pe strat subțire. S-a pornit de la considerentul că substanța activă, ciclodextrinele, complexul de incluziune format, migrează în mod diferit.

MATERIAL ȘI METODĂ

Dintre metodele de obținere a complexelor de incluziune binare s-a folosit:

- a. metoda amestecului fizic;
- b. metoda malaxării;
- c. metoda uscării prin pulverizare.

Metoda amestecului fizic

Se cântărește diazepamul, nitrazepamul cu tipuri diferite de ciclodextrine. Cele două substanțe se aduc într-un mojar, se pulverizează, se omogenizează foarte bine și se trec prin sita VII. Se obține un amestec fizic în raport molar de diazepam (nitrazepam) :ciclodextrine 1:1 (α -CD; β -CD; RAMEB); 2:3 (γ -CD); 1:2 (HP- β -CD, RAMEB) și 2:1 (RAMEB).

Metoda malaxării

Pulberea finală a fost obținută prin triturarea la mojar a celor două componente cu o cantitate corespunzătoare de apă - alcool etilic 50%. Se malaxează pînă la evaporarea solventului, pînă la obținerea unei paste omogene, care se usucă apoi la etuvă la 105 °C. După uscare se pulverizează și se trec prin sita VII. Se obțin complecși de incluziune în raport molar de diazepam (nitrazepam):CD -1:1 (α -CD; β -CD; RAMEB); 2:3 (γ -CD); 1:2 (HP- β -CD, RAMEB) și 2:1 (RAMEB).

Metoda uscării prin pulverizare

Obținerea produselor s-a realizat cu aparatul Niro Minor Atomizer. S-a cântărit 2,0 g diazepam și nitrazepam care s-a dizolvat în 150,0 g alcool 96%. Procesul de dizolvare a fost ajutat de agitare. S-a obținut o soluție incoloră (diazepam) respectiv gălbuie (nitrazepam), limpede. Cantitatea corespunzătoare compoziției procentuale de RAMEB s-a dizolvat în 150,0 g apă distilată. S-a obținut soluție incoloră limpede. Cele două soluții s-au amestecat, produsul nu s-a precipitat, s-a format o soluție limpede. După aceea s-a efectuat pulverizarea.

Parametrii pulverizării:

- temperatura aerului intrat (uscător): $100 \pm 2^\circ\text{C}$,
- temperatura aerului eliminat: $60 - 67^\circ\text{C}$,
- viteza de rotație: 25000 rot/min,
- presiune: 3,6 atm,
- viteza de încărcare: 1100 - 1600 g/oră,
- randament: 65 - 70%.

După pulverizare s-au obținut pulberi fine, aderente.

Tehnica cromatografiei pe strat subțire

Adsorbant: DSC-Alufolie Fertigplatten GF 254 (Merck)

Developant: n propanol-apă-acetat de etil-amoniac 25% (6:3:1:1).¹⁰

Soluții de aplicat:

A. soluție de 0,4% m/V a substanței active în metanol

B. soluția complexului format, obținută din 0,10 g pulbere cu 20 ml apă

C. soluția apoasă 0,44% m/V a ciclodextrinelor

D. amestecul soluțiilor de substanță activă cu soluția de ciclodextrine

Detectare:

1. UV la 254 nm

2. Reactiv: iod-iodură de potasiu în alcool diluat

Se aplică pe linia de start în punctele A, B, D câte 2 μl din soluțiile de mai sus. Cromatograma obținută după dezvoltare se usucă la aer, la temperatura camerei, ferit de lumină și se examinează în lumina UV și cu reactivul iod-iodură de potasiu.

Reactivul iod-iodură de potasiu este o soluție hidroalcoolică care conține 0,05 g iod și 0,10 g iodură de potasiu în 300 ml alcool diluat. După pulverizare cu acest reactiv petele de ciclodextrină apar imediat. Este un reactiv selectiv, se poate folosi pentru diferențierea ciclodextrinelor pe baza reacțiilor de culoare. De fapt α -ciclodextrina poate fi ușor diferențiată de celelalte ciclodextrine, datorită faptului că la această reacție dă colorație roșie-brună. Celelalte ciclodextrine (CD) dau colorații galbene de diferite nuanțe: β -CD galben-citrin, γ -CD galben, RAMEB galben închis, IIP- β -CD citrin intens. Este foarte important faptul că pentru obținerea petelor vizibile au fost necesare 25 μg de CD, ceea ce înseamnă că pe plăcile cromatografice a trebuit să se aplice din soluțiile ciclodextrinelor câte 5 μl .

Observație: Tot procesul se efectuează ferit de lumină.

Cromatogramele sunt prezentate în figurile 1 - 10.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pe baza studierii cromatogramelor s-a constatat că diferențierea ciclodextrinelor poate fi efectuată și pe baza sensibilității reacțiilor, deoarece derivatul β -CD, RAMEB dă colorația cea mai intensă. Totodată formarea petelor la acest derivat nu este omogenă. Se poate observa un nucleu interior mai închis la culoare, care este înconjurat de un inel de culoare mai deschisă. Un lucru asemănător se observă și la celălalt derivat al β -CD, la HP- β -CD, însă aici nucleul are un diametru mai mare, iar inelul înconjurător este mai îngust.

Cele trei ciclodextrine (α , β , γ) au caracter hidrofil, datorită grupărilor -OH libere în molecula lor. La derivații β -CD-ei unele grupe -OH sunt eterificate și astfel ele devin mai puțin polare. La derivatul RAMEB caracterul hidrofob este mai accentuat decât la derivatul HP- β -CD, fiindcă la RAMEB grupările -OH de la C_2 și de la C_6 sunt eterificate, iar la IIP- β -CD sunt hidroxialchilate numai grupările -OH de la C_2 . Astfel se poate înțelege de ce tendința de concentrare spre interiorul petei este mai accentuată la derivatul RAMEB, la care se obțin și colorațiile cele mai intense.

Tabelul I. Aplicații ale CSS în controlul diazepamului și nitrazepamului [5]

Substanța	Adsorbant	Scopul testului	Faza mobilă	Detectare
Diazepam	Silicagel GF ₂₅₄	Puritate	Acetat de etil-Hexan (1:1)	UV 254 nm UV 254 nm
	Silicagel GF ₂₅₄	Puritate	Acetat de etil-n heptan (1:1)	Reactiv: Pulverizare cu alcool-acid azotic, examen UV 366 nm
	Silicagel G	Puritate	Cloroform-Toluen-Metanol (100:40:10)	Reactiv: Pulverizare cu alcool-acid azotic, examen UV 360 nm
Nitrazepam	Silicagel GF ₂₅₄	Identificare	Benzen-Metanol (90:10)	UV 254 nm UV 366 nm
	Silicagel GF ₂₅₄	Puritate	Nitrometan-Acetate de etil (85:15)	UV 254 nm
	Silicagel GF ₂₅₄	Identificare-Puritate	Benzen-Metanol (90:10)	UV 254 nm

