

P 11/696

Vol. 50
2004

Revista de Medicină și Farmacie

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



0129222537

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 Tókes
Prof. dr. Galaftion 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

Parametri practici de diagnostic în Lyme neuroborrelioză
Brîndușa Țilea, I. Pascu 40

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Importanța lavajului bronho – alveolar în diagnosticul
unor afecțiuni respiratorii
Gabriela Jimborean, Edith Simona Ianoși, Ioana Fontu,
L. Belean 45

ARTICOLE ORIGINALE

Synthesis and some physico-chemical properties
of terephthaloyldichloride
Veronica Avriganu, Silvia Imre 48

Edemul pulmonar de reexpansiune
P. V.-H. Boțianu, Anca Sin, A. Dobrică, Carmen Carașca,
Ana Maria Stauder, M. Stoian, I. Pribac, O. Cotoi, V. Damian,
V. Căreianu, Eda Gliga-Baubec 50

Incidența *Helicobacter pylori* la pacienți cu afecțiuni hematologice
Simona-Maria Bătaș, G. Oltean, Ana Bratu, Imola Torok,
D. Georgescu 56

Studiul poluării sonore și disconfortul provocat de zgomot la
populația municipiului Târgu-Mureș
I. Domahidi, Antonia Orban, Monica Dănilă, Monica Oroian, Gabriela
Szabo, Kinga Debreczeni, Zita Molnar, Katalin Tokes 60

Stabilitatea în soluție a metoclopramidei
Silvia Imre, Ioana Mîndruțău, Veronica Avriganu, Lorena Filip,
Daniela Muntean, Eleonora Mircia 66

Polichimioterapie VAD ca tratament de primă intenție în mielomul
multiplu
G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie, Marcela Cădea 70

Criterii clinice și citologice de malignitate în leziunile foliculare

Ionela Pașcanu, Claudia Mureșan, Annamaria Laszlo, Anisie Năsălean, Imola Budan, Angela Borda 74

PREZENTARE DE CAZ

**Chronic Hepatitis C with normal aminotransferase levels, detectable HCV - RNA and mild histologic hepatitis –
What to do ? Case report and literature review**

Daniela Dobru 79



Parametri practici de diagnostic în Lyme neuroborrelioză

Brîndușa Țilea¹, I. Pascu²

Lyme neuroborrelioză reprezintă o manifestare clinică neurologică a unei boli infecțioase cu caracter multisistemic care necesită a fi mereu corelată cu trunchiul comun al afecțiunii „mamă”: infecția întregului organism cu spirocheta *Borrelia burgdorferi*. Diagnosticul de acuratețe a borreliozei Lyme rămâne până în prezent problematic până în momentul în care se va elabora un test de diagnostic „gold standard” pentru această afecțiune.

J. Halperin, Logigian și colaboratorii sunt de părere că, la un pacient dat, nici istoricul de manifestări clinice tipice (eritem migrator, pareza facială), nici prezența anticorpilor anti *Borrelia burgdorferi* în ser nu dovedesc neapărat o relație cauzală între procesul activ al sistemului nervos central și borrelioză Lyme.

Cuvinte cheie: Lyme neuroborrelioză, diagnostic

Lyme neuroborreliosis represents a neurological manifestation of a multisystemic infectious disease: the infection of the whole human body with Borrelia burgdorferi tick-borne spirochete. The accurate diagnosis of Lyme borreliosis remains, problematic until present to the moment when a "gold standard" diagnose test will be elaborated to asses this disease.

J. Halperin, Logigian and et al, agree, that in a patient with certain history (erythema migrans, facial palsy), the presence of anti Borrelia burgdorferi antibodies in serum doesn't necessary prove a certain relationship between the active disease of the central nervous system and Lyme neuroborreliosis.

Key words: Lyme neuroborreliosis, diagnosis

Diagnosticul biologic al borreliozei Lyme (BL) se bazează în prezent pe metode serologice, dar testele existente sunt departe de a fi satisfăcătoare, atât din perspectiva sensibilității cât și specificității, existând multe diferențe interlaboratoare. Determinările discordante între laboratoare se pot explica prin: folosirea unor metode variate de absorbție a serurilor în vederea blocării unor anticorpi ce reacționează încrucișat, tehnologii diferite în prepararea antigenului, utilizarea unor teste diferite de detecție a anticorpilor, alterarea unor antigene în urma trecerii repetate pe medii artificiale, folosirea unor tulpini diferite ca sursă de antigene și prin variațiile mediului utilizat pentru tulpina test.^{1,6} În concluzie, serologia în BL are trei mari limite:

a) sensibilitate redusă în diagnosticarea infecției precoce datorită răspunsului umoral lent

b) specificitate redusă a testelor existente datorită numeroaselor reacții încrucișate

c) imposibilitatea de a delimita infecțiile recente și tardive datorită persistenței anticorpilor atât în formele tratate cât și în cele netratate.

Diagnosticul cert de Lyme neuroborrelioză (LNB) este dificil, stabilindu-se în general pe baza datelor epidemiologice, tabloului clinic, investigațiilor

paraclinice (teste serologice și neuroimagistice) care sunt reunite în criteriile de diagnostic pentru LNB elaborate de Center for Diseases Control (CDC Atlanta, SUA)^{6,7} și enunțate în cele ce urmează:

1. Neuroborrelioză (NB) definită include manifestările neurologice compatibile (radiculonevrita, meningita, meningoradiculita) cu diagnosticul, fără altă cauză și unul sau mai multe din următoarele criterii:

-antecedente bine documentate de eritem cronic migrator

-prezența acrodermatitei cronice atroifice sau a limfocitomului cutanat benign

-prezența anticorpilor anti Bb în ser și LCR sau numai în LCR detectați prin tehnica ELISA sau Western-Blot

-alte afectări tipice pentru BL artrită și imunoreactivitate serică

-seroconversie sau creșterea de cel puțin patru ori a titrului de anticorpi între faza acută și serul de convalescent.^{1,2,4}

2. Neuroborrelioză probabilă cuprinde manifestările neurologice compatibile fără altă cauză și prezența de anticorpi serici anti Bb.^{6,7}

3. Neuroborrelioză posibilă include manifestări clinice neurologice compatibile, fără altă cauză și călătorie sau pacienți proveniți din zone endemice de boală Lyme.^{1,2,6,7}

Diversele metode utilizate în prezent în stabilirea diagnosticului de LNB sunt sintetizate în cele ce urmează.

¹Clinica Boli Infecțioase I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
²Clinica Neurologie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
Adresa pentru corespondență: Dr. Brîndușa Țilea, Clinica Boli Infecțioase I, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, 540 139, Târgu Mureș, e-mail: itilea@xnet.ro, itilea@orizont.net

Tabelul I. Metode de diagnostic în Lyme neuroborrelioză²⁰

Metode de diagnostic directe	Metode de diagnostic indirecte
Examen microscopic	Metode serologice • testul de hemaglutinare indirectă THAI • reacția de fixare a complementului CFR • imunofluorescența indirectă IFI • tehnica imunoenzimatică ELISA • tehnica WESTERN BLOT
Cultura	Metoda studiului proliferării limfocitelor T
Imunohistologia	
Metode de captură a antigenelor	
Detectarea ADN-ului bacterian prin PCR (Polimerase Chain Reaction)	

Tabelul II. Teste recomandate a se efectua din LCR în cazul suspiciunii de LNB⁸

Test	Valori normale
Teste de rutină	
Număr de leucocite	<5/mm ³
Dozare proteine	15-45 mg/dl (30-60 > 60 ani)
Dozare glucoză	45-80 mg/dl (0,6 din glicemie)
Anticorpi anti <i>Borrelia burgdorferi</i> –ser	Absent
Anticorpi anti <i>Borrelia burgdorferi</i> – LCR	
Producție intratecală de anticorpi antiBb	
VDRL/TPHA	Negativ
Producție intratecală de IgG sau IgM	<3,3 mg/zi; <0,7
Benzi oligoclonale	Negativ
Citologie	85% limfocite, 15% neutrofile
Studii ocazionale	
Culturi pe medii adecvate pentru bacterii, bacili Koch, fungi	Sterile
Antigen criptococic	Negativ
Latex aglutinare	Negativ
Proteina bazică a mielinei ¹	Negativ
Colorații (gram, pentru BK, tuș de China)	Negativ
Studii experimentale	Negativ
Complexes imune specifice, nonspecifice ²	Negativ
Antigen Bb	Negativ
PCR pentru acizi nucleici Bb	Negativ
Cultură pentru Bb	Negativ
Autoanticorpi, limfocite T autoreactive	Negativ

¹ Nu apare în BL, dar este asociată cu acutizările sclerozei multiple (SM); examenul poate fi util pentru diferențierea SM de BL la pacienții cu nevrită optică.

² Sunt prezente la 70% din pacienții cu simptome neurologice ce pot fi atribuite BL: meningita, nevrita de nervi cranieni, radiculoneuropatie, encefalopatie cronică, cefalee, redoare de ceafă, stări confuzionale. Aceste complexe imune pot fi prezente chiar atunci când proteinele, glucoza și celularitatea LCR au valori normale, iar analiza lor a demonstrat că aproape 60% erau specifice pentru Bb, conținând IgG și ocazional IgM și IgA specifice antiBb. Complexele IgM specifice, în LCR, au fost găsite numai la pacienți cu sindroame neurologice cu durată de sub o lună. Rolul acestora în patogenia BL nu este încă elucidat.^{4,7,21}

Examenul microscopic al lichidului cefalorahidian are o importanță majoră în cazul în care se suspicionează o afectarea nervos centrală în cadrul bolii Lyme.

În stadiul secundar al bolii, lichidul cefalorahidian poate pune în evidență mai frecvent existența unei pleiocitoze limfocitare, (în medie 100-600 limfocite/mm³) și modificări moderate ale biochimiei cu o creștere a proteinorahiei (în medie 100-300 mg%) și o glicorahie în general cu valori normale. Aspectul LCR-ului în toate cazurile este clar. Absența modificărilor citologice inflamatorii în LCR nu exclude diagnosticul

de NB. Prezența pleiocitozei în LCR reprezintă un element important dar insuficient în confirmarea BL.^{3,5,12,15}

Rezultatele de bază din lichidul cefalorahidian în LNB acută necesită a demonstra:

- pleiocitoza limfocitară
- disfuncția barierei hematoencefalice
- predominanța producției intratecale de anticorpi de tip IgM, detectarea de limfocite B activate conținând toate cele trei clase de imunoglobuline (Ig) cu predominanță IgM.

Celulele B activate IgM reprezintă o modificare importantă a infecției acute și sinteza intratecală de

anticorpi specifici Bb. Aceștia sunt prezenți în primele două săptămâni de la debutul bolii și reprezintă cel mai precoce marker de laborator care dispare în timpul recuperării clinice.^{6,7,8}

În LNB dominanța răspunsului intratecal IgM persistă mai multe luni sau chiar ani și în cazul unei recuperări clinice complete. Recent, un studiu asupra producției de anticorpi specifici intratecali a demonstrat că un răspuns imun specific poate persista și 10 ani după un tratament antibiotic adecvat. Această constantă a fracțiunilor de imunoglobuline intratecale (Ig IT) este independentă de rata conversiei IgM-IgG din sânge.^{9,10,19,20}

METODE DIRECTE DE DIAGNOSTIC

1. Examenul microscopic

Bb poate fi identificată prin cultură, dar la o densitate celulară mai mare de 10^6 germeni, folosind microscopul cu câmp întunecat, însă rezultatele sunt negative în cazul examinării sângelui sau LCR.

Dintre colorațiile argentice se utilizează de regulă colorația Steiner modificată sau colorația Dieterle modificată, care realizează un fond galben auriu, contrastând cu spirochetele colorate variabil maro-albstru-negru. Colorația de Vago poate vizualiza spirochetele, pe câmp întunecat.

Dintre tehnicile imunohistochimice cea mai utilizată este colorația imunoaurargentică cuplată cu dublă iluminare: una tip imunofluorescență, evidențiind spirochetele acoperite de particule de argint ce reflectă lumina pe fond întunecat și alta, de microscopie optică, vizualizând structurile histologice colorate hematoxilina-eozină. Metoda este extrem de laborioasă utilizându-se mai frecvent în laboratoare de cercetare.^{5,6,11,12}

2. Cultura

Spirocheta Bb poate fi cultivată din:

- tegument sau sânge în stadiul primar, inițial al bolii

- tegument, LCR sau sânge în stadiul secundar

- lichid sinovial sau tegument în stadiul terțiar

Mediul de elecție utilizat pentru cultivarea Bb este mediul Barbour-Stonner și Kelly, dar metoda este laborioasă, necesitând timp și o durată de incubație de aproximativ 10 săptămâni. Se recomandă examinarea culturilor o dată pe săptămână la microscopul cu fond întunecat și de asemenea se impune subcultivarea lor o dată pe săptămână. După izolarea spirochetei, aceasta trebuie identificată prin electroforeză în gel de poliacrilamid-Na-dodecilsulfat, Western-Blot, cu anticorpi monoclonali sau prin studiul ADN-ului. Culturile din LCR sunt pozitive numai în 7-10% din cazurile de NB.^{19,21}

3. Detectarea antigenelor specifice

Antigenele sunt identificate cu anticorpi specifici monoclonali, după concentrarea prelevatului (urină, LCR), prin tehnica ELISA.

Coyle și colaboratorii au evaluat această metodă aplicată în diagnosticul LNB și au constatat o

sensibilitate de 49% și o specificitate de 97%. Reacțiile de acest tip nu sunt utilizate în practică în prezent.^{13,24}

4. Tehnica de amplificare a ADN-ului - Polimerase Chain Reaction (PCR)

Mai multe studii au demonstrat utilitatea PCR-ului în detectarea genomului Bb din LCR al pacienților. Hibridizarea directă pentru detectarea Bb poate fi utilizată doar când numărul de spirochete din proba cercetată este de ordinul miilor, ceea ce este puțin probabil posibil în probele provenite de la pacienți, de aceea sunt necesare tehnici ce realizează amplificarea ADN-ului.^{22,23,24}

Riscul clasic este cel al rezultatelor fals-pozitive, prin amplificarea nedorită a copiilor de ADN străin prin contaminare fiind posibile și rezultate fals negative.

Aceste rezultate se datoresc fie unei cantități de ADN inferioare pragului de detectare a metodei folosite (< 10 bacterii în general), fie a prezenței inhibitorilor polimerazei.

Infecția cu Bb fiind multisistemică este posibil ca această tehnică să se utilizeze în cazul diverselor prelevate: sânge, LCR, urină, biopsii cutanate, lichide sinoviale.