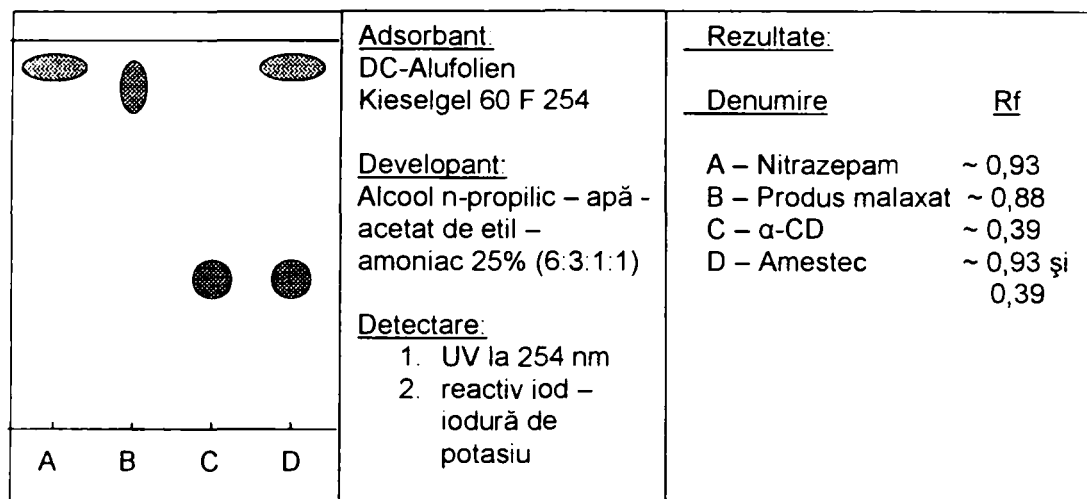


Figura 1. Cromatograma produsului malaxat Nitrazepam - α-CD

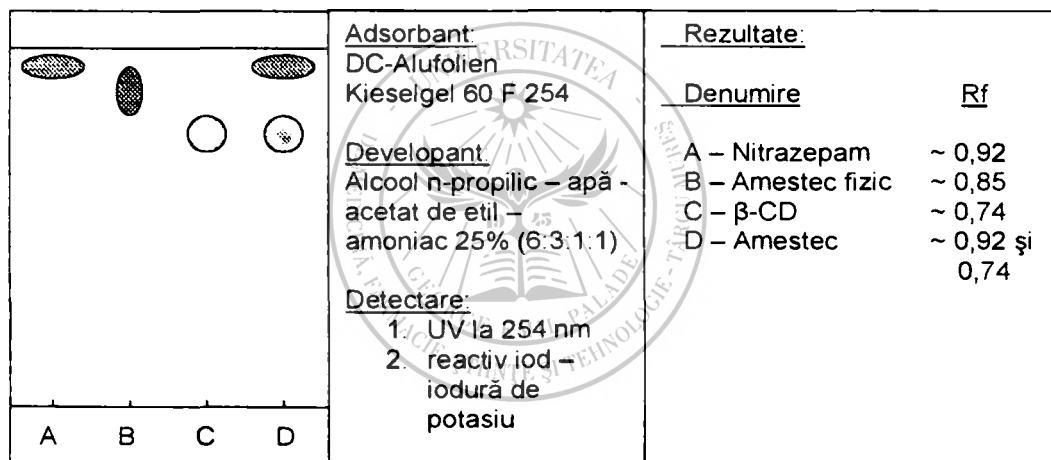


Figura 2. Cromatograma amestecului fizic Nitrazepam - β-CD

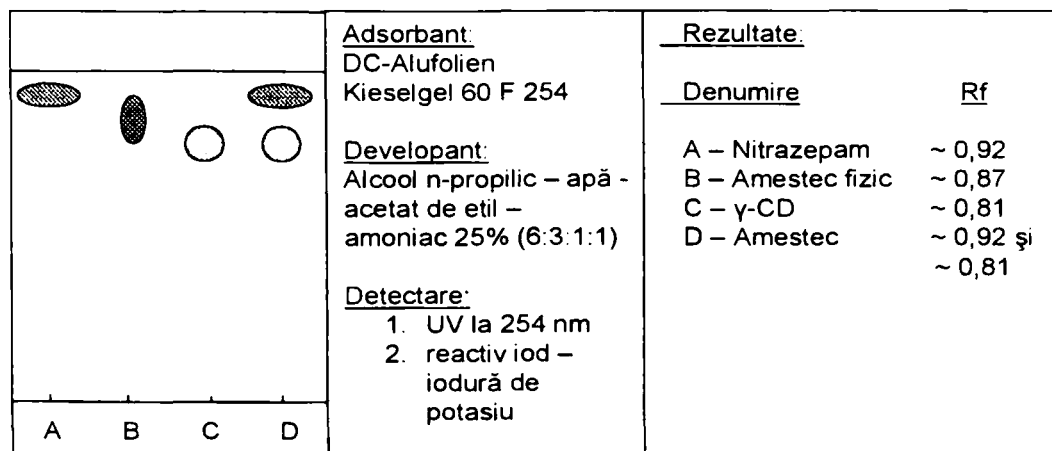


Figura 3. Cromatograma amestecului fizic Nitrazepam - γ-CD

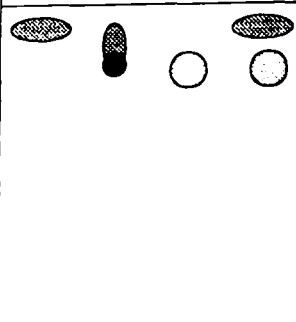
	<u>Adsorbant:</u> DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254	<u>Rezultate:</u>										
	<u>Developant:</u> Alcool n-propilic – apă - acetat de etil – amoniac 25% (6:3:1:1)	<table><tr><th>Denumire</th><th>R_f</th></tr><tr><td>A – Nitrazepam</td><td>~ 0,92</td></tr><tr><td>B – Produs malaxat</td><td>~ 0,87</td></tr><tr><td>C – γ-CD</td><td>~ 0,81</td></tr><tr><td>D – Amestec</td><td>~ 0,92 și ~ 0,81</td></tr></table>	Denumire	R _f	A – Nitrazepam	~ 0,92	B – Produs malaxat	~ 0,87	C – γ-CD	~ 0,81	D – Amestec	~ 0,92 și ~ 0,81
	Denumire	R _f										
A – Nitrazepam	~ 0,92											
B – Produs malaxat	~ 0,87											
C – γ-CD	~ 0,81											
D – Amestec	~ 0,92 și ~ 0,81											
<u>Detectare:</u> 1. UV la 254 nm 2. reactiv iod – iodură de potasiu												
A B C D												

Figura 4. Cromatograma produsului malaxat Nitrazepam - γ-CD

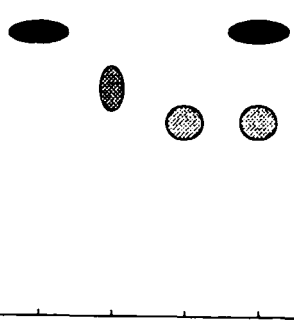
	<u>Adsorbant:</u> DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254	<u>Rezultate:</u>										
	<u>Developant:</u> Alcool n-propilic – apă - acetat de etil – amoniac 25% (6:3:1:1)	<table><tr><th>Denumire</th><th>R_f</th></tr><tr><td>A – Diazepam</td><td>~ 0,94</td></tr><tr><td>B – Produs malaxat</td><td>~ 0,81</td></tr><tr><td>C – HP-β-CD</td><td>~ 0,76</td></tr><tr><td>D – Amestec</td><td>~ 0,94 și ~ 0,76</td></tr></table>	Denumire	R _f	A – Diazepam	~ 0,94	B – Produs malaxat	~ 0,81	C – HP-β-CD	~ 0,76	D – Amestec	~ 0,94 și ~ 0,76
	Denumire	R _f										
	A – Diazepam	~ 0,94										
B – Produs malaxat	~ 0,81											
C – HP-β-CD	~ 0,76											
D – Amestec	~ 0,94 și ~ 0,76											
<u>Detectare:</u> 1. UV la 254 nm 2. reactiv iod – iodură de potasiu												
A B C D												

Figura 5. Cromatograma produsului malaxat Diazepam - HP-β-CD

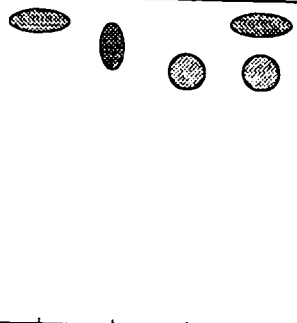
	<u>Adsorbant:</u> DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254	<u>Rezultate:</u>										
	<u>Developant:</u> Alcool n-propilic – apă - acetat de etil – amoniac 25% (6:3:1:1)	<table><tr><th>Denumire</th><th>R_f</th></tr><tr><td>A – Nitrazepam</td><td>~ 0,92</td></tr><tr><td>B – Produs malaxat</td><td>~ 0,85</td></tr><tr><td>C – HP-β-CD</td><td>~ 0,78</td></tr><tr><td>D – Amestec</td><td>~ 0,92 și ~ 0,78</td></tr></table>	Denumire	R _f	A – Nitrazepam	~ 0,92	B – Produs malaxat	~ 0,85	C – HP-β-CD	~ 0,78	D – Amestec	~ 0,92 și ~ 0,78
	Denumire	R _f										
	A – Nitrazepam	~ 0,92										
B – Produs malaxat	~ 0,85											
C – HP-β-CD	~ 0,78											
D – Amestec	~ 0,92 și ~ 0,78											
<u>Detectare:</u> 1. UV la 254 nm 2. reactiv iod – iodură de potasiu												
A B C D												

Figura 6. Cromatograma produsului malaxat Nitrazepam - HP-β-CD

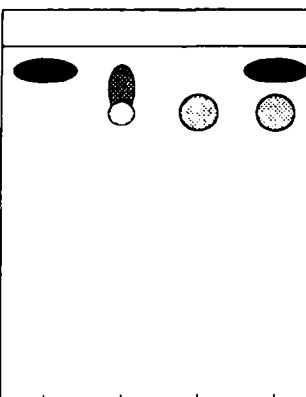
	Adsorbant: DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254	Rezultate	
	Developant: Alcool n-propilic – apă - acetat de etil – amoniac 25% (6:3:1:1)	Denumire	R_f
A	Detectare: 1. UV la 254 nm 2. reactiv iod – iodură de potasiu	A – Diazepam	~ 0,96
B		B – Produs malaxat	~ 0,91
C		C – RAMEB	~ 0,84
D		D – Amestec	~ 0,96 și 0,84

Figura 7. Cromatograma produsului malaxat Diazepam – RAMEB

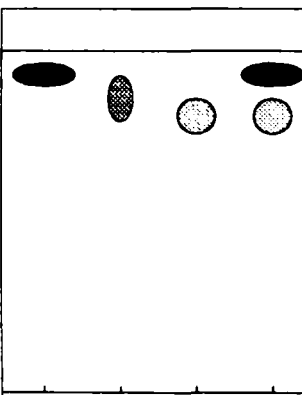
	<u>Adsorbant</u> DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254	<u>Rezultate</u>
	<u>Developant</u> Alcool n-propilic – apă - acetat de etil – amoniac 25% (6:3:1:1)	<u>Denumire</u> A – Diazepam ~ 0,96 B – Produs pulverizat ~ 0,89 C – RAMEB ~ 0,84 D – Amestec ~ 0,96 și ~ 0,84
	<u>Detectare</u> 1. UV la 254 nm 2. reactiv iod – iodură de potasiu	

Figura 8. Cromatograma produsului pulverizat Diazepam - RAMEB

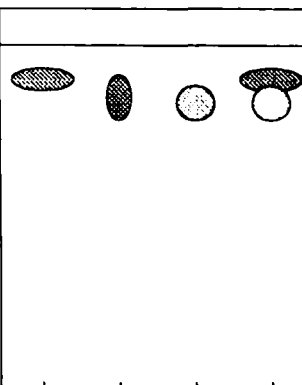
	<u>Adsorbant:</u> DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254	<u>Rezultate:</u>
	<u>Developant:</u> Alcool n-propilic – apă - acetat de etil – amoniac 25% (6:3:1:1)	<u>Denumire</u> A – Nitrazepam ~ 0,91 B – Produs malaxat ~ 0,86 C – RAMEB ~ 0,83 D – Amestec ~ 0,91 și 0,83
<u>Detectare:</u> 1. UV la 254 nm 2. reactiv iod – iodură de potasiu		
A B C D		

Figura 9. Cromatograma produsului malaxat Nitrazepam - RAMEB

	Adsorbant: DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254 Developant: Alcool n-propilic – apă - acetat de etil – amoniac 25% (6:3:1:1) Detectare: 1. UV la 254 nm 2. reactiv iod – iodură de potasiu	Rezultate: <table><tr><th>Denumire</th><th>R_f</th></tr><tr><td>A – Nitrazepam</td><td>~ 0,92</td></tr><tr><td>B – Produs pulverizat</td><td>~ 0,89</td></tr><tr><td>C – RAMEB</td><td>~ 0,86</td></tr><tr><td>D – Amestec</td><td>~ 0,92 și 0,86</td></tr></table>	Denumire	R _f	A – Nitrazepam	~ 0,92	B – Produs pulverizat	~ 0,89	C – RAMEB	~ 0,86	D – Amestec	~ 0,92 și 0,86
Denumire	R _f											
A – Nitrazepam	~ 0,92											
B – Produs pulverizat	~ 0,89											
C – RAMEB	~ 0,86											
D – Amestec	~ 0,92 și 0,86											
A B C D												

Figura 10. Cromatograma produsului pulverizat Nitrazepam - RAMEB

În lumina UV la 254 nm pe fond fluorescent apar petele corespunzătoare substanțelor active (diazepam sau nitrazepam).

După pulverizare cu reactivul iod-iodură de potasiu soluție hidroalcoolică (reactiv specific pentru ciclodextrine) imediat au apărut petele caracteristice ciclodextrinelor.

Pe baza cromatogramelor prezentate iese în evidență faptul că complexul format din ciclodextrină și substanța activă are R_f diferit de R_f-ul componentilor individuali. În toate cazurile R_f-ul cel mai mare îl are substanța activă. R_f-ul complexilor formați este situat de fapt între R_f-ul substanței active și R_f-ul ciclodextrinei, mai aproape de cel al ciclodextrinei.

În cazul amestecului se observă separarea a două pete, una care a migrat la aceeași distanță ca și substanța activă, iar cealaltă pată s-a situat la distanța egală cu ciclodextrina. Deci observăm separarea componentelor respectivi din amestec.

Faptul că în cazul complexului a apărut o singură pată, dovedește interacțiunea între substanța activă și ciclodextrină, deci s-a format complex de incluziune.

La unele produse malaxate, pe lângă pata principală se observă și o altă pată, corespunzător ciclodextrinei respective. Aceasta se explică prin faptul că la produse malaxate din soluția suprasaturată se separă ciclodextrina.

În urma studierii cromatogramelor se poate constata că R_f-ul cel mai mare prezintă derivatul RAMEB urmat de γ-CD și de HP-β-CD. R_f cel mai mic are α-CD urmată de β-CD.

CONCLUZII

În urma studiului de cromatografie pe strat subțire a diazepamului și a nitrazepamului în amestecuri binare

cu ciclodextrine, preparate cu trei tehnici diferite, se constată formarea unor complecși de incluziune datorită interacțiunilor posibile. Rezultatele obținute sunt concordante cu eficiența ciclodextrinelor în optimizarea solubilizării.

Consecințele formării unor complecși se reflectă asupra formei farmaceutice, influențând stabilitatea ei, disponibilitatea farmaceutică și biologică, adică biodisponibilitatea substanței active.

BIBLIOGRAFIE

1. BACONI DANIELA – *Contribuții la toxicologia analitică a benzodiazepinelor. Nota 1. Separarea și evaluarea calitativă prin CSS a clorazepatului față de alte benzodiazepine*, Farmacia, 2000, 48> 79-86.
2. FLOREY K – *Analytical Profiles of Drug Substances*, Academic Press, New York and London, 1974, 443-458.
3. GASPARIĆ J, ZIMAR J – *Analysis of the 1,4-benzodiazepines by methods based on hydrolysis*, Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis, 1983, 3, 259-279.
4. GYÉRESI Á, ZSIGMOND A Zs – *Investigations on the Colour Reactions and Thin-Layer chromatographic Separation of Five Cyclodextrin Derivatives*, Proc 10th Internat Symp Instrum Plan Chromatogr, Res Inst Med Plants, 1998, 133-144.
5. GYÉRESI Á – *Vademecum cromatografic*, Editura Mentor, Tg. Mureș, 1997.
6. ROETS E, HOOGMARTENS J – *Thin-layer chromatography of the acid hydrolysis products of nineteen benzodiazepine derivatives*, J Chromatogr, 1980, 194:262-269.
7. SHÜTZ H – *Dünnschicht- chromatografische Suchanalyse für 1,4-benzodiazepine in Harn, Blut und Mageninhalt*, Weinheim, 1986.
8. WOUTERS I, ROETS E, HOOGMARTENS J – *Thin-layer chromatography of the acid hydrolysis products of nineteen benzodiazepine derivatives*, J Chromatogr, 1979, 179:381-389.
9. *** – *Farmacopeea Română*, ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1993.
10. *** – *The United States Pharmacopeia, USP 23, The National Formulary, NF 18, United States Pharmacopeia Convention Inc, Rockville Md 20852, 1995.*

Dimensiunea și optica asupra fumatului a elevilor din școlile gimnaziale ale județului Mureș

Corina Mărginean¹, Ramona Ureche², V. Mărginean³, Emilia Olar¹

Prin studiul efectuat am urmărit determinarea amplitudinii tabagismului la elevii din gimnaziu din județul Mureș. Studiul a fost efectuat în perioada 1999-2000 și a cuprins 371 de elevi cu vârsta cuprinsă între 11-14 ani. 47,98% din elevii chestionați au folosit tutun și 52,02% nu au folosit niciodată tutun. Din elevii care au folosit tutun 74,16% sunt băieți și 25,84% sunt fete. Prevalența elevilor care au folosit tutun crește cu vârsta 11 ani – 21,83%, la 12 ani – 35,16%, la 13 ani – 48,89%, iar la 14 ani – 60,13%. 88,46% din fumătorii zilnici și 96,66% din cei ocazionali fumează țigări cu filtru. 53,85% din fumători au grad de dependență tabagică mic, 15,38% mediu, 30,77% mare. 72,54% din elevii nefumători sunt supuși fumatului pasiv în familie, 100% din fumătorii zilnici și 91,63% din cei ocazionali provin din familii fumătoare. 69,23% din fumătorii zilnici și 95% din cei ocazionali au încercat să abandoneze fumatul; 46,51% din ei sunt îngrijorați de problemele ce le-ar provoca oprirea fumatului. Prevalența fumatului la elevii din gimnaziu de pe teritoriul județului Mureș este mare și crește paralel cu vârsta. Acest fenomen impune măsuri de educație a tinerilor cu privire la efectele nocive ale fumatului.

Cuvinte cheie: elevi, tabagism, fumat pasiv

The determination of the tabagism ampliteness at the elementary school pupils from Mures county. This study was performed between 1999-2000 and took in 371 of the pupils between 11-14 years old. 47,98% of pupils who was question used tobacco and 52,02% never used tobacco. From the pupils who are used to smoking 74,16% are boys and 25,84% are girls. The prevalence of the pupils who are used to smoking is increasing together with their age: 11 years - 21,83%, 12 years - 35,16%, 13 years - 48,89%, 14 years - 60,13%. 88,46% of daily smokers and 96,66% of the occasionals smoke filter cigarettes. 53,85% of the smokers have small degree of dependency, 15,38% an average degree, 30,77% a high degree. 72,54% of non smoking pupils are put to the passive smoking in their families, 100% of the daily smokers and 91,63% of the occasionals come from smoking families. 69,23% of daily smokers and 95% of the occasionals tried to give-up smoking; 46,51% of them are worried caused by giving-up smoking. The prevalence of smoking elementary school pupils in Mures county is high and increases together with their age. This phenomenon asks for educational measures concerning the smoking nocive effects.

Key words: pupils, tabagism, passive smoking

Prevalența fumatului este în continuă creștere în populația tânără (pubertate și adolescență), de aceea fumatul la această categorie de vârstă trebuie considerat o prioritate de sănătate publică. Prevalența fumatului la tineri în vârstă de 15 ani în perioada 1989/1990 și 1993/1994 arată cifre cuprinse între 9,3 și 48,5% pentru băieți, iar pentru fete între 4 și 46,1%.^{1,2,3,4,5,6,7,10,13}

Copiii devin conștienți de existența țigării la vârstă precoce; acest lucru este datorat contactului cu fumătorii în familie, la școală sau în locurile publice, expunerii la reclamele companiilor multinaționale de industrializare a tutunului, disponibilității și accesului facil la produsele de tutun. Pentru debutul fumatului la copii, momentul critic pare a fi trecerea de la educația primară la formele de educație secundară.

Scopul sondajului a fost cunoașterea situației reale, actuale, a fenomenului tabagismului la elevii școlilor gimnaziale din județul Mureș.

MATERIAL ȘI METODA

Ancheta s-a efectuat pe un număr de 371 elevi ai școlilor gimnaziale (clasele V-VIII), pe perioada anului școlar 1999-2000. La alcătuirea lotului au fost alese școlile gimnaziale din toate cele 7 orașe ale județului și 7 școli din mediul rural unde funcționează și licee. Metoda de lucru s-a bazat pe distribuirea unor chestionare anonime inspirate din cele folosite de OMS. Prin întrebările din chestionare s-a urmărit obținerea unor date legate de:

- prevalența fumatului
- vârsta la care s-a început fumatul
- numărul și tipul țigărilor fumate zilnic
- gradul dependenței nicotinică
- motivația începerii fumatului

¹Clinica de Pneumologie Târgu-Mureș

²Catedra de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica ATI Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Mărginean Corina, str. Transilvaniei, nr 34, ap 2. 4300 Târgu-Mureș

- mediul din care provin elevii
- influența fumatului asupra situației școlare
- cunoașterea metodelor de sevrăj

Caracteristicile eșantionului chestionat sunt relatate în tabelul I.

Tabelul I. Caracteristicile eșantionului chestionat

Caracteristici	Eșantion
Sex	
Masculin	59,84%
Feminin	40,16%
Vârsta – ani	
11	8,63%
12	24,53%
13	24,26%
14	42,59%
Religia	
Ortodoxă	70,89%
Reformată	15,09%
Catolică	9,43%
Altele	4,58%

REZULTATE

Prevalența fumatului

47,98% din elevii chestionați au relatat că au folosit tutun, iar 52,02% nu au folosit niciodată tutun. În lotul celor care au folosit tutun avem:

- 14,61% fumători zilnici
- 33,71% fumători ocazionali
- 51,68% foști fumători

În funcție de grupa de vârstă, avem următoarele date:

- la grupa 11 ani - 21,88% au folosit tutun
- 78,12% nu au folosit tutun
- la grupa 12 ani - 35,16% au folosit tutun
- 64,84% nu au folosit tutun
- la grupa 13 ani - 48,89% au folosit tutun
- 51,11% nu au folosit tutun
- la grupa 14 ani - 58,86% au folosit tutun
- 41,14% nu au folosit tutun

Din elevii care au folosit tutun, 74,16% sunt băieți și 25,84% sunt fete (Figura 1).

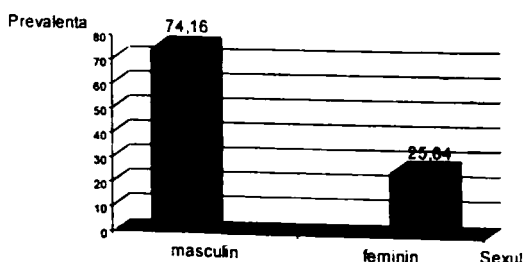


Figura 1. Repartiția elevilor ce au folosit tutun în funcție de sex

Repartiția elevilor în funcție de tipul de fumător și sex este redată în tabelul următor (Tabelul II).

Tabelul II. Repartiția elevilor în funcție de tipul de fumător și sex

Tip fumător	Sex	
	Masculin	Feminin
Fumători zilnici	76,92%	23,08%
Fumători ocazionali	90%	10%
Foști fumători	63,04%	36,96%

Repartiția elevilor, ce au folosit tutun, pe sexe și grupe de vârstă a fost următoarea:

11 ani - 71,43% băieți

- 28,51% fete

12 ani - 87,50% băieți

- 12,50% fete

13 ani - 88,64% băieți

- 11,36% fete

14 ani - 63,16% băieți

- 36,84% fete

La grupa de vârstă 11-13 ani se observă o creștere a procentului de băieți fumători; în schimb, la 14 ani asistăm la o creștere marcată a procentului fetelor fumătoare.

Influența mediului din care provin elevii asupra stării de fumător

Structura elevilor ce au folosit tutun, în funcție de mediu de proveniență și sex este următoarea:

-în mediul rural 64,71% sunt băieți și 35,29% sunt fete;

-în mediul urban 75,15% sunt băieți și 24,85% sunt fete.

Observăm o predominanță a sexului masculin la elevii care au folosit tutun atât în mediul urban cât și în mediul rural ($p < 0,05$ – există o legătură între starea de fumător a elevilor și mediul de proveniență).

Vârsta la care s-a început fumatul

Majoritatea celor care fumează au început acest obicei la vârsta de 12-13 ani (54,65%), cea mai mică vârstă menționată de fumător, ca dată a debutului fumatului este 6 ani (Figura 2).

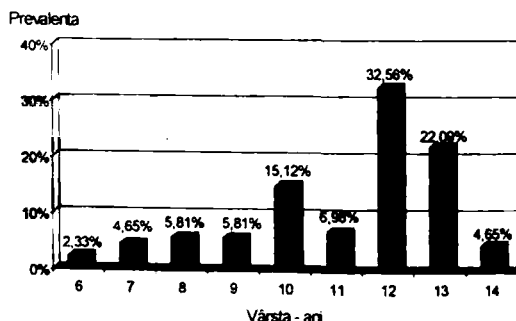


Figura 2. Vârsta debutului fumatului

Tipul și numărul țigărilor fumate

53,85% din fumătorii zilnici fumează 2-5 țigări/zi, 23,08% fumează 6-10 țigări/zi, 23,07% fumează 11-20 țigări/zi (Figura 3).

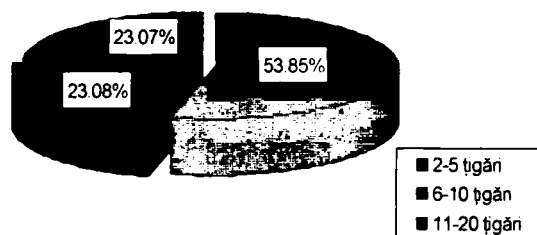


Figura 3. Numărul țigărilor fumate/zi de elevii fumători zilnici la grupa de vârstă 11-14 ani

88,46% din fumătorii zilnici și 96,66% din cei ocazionali fumează țigări cu filtru.

Gradul dependenței tabagice

La elevii fumători zilnici, gradul dependenței tabagice este următorul:

- 53,85% au un grad de dependență tabagică redus
- 30,77% au un grad de dependență mare
- 15,38% au un grad de dependență moderat

Motivația fumatului

Ca și motive ale începerii fumatului, băieții relatează:

- curiozitatea - 75,76%
- plăcerea - 10,61%
- obicei la modă - 9,09%
- integrare mai ușoară în colectivitate - 2,27%

Ca și motive ale începerii fumatului, fetele relatează:

- curiozitatea - 86,96%
- obicei la modă - 6,52%
- plăcerea - 4,35%
- integrare mai ușoară în colectivitate - 2,17%

Mediul familial din care provin elevii

100% din fumătorii zilnici, 91,67% din fumătorii ocazionali, 91,67% din foștii fumători, 76,10% din foștii fumători și 72,54% din nefumători provin din familii în care se fumează (Figura 4).