Rezultatele obținute prin tehnica PCR în diagnosticul LNB sunt discordante. Trei studii cu număr semnificativ de pacienți, bine caracterizați din punct de vedere clinic indică o valoare diagnostică mediocră a acestui test aplicat LCR, sensibilitatea situându-se între 46-67%.^{13,14}

Luft și colaboratorii au constatat că mai mulți pacienți fără semne clinice neurologice prezintă PCR pozitiv, evocând astfel posibilitatea unui rezervor meningeal de Bb, care ar putea explica eventualele reșute.^{12,13,20}

METODE INDIRECTE DE DIAGNOSTIC

1. Imunofluorescența indirectă (IFI)

Reprezintă una din primele metode disponibile utilizate în serodiagnosticul BL. Metoda este adaptată pentru serii mici și permite evitarea unui anumit număr de reacții fals-pozitive printr-o lectură optimă a fluorescenței. Totuși apar probleme de variabilitate interlaboratoare în funcție de condițiile de preparare ale antigenului, de criteriile de pozitivitate (pragul variază între 1/64 și 1/256 în funcție de laboratoare) și experiența celui ce practică metoda. Nicolini și colaboratorii au comparat IFI și tehnica Western-Blot (WB) în diagnosticul determinărilor neurologice ale infecției cu Bb și au demonstrat o sensibilitate mai mare a tehnicii WB atât în detectarea anticorpilor serici cât și a celor din LCR.^{2,21,22}

2. Tehnica imunoenzimatică ELISA

În prezent este tehnica cea mai utilizată în realizarea acestei serologii. Există o mare varietate de teste comerciale, unele propun un rezultat pozitiv/negativ, altele o cuantificare a titrului de anticorpi, ceea ce este util pentru detectarea seroconversiei.

Aceste teste depistează fie IgG totale, fie IgG și IgM separat. Având în vedere datele actuale pare probabil ca viitoarele teste comerciale să cuprindă antigen (Atg) OspC și segment intern al flagelinei, asociate cu alte proteine recombinante în scopul obținerii unei bune sensibilități în stadiul precoce a infecției. Heterogenitatea tulpinilor de Bb sensu lato implicate în BL în Europa crește complexitatea serodiagnosticului.^{4,10,17,24}

3. Tehnica Western-Blot

Această tehnică permite studiul răspunsului în anticorpi față de diferitele antigene ale Bb, în prealabil separate prin electroforeză în funcție de greutatea moleculară și transfer pe un suport solid. Problema majoră rezidă în modalitatea de lectură și criteriile de interpretare ale pozitivității (numărul, greutatea moleculară și intensitatea benzilor).

Câteva studii au stabilit criteriile pentru considerarea testului Western - Blot pozitiv sau negativ. Dacă cinci din cele zece benzi de imunoglobuline G sau două din cele două benzi de imunoglobuline M sunt prezente, testul este considerat pozitiv.

În prezent se consideră că utilizarea succesivă a două teste de exemplu IFI și reacția imunoenzimatică ELISA urmate de confirmarea rezultatelor îndoielnice cu tehnica Western-Blot este satisfăcătoare pentru studiile de seroprevalență.

Demonstrarea producerii de anticorpi intratecali, aplicată corect (eliminând posibilitatea ca imunoglobulinele să ajungă în lichidul cefalorahidian prin atingerea unui vas de sânge și eliminând posibilitatea unor spirochete cum ar fi *neurolytes*), este înalt specifică (aproximativ 95%).

Sensibilitatea este dificil de estimat în absența altor criterii absolute pentru infecția SNC. Utilizând criteriile clinice la pacienții cu meningoradiculită asociată infecției cu Bb se ajunge la o sensibilitate estimată de aproximativ 90%. Estimările în afectarea tardivă a SNC sunt controversate și pot fi de la 50 la 100%.^{10,11,13,14}

4. Studiul proliferării limfocitelor T

Testarea imunității mediate celular (IMC) a fost utilizată pentru identificarea expunerii la Bb, deoarece cel mai precoce răspuns imun după debutul infecției este răspunsul celulelor T. Răspunsul imunității mediate celular este stimulat cel mai bine de antigene celulare complete de Bb, față de antigenele solubile din spirochetele izolate. Acest răspuns a fost evidențiat în lichidul cefalorahidian și în celulele sinoviale mononucleare. Tehnica imunității mediate celular este mai puțin sensibilă decât metodele serologice. Ca și răspunsul celulelor B, răspunsul mediat de celulele T persistă și după realizarea unui tratament eficient.^{3,4,13,21,22,24}

5. Tehnici neuroimagingice

Includ tehnicile ce permit evaluarea structurală cerebrală care este posibilă utilizând examenul CT și IRM, care de multe ori nu evidențiază modificări, dar alte ori (20-30% din cazuri) decelează aspecte

lezionale cu predilecție la nivelul substanței albe (hipodensități difuze sau localizate frontal, temporal, periventricular, necesitând în acest caz diferențierea de scleroză multiplă), a cortexului, ganglionii bazali, hidrocefalie, atrofie cerebrală, calcificări.^{11,15,20,22}

Explorarea funcțională (metabolism, flux sanguin) se realizează utilizând tehnicile tomografice cuplate cu emisii de fotoni sau pozitroni. Această tehnică SPECT (Single photon emission computed tomography) este mai sensibilă în detectarea unor modificări cerebrale ca scăderea activității metabolice legate de hipoperfuzie.

După cei mai mulți autori este necesară o comparare a raportului între anticorpi anti Bb din LCR/ser și anticorpii totali din LCR/ser, astfel încât să se poată afirma cu certitudine sinteza intratecală de anticorpi specifici și nu prezența lor prin traversarea barierei hematoencefalice.

Testele serologice sunt pozitive de la sfârșitul săptămânii a doua după apariția simptomelor neurologice și se mențin la toți pacienții netratați după aproximativ două luni.

Specificitatea acestor teste este crescută, în schimb sensibilitatea este mediocră, iar absența anticorpilor antiBb în LCR nu trebuie să elimine formal diagnosticul.

Trebuie specificat, de asemenea, că serologia poate fi negativă în ser și pozitivă în LCR de unde utilitatea cercetării anticorpilor atât în sânge cât și în LCR.^{6,7,8,15}

Evidențierea sintezei anticorpilor intratecali și a pleiocitozei în LCR reprezintă cea mai pertinentă confirmare de laborator a LNB active. Chiar și după terapia corectă a NB sinteza de imunoglobuline G (IgG) intratecale poate persista câțiva ani dar fără semne de inflamație la nivelul LCR.

Diagnosticul LNB este relativ simplu de confirmat atunci când simptomatologia este tipică, serologia specifică este pozitivă și anticorpii antiBb, IgM sau IgG sunt detectați în LCR, dar trebuie avut în vedere permanent că un rezultat de anticorpi pozitiv în LCR nu este suficient pentru confirmarea LNB active, iar unul negativ nu infirmă afectarea neurologică.

Au fost comunicate cazuri de absență a anticorpilor antiBb în ser și prezența acestora în LCR la pacienți cu LNB. În aceste situații este necesar a se exclude prezența unor reacții fals - pozitive care pot să apară în următoarele afecțiuni: lues, febră recurentă, leptospiroză, mononucleoză infecțioasă, infecția cu herpes virusuri, cu virusul imunodeficienței umane HIV, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sarcoidoză, tuberculoză.^{3,11,15,16}

Există două metode diferite pentru a reduce proporția reacțiilor încrucișate: tratarea LCR și a serului cu un alt antigen, exemplu (*Treponema reiter*) și folosirea unui antigen purificat.^{19,20}

Deși în literatura medicală de specialitate au apărut diverse studii în ceea ce privește diagnosticul de Lyme neuroborrelioză, acesta rămâne în continuare dificil de interpretat având în vedere limitarea tehnicilor actuale.^{11,15,19,20}

BIBLIOGRAFIE

1. AGUERO-ROSENFELD M, NOWAKOWSKI J, MCKENNA DF et al - *Serodiagnosis in early Lyme disease*, J Clin Microbiol, 1993, 31:3090-3095
2. ARZOUNI JP, LAVERAN M, BEYTOUT J et al - *Comparison of Western blot and microimmunofluorescence as tools for Lyme Disease seroepidemiology*, Eur J Epidemiol, 1993, 9:269-273
3. BAKKEN LL, CALLISTER SM, WAND PJ et al - *Interlaboratory comparison on test results for detection of Lyme Disease by 516 participants in Wisconsin State Laboratory of Hygiene / College of American Pathologists Proficiency Testing Program*, J Clin Microbiol, 1997, 35:537-543
4. BARANTON G, AMOURIAUX P, POSTIC D et al - *Apport de la biologie moléculaire à l'épidémiologie de la borreliose de Lyme*, Méd Mal Infect, 1992, 22S:61-65
5. BINGMAN MA, CHRISTEN B, LEUNG D et al - *Serodiagnosis of Lyme borreliosis by western immunoblot: reactivity of various significant antibodies against Borrelia burgdorferi*, J Clin Microbiol, 1992, 30:370-376
6. BRUNET LR, SPIELMAN A, TELDORF III SR - *Short report: density of Lyme Disease spirochetes within deer ticks collected from zoonotic sites*, Am J Trop Med Hyg, 1995, 53:300-302
7. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for Test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease, MMWR, 1995, 44:590.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance, MMWR, 1997, 46:20-21
9. COYLE PK, DENG Z, SCHUTZER SE et al - *Detection of Borrelia burgdorferi antigens in cerebrospinal fluid*, Neurology, 1993, 43:1093-1097.
10. DATTWYLER RJ, HALPERIN JJ, VOLKMAN DJ et al - *Treatment of Lyme borreliosis - randomised comparison of ceftriaxone and penicillin*, Lancet, 1988, 1191-1194.
11. DATTWYLER RJ, LUFT BJ - *Immunodiagnosis of Lyme borreliosis*, Rheum Dis Clin North Am, 1989, 15:727-734.
12. DORWARD DW, FISHER ER - *Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease*, Clinical Infectious Diseases, 1997, 25:2-8.
13. DOURNON E - *La maladie de Lyme*, Edition des Laboratoire Beecham, 1990, 7-55.
14. DRESSLER F, ACKERMANN R, STEERE AC - *Antibody responses to the three genomic groups of Borrelia burgdorferi in european Lyme borreliosis*, J Infect Dis, 1994, 169:313-318.
15. ENGSTROM SM, SHOOP E, JOHNSON RC - *Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease*, J Clin Microbiol, 1995, 33:419-427.
16. FALLON BA, DAS S, PLUTCHOK JJ et al - *Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease*, Clinical Infectious Diseases, 1997, 25:57-63.
17. FIKRIG E, BOCKENSTEDT LK, BARTHOLD SW et al - *Sera from patients with chronic Lyme disease protect mitche from Lyme borreliosis*, J Infect Dis, 1994, 169:568-574.
18. GERBER MA, SHAPIRO ED, BELL GL et al - *Recombinant outer surface protein C ELISA for the diagnosis of early Lyme disease*, J Infect Dis, 1995, 171:724-727.
19. GOODMAN JL, JURKOVICH P, KRAMBER JM et al - *Molecular detection of persistent Borrelia burgdorferi in the urine of patients with active Lyme disease*, Infect Immun, 1991, 59:269-278.
20. GUY E - *Epidemiological surveillance for detecting typical Lyme disease*, Lancet, 1996, 348:141-142.
21. HALPERIN JJ - *Neuroborreliosis*, Am J Med, 1995, 98:52-56.
22. HAMANN-BRAND A, FLONDOR M, BRADE V - *Evaluation of passive hemagglutination assays screening test and of a recombinant immunoblot as confirmatory test for serological diagnosis of Lyme disease*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994, 13:572-575.
23. HANSEN K - *Laboratory diagnostic methods in Lyme borreliosis*, Clinics in Dermatology, 1993, 11:407-414.
24. HASSLER D, ZOLLER L, HAUDE M et al - *Lyme borreliosis in an endemic region in Europe. Prevalence of antibodies and clinical spectrum*, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1992, 117:767-774.
25. HILLTON E, DEVOTI J, SOOD S - *Recommendation to include OspA, OspB in the new immunoblotting criteria for serodiagnosis of Lyme disease*, J Clin Microbiol, 1996, 34:1353-1354.

Importanța lavajului bronho – alveolar în diagnosticul unor afecțiuni respiratorii

Gabriela Jimborean¹, Edith Simona Ianoși¹, Ioana Fontu², L. Belean²

Lavajul bronhoalveolar (LBA) este considerat în prezent cea mai uzuală explorare neinvazivă a teritoriilor pulmonare distale posibilă prin intermediul bronhofibroscopiei. Este o alternativă a biopsiei pulmonare. Indicațiile LBA au în primul rând o viză diagnostică ce constă în evidențierea etiologiei pneumopatiilor interstițiale difuze (TBC miliară, sarcoidoză, alveolite alergice extrinseci, limfangita carcinomatoasă, pneumoconioze, fibroze și hemoragii alveolare idiopatice, colagenoze sau afecțiuni localizate (tumori periferice) prin examinarea citologică, bacteriologică, imunologică, biochimică a lichidului ce a fost instilat într-un lob pulmonar și care a „spălat” spațiile bronhopulmonare periferice. LBA este util și în aspirarea/spălarea unor secreții bronșolare/alveolare din: proteinoza alveolară, mucoviscidoză și în eliminarea unor substanțe toxice inhalate acut.

Cuvinte cheie: lavaj bronhoalveolar, pneumopatii interstițiale difuze

Bronchoalveolar lavage (BAL) is now considered the most used noninvasive investigation of the peripheral territories of the lung and it is manageable using the bronchofibroscop. This is an alternative for the lung biopsy. BAL is used for diagnostic purposes of the diffuse interstitial lung diseases (disseminative tuberculosis, sarcoidosis, extrinsic allergic alveolitis, carcinomatous lymphangitis, pneumoconiosis, idiopathic alveolar fibrosis and bleedings, connective tissue diseases or focal masses (peripheral tumours) using cytological, bacteriologic, immunological and biochemical examinations of the liquid introduced in a pulmonary lobe which washed the peripheral spaces. BAL is also used as therapy method in: alveolar proteinosis, cystic fibrosis, toxic inhalations.

Key words: bronchoalveolar lavage, interstitial lung diseases

Lavajul bronhoalveolar (LBA) este considerat în prezent cea mai uzuală explorare neinvazivă a teritoriilor pulmonare distale.

Tehnica LBA

-LBA se efectuează prin intermediul fibrobronhoscopului care se fixează în lobul mediu/lingulă pentru patologia difuză și în segmentul interesat pentru afecțiunile localizate. Se instilează fracționat 100-200 ml ser fiziologic steril (37°). Pacientul respiră 1-2 respirații normale după care lichidul instilat se aspiră lent cu siringa (recuperare 50-70%). LBA se ghidează după radiografie. Se efectuează înainte de brosaj/biopsie pentru ca sângerarea apărută să nu influențeze rezultatele. Transportul probelor se face cât mai rapid la laborator. Conservarea probelor la 4°C nu distruge activitatea enzimatică. Dacă examinarea se face în ambulator pacientul stă câteva ore sub supraveghere.