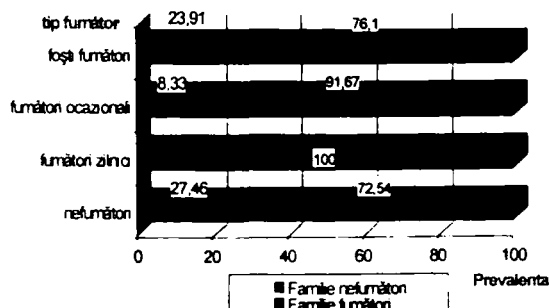


Figura 4. Mediul familial al elevilor de 11-14 ani

Se confirmă faptul că familia exercită o influență considerabilă asupra comportamentului copilului. 90,54% din părinții băieților fumători și 83,33% din părinții fetelor fumătoare nu sunt de acord ca ei să fumeze.

Locurile unde sunt întâlniți fumători

Elevii nefumători relatează că întâlnesc fumători în:

- locuri publice - 86,62%
- familie - 63,20%
- școala - 41,96%

Elevii foști fumători relatează că întâlnesc fumători în:

- locuri publice - 79,35%
- familie - 71,74%
- școala - 28,25%

Elevii fumători ocazionali relatează că întâlnesc fumători în:

- locuri publice - 81,66%
- familie - 86,67%
- școala - 30%

Elevii fumători zilnici relatează că întâlnesc fumători în:

- locuri publice - 88,46%
- familie - 88,46%
- școala - 38,47%

Se observă că elevii întâlnesc cei mai mulți fumători în locurile publice și în familie și mult mai puțin la școală. Se impune deci interzicerea fumatului în locuri publice și școli; este de asemenea necesară o educație susținută a familiilor de fumători cu copii, în vederea abandonării fumatului.

Situația școlară

Situația școlară a elevilor fumători comparativ cu a celor nefumători are următoarele caracteristici:

- procentul notelor de 5-6 este mult mai mare la fumători comparativ cu nefumătorii și foștii fumători
- procentul notelor de 9-10 este mai mic la fumători comparativ cu nefumătorii

Din datele obținute putem afirma că fumatul afectează capacitatea de pregătire școlară (Figura 5).

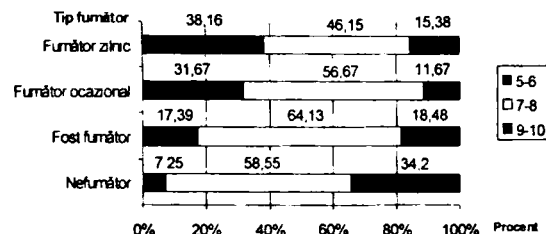


Figura 5. Situația școlară a elevilor în funcție de starea de fumător

Atitudinea elevilor față de abandonarea fumatului

95% din fumătorii ocazionali și 69,23% din fumătorii zilnici au încercat să abandoneze fumatul. 50% din fumătorii zilnici au reușit abandonarea fumatului pentru câteva zile, 23,08% din ei au reușit abandonarea pentru câteva săptămâni și 26,92% au reușit abandonarea pentru câteva luni.

21,67% din fumătorii ocazionali au abandonat fumatul pentru câteva zile, 28,34% au abandonat pentru câteva săptămâni și 50% au abandonat fumatul pentru câteva luni. Se observă că procentul fumătorilor ocazionali care au abandonat fumatul pentru câteva luni este de 1,86 ori mai mare decât al fumătorilor zilnici care au abandonat fumatul pentru aceeași perioadă de timp. Elevii fumători ocazionali constituie o categorie de fumători spre care ar trebui orientate programe de educație în vederea abandonării fumatului, deoarece gradul dependenței tabagice este redus, ei renunțând mai ușor la acest obicei nociv decât fumătorii zilnici.

46,15% din fumătorii zilnici și 46,66% din cei ocazionali sunt îngrijorați de problemele ce pot să apară odată cu întreruperea fumatului.

Cunoașterea metodelor de sevraj

53,10% din elevii chestionați cunosc metode de sevraj. Metodele de sevraj a fumatului sunt cunoscute de:

- 61,54% din fumătorii zilnici;
- 70,00% din fumătorii ocazionali;
- 55,43% din foștii fumători;
- 45,60% din nefumători.

$p < 0,05$, deci putem afirma că există o legătură între starea de fumător și metodele de sevraj.

DISCUȚII

Tabagismul constituie un veritabil flagel ce amenință sănătatea omenirii și constituie o preocupare a tuturor factorilor responsabili de sănătatea publică. În ultimii ani în România, fumatul este în continuă creștere datorită intensificării campaniilor publicitare pro-fumat, datorită presiunii anturajului, datorită faptului că unul sau ambii părinți sunt fumători.²

În România prevalența fumatului în 1994 la populația peste 15 ani a fost de 28%, în creștere față de anul 1989 când a fost de 25,90%.⁷

În ambii ani în România s-au efectuat o serie de studii la nivelul elevilor școlilor gimnaziale cu scopul de a cunoaște dimensiunile tabagismului și în consecință de a stabili măsuri menite să ducă la scăderea sa.

În 1995, ancheta efectuată de Cr. Didilescu în 9 reședințe de județ (Constanța, Caraș-Severin, Dâmbovița, Dolj, Hunedoara, Mureș, Maramureș, Vâlcea, Vaslui și municipiul București) găsește o prevalență a fumatului de 2,80% la elevii clasei a VIII-a; 75% dintre ei consumă sub 6 țigări/zi.

O anchetă efectuată în județul Hunedoara în același an găsește 2,60% elevi fumători în clasa a VIII-a; fetele din clasa a VIII-a fumau în proporție de 0,70%, iar băieții în proporție de 4,40%.¹²

În 1997, ancheta efectuată la Constanța pe un lot de 125 elevi găsește un procent de 27,20% din elevi tentați de consumul de tutun, 11,20% fumători ocazionali și 61,60% nefumători.¹¹ 81,60% din elevi declară că în familie au fumători. 55% din elevi declară că au primit informații despre nocivitatea tutunului în familie, 40% la școală și 5% din mass-media.

În 1997, un studiu efectuat la liceul "Jean Monet" din București, pe un lot de 123 de adolescenți, găsește un procent de 39,80% fumători. Procentul fetelor fumătoare este de 40,50% iar al băieților fumători de 38,60%.³ 57,10% din elevii fumători provin din familii în care fumează ambii părinți iar 28,60% au frați și surori care fumează. Fetele fumează mai puțin ca băieții - 43,70% din fete fumează sub 5 țigări/zi; 35,00% din băieții fumează 10-20 țigări/zi. În ceea ce privește motivele pentru care s-au apucat de fumat 59,20% din ei recunosc curiozitatea, 14,30% pentru integrare în grupul social și 12,20% pentru că fumatul este un obicei la modă. 14,30% din profesorii acestor elevi sunt fumători. 26,53% din elevii fumători doresc să se lase de fumat.

Datele obținute la Târgu-Mureș în anul 2000 arată o creștere a prevalenței fumătorilor la grupa de vârstă 11-14 ani: 47,98% din elevi au folosit tutun. Procentul fumătorilor zilnici este de 14,61%, al fumătorilor ocazionali de 33,71%, iar cel al foștilor fumători de 51,68%. Această creștere se corelează cu tendința de creștere a prevalenței fumatului în toate țările lumii.

Astfel, în Franța, adolescenții de 12-13 ani sunt fumători în proporție de 6%¹⁷, în Marea Britanie rata fumătorilor la grupa de vârstă 11-15 ani a crescut de la 10% în 1993 la 12% în 1994¹⁸, în Italia 9% din elevi au început fumatul la 11 ani, 16% sunt fumători la 12 ani, iar la 13 ani procentul se ridică la 45%⁸, în Spania 11% din fumători încep fumatul înainte de 13 ani.¹ În Ungaria, 3% din copii de 13 ani sunt fumători zilnici și 13% ocazionali⁹, în Rusia în 1992/1993 la grupa de vârstă 11-14 ani 19% din băieți și 4% din fete fumau¹⁹, în Etiopia 22% din băieții de 12-18 ani sunt fumători¹⁴, în Hong - Kong 11% din copii cu vârsta medie de 7,8 ani sunt fumători.¹⁵ În India 7,40% din școlari fumează - 14% la vârsta de 10 ani, 40% la vârsta de 15 ani.¹⁶ În Argentina 40% din adolescenții de 13-18 ani sunt fumători.²⁰

Vârsta cea mai mică la care copii încep să fumeze a fost de 6 ani (2,33%), lucru deosebit de grav, deoarece efectele negative ale fumatului asupra stării de sănătate sunt frecvente la această vârstă.

Un fenomen îngrijorător este procentul ridicat (30,77%) al fumătorilor zilnici cu grad de dependență tabagică mare. Analizând gradul dependenței tabagice al fumătorilor zilnici pe grupe de vârstă, am constatat o scădere a fumătorilor zilnici cu grad de dependență tabagică redus, paralel cu creșterea în vârstă și o creștere a celei cu grad mediu și mare de dependență tabagică.

Ca și motiv principal al începerii fumatului, majoritatea copiilor - peste 80% relatează curiozitatea specifică vârstei.

Elevii chestionați au relatat că întâlnesc cei mai mulți fumători în locurile publice și în familie și mai puțin la școală. Se impune deci interzicerea fumatului în locurile publice și în școli și este necesară o educație susținută a părinților și a profesorilor cu privire la fenomenul tabagismului.

Analizând situația școlară a elevilor fumători comparativ cu cei nefumători, am găsit o predominanță a notelor mici la cei ce fumează, deci se poate afirma că fumatul afectează capacitatea de pregătire școlară a elevilor prin efectele negative pe care le are asupra sănătății lor.

Mulți dintre elevii fumători au încercat să abandoneze acest obicei, însă doar 53,10% din ei au relatat că știu metode de sevrăj.

Aceste date ar impune ca în fiecare școală la orele de dirigenție să se facă o educație sanitară corespunzătoare, pentru că este mai ușor să previi instalarea unui obicei nociv sau a unei boli decât să îi tratezi consecințele.

CONCLUZII

Această anchetă s-a înscris în rândul celor care au fost efectuate în România în ultimii ani, cu scopul de a cunoaște dimensiunile tabagismului în diferite zone ale țării. Rezultatele sunt în concordanță cu cele obținute de celelalte anchete și arată o tendință de creștere evidentă a procentului de fumători în rândul elevilor școlilor gimnaziale (11-14 ani).

47,98% din elevii școlilor gimnaziale ale județului Mureș au folosit tutun; 14,61% sunt fumători zilnici, 33,71% sunt fumători ocazionali și 51,68% sunt foști fumători. Procentul elevilor ce au folosit tutun crește paralel cu vârsta. Explicațiile acestui fenomen sunt:

- contactul cu alți elevi fumători;
- contactul cu profesori fumători;
- dorința de emancipare;
- curiozitatea;
- independența mai mare față de părinți și frecventarea mediilor în care se fumează.

Un fenomen îngrijorător este procentul ridicat (30,77%) al fumătorilor zilnici cu grad de dependență tabagică mare.

Datele obținute dovedesc că prevalența fumatului la copii de 11-14 ani din județul Mureș este în creștere, ceea ce impune eforturi pentru educația antitabac.

BIBLIOGRAFIE

1. BASCA N, DIDILESCU C, IONIȚA D et al – *Fumatul la adolescenți*, Rev Pneumologia, 1999, 4:327-330.
2. BUCUR GE, POPESCU O – *Educația pentru sănătate în școală*, Editura "Fiat Lux", 1999.
3. CIUFECU C, VRINCEANU L, MITA L – *Testarea cunoștințelor și a comportamentelor unor grupuri socio-profesionale: elevi, părinți, profesori*, Rev Pneumoftiziologia, 1997, 3:229-232.
4. DIDILESCU C – *Consumul de tutun între tragismul datelor și indeferență*, Rev Pneumoftiziologia, 1996, 3-4:191-192.
5. DIDILESCU C, MICU E, VERMAN D – *Ancheta de estimare a prevalenței fumatului în rândul elevilor de clasele a VIII – a, a X – a, a XII – a (1995)*, Rev Pneumoftiziologia, 1996, 2:35.
6. DIDILESCU C, MICU E, MUNTEANU I – *Aspecte epidemiologice ale tabagismului în Europa*, Rev Pneumoftiziologia, 1997, 1:67-71.
7. DIDILESCU C, MARICA C – *Tabagismul*, Editura "Curtea Veche", București, 1999.
8. INVERNIZZI G – *Active and passive smoking in secondary schoolchildren. A survey in a Northern Italy District*, Eur Resp J, 1996, 9:260S.
9. KOVACS G – *Study of the smoking habits in the adolescent age group students*, Eur Resp J, 1996, 9:222S.
10. MUNTEANU I – *Tineretul și tentația de a fuma*, Rev Pneumoftiziologia, 1998, 2:129-130.
11. NICOLA V – *Studiu prospectiv privind dimensiunea și optica asupra fumatului într-o colectivitate de elevi în vârstă de 13 – 14 ani*, Rev Pneumoftiziologia, 1997, 2:147-149.
12. PETRU I D, PIZEL N, DIDILESCU C – *Aspecte epidemiologice ale fumatului la clasele a VIII a, a X a și a XII a din municipiul Deva (județul Hunedoara)*, Rev Pneumoftiziologia, 1996, 2:34.
13. POPESCU M, STOICESCU IP, DIDILESCU C – *Pneumologia clinica*, Editura Universității "Lucian Blaga", Sibiu, 1999.
14. VLAICU B – *Dinamica dezvoltării fizice și aspecte comportamentale la școlari*, Editura "Signata", Timișoara, 1994.
15. *** – IATH Bulletin, 1994, vol. 34, nr. 7 – Hong Kong: starting young.
16. *** – IATH Bulletin, 1996, vol. 52, nr. 7 – Russia: Survey on smoking.
17. *** – IATH Bulletin, 1997, vol. 71, nr. 8 – India: uptake of smoking in Goa schools children.
18. *** – IATH Bulletin, 1997, vol. 65, nr. 9 – France: young people and tobacco.
19. *** – IATH Bulletin, 1995, vol. 45, nr. 8 – U.K.: more children smoking.
20. *** – IATH Bulletin, 1998, vol. 79, nr. 9 – World/WHO: World No – tobacco day.

Cercetări privind efectul analgezic al unor antidepressive mai noi

R. Suci¹, Marioara Monea²

Scopul lucrării este de a studia efectul serotoninei și noradrenalinei în percepția durerii folosind antidepressive ca sertralină (Zoloft) - inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, reboxetină (Edronax) - inhibitor selectiv al recaptării de noradrenalină și tianeptină (Coaxil) - accelerator selectiv al recaptării serotoninei. Pentru a studia efectul analgezic al medicamentelor folosite s-a utilizat testul hot-plate și tail-flick. S-au utilizat 5 loturi a câte 8 șoareci: lotul I: placebo, lotul II: reboxetină, lotul III: reboxetină + naloxonă, lotul IV: tianeptină, lotul V: sertralină. Interpretarea rezultatelor s-a făcut cu testul t-Student. Efectul analgezic al sertralinei, reboxetinei și al tianeptinei au fost evidente ($p < 0,05$) încă de la 20 minute de la administrare atât în testul hot-plate cât și tail-flick. Efectul analgezic al reboxetinei a fost antagonizat de naloxonă ($p < 0,05$). Efectul analgezic al sertralinei a fost superior față de reboxetină în testul hot-plate, dar efectul analgezic al reboxetinei a fost superior celui al sertralinei în testul tail-flick. Deoarece efectul analgezic al reboxetinei a fost antagonizat de naloxonă, se presupune că implicarea sistemului opioid endogen ar putea explica în parte efectul analgezic al acestor medicamente. Faptul că atât sertralina - inhibitor selectiv al recaptării serotoninei - cât și tianeptina - accelerator selectiv al recaptării serotoninei - au efect analgezic, deși au mecanisme de acțiune opuse, ar putea ridica o serie de întrebări privind modul în care serotonina intervine în modularea durerii în sistemul nervos central, dar mai ales privind rolul serotoninei în depresie.

Cuvinte cheie: antidepressive, analgezie, testul tail-flick, testul hot-plate

The aim of this study was to determine the effect of noradrenaline and serotonin on pain perception using antidepressants like sertraline (selective serotonin reuptake inhibitor), tianeptine (selective serotonin reuptake accelerator) and reboxetine (selective noradrenaline reuptake inhibitor).

The experiment was carried out on 5 groups of 8 rats each: group I: placebo, group II: reboxetine, group III: reboxetine combined with naloxone, group IV: tianeptine, group V: sertraline.

To test the analgesic effect of these drugs we used the hot plate test and tail-flick test. The analgesic effect of reboxetine, tianeptine and sertraline became evident in 20 minutes after being administered ($p < 0,05$) in both hot plate and tail flick tests. The analgesic effect of reboxetine was antagonized by naloxone ($p < 0,05$). This means that the endogenous opioid system might play a role in the analgesic effect of these drugs. The fact that both tianeptine and sertraline have an analgesic effect, although they have opposite mechanism of action might rise some questions about how serotonin really modulates pain but also the role of serotonin in depression.

Key words: antidepressants, analgesia, hot-plate test, tail-flick test

Durerea cronică benignă este o problemă majoră de sănătate, afectând mai multe persoane decât cancerul și bolile cardiace la un loc. O problemă la fel de importantă este asocierea durere cronică - depresie. După criteriile DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed.), între 50-60 % din pacienții cu durere cronică suferă de asemenea și de depresie.⁹ Asocierea frecventă dintre durere cronică și depresie este foarte bine documentată în literatura de specialitate.¹⁰ Totodată au fost descoperite o serie de legături biochimice între cele două. Totuși, natura exactă a acestor legături rămâne un subiect de dezbatere,

neexistând un consens între cercetători în această privință.³

Durerea cronică se poate datora inițial unei leziuni organice, dar ulterior nu se poate explica numai prin intermediul factorilor somatici.³ Ea nu mai este considerată ca un simptom, ci mai degrabă ca o entitate determinată de un ansamblu de factori neurofiziologici, afectivi și psihologici. Durerea fiind un sindrom complex, afectiv-emotional și motivational cu implicații familiale, profesionale și sociale este însoțită de tulburări psihice ca *anxietate sau depresie* care-i dau un comportament stigmatizant. Pacientul are tendința de izolare, are sentimentul de inferioritate și o viziune anticipativă negativă asupra bolii și durerii sale, fenomene care agravează durerea și fac dificil tratamentul.

¹Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

²Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Disciplina de farmacologie, Facultatea de medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

O problemă extrem de importantă pentru clinician este modalitatea de tratament a pacienților care suferă atât de durere cronică, cât și de depresie. Din această cauză considerăm extrem de util studiul efectului analgezic al antidepresivelor. Antidepresivele triciclice sunt extrem de folositoare pacienților cu durere cronică.⁴ Deși dezvoltate pentru tratamentul depresiei, acestea au un spectru de activitate biologică în funcție de doză, ce include analgezia într-o varietate de condiții clinice.

Următoarele afecțiuni dureroase răspund la antidepresive triciclice (ATC): nevralgia postherpetică, neuropatia diabetică, cefalee datorată tensiunii, cefalee migrenoasă și durerea din cancer.^{4,5}

Actualmente se presupune că aceste medicamente acționează ca analgezice prin inhibiția transmiterii durerii la nivel spinal.^{2,8}

Mecanismul de acțiune al antidepresivelor triciclice constă în inhibarea recaptării serotoninei și noradrenalinei în terminațiile presinaptice, precum și blocarea receptorilor muscarinici, histaminergici și α 1-adrenergici.

Antidepresivele triciclice care au un efect analgezic dovedit, au efecte secundare semnificative: efecte antimuscarinice, cardiotoxicitate, hipotensiunea ortostatică, sedarea.

Din această cauză ne-am propus să studiem dacă unele antidepresive selective pentru serotonină și noradrenalină au efect analgezic. Medicamentele folosite au un profil mult mai favorabil al efectelor adverse, fiind mai bine tolerate de pacienți.

Am folosit următoarele medicamente antidepresive recent introduse în terapie:

- sertralina (ZOLOFT®) - inhibitor selectiv al recaptării serotoninei
- tianeptină (COAXIL®) - accelerator selectiv al recaptării serotoninei
- reboxetină (EDRONAX®) - inhibitor selectiv al recaptării noradrenalinei

MATERIAL SI METODA

Pentru a studia efectul analgezic al medicamentelor folosite am folosit *testul plăcii încălzite* (hot-plate) și *testul retragerii cozii* (tail-flick). Ambele metode sunt teste termoaalgezice folosite pentru evaluarea experimentală in vivo a analgeziei prin mecanism central.^{6,10}

Testul retragerii cozii (tail-flick)

Metoda evaluează activitatea analgezică în experimentele pe animale, prin măsurarea modificărilor de sensibilitate induse de medicament la aplicarea stimulilor termici pe coada șoarecilor.⁶ Prin acest test se urmărește *tempul de reacție* al șoarecilor cărora li se proiectează pe coadă o sursă infraroșie de energie radiantă, concentrată de o oglindă parabolică, care determină reacția de retragerea cozii.¹⁰

Se lucrează cu aparatul Tail Flick Unit al firmei UGO BASILE.

Se măsoară *tempul de reacție înainte-tempul de reacție inițial* (TRI) și după 20 și 60 de minute de la

administrarea medicamentului de testat - *tempul de reacție medicamentos* (TRM). Nu vor fi folosiți șoareci al căror timp de reacție inițial este mai mare de 6 secunde.

Testul plăcii încălzite(hot-plate)

Placa aparatului este încălzită electric cu ajutorul unui ultratermosta tip Höppler. Temperatura este reglată la 55-56°C. Se așează animalele pe placa fierbinte și se cronometrează *tempul până când șoarecii fie își ling labele, fie sar*. Se măsoară *tempul de reacție înainte-tempul de reacție inițial* (TRI) și după 20, 60 și 90 de minute de la administrarea medicamentului de testat - *tempul de reacție medicamentos* (TRM).⁶ Animalele din fiecare lot sunt astfel selectate încât fiecare animal să reacționeze evident în cel mult 20 de secunde înainte de administrarea substanței ce urmează a fi testate. După tratament animalele pot fi lăsate pe placa încălzită timp de maximum 60 de secunde. Dacă nu reacționează în acest interval, atunci acesta se consideră ca timp de reacție maxim.

Calcularea rezultatelor și interpretarea statistică

În vederea evaluării efectului analgezic al antidepresivelor studiate am luat în considerare următoarele valori:

-tempul de reacție inițial -TRI

-tempul de reacție medicamentos la 20 și 60 de minute de la administrare -TRM 20', TRM 60'

-la fiecare lot s-a calculat media aritmetică M a valorilor individuale, precum și eroarea standard (ES) a fiecărei medii

Pentru interpretarea statistică a rezultatelor am folosit testul t-Student.