Complicațiile sunt rare și benigne^{1,6}:

-Stridorul laringian și bronhospasmul se previn prin administrare de Salbutamol inhalator;

-Infecțiile pulmonare sunt deosebit de rare;

-Insuficiența respiratorie (la bolnavii cu afectare obstructivă cronică). LBA se va efectua numai la

VEMS>1L, PaO₂>55 mmHg și >65mmHg sub oxigenoterapie, SaO₂>92%⁵;

Contraindicații^{10,15}:

-Insuficiența respiratorie cu Pa O₂ sub 55mmHg (bolnavii cu insuficiență respiratorie dar ventilați artificial pot efectua LBA)⁹;

-BPCO și astmul sever (recuperarea lichidului este limitată);

Indicațiile LBA:

-Diagnosticul afecțiunilor interstițiale și alveolare difuze pulmonare (prin examen citologic, bacteriologic, histomineralogic, imunologic, biochimic): tuberculoza (TBC) miliară, sarcoidoză, alveolite alergice extrinseci, pneumoconioze, determinări din colagenoze și vasculite imune, fibroze interstițiale idiopatice, limfangita carcinomatoasă, carcinomul bronhoalveolar, metastaze pulmonare, determinări din limfoame, proteinoza alveolară, sindromul Good Pasture, hemoragii alveolare difuze, pneumonia limfoidă din SIDA, pneumopatii iatrogene și după expunerea la substanțe chimice, pneumopatii cu eozinofilie, histiocitoza X.^{4,14,15}

-Diagnosticul unor afecțiuni localizate: TBC, tumori maligne, supurații la debut;

-Pentru recoltarea de probe pentru examen bacteriologic atunci când sputa nu se obține spontan sau rezultatul este neconcludent „recoltare bronșică protejată” (de suprainfecția cu floră orofaringiană) pentru diagnosticul infecțiilor oportuniste la imunodeprimați (Pneumocystis Carinii, Fungi, mycobacterii atipice, Herpes Virus, Citomegalvirus etc.)^{3,4};

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

²Clinica Pneumologie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Gabriela Jimborean, Disciplina de Ftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr 38, 540139 Târgu-Mureș

-Tratamentul local endobronșic în:

-Proteinoză alveolară⁵;

-Starea de rău astmatic (aspirarea dopurilor vâscoase de mucus)¹²;

-Mucoviscidoză, bronșiectazii, drenajul abceselor¹⁰;

-Lavaj pentru eliminarea unor substanțe toxice sau pulberi inhalate acut,

Lichidul de LBA normal conține¹⁰: proteine 0,06mg/ml; glucoză 40 mg/litru; celule și proteine extracelulare provenind din căile aeriene mici și din alveole;

Examinarea lichidului de LBA

Analiza LBA se face după centrifugare blândă, proteinele și enzimele se determină din supernatant iar celulele din sediment.

-Proteinele și enzimele se determină prin metode: radioimunologice, laser nefelometrie, metode imunoenzimice (ELISA), determinarea activității chimice, etc;

-Celulele se numără cu hemocitometru sau col. Wright-Giemsa și se apreciază calitativ:

-Tratare cu anticorpi monoclonali față de antigene (Ag) specifice leucocitare, tratare cu agenți fluorescenți, separare prin "flow cytometry", cuantificarea subpopulațiilor limfocitare;

-Evidențierea celulelor tumorale (colorație Papanicolau)^{5,11,14};

-Evidențierea incluziilor intracelulare (virusuri, lipide, corpi X, hemosiderină, corpi azbestozici, corpi birefringenți);

-Examinări microbiologice: examen microscopic pentru bacterii (col. Gramm, Giemsa), B. Koch (col. Ziehl-Neelsen)¹, Legionella, Citomegalvirus, Pneumocystis Carinii (col. Grocott, Gomori), Echinococcus, Aspergillus, Mycoplasma și cultura pe medii (agar, agar - sânge pentru flora bacteriană nespecifică), Löwenstein Jensen pentru bacilul Koch, mediul Sabouraud pentru fungi¹³;

-Materialul acelular ce se poate detecta în LBA:

Albumine, transferină, IgA, IgG, IgE, componente de complement;

-Din epiteliul bronșic: glicoproteine mucoase, Ag carcino-embriionar, Keratină;

-Proteine structurale: fibronectină; enzime: collagenaze, angiotensin-convertază;

-Inhibitori enzimatici: alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina;

-Produși macrofagici: lizozim, angiotensin-convertaza, leucotriene etc;

-Lipide ale surfactantului;

Aspectul normal al celulelor din LBA¹⁰

Număr celule 10-15x1000.000/ml,

Viabilitate >85%

Macrofage 85%, PMN 1-2%, Eo și Ba < 1%,

Celule ciliate 1-5%, Limfocite 7-12%, Subpopulații

limfocitare LyT-70 (Th-50, Ts-30, Th/Ts=1,4-1,8),

LyT Killer-10, LyB (Ig releasing) -10, Netipizate -10

Aspecte particulare ale LBA in diferite afecțiuni pulmonare^{10,15}

-La fumători:

-Cresc: Mf, PMN, proteinele și proteazele, IgG4;

-Inhibiție de alfa 1 antiproteaze (susceptibilitate pentru emfizem);

-Crește: raportul proteaze/antiproteaze, keratina, Ag carcino-embriionar;

-Sarcoidoză:

-Cresc - LyT și Th > 30% și raportul Th/Ts, cresc LyB și creștere policlonală de IgG;

-Activarea Mf, crește angiotensin-convertaza, interleukina 1, collagenaza;

-Prezența acestor modificări arată evolutivitatea bolii iar analiza repetată a LBA permite monitorizarea tratamentului;

-Alveolite alergice extrinseci: cresc LyT (Ly > 60%), LyTs, IgG, IgA; scade raportul Th/Ts;

-Fibroze interstițiale idiopatice:

-Hiper celularitate globală, cresc Mf > 70% și PMN >10%, cresc Eo > 1,5%;

-Mf activate produc factori de creștere pentru fibroblăști;

-Cresc: fibronectina, collagenaze, IgG, angiotensin-convertaza; scade surfactantul;

-Colagenoze și vasculite imune: cresc PMN, Eo, IgG, apar autoanticorpi^{6,14};

-Sindromul de detresă respiratorie acută la adult⁸:

-Cresc PMN, factori chemotactici, Mf ce eliberează interleukina 1 și TNF (Tumor Necrosis Factor), elastaze și enzime proteolitice active;

-Scade funcția surfactantului, scad inactivatorii de C5;

-Astm bronșic^{6,7}:

-Cresc Eo >5%, Mf, PMN, celule ciliate descuamate, histamina, IgE, IgG4 specifice;

-Proteinoză alveolară¹⁰;

-Colorație cu acid periodic Schiff;

-Mf cu fagolizozomi ce conțin surfactant;

-Lavaj terapeutic: „spălarea” unui plămân cu ser fiziologic și după 5 zile celălalt plămân;

-SIDA⁴:

-Scad LyTh și raportul LyTh/Ts, cresc LyTs, LyB și IgG;

-Infecții cu Citomegal Virus, Pneumocystis Carinii sau alți oportuniști;

-Mucoviscidoză:

-Exudat inflamator bogat, cresc IgG2;

-Posibil evidențierea unor germeni: Pseudomonas, Stafilococ;

-Tumori pulmonare^{2,8,11,12,14}:

-Evidențierea celulelor tumorale;

-Cresc IgA, keratina, Ag carcino-embriionar; scade activitatea celulelor N Killer T;

-Pneumoconioze:

-Cresc PMN, Mf, Ly, apar pneumocite tip II în silicoză;

-Mf cu incluzii de particule anorganice - corpi birefringenți (examen în lumină polarizată) în silicoză,

corpi azbestozici în azbestoză (electronmicroscopic) dar și în alte pneumoconioze;

- Pneumonii cu eozinofile:
- Cresc Eo și factorii chemotactici pentru Eo;
- Evidențierea posibilă a unor paraziți (Aspergillus, Ascaris, Echinococcus);
- Deficit de alfa 1 antitripsină ^{6,13}: absența detecției în LBA a antiproteazei;
- Transplant de plămân - analiza celulară a LBA permite detecția rejetului și a infecției¹⁰;
- Histiocitoza X¹:
- Electrono-microscopic se evidențiază histiocite cu incluzii citoplasmice „corpi X” în formă de baghetă sau rachetă;
- Hipercelularitate cu creșterea Mf, Eo, PMN, Ly;
- Cresc Ly Ts CD8 și >5% celulele cu determinant Ag pentru Ac monoclonal OKT6 [Gh];
- Hemosideroza idiopatică, post hemoptoic: apar Mf cu hemosiderină;
- Sindromul Good Pasture: apar Mf cu hemosiderină și Ac antimembrană bazală (imunofluorescență)¹⁰;

BIBLIOGRAFIE

1. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association - *Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults*, Am Rev Respir Dis, 1987, 136:1066.
2. BOȚIANU AV - *Tumorile bronhopulmonare*, Curs de chirurgie toracică, vol I, UMF Tg. Mureș, 1996, 44 -119.
3. CAMINERO LUNA JA, RODRIGUEZ DE CASTRO P - *The efficacy of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis*, Archivos de Broncopneumologia, 1994, 30:236-239.
4. CHRETIEN J, MARSAC J - *Méthodes morphologiques en pneumologie*, Pneumologie, Ed Mason, Paris ed III, 1990, 108-120.
5. HOUSSET B - *Endoscopie thoracique*, Pneumologie, Ed Masson, Paris, 1999, 55-68.
6. PRAKASH UBS, OFFORD KP, STUBBS SE - *Bronchoscopy in North America: the ACCP survey*, Chest, 1991, 100:1668-1675.
7. SMITH DL, DESHAZO RD - *Bronchoalveolar lavage in asthma: an update and perspective*, Am Rev Respir Dis, 1993, 148:523-532.
8. JIMBOREAN GABRIELA, PRIBAC I, PATRAULEA MIHAELA - *Importanța bronhoscopiei în diagnosticul și tratamentul medical și chirurgical al unor afecțiuni respiratorii*, Jurnalul de chirurgie toracică, 1997, 3-4:229-235.
9. MAITRE B - *Apport du lavage broncho-alvéolaire chez le patient ventilé artificiellement*, Rev Mal Respir, 1999, 16:3S94-3S96.
10. MURRAY J, NADEL AJ - *Bronchoalveolar lavage*, Textbook of Respiratory Medicine, Second ed, 1994, 711- 901.
11. PONTICIELLO A, BARRA E, GIANI U et al - *P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study*, Eur Respir J, 2000, 15:547-552.
12. PREDĂ E, NIȚU M, CRIȘAN E et al - *Studiu privind aportul tehnicilor de recoltare de material cito-histologic prin fibrobronhoscopie în diagnosticul neoplaziilor bronhopulmonare*, Pneumologia, 1999, 3:214-215.
13. REES J - *Bronchoscopy and lung biopsy. Diagnostic tests in respiratory medicine*, Ed Chapman and Hall, 1988, 219-223, 227-228.
14. THIVOLET BEJUI F - *Place et limites de la cytologie dans le diagnostic du cancer bronchique*, Rev Mal Respir, 1999, 16:3S82-3S84;
15. ULMEANU RUXANDRA, CRIȘAN EMILIA, MIHĂLTAN DF - *Bronhoscopie. Ghid practic pentru începători*, Ed Medicală, București, 1999, 9-22, 27-32;

Synthesis and some physico-chemical properties of terephthaloyldichloride

Veronica Avrigeanu, Silvia Imre

În lucrare se descriu două metode de sinteză ale tereftaloildiclorurii, din acid tereftalic și SOCl_2 , respectiv, PCl_5 . Studiile asupra condițiilor experimentale de laborator, randamentelor de sinteză și caracteristicilor de puritate ale produsului, ne indică metoda de obținere a diclorurii din acid și PCl_5 ca procedeu convenabil de sinteză în laborator, cu randamente cuprinse între 87-96% și produs de sinteză foarte puțin impurificat cu materii prime. Tereftaloildiclorura s-a purificat prin recristalizare din benzină de extracție și caracterizată fizico-chimic. Structura moleculară a diclorurii acide a fost confirmată prin spectrometria în IR și UV.

Cuvinte cheie: tereftaloildiclorură, sinteză, spectrometrie UV, IR

Two methods of synthesis of terephthaloyldichloride from terephthalic acid using SOCl_2 and PCl_5 are described. Experimental conditions, yields of synthesis about 87-96% and purity of the final product indicated the most convenient method for obtaining the acyl dichloride is that from acid and PCl_5 . Terephthaloyldichloride was purified by recrystallization from ligroin and was physico-chemically characterized. The structure of the final product was confirmed by IR and UV spectrometry.

Key words: terephthaloyldichloride, synthesis, IR, UV spectrometry

The acyl chlorides of carboxylic acids have a large utilization in acylation of organic compounds. The majority of carboxylic acids could be transformed in acyl chlorides by reaction with PCl_5 , PCl_3 , SOCl_2 .

An open research theme is that of obtaining terephthaloyldichloride and terephthaldiamides, by condensation of terephthaloyldichloride with amines^{1,2} diamides with potential analgesic action.

One way of terephthaloyldichloride synthesis, already published, is based on hydrolysis of p-bis-(trichlormethyl)-benzen, obtained from chlorination of p-xylene with Cl_2 .³

Studying speciality literature and taking into account the available raw materials and experimental conditions in our laboratory, we studied and developed two methods for terephthaloyldichloride synthesis by the reaction of terephthalic acid with SOCl_2 and PCl_5 .^{3,4,9}

Terephthaloyldichloride synthesis

Method I^{4,9}

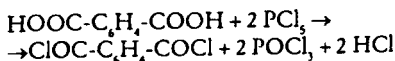


Thionyl chloride, less reactive, is in excess.

a. In a round bottom flask, 0.1 moles terephthalic acid (16.6 g) and 0.27 moles thionyl chloride (19.42 ml) fresh distilled were introduced. An ascending condenser, having a tube with CaCl_2 , was attached and the reaction mixture was refluxed for 1 hour. SOCl_2 in excess was distilled then by attaching a Liebig condenser. The residue was distilled under vacuum, finally obtaining an 8.7 g product ($\eta = 42.87\%$).

b. In a three neck flask having a stirrer, an ascending condenser and a thermometer, 0.1 moles terephthalic acid and 20 ml benzene were introduced. The mixture was homogenized and 0.3 moles SOCl_2 (21.6 ml) are dropped. The system was heated for 4 hours continuously mixing it. SOCl_2 and benzene in excess were distilled (b.p. 78.8°C and 80°C , respectively) to dry. Solid residue was 9.2 g ($\eta = 45.34\%$).

Method II^{3,4,9}



A mixture of 0.13 moles (21.5 g) terephthalic acid, 0.29 moles (60 g) phosphorpentachloride was heated slowly in a water bath for 4 hours. The final product was crystallized after cooling with ice. After distillation under vacuum in order to bring out POCl_3 (b.p. 105.4°C), 24.8 g terephthaloyldichloride were obtained ($\eta = 94\%$).

In a similar manner, using 0.033 moles terephthalic acid and 0.072 moles PCl_5 , 5.7 g terephthaloyldichloride were obtained ($\eta = 87\%$).

Increasing the reflux time to 5 hours, no significant improvement of the yield was obtained.

RESULTS AND DISCUSSIONS

By analyzing the experimental conditions, the yields of synthesis, purity of the final product, terephthaloyldichloride, we concluded that the most convenient laboratory method is based on the reaction between terephthalic acid and PCl_5 .

Under the presented conditions, the experiment was repeated using different amounts of acid and PCl_5 and different periods of refluxation. The yields were between 87 and 96% against terephthalic acid, for 4 hours of refluxation. IR analysis of unpurified product showed small quantities of impurities. The dichloride was purified from ligroin until constant melting point (80°C). The purity was checked by thin-layer chromatography (stationary phase - silicagel 60F²⁵⁴, Merck).