Am folosit 5 loturi de șoareci a câte 8 șoareci cu o greutate medie de 20 ± 2 g, proveniți de la Biobaza U.M.F Târgu-Mureș.

Am administrat substanțele într-o singură doză, astfel:

-lotul I: sertralina (ZOLOFT®, cpr. 50 mg) -50 mg/kg i.p;

-lotul II: tianeptină (COAXIL®, cpr. 12,5 mg) -12,5 mg/kg i.p;

-lotul III: reboxetină (EDRONAX®, cpr 4 mg) - 8 mg/kg i.p;

-lotul IV: reboxetină (8 mg/kg i.p) + naloxonă (1 mg/kg s.c 15 min înainte de administrarea reboxetinei);

REZULTATE

În *testul tail-flick* sertralina are efect analgezic deoarece a prelungit *tempul de reacție* la 20 min de la administrare (TRM 20' 8,53 sec) comparativ cu *tempul de reacție înainte de administrare* (TRI 5,3 sec), rezultatul fiind statistic semnificativ. Deși *tempul de reacție* la 60 min de la administrare (TRM 60' 9,67 sec) a fost superior celui de la 20 min (TRM 20'), rezultatul nu a fost statistic semnificativ (Tabelul I, Figura 1).

În *testul hot-plate* sertralina are efect analgezic deoarece a prelungit *tempul de reacție* la 20 min de la administrare (TRM 20' 21,83 sec) comparativ cu *tempul de reacție înainte de administrare* (TRI 9,71 sec),

Tabelul I. Efectul analgezic al sertralinei (sertralina 50 mg/kg i.p)

	TRI (sec)	REZULTATE LA 20' DE LA ADMINISTRARE		REZULTATE LA 60' DE LA ADMINISTRARE	
		TRM20' (sec) M $\pm$ ES	interpretare statistică comparativ cu TRI	TRM60' (sec) M $\pm$ ES	interpretare statistică comparativ cu TRM 20'
TESTUL TAIL-FLICK	5,3	8,53 $\pm$ 1.0	p <0,05	9,67 $\pm$ 0.9	p >0,05
TESTUL HOT-PLATE	9,71	21,83 $\pm$ 0.4	p <0,05	23,33 $\pm$ 1.5	p >0,05

Legendă. TRI –timpul de reacție inițial; TRM-timpul de reacție medicamentos;
M- media aritmetică a timpului de reacție, ES –eroarea standard; p - probabilitatea

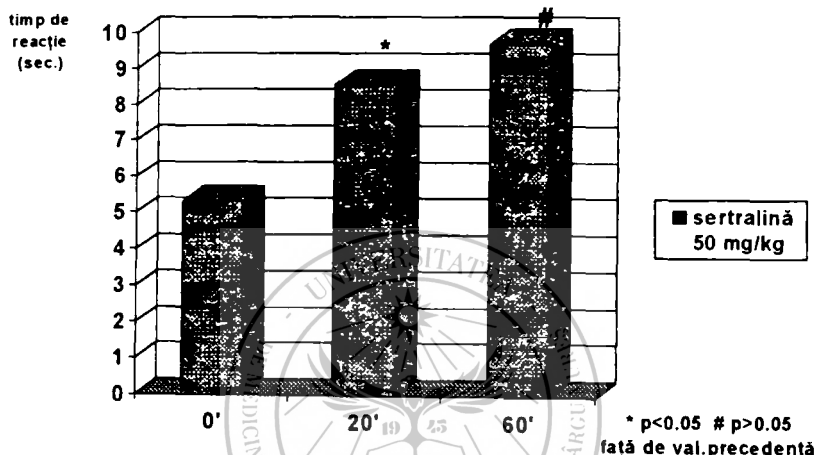


Figura 1. Rezultatele obținute pentru testul tail-flick

rezultatul fiind statistic semnificativ. Deși timpul de reacție la 60 min (TRM 60' 23,33 sec) a fost superior celui de la 20 min (TRM 20'), rezultatul nu a fost statistic semnificativ (Figura 2)

În testul hot-plate tianeptina are efect analgezic deoarece a prelungit timpul de reacție la 20 min de la administrare (TRM 20' 26,33 sec) comparativ cu timpul de reacție înainte de administrare (TRI 15 sec), rezultatul fiind statistic semnificativ. Deși timpul de

reacție la 60 min (TRM 60' 32 sec) a fost superior celui de la 20 min (TRM 20'), rezultatul nu a fost statistic semnificativ. Timpul de reacție la 90 min. de la administrare (TRM 90' 47,42 sec) a fost superior celui de la 60 min, rezultatul fiind statistic semnificativ (Figura 3).

În testul tail-flick reboxetina are efect analgezic deoarece a prelungit timpul de reacție la 20 min de la administrare (TRM 20' 10,96 sec) comparativ cu timpul

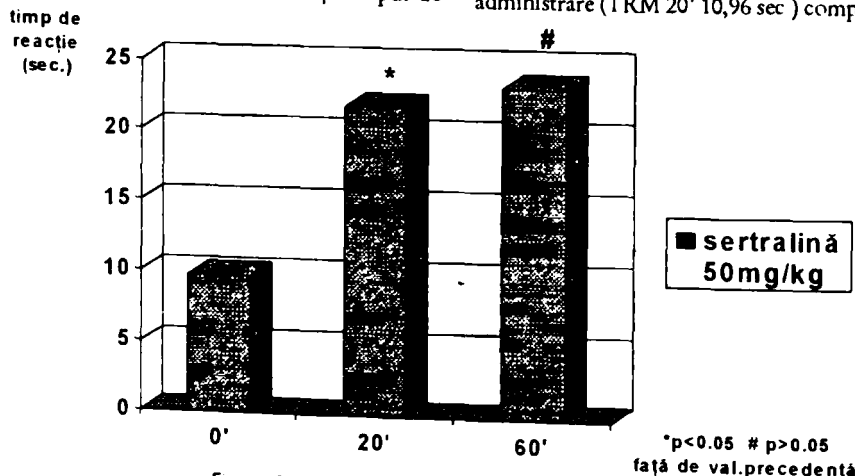


Figura 2. Rezultatele obținute pentru testul hot-plate

Tabelul II. Efectul analgezic al tianeptinei (tianeptină 12,5 mg/kg i.p)

	TRI (sec)	REZULTATE LA 20' DE LA ADMINISTRARE		REZULTATE LA 60' DE LA ADMINISTRARE	
		TRM 20'(sec) M $\pm$ ES	Interpretare statistică comparativ cu TRI	TRM 60'(sec) M $\pm$ ES	Interpretare statistică comparativ cu TRM 20'
TESTUL HOT- PLATE	15	26,33 $\pm$ 1.4	p <0,05	32 $\pm$ 2.0	p <0,05
		REZULTATE LA 90' DE LA ADMINISTRARE		REZULTATE LA 120' DE LA ADMINISTRARE	
		TRM 90'(sec) M $\pm$ ES	Interpretare statistică comparativ cu TRM 60'	TRM 120'(sec) M $\pm$ ES	Interpretare statistică comparativ cu TRM 90'
		47,42 $\pm$ 1.9	p >0,05	39,57 $\pm$ 1.8	p <0,05

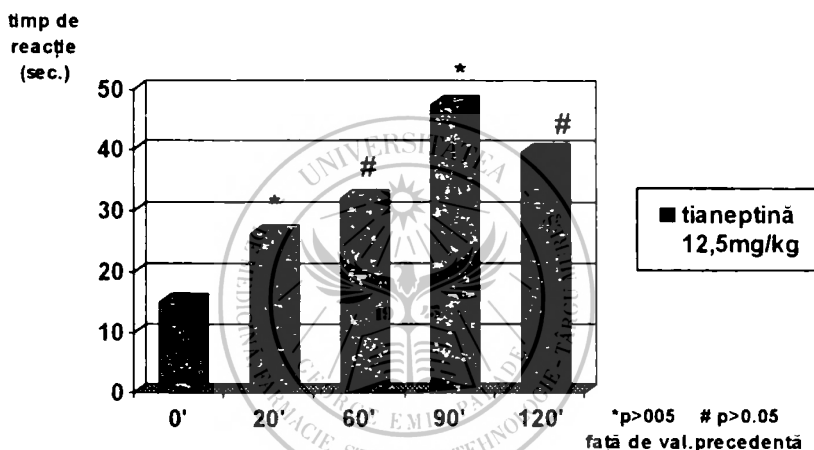


Figura 3. Rezultatele obținute pentru testul hot-plate

Tabelul III. Efectul analgezic al reboxetinei III (reboxetină 8 mg/kg i.p)

	TRI (sec)	REZULTATE LA 20' DE LA ADMINISTRARE		REZULTATE LA 60' DE LA ADMINISTRARE	
		TRM20'(sec) M $\pm$ ES	interpretare statistică comparativ cu TRI	TRM60'(sec) M $\pm$ ES	interpretare statistică comparativ cu TRM 20'
TESTUL TAIL-FLICK	5,11	10,96 $\pm$ 2.1	p <0,05	13,55 $\pm$ 2.5	p >0,05
TESTUL HOT-PLATE	8,83	18,66 $\pm$ 0.7	p <0,05	17,66 $\pm$ 1.9	p >0,05

de reacție înainte de administrare (TRI 5,11 sec.), rezultatul fiind statistic semnificativ. Deși timpul de reacție la 60 min (TRM 60' 13,55 sec) a fost superior celui de la 20 min (TRM 20'), rezultatul nu a fost statistic semnificativ (Figura 4).

În testul hot-plate reboxetina are efect analgezic deoarece a prelungit timpul de reacție la 20 min de la

administrare (TRM 20' 18,66 sec) comparativ cu timpul de reacție înainte de administrare (TRI 8,83 sec), rezultatul fiind statistic semnificativ.

Deși timpul de reacție la 60 min (TRM 60' 17,66 sec) a fost superior celui de la 20 min (TRM 20'), rezultatul nu a fost statistic semnificativ (Figura 5).

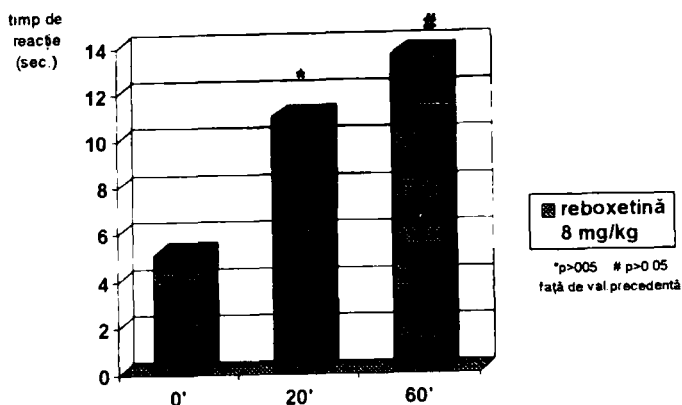


Figura 4. Rezultatele obținute pentru testul tail-flick

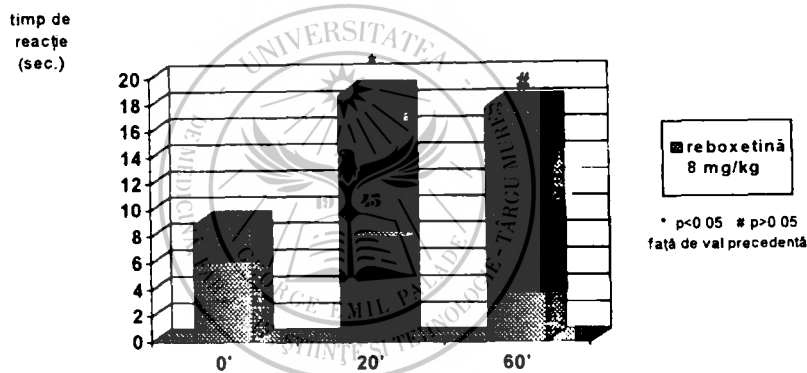


Figura 5. Rezultatele obținute pentru testul hot-plate

Tabelul IV. Efectul asocierii dintre reboxetină și naloxon (reboxetină 8 mg/kg i.p +naloxon 1 mg/kg s.c)

	TRI (sec)	REZULTATE LA 20' DE LA ADMINISTRARE		REZULTATE LA 60' DE LA ADMINISTRARE	
		TRM20' (sec) M ± ES	interpretare statis- tică com-parativ cu TRM 20' pentru re- boxetină	TRM60' (sec) M ± ES	interpretare statis- tică comparativ cu TRM 60' pentru re- boxetină
TESTUL TAIL-FLICK	5,65	10,96±1.6	p <0,05	5,88±1.8	p <0,05
TESTUL HOT-PLATE	13,66	18,66±2.2	p <0,05	15,5±1.1	p <0,05

Naloxona a antagonizat în *testul tail-flick* efectul analgezic al reboxetinei atât la 20 min de la administrare cât și la 60 min de la administrare, ambele rezultate fiind statistic semnificative (Figura 6).

Naloxona a antagonizat în *testul hot-plate* efectul analgezic al reboxetinei atât la 20 min de la administrare cât și la 60 min de la administrare, ambele rezultate fiind statistic semnificative.(fig. 7)

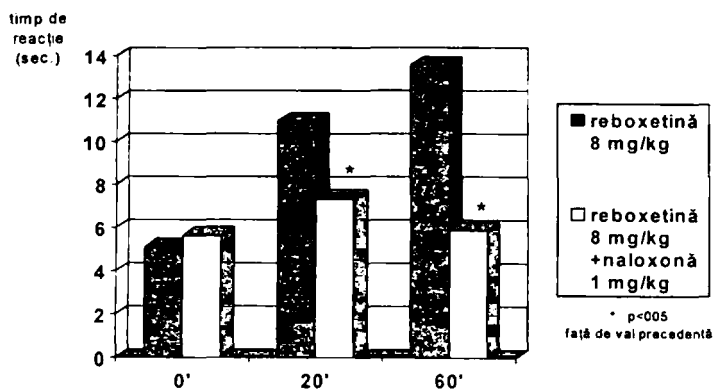


Figura 6. Rezultatele obținute pentru testul tail-flick

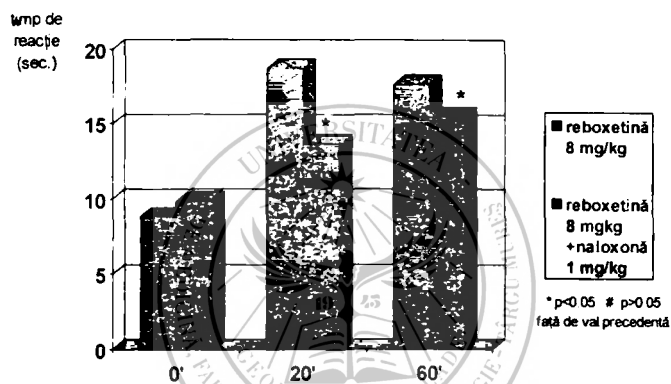


Figura 7. Rezultatele obținute pentru testul hot-plate

Comparația între efectul analgezic al sertralinei comparativ cu al reboxetinei

Efectul analgezic al reboxetinei a fost superior

celui al sertralinei atât în testul tail-flick (Figura 8), cât și în testul hot-plate (Figura 9).

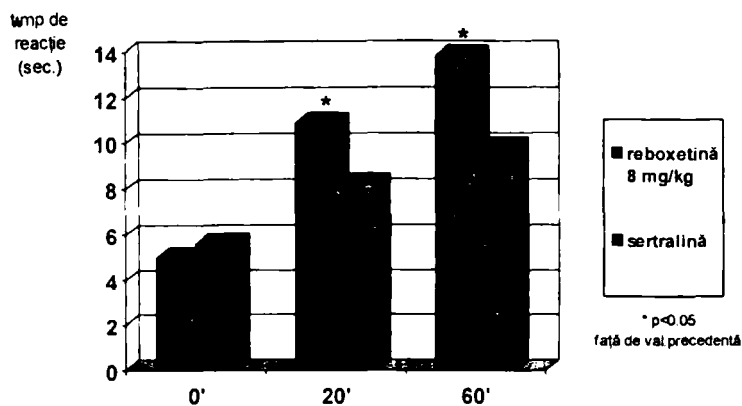


Figura 8. Comparație între rezultatele obținute pentru sertralină și cele obținute pentru reboxetină – testul tail-flick

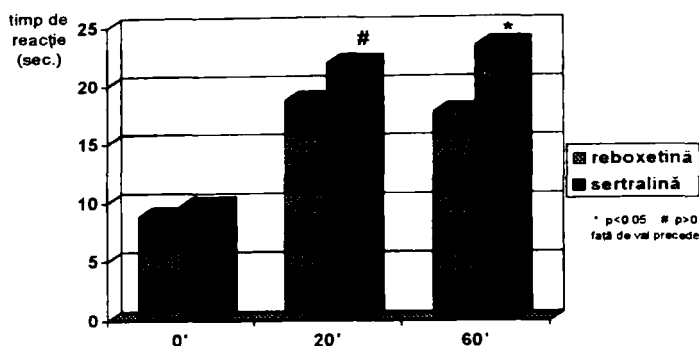


Figura 9. Comparație între rezultatele obținute pentru sertralina și cele obținute pentru reboxetina –testul hot-plate

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Toate cele 3 antidepressive studiate au efect analgezic statistic semnificativ.

Considerăm că există un viitor pentru ca aceste antidepressive selective să înlocuiască antidepressivul triciclic în tratamentul durerilor cronice, mai ales neuropatice datorită tolerabilității și siguranței mult superioare acestora.

Marele avantaj al antidepressivelor selective față de alte medicamente folosite actual ca adjuvante în analgezie (ex. carbamazepina) este posibilitatea tratării concomitente a depresiei deseori asociată durerii cronice.

Sertralina a fost mai eficientă decât reboxetina în testul plăcii încălzite, iar reboxetina a fost superioară sertralinei în testul tail-flick.

Efectul analgezic al reboxetinei a fost antagonizat de naloxonă, ceea ce sugerează implicarea opioizilor endogeni în mecanismul de acțiune al reboxetinei ca analgezic.

Testele hot-plate și tail-flick ar putea fi folosite pentru o mai bună înțelegere a mecanismului de acțiune a acestor medicamente atât ca analgezice cât și ca antidepressive.

Atât sertralina cât și tianeptina au efect analgezic, deși au mecanisme de acțiune total opuse – „paradoxul” tianeptinei. Această constatare pune sub semnul întrebării teoria general acceptată în analgezie (mecanismul de acțiune al antidepressivelor triciclice ca analgezice) dar și în psihofarmacologie.

Folosind antidepressive selective în teste de analgezie experimentală putem studia separat rolul serotonininei, respectiv al noradrenalinei în percepția durerii prin agonisti și antagonisti specifici.

Considerăm că mecanismul de acțiune al acestor antidepressive ca analgezice este mult mai complex decât o simplă inhibiție a transmiterii durerii la nivel spinal, deoarece:

-această teorie ar putea explica efectul analgezic al sertralinei dar nu și efectul analgezic al tianeptinei

-neuronii serotoninergici și noradrenergici din SNC sunt extrem de ramificați formând o rețea extrem de vastă care inervează aproape întreg sistemul nervos central, deci inervează și structuri corticale implicate în percepția durerii, structuri cu rol în răspunsul afectiv la durere, nucleii talamici, precum și structuri cu rol în transmiterea durerii din bulb, punte și mezencefal

-interacțiunile cu alte sisteme de neurotransmițători precum și cu sistemul de opioizi endogeni la diferite nivele în SNC –nu numai la nivel spinal-ar putea avea un rol important în modul de acțiune al acestor medicamente ca analgezice

BIBLIOGRAFIE

1. ARDID D et al - Involvement of bulbospinal pathways in the antinociceptive effect of clonipramine in the rat, *Brain Res*, 1995, 695:253-256
2. BERGE OG, OGREN SO - Selective lesions of the bulbospinal serotonergic pathways reduce the analgesia induced by p-chloroamphetamine in the hot-plate test, *Neurosci Lett*, 1984, 44:25-29
3. CHIRITA ROXANA, CHIRITA V - *Durerea în psihiatrie, Algeziologie speciala (sub redactia Mungiu C. Ostin)*, Ed POLIROM, 2000
4. FIELDS L HOWARD, MARTIN B JOSEPH - *Durerea fiziopatologie și abordare terapeutică*, în: HARRISON-Principiile Medicinii Interne, Ed TEORA, 1998, 55-61
5. GRACELY H RICHARD - *Adjuvant Agents for Managing Chronic pain*, *American Chronic Pain Bulletin*, 1999, 2
6. IONESCU D, DIACONESCU D, MUNGIU O - *Evaluarea durerii. Algeziologie experimentală*, Ed POLIROM, 2001, 43-45
7. LIU MY, SU CF, LIN MT - The antinociceptive role of a bulbospinal serotonergic pathway in the rat brain, *Pain*, 1988, 33:123-129
8. PARHAM-VETTER P - *Depression and Chronic Pain: A review*, *Primary Psychiatry*, 1996
9. RUOFF GE - *Depression in the patient with chronic pain*, *J Fam Pract*, 1996, 43:S25-S33
10. VOGEL G, VOGEL W - *Drug discovery and evaluation*, Springer-Verlag, 1997

Adresăm sincere mulțumiri d-lui prof. dr. O. C. Mungiu, șeful catedrei de farmacologie de la U.M.F. "Gr. T. Popa" din Iași împreună cu sentimentele noastre de stimă și prețuire pentru efortul acordat în efectuarea acestei lucrări

Diagnosticul microscopic și imunomicroscopic al formei clasice bogate în limfocite de limfom Hodgkin

M.Turcu¹, Eugenia Moldovan¹, Lia-Maria Simu¹, D.Marian¹, G.Simu²

Se prezintă cazul unui adolescent de 14 ani cu hipertrofii limfonodulare mediastinale și abdominale la care examenul microscopic și imunomicroscopic a stabilit diagnosticul de limfom Hodgkin clasic bogat în limfocite, formă recent individualizată a bolii. Se discută importanța și implicațiile practice ale acestui diagnostic.

Cuvinte cheie: limfom Hodgkin, clasificare microscopică, forma clasică bogată în limfocite.

The case of a 14-year-old boy with mediastinal and abdominal lymphnodes hypertrophy is exhibited. The microscopic and immunomicroscopic examinations stated the diagnosis of classic lymphocyte-rich Hodgkin - lymphoma. The practical importance and clinical implications of this diagnosis are discussed.

Key words: Hodgkin's lymphoma-microscopical classification, classic lymphocyte-rich Hodgkin's lymphoma

Clasificarea microscopică a limfomului Hodgkin, propusă în 1966 de Lukes și Butler^{6,7} și ușor modificată de Conferința de la Rye² a supraviețuit nemodificată, spre deosebire de clasificarea limfoamelor nehodgkiniene, până în 1994. În acel an, cu ocazia elaborării clasificării europene-americane revizuite (REAL) a neoplasmelor limfoide³, celor 4 forme microscopice recunoscute anterior (predominanță limfocitară, scleroză nodulară, celularitate mixtă și depleție limfocitară) li s-a adăugat ca o entitate provizorie, boala Hodgkin clasică bogată în limfocite.