Terephthaloyldichloride is a white, crystalline substance with m.p. = 80°C , and is soluble in ether and benzene.

IR spectrum in KBr disk, obtained with a FT-IR spectrometer Jasco 470 Plus, confirmed the structure deduced from chemical reaction.^{4,7}

In the IR spectrum of terephthaloyldichloride an intense and large absorption band at 1735 cm^{-1} due to $\nu_{\text{C=O}}$ can be observed. Valence vibration of C-Cl has a relatively intense band at 660 cm^{-1} and the large and intense band of p-disubstituted benzene (γ_{CH}) appears at 860 cm^{-1} .

IR spectral analysis of terephthaloyldichloride reflects the chemical transformation of terephthalic acid in acyl dichloride derivative. Vibration $\nu_{\text{C=O}}$ (1775 cm^{-1}) has a shift to greater wavelength than acid (1680 cm^{-1}). The strong electronegativity of halogen

determines positive charge at carbonyl carbon, carbonyl structure being more probable than polar ones. The carbonyl frequency becomes characteristic.

UV spectra of ethanolic solution of terephthalic acid and terephthaloyldichloride had maximums at 238 nm and 243 nm, respectively. Hypsochromic shift of the $n-\pi^*$ band is less intense in the acyl dichloride spectrum than in the acid ones, in comparison with electronic spectra of carboxylic compounds where the maximum for this transition occurs at 270-290 nm.

CONCLUSIONS

The results indicated a convenient synthesis method of terephthaloyldichloride from terephthalic acid and PCl_5 . The product is obtained with a good yield of reaction and has small quantities of impurities.

Purification after recrystallization from ligroine was verified by thin-layer chromatography.

The chemical structure was confirmed by IR and UV spectrometry.

BIBLIOGRAPHY

1. AVRIGEANU V, IOVU M, CUCUIET S et al - *Sinteza și studiul acțiunii analgezice a unor noi tereftaldiamide*, Farmacia, 2002, 2:21-28.
2. AVRIGEANU V - *Sinteze în clasa tereftaldiamidelor. I. Sinteza unor tereftaldiamide disubstituite la azot*, Farmacia, 2002, 2:29-33.
3. BLATT AH - *Organic Syntheses*, Coll Vol 2, New York, John Wiley and Sons, 1974, 522-530.
4. HESSE M, MEIER H, ZEEH B - *Spectroscopic methods in organic chemistry*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997, 1-28.
5. MALOCENKO BF - *J Priklad Himi*, 1967, 406:1315.
6. MANN FG, SAUNDERS BC - *Practical Organic Chemistry*, 1960, 240-241.
7. MUSHKIN J - *Infrared and ultraviolet spectra of some terephthalic acid derivatives*, Zh Obshch Khim, 1963, 33:10; CA, 1964, 60, 4956a.
8. SANIELEVICI H, URSEANU F - *Sinteze de intermediari aromatici*, vol II, Editura Tehnică, București, 1983, 228-230.
9. SOLOMONS TWG, CRAIG BF - *Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc, New York, 2000, 824-826.

Edemul pulmonar de reexpansiune

P. V.-H. Boțianu¹, Anca Sin², A. Dobrică¹, Carmen Carașca³, Ana Maria Stauder³, M. Stoian⁴, I. Pribac⁵, O. Cotoi², V. Damian¹, V. Căreianu⁶, Eda Gliga-Baubec⁶

Edemul de reexpansiune este o complicație rară în chirurgia toracică, ce apare după reexpansiunea rapidă a unui plămân colabatat mult timp, leziunea având o patogeneză neclară. Lucrarea prezintă 4 cazuri întâlnite în Clinica Chirurgie IV U.M.F. Târgu-Mureș apărute după enucleerea progresivă intracapsulară + decorticare Frazer-Gourd pentru tumoră fibroasă solitară pleurală giganta (3,5 kg) și pahipleurită generalizată, cura chirurgicală complexă a pneumotoraxului spontan recidivat și pleurotomie minimă – 2 cazuri. Evoluția clinică a fost blândă în 3 cazuri – cu manifestări stetacustice și radiologice, și doar într-un singur caz severă, necesitând intubație oro-traheală și ventilație mecanică. Nu am înregistrat decese și nici sechele tardive datorate acestei complicații. Această leziune pare a fi mai des întâlnită în practica medicală decât lăsa să se înțeleagă datele din literatură.

Cuvinte cheie: reexpansiune pulmonară, edem

Reexpansion edema is a rare complication in thoracic surgery, which evolves after quick reexpansion of a lung which has collapsed for a long period of time, with an unclear pathogenesis. The paper presents the cases of 4 patients operated on at the Surgical Clinic No. 4 U.M.F. Târgu-Mureș, who developed this complication after progressive intracapsular enucleation and Frazer-Gourd decortication for a gigantic (3,5 kg) solitary fibrous pleural tumour and generalised pachypleuritis, and complex surgical cure of a recidivant spontaneous pneumothorax and tube thoracostomy – in 2 cases. The clinical evolution was mild in 3 cases – only auditory and radiologic signs; only one patient had a severe course requiring oro-tracheal intubation and mechanical ventilation. We encountered no mortality and no late sequelae due to this complication. This lesion seems to be more frequent than the literature indicates.

Key words: lung reexpansion, edema

Edemul pulmonar de reexpansiune este o complicație rar întâlnită în chirurgia toracică ce apare atunci când un plămân atelectaziat este reexpansionat brusc prin extragerea unei cantități mari de lichid și/sau aer din cavitatea pleurală sau prin folosirea unor presiuni negative mari pentru aspirație.

Primul caz de edem pulmonar de reexpansiune a fost descris de Foucart în 1875, după o toracocenteză. În 1988, Mahfood a găsit în literatura anglo-saxonă doar 53 de cazuri, dintre care 11 (21%) cu evoluție fatală; se consideră că incidența acestei complicații, deși scăzută, este totuși mai mare.¹ În România, primul caz de edem pulmonar de reexpansiune a fost publicat de către Dr. Nicodin Alexandru de la Spitalul Clinic Militar Central București, în 1996, la un bolnav la care s-a practicat pleurotomie minimă pentru un pneumotorax spontan total drept vechi de 3 zile, cu insuficiență respiratorie.¹⁰

Patogeneza acestei leziuni este incomplet elucidată. Un prim mecanism propus pentru explicarea acestui fenomen a fost scăderea excesivă a presiunii negative din spațiul pleural, ce apare în timpul reexpansionării bruște a plămânului, care duce la scăderea presiunii interstițiale

și creșterea gradientului hidrostatic, ceea ce ar favoriza ieșirea lichidelor din spațiul vascular.¹⁵

Această teorie este contrazisă de constatările practice: apariția acestei leziuni nu necesită neapărat oscilații mari ale presiunii intrapleurale – poate să apară și prin drenajul simplu (gravitațional) dar rapid, al unor colecții pleurale mari iar concentrația de proteine a lichidului de edem este adesea ridicată, ceea ce sugerează o creștere a permeabilității vasculare și nu o creștere a gradientului hidrostatic.

Deoarece plămânul atelectaziat este de obicei neventilat și slab perfuzat, este foarte probabil să fie relativ ischemic. Prin reexpansionarea rapidă fluxul aerian și sanguin cresc brusc, creind condițiile de apariție a leziunilor de ischemie-reperfuzie. Întrucât nu există markeri sau inhibitori specifici ai leziunilor de ischemie-reperfuzie, relevanța clinică a acestui mecanism nu este clară. În modele experimentale, administrarea de antioxidanți pare să reducă intensitatea edemului și a inflamației.⁴ Se pare că pe lângă ischemie, lipsa mișcărilor ventilatorii în plămânul atelectaziat joacă un rol important.³ Un alt mecanism ce intervine este reprezentat de stresul mecanic la care sunt supuse capilarele pulmonare prin reexpansiunea bruscă ce intervine în alterarea permeabilității.⁵

La ora actuală, se consideră că pe primul plan se situează creșterea permeabilității vasculare, la care se adaugă efectul acumulării de polimorfonucleare, fenomene apărute pe un plămân reexpansionat brusc după o colabare mai îndelungată (3 zile-săptămâni).⁴

¹Clinica Chirurgie 4, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Disciplina de Biologie Celulară și Moleculară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica de Anatomie Patologică Târgu-Mureș

⁴Secția ATI II Târgu-Mureș

⁵Clinica Pneumoftiziologie Târgu-Mureș

⁶Clinica Radiologie II Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Boțianu Petre V.-H. Clinica Chirurgie 4, Str. Gheorghe Marinescu nr. 1, 4300 Târgu-Mureș. e-mail: botianu_petre@yahoo.com

Cercetările experimentale și clinice din ultimii ani au evidențiat o serie de aspecte interesante. Au fost analizate concentrațiile mediatorilor inflamației în lichidul de edem pulmonar și în cel de lavaj bronho-alveolar, care s-au comparat cu nivelele plasmatic. S-a constatat o acumulare de polimorfonucleare în spațiile alveolare cu leziuni septale alveolare consecutive, ca și prezența în lichidul de edem a unor factori chemotactici: interleukina 8 și leucotriena B4. PMN-elastaza, fracțiunea 7S a colagenului, forma solubilă a P-selectinei sunt și ele crescute. Din contră, nu s-au observat nivele crescute de factor de necroză tumorală alfa, cunoscut pentru rolul său agresiv în formele clasice de ARDS, și nici din fracțiunea C5 a complementului.⁶

MATERIAL ȘI METODĂ

În Clinica Chirurgie 4 U.M.F. Târgu-Mureș, într-o perioadă de 10 ani (1995-2004) am întâlnit această complicație la 4 pacienți, a căror prezentare detaliată este făcută în tabelul I. Raportul bărbați/femei a fost de

3/1, iar vârsta medie a fost de 56 ani, cu extreme de 48 și 63 de ani.

Comparativ cu alte studii sau prezentări de cazuri din literatură, subliniem câteva particularități ale pacienților noștri:

1. În două cazuri edemul a apărut după intervenții chirurgicale majore: extirparea unei tumori fibroase solitare pleurale gigante prin enucleere intracapsulară progresivă+decorticare Frazer-Gourd, respectiv cura chirurgicală complexă a pneumotoraxului spontan multirecidivat (rezecție manuală atipică a unei sechestrații+pleurectomie parietală Antelava+electrocoagularea diafragmului). În asemenea situații, profilaxia prin reexpansiunea progresivă într-o perioadă de 24-48 de ore este practic imposibilă.

2. La bolnava nr. 1, durata colapsului a fost extrem de mare (luni – ani), acesta fiind realizat printr-o tumoră fibroasă solitară pleurală gigantă recidivată (interpretată ca o variantă la limita malignității), cazul fiind și o raritate histologică.¹³

Tabelul I.

Nr	Diagnostic	Operația	Tratament	Evoluție, observații
1	-Tumără fibroasă solitară pleurală stângă gigantă recidivată -Pahipleurită generalizată a plămânului comprimat.	Enucleere progresivă intracapsulară. Decorticare Frazer-Gourd. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest.	-cardiotonice -corticoizi -miofilin -antibiotice	-edemul s-a manifestat doar radiologic și stetacustic; -evoluție favorabilă; -compresie extrem de lungă a plămânului (luni – ani);
2	Pneumotorax total stâng multirecidivat (a 3-a oară) prin emfizem bulos al unei sechestrații pulmonare extralobare superioare stângi	Cura chirurgicală complexă a pneumotoraxului multirecidivat. Rezecție manuală atipică a sechestrației. Pleurectomie parietală totală Antelava. Electrocoagularea diafragmului. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest.	-miofilin -corticoizi -antibiotice	-pneumotorax vechi de 6 săptămâni la care nu s-a reușit reexpansiunea plămânului prin puncții exuflative repetate (efectuate în altă unitate); -datorită caracterului multirecidivant al pneumotoraxului și lipsei reexpansiunii la puncții exuflative repetate, s-a decis toracotomia de la început; -evoluție bună;
3	Pneumotorax total stâng hipertensiv multirecidivat (a 3-a oară) Pneumotorax stâng multirecidivat prin emfizem bulos generalizat	Pleurotomie a minima Quenu cu drenaj aspirativ pleural Cura chirurgicală complexă a pneumotoraxului spontan recidivat. Rezecție manuală atipică a apexului pulmonar. Pleurectomie parietală totală Antelava. Electrocoagularea diafragmului. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest.	-miofilin -corticoizi -antibiotice	-pneumotorax vechi de 4 zile; -pacient suferind de psoriazis; -datorită caracterului recidivant și evoluției nefavorabile s-a decis toracotomia. -edemul de reexpansiune a apărut după pleurotomie, având manifestări clinice minore. Nu a mai reapărut după cura chirurgicală complexă a pneumotoraxului spontan recidivat.
4	Pneumotorax stâng hipertensiv	Pleurotomie a minima Quenu cu drenaj aspirativ pleural.	-miofilin -corticoizi -antibiotice -digoxin -I.O.T. -ventilație mecanică -bronho-aspirații repetate (inclusiv cu fibrobronhoscopul)	-evoluție gravă, cu insuficiență respiratorie severă, ce a necesitat I.O.T. și ventilație mecanică

Bolnava a fost operată în anul 1979 (Spitalul Clinic nr. 4 "Victor Babeș" Timișoara) când s-a extirpat o tumoră intrascizurală stângă de 7 cm diametru, interpretată ca sarcom fibroblastic cu structură areolară. În august 1999 bolnava prezintă dispnee progresivă, fatigabilitate marcată, tuse cu expectorație și scădere ponderală. Radiografia și examenul CT toracic (Figurile 1-4) decelează o tumoră gigantă ce umple 3/4 din cavitatea toracică stângă și care refulează mult spre dreapta cordul și elementele mediastinului, formațiunea ajungând în hemitoracele drept. Bronhoscopia arată deformarea și împingerea laterală a traheei și obstrucția bronșilor lobare stângi prin compresie. Probele respiratorii preoperatorii – CV 29%, VEMS 34%. Datorită volumului mare al tumorii, pacienta este refuzată în mai multe servicii din țară și Budapesta, fiind operată în serviciul nostru în februarie 2000, practicându-se enucleere progresivă intracapsulară (piesă de 3,5 kg) și decorticare Frazer-Gourd pentru pahipleurită generalizată.

Intervenția s-a desfășurat în anestezie generală cu I.O.T. (fără ventilație selectivă), fără a întâmpina greutăți la intubație. Operația a durat aproximativ 4 ore, astfel încât reexpansiunea plămânului s-a făcut

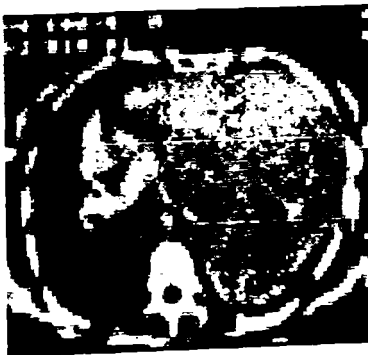
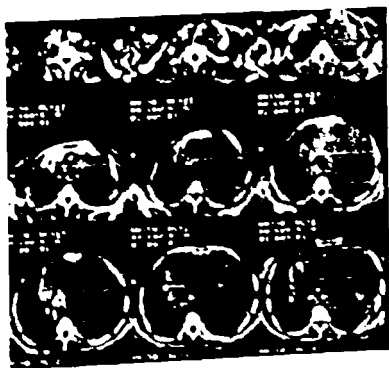
progresiv și relativ lent. Nu au existat probleme cardio-circulatorii deosebite iar SpO_2 s-a menținut tot timpul peste 95%.

Imediat postoperator, plămânul se reexpansionează bine și revine la perete, dar cu instalarea unui edem de reexpansiune (Figurile 5-9), deși s-au administrat de la început cardiotonice, corticoizi, miofilin, THAM. Evoluția a fost relativ blândă – cu manifestări doar radiologice și stetacustice, starea generală menținându-se bună încă din primele ore postoperator. Recuperarea radiologică și clinică a fost rapidă (Figurile 10-11), fără sechele tardive (Figurile 11-12). La un an și jumătate postoperator, bolnava prezintă o stare generală bună, creștere ponderală, fără recidivă tumorală iar probele respiratorii au revenit la normal (CV 94%, VEMS 107%).²

3. La cazul nr. 3 edemul pulmonar de reexpansiune a apărut după o pleurotomie efectuată pentru un pneumotorax hipertensiv multirecidivat (a 3-a oară). Datorită caracterului multirecidivant și evoluției nefavorabile după pleurotomie, s-a efectuat toracotomie și cura chirurgicală complexă a pneumotoraxului recidivant, fără ca edemul de reexpansiune să reapară postoperator.



Figurile 1 și 2. Cazul nr. 1. Radiografie toracică PA și profil stâng preoperator. Se observă volumul mare al tumorii care deplasează cordul înspre dreapta



Figurile 3 și 4. Cazul nr. 1. Examen CT toracic preoperator. Se observă volumul mare al tumorii care colabează plămânul, deplasează cordul înspre dreapta și ajunge în hemitoracele controlateral

4. Evoluția cea mai severă (cazul nr. 4), necesitând măsuri energice de terapie intensivă (intubație oro-traheală, ventilație mecanică, bronho-aspirații cu fibrobronhoscopul) am întâlnit-o la cazul cu durata cea mai redusă a colapsului pulmonar – circa 24 ore. Bolnavul a fost internat cu fenomene de insuficiență respiratorie severă datorită unui pneumotorax hipertensiv cu deviere mediastinală importantă, iar edemul a avut foarte probabil și o componentă cardiogenică, bolnavul fiind în fibrilație atrială cu AV rapidă. Aspectul asimetric evident al radiografiei toracice și eliminarea de secreții spumoase exclusiv din arborele bronșic stâng (aspirație cu fibrobronhoscopul) ne fac să considerăm că pe primul plan s-a aflat totuși edemul de reexpansiune.

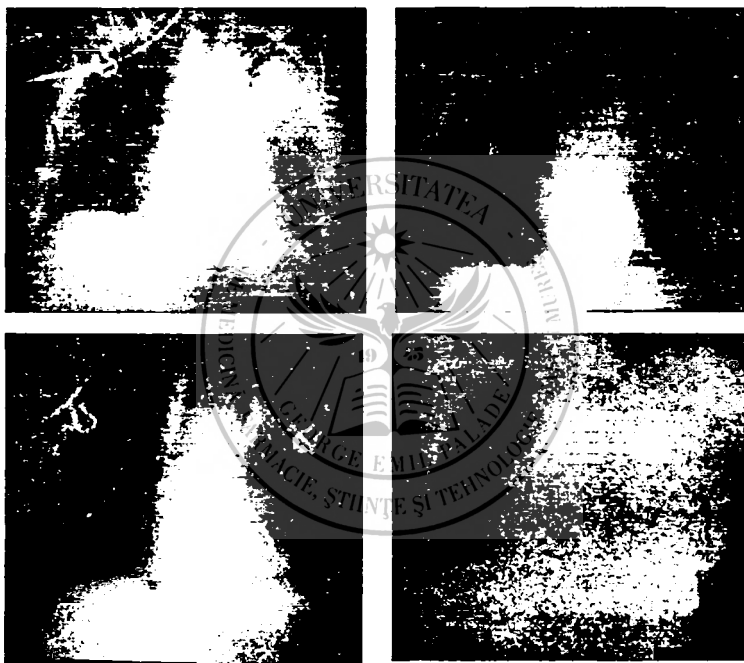
REZULTATE

Intervențiile după care am înregistrat apariția acestei complicații au fost:

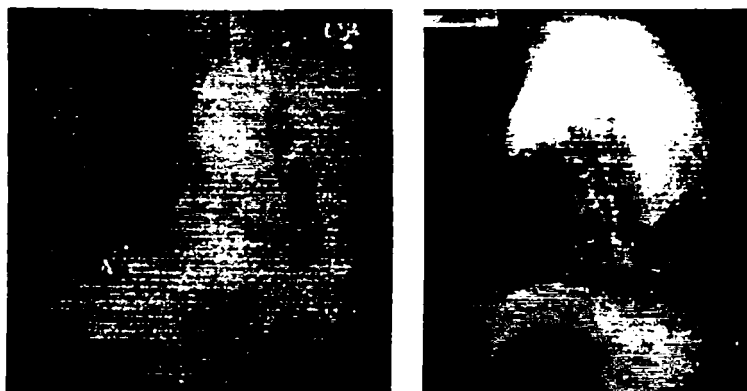
- enucleere progresivă intracapsulară + decorticare Frazer-Gourd pentru tumoră fibroasă solitară pleurală gigantă (3,5 kg) și pahipleurită generalizată – 1 caz;
- cura chirurgicală complexă a pneumotoraxului spontan recidivat – un caz;
- pleurotomie a minima Quenu – 2 cazuri.

Durata compresiunii – apreciată clinic și radiologic, a fost de aproximativ 24 ore, 4 zile, 6 săptămâni respectiv câteva luni.

Diagnosticul de edem pulmonar de reexpansiune a fost suspiciat pe baza evoluției clinice și confirmat



Figurile 5-8. Cazul nr. 1. Radiografii toracice la pat efectuate la 90 min, 180 min, 270 min și 18 ore postoperator. Se observă instalarea progresivă a edemului pulmonar de reexpansiune. În ziua a 2-a postoperator, hemitoracele stâng este complet opac



Figurile 9 și 10. Cazul nr. 1. Radiografii toracice PA și profil stâng la 5 zile postoperator



Figurile 11 și 12. Cazul nr. 1. Radiografii toracice PA și profil stâng la 6 luni postoperator.
Se observă revenirea la normal a plămânului operat



Figurile 13 și 14. Cazul nr. 2. Radiografii toracice PA și profil stâng preoperator



Figurile 15 și 16. Cazul nr. 2. Radiografii toracice PA și profil stâng la 2 luni postoperator.
Se observă revenirea plămânului la normal

prin radiografie (la un caz și fibrobronhoscopie). Menționăm că în Clinica noastră se efectuează obligatoriu un control radiologic imediat (20-30 minute) după orice procedură toracică, inclusiv după pleurotomie.

Tratamentul s-a bazat pe reechilibrare și administrarea de oxigen, corticoizi și miofilin la toți

pacienții. La 2 cazuri s-au administrat și cardiotonice (digoxin) iar un singur caz a necesitat intubație oro-traheală cu ventilație mecanică și aspirații cu fibrobronhoscopul. Nu am înregistrat nici un deces la acești bolnavi iar recuperarea funcțională post-operatorie a fost bună în toate cazurile, nici unul dintre pacienți ne reprezentând sechele tardive.

DISCUȚII

Aspectul clinic al edemului pulmonar de reexpansiune este destul de variat. În forma tipică, primele semne sunt reprezentate de obicei de tuse persistentă și senzația de constricție toracică, apărute la scurt timp după instalarea drenajului toracic. După 1-2 ore, apare și hipoxemia, iar în formele severe apare și hipotensiunea arterială; simptomele progresează în următoarele 24-48 de ore. În cazul unei evoluții favorabile simptomele dispar și imaginea radiologică se normalizează în 5-7 zile. Evoluția clinică este variabilă – de la forme nesensizate clinic până la evoluții fulminante cu deces rapid. Există adesea o discrepanță între aspectul radiologic impresionant și evoluția clinică blândă. Dacă pacienții supraviețuiesc primelor 48 de ore, recuperarea este aproape întotdeauna completă. Mortalitatea este în jur de 20% - mult mai mică decât în formele clasice de ARDS - și este adesea legată de bolile asociate.¹⁴ Importanța acestei complicații este dată și de posibilitatea inducerii decesului la persoane relativ tinere, după efectuarea unei proceduri minore (puncție pleurală, pleurotomie).⁶

Au fost descriși o serie de factori predictivi sau de risc pentru apariția acestei complicații:^{11,15}

- durata prelungită a colapsului pulmonar (peste 3 zile);

- aplicarea de presiuni negative excesive în timpul evacuării aerului sau lichidului;

- apariția tusei persistente – aceasta este considerată ca fiind semnalul de alarmă care trebuie să atragă atenția medicului.

În prezența factorilor amintiți mai sus se impun următoarele măsuri de profilaxie:

- aspirația pleurală să fie efectuată la presiuni care să nu depășească 10 cm de apă;

- în cazul unui pneumotorax de o vechime necunoscută, se indică drenajul toracic simplu; dacă plămânul nu se reexpansionează după 12-24 de ore se va trece la drenajul aspirativ;

- dacă pacientul tușește persistent se impune pensarea tubului de dren;

- în pleureziile masive cantitatea de lichid evacuat nu trebuie să depășească 1500 ml pe ședința de aspirație; Tratamentul acestei complicații severe nu este standardizat, fiind propuse următoarele măsuri:

- pensarea tubului de dren;

- recolabarea plămânului prin introducerea de aer în cavitatea pleurală;⁷

- ocluzia tranzitorie a arterei pulmonare ipsilaterale prin cateter cu balonaș¹²;

- intubarea bolnavului și la nevoie ventilarea mecanică cu PEEP;

- bronhoaspirații repetate, inclusiv cu fibro-bronhoscopul flexibil;

- administrarea de antiinflamatoare steroidiene de tipul metilprednisolonului.⁹

curentă decât lasă să se înțeleagă datele din literatură. O posibilă explicație este lipsa unei urmăriri postoperatorii atente, ceea ce face ca semnele date de edem să fie puse incorect pe seama altor factori.

Tabloul clinic și evoluția sunt extrem de variate - de la forme ușoare cu manifestări doar radiologice și/ sau stetacustice, până la forme severe necesitând măsuri energice de terapie intensivă. Este necesară cunoașterea și evaluarea factorilor predictivi, în prezența cărora se impune urmărirea atentă a pacienților și aplicarea măsurilor de profilaxie, precum și instituirea precoce a tratamentului la primele semne de alarmă.

BIBLIOGRAFIE

1. BOTIANU A, BOTIANU P – *ARDS – Sindromul de detresă respiratorie acută*, Ed Fundației Chirurgicale "Sfântul Ioan" Târgu-Mureș, 2001, 93-117
2. BOTIANU A, BOTIANU P, ANCA SIN et al - *Tumoră fibroasă solitară gigantă de pleură*, Jurnalul de Chirurgie Toracică, 2000, 5:115-121
3. HAMVAS A, PARK CK, PALAZZO R – *Modifying pulmonary ischemia-reperfusion injury by altering ventilatory strategies during ischemia*, J Appl Physiol, 1994, 77:731-736
4. JACKSON RM, VEAL CF, ALEXANDER CB et al - *Re-expansion pulmonary edema: a potential role for free radicals in its pathogenesis*, Am Rev Respir Dis, 1988, 136:1165-1171
5. JAY IP, SAKO EY – *Pneumothorax*, in: Fischman AP (sub redacția) – *Fischman's Pulmonary Diseases and Disorders*, Ed McGraw-Hill, New York, 1998, 1439-1453
6. LIGHT RW - *Thoracocentesis (Diagnostic and Therapeutic) and Pleural Biopsy*, in Light RW - *Pleural Diseases*, Ed Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001, 358-377
7. MAHAJAN VK, SIMON M, HUBER GL – *Reexpansion pulmonary edema*, Chest, 1979, 75:192-194
8. MAHFOOD S, HIX WR, AARON BL et al – *Reexpansion pulmonary edema*, Ann Thorac Surg, 1988, 45:340-345
9. NAKAMURA H, ISHIZAKA A, SAWAFUJI M et al – *Elevated levels of IL-8 and leukotriene B4 in pulmonary edema fluid of a patient with reexpansion pulmonary edema*, Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149:1037-1040
10. NICODIN A, CORDOȘ I, DAVIDESCU M – *Edemul pulmonar de reexpansiune*, Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1996, 1:147-149
11. PAVLIN DJ - *Lung re-expansion: for better or worse*, Chest, 1986, 89:2-3
12. SAUTTER RD, DREHER WH, MACINDOE JH – *Fatal pulmonary edema and pneumonitis after reexpansion of chronic pneumothorax*, Chest, 1971, 60:399-401
13. SHIELDS TW, YELDANI AV - *Localized Fibrous Tumors of the Pleura*, in: Shields TW, LoCicero J III, Ponn RB - *General Thoracic Surgery*, ediția a 5-a, Ed. Williams&Wilkins, Baltimore, 2000, 757-766
14. SIEGEL MD, WAXMAN AB - *Acute Respiratory Distress Syndrome*, in: Franco KL, Putnam JB Jr - *Advanced Therapy in Thoracic Surgery*, BC Decker Inc, Hamilton-London, 1998, 1-12
15. WAQARUDDIN M, BERNSTEIN A - *Re-expansion pulmonary edema*, Thorax, 1975, 30:54-60

CONCLUZII

Edemul pulmonar de reexpansiune este o complicație mai des întâlnită în practica medicală

Incidența *Helicobacter pylori* la pacienți cu afecțiuni hematologice

Simona-Maria Bățaga, G. Oltean, Ana Bratu, Imola Torok, D. Georgescu

Scopul lucrării este studiul incidenței infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu diverse afecțiuni hematologice.

Metode. La baza studiului au stat 32 de pacienți cu afecțiuni hematologice (20 de sex masculin, vârsta medie 62,3 ani). Lotul a fost format predominant din pacienți cu limfom malign ne Hodgkinian (19), apoi boală Hodgkin (4), leucemie limfatică cronică (4), leucemie limfatică acută (1), leucemie mielocitară acută (1), mielom multiplu (3). La toți pacienții s-a efectuat endoscopie digestivă superioară și s-au prelevat biopsii duodenale și gastrice. Pacienții au avut manifestări de tip ulceros, fiind trimiși cu diagnosticul de ulcer duodenal. Toți pacienții au fost sub tratament citostatic.

Rezultate. 13 (40,62%) pacienți au avut mucoasa duodenală normală endoscopic, iar 11 (34,37%) histologic. La nivel gastric se remarcă incidența mare a gastritei endoscopice (96,88%) și histologice (90,64%). HP la nivel gastric a avut o incidență foarte redusă, de 18,75%.