Ea a fost considerată ca fiind corespunzătoare leziunii denumite de Lukes și Butler⁶ predominantă limfocitară difuză sau de Lennert și Mohri⁵ celularitate mixtă predominant limfocitară, o leziune difuză conținând rare dar constante celule Reed-Sternberg (RS) de tip clasic și mai puțin variantele cu nucleu în floricele (popcorn cell) caracteristice formei nodulare și predominanței limfocitare. Pe fondul limfocitar se pot întâlni și câteva celule lacunare,

histiocite și rare eozinofile sau plasmocite. Există deci o incontestabilă asemănare cu faza celulară a sclerozei nodulare și cu celularitatea mixtă.

Separarea formei clasice bogate în limfocite de predominanță limfocitară nodulară este justificată și de diferențele fenotipice ale celulelor atipice, precum și de o evoluție clinică diferită.¹

Astfel, față de celulele RS clasice purtătoare ale structurilor CD15 și CD30, celulele cu nucleu în floricele sunt CD45+ și prezintă și antigene caracteristice celulelor B: CD19, CD20, CD22, CD79a precum și antigenul de membrană epitelial (AME). O ultimă diferență este reprezentată și de prezența unor structuri din genomul din genomul virusului Epstein-Barr în 40-70% din celulele RS, dar nu și în cele cu nucleu în floricele, sugerând implicarea acestui virus într-o anumită etapă a patogenizei formei clasice de boală. Foarte important din punct de vedere practic, observații recente arată că supraviețuirea în predominanță limfocitară nodulară este net mai bună decât în forma clasică bogată în limfocite a bolii.⁴

În consecință, în 1998, noua variantă REAL-OMS de clasificare a neoplasmelor limfoide³ își însușește această concepție și boala Hodgkin sau limfomul Hodgkin apare clasificat în modul următor:

¹Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Facultatea de Medicină și Farmacie Oradea

Adresa de corespondență: Dr. Mihai Turcu, Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str.Gh. Marinescu 38



Figura 1. Ștergerea structurii limfonodulare cu prezența de celule mari de tip RS printre celulele limfoide, col HE, 100x

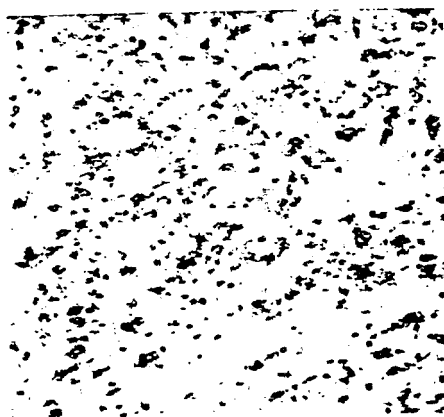


Figura 3. Prezența structurii CD30 la nivelul celulelor RS, Imunoperoxidază, 100x



Figura 2. Celule RS de tip clasic, col HE, 200x

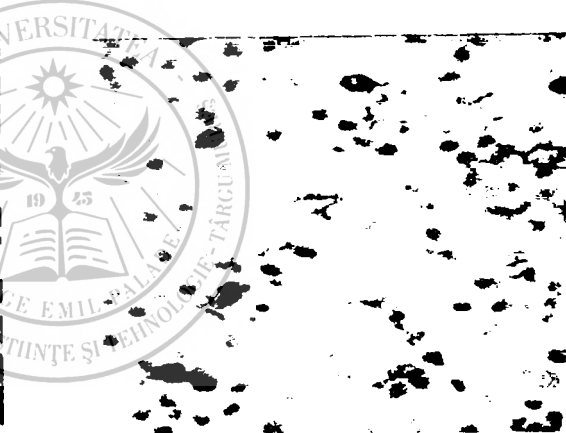


Figura 4. Prezența structurii CD30 la nivelul celulelor RS, Imunoperoxidază, 200x

Tabelul I. Compararea limfomului Hodgkin clasic cu cel care prezintă predominanță limfocitară redusă

	Limfom Hodgkin clasic	Predominanță limfocitară nodulară
Aspect general	Leziune difuză, interfoliculară, nodulară	Leziune nodulară, cel puțin parțial
Celule tumorale	Celule RS clasice, celule mononucleare sau lacunare	Celule limfohistiocitare sau cu nucleu în floricele
Fond lezional	Limfocite, histiocite, eozinofile, plasmocite	Limfocite, histiocite
Fibroză	comună	Rară
CD15	+	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
EMA	-	+
EBV în celule RS	+(50%)	-
Limfocite	T>B	B<T
Celule T CD 57+	-	+

-Predominanță limfocitară nodulară cu sau fără zone difuze

-Limfom Hodgkin clasic

-Limfom Hodgkin clasic bogat în limfocite

-Scleroză nodulară

-Depleție limfocitară

-Forme neclasificabile

Realitatea acestei duble structuri a limfomului Hodgkin argumentată în special de Nancy Lee Harris⁴, care în concluzie oferă următoarele criterii de diferențiere microscopică și imunomicroscopică între aceste două forme de limfom Hodgkin cu importanță componentă limfocitară.

La aceste diferențe structurale se adaugă o serie de diferențe în ce privește comportarea clinică: distribuția bimodală a formei clasice în contrast cu cea unimodală, în jurul vârstei de 30 de ani a predominanței limfocitare nodulare, o predilecție mai accentuată pentru sexul masculin a ultimei forme, ca și pentru nodulii limfatici periferici, cu evitarea interesărilor viscereale. Recunoașterea de obicei în primele două faze a predominanței limfocitare îi conferă un prognostic mai bun, peste 90% din bolnavi reacționează complet la metodele terapeutice existente și sunt în viață după 10 ani, în schimb apariția unui limfom nehodgkinian sau a altei forme de cancer este mai frecventă, 2-3% din cazuri, față de forma clasică în care mai puțin de 1% din bolnavi prezintă această complicație.

Aceste diferențe de comportare clinică subliniază importanța diagnosticului diferențial între predominanța limfocitară nodulară și limfomul Hodgkin clasic, în special de forma bogată în limfocite (Tabelul I).

Această ultimă leziune a fost observată în cazul unui adolescent de 14 ani prezentând hipertrofia nodulilor limfatici mediastinali și abdominali.

Examenul microscopic al unui nodul limfatic recoltat prin laparoscopie a pus în evidență ștergerea structurii normale, cu persistența de urme de foliculi (Figura 1). Se întâlnesc constant celule mari, multinucleate, cu nucleoli mari, de tip Reed-Sternberg, (Figura 2) pe lângă care există și celule mari cu un singur nucleu, dar cu nucleol

proeminent, de tip Hodgkin. Aceste celule se întâlnesc pe fondul unei proliferări de celule limfoide diferențiate între care există însă și histiocite, plasmocite și chiar rare eozinofile.

Examenul imunomicroscopic pune în evidență constant structura CD 30 la nivelurile celulelor RS (Figurile 3,4). În unele zone predomină limfocitele CD3+. Aspectul microscopic apare deci caracteristic unui limfom Hodgkin clasic bogat în limfocite: celule mari de tip RS, CD30 pozitive, prezența de histiocite, plasmocite și chiar eozinofile printre populația limfocitară înconjurătoare, zone cu predominanță netă a limfocitelor T CD3+. El coincide cu vârsta mai tânără a bolnavului, dar mai ales cu interesarea nodulilor limfatici viscerali.

Prognosticul mai sever al acestei forme încă bogată în limfocite de limfom Hodgkin, în comparație cu predominanța limfocitară veritabilă implică o conduită terapeutică diferită și subliniază după cum am menționat, importanța diagnosticului microscopic diferențial între cele două forme de boală.

BIBLIOGRAFIE

1. DIEHL V, SEKTRO M, FRANKLIN J et al – *Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease*, J Clin Oncol, 1999, 17:776-783.
2. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H et al – *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*, Blood, 1994, 84:1361-1392.
3. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J et al – *Lymphoma classification-from controversy to consensus: The REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms*, Ann Oncol, 2000, 11:3-10.
4. HARRIS NL – *Hodgkin's lymphomas: Lymphocyte predominant and lymphocyte-rich classical types*, US and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting, 2001, 23-38.
5. LENNERT K, MOHR N – Brit J Haematol, 1975, 31:193-203.
6. LUKES R, BUTLER J, HICKS E – *Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture*, Cancer, 1966, 19:317-344.
7. LUKES R, CRAVER L, HALL T et al – *Report of the nomenclature comitee*, Cancer Res, 1966, 26:1311.

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyászati Szemle este publicația Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, revistă care 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: referate generale, articole originale, prezentări de cazuri clinice. Revista publică de asemenea scurte informări legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinei, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Manuscrisele trebuie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos, numai cele care vor respecta aceste cerințe urmând a fi înaintate spre aprobare Consiliului științific.

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat.

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1.faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2.dacă lucrarea a fost/nu a fost publicată în rezumat, 3.dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4.dacă autorii sunt/nu sunt abonați ai revistei, 5.numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figuri), 6.că este exclus orice potențial conflict de interese.

CONSIDERENTE ETICE

Revista publică materiale referitoare la investigații umane sau experiențe pe animale cu condiția ca planul lucrării să fi fost aprobat de comitetele locale de etică sau să fie în concordanță cu standardele existente în țara de unde provine articolul.

Orice detalii sau fotografii trimise spre publicare în care s-ar putea realiza identificarea unui pacient trebuie să fie însoțite de consimțământul scris al pacientului sau al executorului său legal.

Pentru schemele și figurile provenite din alte materiale trebuie menționată sursa bibliografică sau permisiunea autorului.

FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplu exemplar, însoțite obligatoriu o dischetă (sau suport CD-ROM) conținând informația respectivă.

REDACTAREA MANUSCRISELOR va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

PAGINA DE TITLU va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), prenumele și numele autorilor, locul de muncă al autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență.

TITLUL ARTICOLULUI va conține cel mult 100 caractere (inclusiv spațiile dintre cuvinte), fiind interzisă folosirea abrevierilor.

REZUMATUL va cuprinde maximum 200 cuvinte și se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză. Rezumatul nu va conține tabele, figuri sau referințe bibliografice. Pe aceeași pagină vor fi menționate cel mult 4 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

TEXTUL ARTICOLULUI va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat în cazul articolelor originale sub următoarea formă: introducere, material și metodă, rezultate, concluzii și discuții.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate

generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

Cu excepția unităților de măsură se recomandă evitarea abrevierilor; în situația în care acestea nu pot fi evitate, explicarea acestora se va face la prima mențiune în text.

TABELELE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane.

FIGURILE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe; graficele vor fi executate fără fundal, în nuanțe alb/negru/gri.

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tabelele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul I), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelelor se redactează pe pagină separată.

Vor fi acceptate fotografii clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus /dreapta /stânga /jos).

În cazul preluării figurilor sau tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

MULȚUMIRI. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

BIBLIOGRAFIA se citează în text în paranteze drepte [1, 2] și se numerotează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al. Pentru titlul revistelor, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet.

Editarea bibliografiei se va face respectând întocmai (tip de caractere, ordinea citărilor, semne de punctuație) următorul model:

-pentru articole se menționează: numele autorilor, titlul articolului, numele revistei, anul apariției, volumul, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Chung DR, Yang WS, Kim SB et al – Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha-interferon, Am J Nephrol, 1997, 17: 112-117

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editori, numele cărții, editura, anul apariției, prima și ultima pagină.

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggrete M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping, Futura Publishing Co Inc Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word for Windows (*.doc). Fotografiele sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

Numai manuscrisele care vor respecta indicațiile de mai sus vor fi examinate de Colegiul de redacție și Consiliul științific și trimise la referenți. Numai după includerea articolului într-un număr al revistei autorii vor primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