Concluzii. Se remarcă incidența mult scăzută, la pacienții cu afecțiuni hematologice (9,37%), a infecției cu HP datorată probabil tratamentului citostatic sau a antibioticelor. Incidența HP la acest lot este semnificativ statistic ($P < 0,05$) mai redusă față de alte loturi maror examinate. Se remarcă faptul că HP este o bacterie sensibilă și importanța eradicării în patologia digestivă.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, afecțiuni hematologice, tratament citostatic și antibiotic

The purpose of the study was to establish the endoscopic and histology changes of the duodenal mucosae in patients with hematology diseases.

Methods. 32 patients (20 males, mean age 62.3 years) with hematology diseases entered this study. The patients had mostly Non-Hodgkin Lymphoma (19 cases), Hodgkin Disease (4), chronic lymphocytic leukemia (4), acute lymphocytic leukemia (1), chronic myelogenous leukemia (1), multiple myeloma (3). At all the patients upper digestive endoscopy was performed and multiple duodenal and gastric biopsies were taken. The patients had ulcer-like symptoms, and all the patients were under cytostatic treatment.

Results: 13 (40,62%) from the patients had a normal endoscopic mucosae. The rest of the patients had duodenal changes. The gastritis was found at endoscopy in 96,88% from the patients, confirmed by histology in 90,64% from cases. HP in gastric mucosae had an incidence of 18,75%, very low.

Conclusion: The HP had a statistically significant ($P < 0,05$) low incidence of 18,75% compared to other groups. This is due perhaps to the treatment with cytostatics or antibiotics. This is a proof that HP is a sensitive bacterium and can be eradicated.

Key words: *Helicobacter pylori*, haematologic diseases, cytostatic and antibiotic treatment

Scopul studiului este de a cerceta incidența infecției cu *Helicobacter pylori* (HP) la pacienții cu afecțiuni hematologice și de a demonstra sensibilitatea bacteriei și importanța eradicării acesteia.¹

HP este implicat tot mai mult în patogeniza bolilor digestive, determinând circa 80% din gastrite: gastrita antrală și pangastrita. HP se depistează la aproximativ 95-100% din pacienții cu ulcer duodenal de unde dictonul "no HP, no duodenal ulcer" și la aproximativ 60-80% din cei cu ulcer gastric.

Gastrita cu HP este foarte frecventă, incidența ei variind în funcție de grup, rasă, statut socio-economic. La noi în țară se apreciază o incidență a HP în gastrita superficială activă de 91%. Gastrita este superficială la

început, ulterior, dacă infecția persistă apare gastrita cronică atrofică. Odată cu apariția metaplasiei intestinale infecția se autoelimină. Transformările prind inițial antrul apoi și corpul gastric. Pe măsură ce se atrofiază aria oxintică apare gastrita cronică tip A.²

În funcție de tulpina existentă la nivel gastric poate apare doar gastrita cu evoluție spre gastrita atrofică. S-a determinat rolul HP în cancerogeneza prin filiația: metaplasie⇒displazie⇒cancer gastric.^{3,7}

Limfomul gastric non-Hodgkinian pare a fi o complicație a gastritei cu HP 95% din cazuri existând infecția și obținându-se vindecări.

Limfomul MALT (tumoră limfoidă din țesutul mucoasei gastrice) se pare că ar fi determinat de HP^[9]. În prezent s-a demonstrat că malmomul poate suferi regresie totală sau parțială când stimulul care favorizează dezvoltarea țesutului limfoid încetează,

respectiv HP este eradicat.¹ Această regresie se observă atât la limfoamele Malt cu grad redus de diferențiere, cât și la cele cu grad înalt.¹⁰

MATERIAL ȘI METODE

S-a analizat un lot de pacienți cu diverse boli hematologice. La toți pacienții s-a efectuat endoscopie digestivă superioară și s-au prelevat biopsii gastrice și duodenale. Biopsiile au fost fixate în formol și prelucrate în parafină, apoi colorate cu colorația Giemsa și Hematoxilina-eozină.

Criteriile de clasificare ale gastritelor au fost sintetizate la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Sydney.² Ulterior au mai fost adăugate unele rectificări de către Dixon.³

Conform clasificării Sydney, gastritele se clasifică din punct de vedere endoscopic pe baza leziunilor endoscopice elementare vizualizate la nivelul mucoasei gastrice în⁴:

-gastrită eritematoasă-exudativă, în care apar pete eritematoase de 2-3 mm, eventual acoperite de un exudat albicios.

- gastrita maculo-erozivă (plană și supradenivelată);
- gastrita hipertrofică;
- gastrita atrofică;
- gastrita hemoragică.

La orice formă trebuie descrise toate leziunile endoscopice întâlnite, cuantificate sub 4 grade: absent, moderat, mediu, sever. Tipul leziunilor endoscopice sunt: edem, eritem, friabilitate, exudat, eroziuni plane, eroziuni proeminente (varioliforme), aspect nodular, hiperplazia pliurilor, atrofia pliurilor, rețea vasculară vizibilă, peteșii.¹¹

Clasificarea histologică a gastritelor se referă la: topografie (antrală, corporeală, pangastrită), forme de gastrită (acută și cronică), forme speciale, leziuni histologice, etiologie.

Leziunile histologice sânt de două tipuri: cuantificabile și necuantificabile.

Leziunile cuantificabile includ: inflamația, activitatea, atrofia, metaplazia intestinală, *Helicobacter pylori*.

Leziunile necuantificabile se împart în nespecifice și specifice. Leziunile nespecifice includ: degenerarea epitelială, regenerarea epitelială, depleția de mucine, hiperplazia foveolară, edemul, eroziunile, foliculi limfatici. Etiologia reprezintă practic al treilea criteriu al clasificării incluzind cauze certe, probabile și posibile. Acest criteriu este inclus ca și prefix, deoarece de multe ori poate fi precizat pe această cale. Clasificarea endoscopică a duodenitelor cronice primare s-a făcut conform clasificării Faivre:

1. Duodenita eritematoasă
2. Duodenita erozivă cu leziuni:
 - difuze
 - focale "salami ulcer"
3. Duodenita hipertrofică
4. Duodenita pseudopolipoidală sau nodulară
5. Duodenita atrofică

Clasificarea histologică s-a făcut conform clasificării Whitehead în duodenita ușoară, duodenita moderată, duodenita severă.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Un lot de 32 de pacienți din sfera hematologică au fost investigați pentru a determina incidența HP. Alcătuirea lotului este prezentată în tabelul I.

Marea majoritate au constituit-o pacienții cu limfom malign ne Hodgkinian (LMNH), respectiv 59,37%. Cazurile de leucemie acută au fost reduse, în general se protejează pacienții de investigații invazive. Cazul investigat a prezentat HDS formă gravă, fiind evidențiate numeroase eroziuni duodenale și gastrice.

Repartiția pe vârstă a lotului de pacienți cu boli hematologice luată în studiu este prezentată în tabelul II.

Predomină categoriile de pacienți mai în vârstă 53,12% fiind peste 61 de ani.

Tabelul I. Repartizarea pacienților pe afecțiunile studiate

Afecțiunea hematologică	Nr. pacienți	Procente
Limfom malign ne Hodgkinian	19	59,37%
Boala Hodgkin	4	12,50%
Leucemie limfatică cronică	4	12,50%
Leucemie limfatică acută	1	3,12%
Leucemie mielocitară cronică	1	3,12%
Mielom multiplu	3	9,37%
Total	32	100%

În ceea ce privește repartizarea pacienților pe sexe, lotul a fost format din 12 pacienți de sex feminin (37,5%) și 20 pacienți de sex masculin (62,5%)

Simptomele au fost în general cele de tip ulceros, pacienții fiind trimiși pentru excluderea unui ulcer duodenal. Pacienții au fost toți sub tratament, deci sub cure ciclice de citostatice, o parte a simptomatologiei datorându-se acesora. Dintre simptome, a predominat durerea epigastrică la 28 de pacienți (87,5%), apoi pirozisul la 19 (59,37%), scăderea ponderală a apărut la 18 pacienți (56,25%). Grefuri au prezentat 16 pacienți (50%), eructații 15 (46,87%), iar balonări 10 pacienți (31,25%).

Tabelul II. Repartizarea pacienților luați în studiu pe grupe de vârstă

Vârsta	<30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>81	Total
Nr.	0	3	5	7	9	8	0	32
%	0	9,37%	15,62%	21,87%	28,12%	25%	0	100%

Tabelul III. Rezultatele examenului endoscopic gastric

Stomac endoscopic	Nr. pacienți	Procente
Stomac normal	1	3,12%
Gastrita eritematoasă	17	53,12%
Gastrită erozivă	2	6,25%
Gastrita hipertrofică	0	0
Gastrita atrofică	8	25%
Gastrita hemoragică	2	6,25%
Gastrita de reflux	2	6,25%
Total	32	100%

Endoscopic, mucoasa gastrică a avut aspect normal într-un singur caz (3,12%). Se remarcă incidența mare a gastritei endoscopice (96,88%). În general a predominat gastrita hiperemică (53,12%). Un procent mare a ocupat aspectul atrofic al stomacului (25%).

5. Rezultatele examinării histologice gastrice au relevat următoarele aspecte:

Din punct de vedere topografic, a predominat gastrita antrală fiind prezentă la 16 pacienți (50%). La 10 (31,25%) pacienți s-a determinat o pangastrită, iar la 3 (9,375%) gastrită corporeală.

Modificările observate la examenul histologic sunt evidențiate în tabelul IV.

Tabelul IV. Rezultatele histologice gastrice

Variabilă gradabilă	Nr. pacienți	Procente
Stomac normal	3	9,37%
HP	6	18,75%
Inflamație	8	25%
Activitate	3	9,37%
Atrofie	12	37,50%
Metaplazie intestinală	11	34,37%
GL gastrică	6	18,75%
Candida	6	18,75%

Se remarcă raritatea HP la pacienții hematologici (9,37%). Există posibilitatea ca această incidență rară să se datoreze faptului că lotul a fost format din pacienți sub tratament citostatic puternic. O incidență mare a avut mucoasa atrofică (37,50%) și metaplazia intestinală (34,37%).

Cazuri speciale. Au existat și cazuri de Giardia lamblia (GL) gastrică și candida gastrică 6 cazuri (18,75%). Această coexistență se datorează probabil sistemului imunitar deficitar, ceea ce scade capacitatea de apărare a mucoasei gastrice și permite grefarea GL și a candidelor.

La examenul endoscopic duodenal s-a evidențiat un rezultat surprinzător, respectiv incidența mare a duodenului endoscopic normal (40,62%). Duodenite în total ocupă 59,38%. Față de alte loturi examinate comparativ, acest lot se remarcă prin raritatea duodenitei.

Tabelul V. Rezultatele examenului endoscopic duodenal

Examen endoscopic duodenal	Nr. pacienți	Procente
Duoden normal	13	40,62%
Duodenită eritematoasă	11	34,37%
Duodenită erozivă	4	12,50%
Duodenită hipertrofică	1	3,12%
Duodenită nodulară	0	0
Duodenită atrofică	3	9,37%
Total	32	100%

Prin examinarea histologică a duodenului s-au obținut rezultatele prezentate în tabelul VI.

Tabelul VI. Rezultatele histologice ale examinării duodenului

Duodenita histologică	Nr. pacienți	Procente
Mucoasa normală	11	34,37%
Gr. I	12	37,50%
Gr. II	9	28,12%
Gr. III	0	0
TOTAL	32	100%
+Metaplazie gastrică	3	9,37%
+HP	0	0%
+GL	6	18,75%
+Candida	6	18,75%

Duodenita a fost prezentă histologic la 65,62% din pacienții hematologici, un procent mare reprezentând duodenita de gradul II (28,12%). Duodenul histologic normal a fost în procent surprinzător de mare (34,37%).

Se remarcă prezența GL și Candidelor duodenale, fiecare în procent de 18,75%.

Nu s-au inclus în lot pacienții cu limfom gastric la care nu s-a efectuat biopsie duodenală. A existat un singur caz de limfom gastric care s-a surprins înainte de intervenția chirurgicală și s-au efectuat biopsii multiple. La nivelul stomacului rezultatul biptic a indicat hiperplazie de glande limfoide monomorfe (limfom), iar biopsia duodenală indica o duodenită gradul II, dar fără modificări specifice limfomului.

Două cazuri de limfoame primare intestinale operate, nu au prezentat modificări specifice limfomului la nivel gastric sau duodenal.

CONCLUZII

Lotul de pacienți hematologici a fost format în 59,37% din cazuri din pacienți cu limfom malign nehođgkinian.

Au predominat categoriile de pacienți mai în vârstă 53,12% fiind peste 61 de ani, iar majoritatea pacienți de sex masculin (62,5%).

Simptomatologia a fost formată din simptome dispeptice, intricate cu simptomele bolii de bază. Durerea epigastrică a fost prezentă la 87,5% din pacienți, apoi pirozisul (59,37%) și scăderea ponderală (56,25%).

Endoscopic, mucoasa gastrică a avut aspect normal într-un singur caz, în general a predominat gastrita hiperemică (53,12%). Gastrita atrofică a avut un procentaj mare (25%).

Topografic, a predominat gastrita antrală, 50%, iar pangastritele au fost frecvente (31,25%).

O surpriză a constituit-o frecvența mare duodenului endoscopic normal. (40,62%). Duodenitele în total au avut o pondere de 59,38%.

Histologic duodenita s-a evidențiat la 65,62% din pacienții hematologici, un procent mare reprezentând duodenita de gradul II (28,12%). Duodenul histologic normal a fost în procent surprinzător de mare (34,37%).

Se remarcă prezența GI și Candidei duodenale, fiecare în procent de 18,75%.

În lotul studiat, se remarcă raritatea HP la pacienții hematologici (9,37%). Histologic, o incidență mare a avut mucoasa atrofică (37,50%) și metaplazia intestinală (34,37%). Toate cazurile de GI și candida duodenală au cuprins și stomacul.

Comparativ cu incidența HP la populația asimptomatică de la noi din țară, aproximativ 50%, incidența la pacienții din lotul studiat a fost semnificativ mai mică ($p < 0,05$). Această incidență redusă se poate datora tratamentului citostatic aplicat sau multiplelor cure de antibiotice.

Lucrarea este o dovadă în plus în privința faptului că HP este o bacterie sensibilă și există posibilități multiple pentru eradicarea ei.⁵ Pe plan mondial studiile asupra regresiei limfomului MALT demonstrează utilitatea eradicării HP.

BIBLIOGRAFIE

1. BAȚAGA S, BRATU A, TOROK I et al – *The incidence of Helicobacter Pylori in Patients with Hematology Diseases*, GUT, 2001, 49:1946.
2. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH et al – *Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of gastritis*, Houston, 1994, Am J Surg Pathol, 1996, 20:1161-1181.
3. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH et al – *Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last?*, The International Workshop on the Histopathology of gastritis, Helicobacter, 1997,21:17-24.
4. DRĂGHICI A – *Cancerul gastric*, în: Grigorescu M, Pascu O – *Tratat de gastroenterologie clinică*, Vol I, București, Editura Tehnică, 1996, 362-379.
5. DUGGAN AE, TOLLEY K, HAWKSWY CJ et al – *Varying efficacy of Helicobacter pylori eradication regimens: cost effectiveness study using a decision analysis model*, BMJ, 1998, 316:1648-1654.
6. MARATKA Z – *Endoscopic classification and terminology of mucosal lesions. International gastroclub*, Hepato-gastroenterology, 1995, 42:84.
7. MIEHLKE S, MEINING A, HACKELSBERGER A et al – *Prevalence of Helicobacter pylori infection, intestinal metaplasia and atrophy in gastric cancer of different clinical stages*, Digestion, 1998, 59:448.
8. MORGNER A, MIEHLKE S, FISCHBACH W et al – *Complete remission of gastric high-grade B-cell MALT lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection*, Gastroenterology, 2000, 118:A761.
9. RIDELL RH – *The case for the reversibility of gastric dysplasia/neoplasia*, in: Hunt RH, Tytgat GNJ (eds): *Helicobacter Pylori Basic Mechanisms to Clinical Cure*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, 2000, 535-539.
10. OLTEAN G, SIMU G – *Limfoamele maligne*, Ed Veritas, Târgu-Mureș, 1997, 162.
11. TYTGAT GNJ – *The Sydney system: endoscopic division: Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis*, J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6:223.

Studiul poluării sonore și disconfortul provocat de zgomot la populația municipiului Târgu-Mureș

I. Domahidi, Antonia Orban, Monica Dănilă, Monica Oroian, Gabriela Szabo, Kinga Debreczeni, Zita Molnar, Katalin Tokes

Scop: Studiul intensității zgomotului produs de traficul stradal de surse fixe și a intensității zgomotului în zonele rezidențiale din municipiul Târgu-Mureș, în corelație cu disconfortul produs în rândul populației.

Material și metode: Determinarea și înregistrarea nivelului de zgomot emis de mijloacele de transport, surse fixe și la nivelul zonelor rezidențiale s-au efectuat conform STAS-urilor în vigoare, iar valorile determinate au fost comparate cu normele sanitare de protecția a mediului comunitar. Pentru măsurarea nivelului de zgomot s-a utilizat aparatul CIRUS Research pic (CR:822A).

Rezultate: Marea majoritatea a nivelelor Leq măsurate în timpul zilei pe arterele de circulație a municipiului Tg. Mureș au valori peste limitele admise, valoarea maximă este de 79,8dB, iar această valoare în timpul nopții este de 77,6dB. Prin evaluarea deranjului (în procente) produs de zgomot în rândul populației municipiului Târgu-Mureș reiese că traficul rutier (transportul auto 96,59%, transport public 59,09%), parcare auto (53,40%) și aprovizionarea magazinelor (38,63%) ocupă primele locuri în producerea disconfortului.

Concluzie: Poluarea sonoră în centrele populate se apreciază a avea efecte de ordin psihologic și fiziologic neconvenabile care influențează puternic starea de sănătate a populației. Nivelul ambianței sonore din așezările umane, deranjează somnul, activitatea de instruire, de distracție, relaxarea și chiar conversația.

Cuvinte cheie: poluare sonoră, disconfort, zgomot

Aim: Intensity of traffic noise pollution and level of noise in residential districts from Târgu Mureș city and its correlation with discomfort against urban population.

Methods: Monitoring and evaluation of traffic, immobile sources and residential districts levels of noise were taken by standard methods and data were compared with sanitary values admitted for protection of the environment. We used the CIRUS Research pic device.

Results: The great majority of the Leq levels monitored during the day on the major highways of Tg. Mureș city, were beyond the admitted levels, the maximal value was of 79,8dB, and during the night time was of 77,6dB. Evaluation of the impact of noise pollution on Tg. Mureș populational health estimates that traffic (individual automobiles with 96,59% and public ones with 59,09%), parking places (with 53,40%) and shops are on the first places in creating populational discomfort.

Conclusion: Noise pollution in urban areas is appreciated to have important psychological and physiological health consequences against population, by disturbing sleep, learning activities, resting time and even conversation.

Key words: noise pollution, discomfort

Zgomotul reprezintă unul din cei mai importanți factori de disconfort pentru colectivitățile umane, cunoașterea acțiunii lui asupra organismului fiind un element esențial al cercetării medicale. Zgomotul constituie o problemă de actualitate a igienei mediului înconjurător în care trăiește și lucrează omul.

Creșterea intensității zgomotului, mai ales în marile aglomerări urbane, a dus la apariția noțiunii de poluare sonoră. Traficul intens pe arterele de circulație ale centrelor populate din marile orașe a făcut ca pe unele rețele stradale zgomotul să se apropie ca intensitate de cel de uzină. Creșterea poluării sonore pe rețeaua stradală dar și în locuințe are importanță socială deosebită. Aceasta noxă afectează practic întreaga populație neexpusă profesional la zgomot (copii, bătrâni, bolnavi, etc.). În afară de acțiunea zgomotului

asupra urechii interne, ilustrată de surditatea de percepție considerată ireversibilă, zgomotul exercită o influență negativă asupra organismului în întregime.

SCOPUL LUCRĂRII

Studiul intensității zgomotului produs de traficul stradal de surse fixe și a intensității zgomotului în zonele rezidențiale din municipiul Târgu-Mureș, în corelație cu disconfortul produs în rândul populației.

MATERIAL ȘI METODĂ

Măsurarea zgomotului în colectivitățile umane are două obiective importante: cunoașterea nivelului poluării sonore care creează un disconfort și perturbă activitățile cotidiene și aplicarea măsurilor de reducere a intensității zgomotului în vederea îmbunătățirii calității mediului ambiant în colectivitățile umane.

Determinarea și înregistrarea nivelului de zgomot emis de mijloacele de transport, surse fixe și la nivelul

zonelor rezidențiale s-au efectuat conform STAS-urilor în vigoare^{15,16,17}, iar valorile determinate au fost comparate cu normele sanitare de protecția a mediului comunitar. Pentru măsurarea nivelului de zgomot s-a utilizat aparatul CIRUS Research pic (CR:822A).

Măsurarea nivelului de zgomot s-a făcut pe perioada de vară (iulie-septembrie). Pentru măsurători de zi, parametrii zgomotului s-au măsurat pe un interval de 8 ore, între orele 8–16, cu durată de înregistrare de 15 minute cu o pauză de 30 minute între măsurători, în trei zile ale săptămânii. Nu s-au găsit pe parcursul celor 8 ore de măsurări diferențe mari între nivelele de zgomot, motiv pentru care am renunțat la schema de înregistrare de mai sus și am trecut ca înregistrare de 3 ori 20 de minute cu interval de 30 de minute pauză între măsurători. Intervalul de înregistrare a zgomotului (range) este de 60-120 dB.

Pentru măsurători de noapte măsurarea nivelului de zgomot s-a făcut între orele 22-23, timpul de înregistrare fiind de 2 ori 15 minute cu un interval de 15 minute pauză.

Pentru sursele fixe parametrii zgomotului s-au înregistrat atât în timpul activității unității respective cât și în afara activității.

În zonele rezidențiale nivelul zgomotului s-a înregistrat în mai multe puncte ale cartierului pentru a obține o valoare mai reală a intensității zgomotului.

Pentru studiul disconfortului produs de zgomot s-a utilizat un chestionar cu întrebări referitor la parametrii locuinței, problemele de sănătate, deranjul produs de zgomot.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Nivelul zgomotului stradal

Stradă cu circulației intensă

B-dul 1 Decembrie 1918: este strada prin care se face intrarea în municipiu a autovehiculelor dinspre orașul Sighișoara. Pentru autovehiculele care circulă dinspre Sighișoara spre Ludaș există un drum (centură) de deviere care scutește municipiul de mașinile care circulă în această direcție. Strada prezintă 2 benzi de circulație, fără spațiu verde între stradă și blocuri de locuințe.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq (dBA) depășesc valoarea admisă de STAS (70dB) max.79,8 dB, min.71,7 dB; Peak(dBC) max. 119 dB, min. 105 dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq depășesc limita admisă, max. 75,8dB, min. 72,9dB; Peak max. 119,7dB, min. 100dB. Punctul de măsurare "Studio".

Str. Gh. Doja: strada prin care se face intrarea autovehiculelor în municipiu dinspre Ludaș, circulația autovehiculelor cu tonaj mare este deviată. Stradă cu două benzi de circulație. La nivelul Cartierului Mureșeni între stradă și blocurile de locuit există spațiu verde, cele două sensuri de circulație sunt despărțite de un spațiu verde, de lățime circa 2 m.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq la nivelul cartierului Mureșeni depășește valoarea admisă max. 77,8 dB, min. 76dB; Peak max. 114,9dB, min. 105,2dB.

La nivelul cofetăriei Moca Leq. de asemenea depășește limita admisă max. 74,3 dB, min. 70,9 dB; Peak max. 103,7dB, min. 100,3dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq la nivelul cofetăriei Moca corespunde valorii admise, max. 70,1dB, min. 69,1dB; Peak max. 111,5dB, min. 103,3dB. Valoarea Leq scade dinspre intrarea în oraș (cartierul Mureșeni) spre centrul orașului (Moca punctul de recoltare).

B-dul 22 Dec.1989 (7 Noiembrie): strada prin care se face intrarea autovehiculelor dinspre Reghin în municipiu, nu este deviată circulația pentru autovehicule cu tonaj mare.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășește valoarea admisă, max. 77,1dB, min. 73,7dB; Peak max. 111,8dB, min. 107,2dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq depășește valoarea admisă max. 73,4dB, min. 72,3dB; Peak max. 108,3dB, min. 105,3dB. Punctul de măsurare este la nivelul cartierului 7 Noiembrie.

Strada Cuza Vodă: este paralelă cu Piața Trandafirilor (centrul municipiului), duminica circulația pe centrul municipiului fiind interzisă, marea parte a circulației în aceasta zi este deviată spre această stradă crescând mult fluxul circulației. Strada prezintă o singură bandă de circulație, trotuarul pe o parte și pe alta a străzii are o lățime de circa 1,5 m, fără spațiu verde între stradă și locuințe.

Niveluri măsurate în timpul zilei: în zile lucrătoare Leq depășesc valoarea admisă, max. 76,3dB, min. 74,8dB; Peak max. 105,6dB, min. 104,1dB. Niveluri măsurate în timpul zilei de duminică nivelul Leq de asemenea depășește valoarea admisă, max. 73,5dB, min. 71,5dB; Peak max. 110,7dB, min. 107,8dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq are valoarea sub limita admisă, max. 63dB, min. 60,5dB; Peak max. 103,6 dB, min. 98,7dB.

În zilele de duminică când circulația pe centrul orașului este interzisă, nivelul Leq este mai mic ca în celelalte zile, dar fluxul mașinilor care circulă pe această stradă este de intensitate mare și continuă.

Stradă cu circulației medii și redusă

Strada Călărășilor este o stradă cu o singură bandă de circulație, îngustă, lățimea trotuarului este de 1,5 m iar clădirile sunt așezate lângă trotuar, fără spații verzi între ele. Pe aceasta stradă nu circulă autovehicule cu tonaj mare.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășește valoarea admisă de STAS (65dBA), max.76,2dB, min. 68,3dB; Peak max.109,8dB, min. 98,2dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq depășește valoarea admisă, max. 72,2dB, min. 68,1dB; Peak max.110,1dB, min. 99dB. Punctul de măsurare este barul "Bordo".

Strada Koteles Samuel - cu o singură bandă de circulație, îngustă, cu clădiri particulare înalte și cu pomi așezați pe marginea trotuarului. Pe aceasta stradă circulă numai autovehicule cu tonaj mic (autoturisme).

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășesc valoarea admisă, max. 69,3dB, min. 62 dB; Peak max. 106,6dB, min. 99,6dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq valori în limite normale, max. 61,6dB, min. 55,5dB; Peak max. 102,7dB, min. 95,9dB.

Strada Liviu Rebreanu, cu o singură bandă de circulație, stradă îngustă, cu trotuare de asemenea înguste și cu pomi pe marginea trotuarului. O porțiune a străzii este paralelă cu calea ferată. Prin această stradă se pot ocoli semafoarele de pe strada Gh. Doja cu care este paralelă. Este permisă circulația autovehiculelor cu tonaj mare.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq majoritate determinărilor depășesc valoarea admisă, max. 74,1dB, min. 62,8dB; Peak max. 113,5dB, min. 107dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq depășește valoarea admisă, max. 77,6dB, min. 62,8dB; Peak max. 115,5dB, min. 102dB.

Strada Gheorghe Marinescu - cu două benzi de circulație, cu spații verzi și pomi între trotuar și clădiri. Circulația autovehiculelor cu tonaj mare este interzisă. Pe o parte și cealaltă a străzii sunt așezate spitalele municipiului.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășește valoarea admisă, max. 72,4dB, min. 70,1dB; Peak max. 104,8dB, min. 102,4dB.

Strada Libertății, pe o porțiune cu o singură bandă de circulație, este o stradă îngustă, cu trotuare înguste, iar pe porțiunea cealaltă a străzii având două benzi de circulație, cu un spațiu verde între cele două sensuri de circulație. Punctul de măsurare numărul unu la nivelul porțiunii cu o singură bandă de circulație, mai aproape de centrul orașului, iar punctul al doilea de măsurare în porțiunea străzii cu două benzi de circulație, stradă cu ieșire din oraș. Circulația autovehiculelor cu tonaj mare este permisă pe toate lungimea străzii.

Niveluri măsurate în timpul zilei în punctul nr.1: Leq depășește valoarea admisă, max. 73,3dB, min. 68,1dB; Peak max. 112,7dB, min. 106,5dB. Niveluri măsurate în timpul zilei în punctul nr. 2: Leq depășește valoarea admisă, max. 72,7dB, min. 71,1dB; Peak max. 106,9dB, min. 105,7dB. Niveluri măsurate în timpul nopții în punctul nr.1: Leq depășește valoarea admisă, max. 66,3dB, min. 65,5dB; Peak max. 102,8dB, min. 100,1dB.

Piața Trandafirilor (centrul municipiului) stradă cu două benzi de circulație, iar sensurile de circulație sunt despărțite printr-un parc cu alee, pomi și spații verzi, trotuare late, cu copaci pe margine. Este interzisă circulația autovehiculelor cu tonaj mare, iar duminica circulația traficului rutier este oprită.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășește valoarea admisă, max. 76,1dB, min. 68,1dB; Peak max. 112,8dB, min. 102,2dB. Niveluri măsurate în timpul zilei fără circulația autovehiculelor (duminică): Leq max. 57,4dB, min. 49,2; Peak max. 98,7dB, min. 83,3dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq valori în limite normale, max. 70dB, min. 66,7dB; Peak max. 102,8dB, min. 100,1dB.

Intersecție cu trafic intens

Intersecția "Fortuna" formată prin încrucișarea a două din cele mai mari bulevarde a municipiului, B-dul 1 Decembrie 1918 și B-dul Pandurilor. Intersecție cu un spațiu deschis, cu refugiu pentru pietoni, pe

marginea bulevardelor și a intersecției sunt așezate blocuri cu zece etaje, circulație cu flux continuu, este permisă circulația autovehiculelor cu tonaj mare.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq majoritatea determinărilor au valoare în limite normale, conform STAS-ului (75dBA), max. 77,1dB, min. 72dB; Peak max. 114,9dB, min. 106,8dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq cu valori în limite normale, max. 74,6dB, min. 67,5dB; Peak max. 108dB, min. 100,3dB.

Intersecție cu trafic mediu

Intersecția "Cocoșul de Aur" formată prin încrucișarea străzilor Călărășilor cu strada Sinaia și Matei Corvin, cu refugiu pentru pietoni, spațiu deschis, așezat pe o pantă.

Niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășește valoarea admisă conform STAS-ului (65dBA), max. 77,8dB, min. 73,1dB; Peak max. 116,3dB, min. 104,1dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq depășește valoarea admisă, max. 74dB, min. 72,6dB; Peak max. 110,7dB, min. 102,5dB.

Marea majoritatea a nivelelor Leq măsurate în timpul zilei pe arterele de circulație ale municipiului Târgu-Mureș au valori peste limitele admise, valoarea maximă este de 79,8dB, iar această valoare în timpul nopții este de 77,6dB. Circulația autovehiculelor prezintă variații importante periodice, fiind mai intensă în timpul zilei decât noaptea și de asemenea dimineața și după amiază când se termină programul de muncă.

Zgomotul stradal este cauzat în mare măsură de transportul public mai ales în timpul opririi și pornirii autobuzelor din stații. La nivelul intersecțiilor, zgomotul este accentuat datorită opririi și pornirii mașinilor. De asemenea, autovehiculele cu tonaj mare amplifică mult zgomotul stradal. Ea nu depășește valorile admise măsurate la nivelul străzilor cu trafic redus. În cazul autovehiculelor, la viteze mari zgomotul provine din frecarea anvelopelor pe asfalt, iar la viteze mici principala sursă o constituie funcționarea motorului. În afară de zgomotul produs de motor și de evacuarea gazelor prin eșapament, o importantă sursă de zgomot o constituie utilizarea frânelor. Valoarea crescută a Peak-ului, zgomotului accidental, este dată de sunetul claxoanelor, a sirenelor, ambalarea motoarelor la maxim în timpul pornirii. Apariția zgomotelor este deosebit de neplăcută când este vorba de zgomote inutile datorate de exemplu, accelerării motorului unei motociclete sau utilizării unui vehicul fără tobă de eșapament; zgomotul generat de mijloacele de transport a necesitat întocmirea hărților sonore.

Studiul expunerii la zgomot în localitatea Crăcova arată că cea mai ridicată intensitate a zgomotului stradal a fost înregistrată în zonele vechi ale orașului, iar nivelele de zgomot au fost cauzate de transportul public, nivelul măsurat fiind cuprins între 65 și 85 dB/A.¹⁰ Traficul rutier pe rețeaua stradală și mai ales în intersecții a municipiului Craiova generează nivele și vârfuri de poluare sonoră care se pot constitui un factor de risc pentru sănătatea comunitară.⁵

În orașul Iași, zgomotul urban depășește limitele maxime admisibile pentru zgomotul exterior cât și

pentru zgomotul din interiorul locuinței. Zgomotul de fond în perioadele când nu circulă autovehiculele depășește 65 dB. Intensitatea maximă a zgomotului este produsă de autobuze în momentul plecării din stație, apoi de camioane și tramvaie.^{7,9} Șoferii profesioniști de cursă de mașini sunt expuși la o poluare sonoră extremă de către mașinile lor de înaltă capacitate. S-au înregistrat nivele de zgomot de peste 130dB(A) pentru zgomotul exterior și 125 dB pentru cel de interiorul mașinii.¹³

Nivelul zgomotului rezidențial

Cartierul Dâmbu Pietros, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq majoritatea determinărilor depășesc valoarea admisă, conform STAS-ului (50dBA), max. 63dB, min. 48dB; Peak max. 121dB, min. 88,2dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq depășesc valoarea admisă, max. 61,8 dB, min. 50,7dB; Peak max. 109,2dB, min. 88,4dB.

Cartierul Nicolae Bălcescu, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășesc valoarea admisă, max. 71,7dB, min. 70,1dB; Peak max. 109,6dB, min. 108,5dB.

Cartierul Rovinari, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășesc valoarea admisă, max. 59,6dB, min. 57,2dB; Peak max. 97,9dB, min. 91,9dB.

Cartierul Cornișa, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășesc valoarea admisă, max. 69,7dB, min. 61,4dB; Peak max. 114,6dB, min. 98,4dB.

Cartierul 22 Decembrie (7 Noiembrie), niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășesc valoarea admisă, max. 71,6dB, min. 67,5dB; Peak max. 110dB, min. 102,1dB. Niveluri măsurate în timpul nopții: Leq depășesc valoarea admisă, max. 63dB, min. 60,5dB; Peak max. 103,6dB, min. 98,7dB.

Cartierul Mureșeni, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq depășesc valoarea admisă, max. 56,6dB, min. 53,1dB; Peak max. 98,1dB, min. 93,9dB.

Nivelurile Leq măsurate la nivelul cartierelor de locuit din municipiul Tg. Mureș depășesc valorile admise, valoarea maximă măsurată este de 71,6dB. Valorile măsurate în timpul nopții sunt mai scăzute. Aceste valori depind mult de locul și timpul măsurării, de asemenea depind și de existența sau nu a spațiului verde la nivelul cartierelor.

Prin analiza datelor de poluarea sonore a orașului Tokyo reiese că în zonele centrale nivelul de zgomot este între 52 și 69 dB, în cartierele suburbane aceasta valoare este de 46-65dB. Când nivelul de zgomot a depășit 55dB, peste 50% dintre locuitori au simțit disconfort.¹¹

Surse fixe de zgomot cu emisie continuă

Mobex S.A. La 3 m de incinta unității cu activitate, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max. 68,7dB, min. 60,3dB; Peak max. 110,3dB, min. 92,7dB; fără activitate, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max. 54,2 dB, min. 46,5dB; Peak max. 87,9dB, min. 77,2dB.

La 3 m de cea mai apropiată locuință, cu activitate unității, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max.

66,2dB, min. 53,2dB; Peak max. 102,2dB, min. 85,3dB; fără activitate, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max. 56dB, min. 44dB; Peak max. 97dB, min. 84dB.

Surse fixe de zgomot cu emisie intermitentă

Prodcomplex S.A. La 3 m de incinta unității cu activitate, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max. 60,4dB, min. 56,2dB; Peak max. 103,3dB, min. 94dB; fără activitate, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max. 56,7dB, min. 53,5dB; Peak max. 103,1dB, min. 83,7dB. La 3 m de cea mai apropiată locuință cu activitate a unității, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max. 60,4dB, min. 57,1dB, Peak max. 102,2dB, min. 85,3dB; fără activitate, niveluri măsurate în timpul zilei: Leq max. 54,2dB, min. 49,9dB, Peak max. 95,6dB, min. 84,4 dB.

Prezența acestei poluări fonice extraprofesionale ce acționează în perioada de refacere și odihnă asupra populației active, potențiază acțiunea nocivă a zgomotului profesional prin prelungirea expunerii la această noxă, defavorizând posibilitățile normale de refacere a capacității de muncă în absența agresiunii sonore.

Poluarea sonoră în centrele populate se caracterizează prin prezența unor zgomote intermitente, fluctuante, de nivel diferit. Acțiunea acestor factori se apreciază a avea efecte de ordin psihologic și fiziologic neconvenabile care influențează puternic starea de sănătate a populației. Nivelul ambianței sonore din așezările umane deranjează somnul, activitatea de instruire, de distracție, relaxarea și chiar conversația.

Prin evaluarea deranjului (în procente) produs de zgomot în rândul populației municipiului Târgu-Mureș reiese că traficul rutier (transportul auto 96,59%, transport public 59,09%), parcare auto (53,40%) și aprovizionarea magazinelor (38,63%) ocupă primele locuri în producerea disconfortului. Un loc important în producerea disconfortului populației ocupă și zgomotul produs de vecini (39,77%), aceasta datorându-se în mare măsură locuințelor din blocuri unde nu există o izolare fonică. Din cele 150 de apartamente luate în studiu nici o locuință nu avea izolare fonică, în 39,77% din cazuri materialul de construcție a fost betonul, iar în proporție de 60,22%, cărămida.

Tulburările de somn datorate poluării sonore sunt produse de traficul rutier (transport auto 87,5%), transportul public (47,72%), parcarile auto (64,77%) și aprovizionarea magazinelor (20,45%). În tulburarea somnului mai intervine și zgomotul produs de vecini, activități comerciale, baruri, activități industriale, funcționarea lifturilor cât și instalațiile sanitare. Ambianța sonoră din apartamente este influențată de nivelul zgomotului din exterior (stradal, ferovial, industrial etc.), din interiorul blocului (casa scării, lift, unități comerciale de producție și desfacere etc.), de materialul din care este construit blocul, izolarea fonică a balcoanelor și ferestrelor, de prezența perdelelor verzi în jurul blocului.⁸

Studiul evaluării dinamicii disconfortului subiectiv influențat de zgomotul produs de traficul stradal și

factorii sociodemografici din Basel (Elveția) scoate în evidență că nivelul momentan de zgomot înregistrat este cel mai bun indicator pentru tulburarea disconfortului subiectiv.³ Prin studiul privind factorii de stres și bolile cronice folosind Scala Hassale (chestionar) se constată că prezența unei boli cronice crește sensibilitatea la stres pentru femei, tineri, muncitori. Factorii de stres au fost estimați ca fiind mai nocivi pentru cei cu boli cronice decât pentru ceilalți. Poluarea sonoră și cea ambiantă au fost cei mai frecvenți factori de stres raportați de toți subiecții investigați, indiferent dacă aveau sau nu și o boală cronică.¹

Scăderea percepției inteligibilității unui sunet datorită prezenței simultane a unui zgomot se datorează creșterii pragului de audibilitate a sunetului mascat. Pentru a se produce efectul de mascare, intensitatea zgomotului trebuie să fie de minim 30 dB, în cazul unor zgomote cu intensitate care depășește această valoare; efectul de mascare a sunetelor crește direct proporțional cu mărimea intensității zgomotului. Zgomotele cu frecvențe reduse și intensitate mare sunt periculoase, perturbând comunicările verbale.

La 73,86% din populația municipiului chestionată, zgomotul deranjează în timpul conversației, iar la 56% deranjul apare și în timpul vizionării Tv. Din totalul persoanelor chestionate 50,61% reprezintă sexul feminin. Analiza unor date naționale a arătat că femeile sunt mai îngrijorate și de riscurile locale tehnologice, și de comportament, dar nu și în cazul riscurilor stresante. Aceste rezultate sunt contrar rapoartelor anterioare care susțin că femeile sunt mai îngrijorate de riscul ambiant decât bărbații.⁶

Pentru declanșarea unor tulburări generale zgomotul nu trebuie să fie deosebit de intens, în funcție de sensibilitatea individuală față de zgomot orice persoană putând prezenta modificări funcționale sau chiar patologice. Studiind sensibilitatea individuală la zgomot a populației municipiului pe o scară de la 0 (deranjul este absent) la 10 (deranj maxim) se constată că procentajul persoanelor cu sensibilitatea minimă (de la 1 la 5) este de 43,81%, sensibilitatea medie (6-8) 43,75 % și sensibilitatea maximă (9-10) la 1,42%.

Propagarea sunetului în aer a fost comparată cu unde care se propagă la suprafața apei în momentul când se aruncă o piatră, unde se propagă în mod uniform în toate direcțiile, amplitudinea lor descrește pe măsură ce se îndepărtează de sursele de poluare. În cazul propagării sunetului prin aer, intensitatea acestora se reduce ori de câte ori se dublează distanța față de sursă punctiformă cu 6 dB, iar față de o sursă liniară (stradă cu trafic auto intens) cu 3 dB. În cazul când un obstacol se găsește în câmpul sonor, o parte a sunetului va fi reflectată, o parte absorbită, iar restul se va transmite prin obstacol. Cantitatea de sunet reflectat, absorbit și transmis este în funcție de caracteristicile obstacolului, de dimensiunea acestuia și de lungimea de undă a sunetului. Pentru a se produce o perturbare semnificativă, obstacolul trebuie să fie de dimensiune mai mare decât lungimea de undă a sunetului.

Din totalul locuințelor din municipiu luate în studiu, spațiului verde este prezent în proporție de 42,04%, distanța dintre locuință și bordura trotuarului este de 1-4 m în 53,40%, 5-7 m 32,95% și în proporție de 13,63% aceasta distanță este de peste 10 m. În marea majoritate a cazurilor locuințele sunt așezate pe marginea trotuarelor (blocuri cu 4, 10 etaje paralel cu strada), fără spații verzi între trotuar și locuințe.

Reducerea poluării sonore în zonele urbane poate fi eficientă în următoarele puncte operative: reducerea zgomotului produs de sursă, controlul traficului, planificarea dezvoltării urbane și regionale, adăposturi pentru clădiri (paravane, apărătoare) împotriva zgomotului, compensații pentru activități de protecție împotriva zgomotului, cercetări științifice, educația pentru sănătate.⁴ Expunerea necorespunzătoare la zgomot, chiar și pentru perioade scurte de timp, este responsabilă pentru apariția unor simptome legate de organele auditive, sistemul cardio-vascular, muscular sau digestiv. Pentru reducerea expunerii la zgomot în unitățile publice nivelul zgomotului se va limita prin lege.⁷

Plecând de la ipoteza că nivelul de zgomot de peste limitele admise dar sub pragul de suportabilitate, reprezintă un risc pentru sănătate, măsurile preventive ar trebui să vizeze în primul rând zgomotul persistent. Efectul zgomotului ca un factor de risc este o dereglare psiho-fiziologică ce poate fi datorată disconfortului creat sau stresul creat asupra SNC. Din acest motiv, sunt sugerate diferite valori maxime permise pentru disconfort, stresul SNC, fiind nevoie să se determine limitele permise pentru zgomotul nocturn.¹⁴

Nu este de ajuns să asigurăm condiții favorabile de confort sonor la locul de muncă, dacă după terminarea activității omul este supus unei adevărate agresiuni sonore.

Monitorizarea stării de sănătate a populației prin studiul impactului mediului asupra sănătății populației a fost obținut prin determinări de rutină și determinări țintite pe 6 subsisteme: factorii de risc ai poluării atmosferice și consecința asupra sănătății; calitatea apei potabile; zgomotul; comportamentul alimentar; expunerea populației la poluanții toxici din mediu, monitorizarea stării de sănătate și evaluarea indicatorilor statistici demografici și de sănătate.¹²

Măsuri pentru combaterea zgomotului în centrele populate

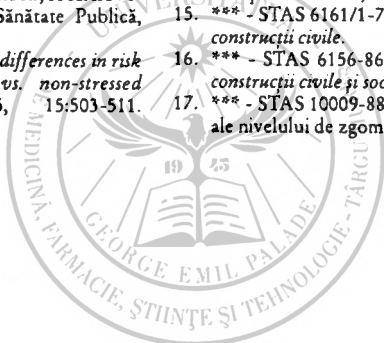
- Planificarea dezvoltării urbane și rurale;
- Zonarea funcțională a centrelor populate (zone industriale, zone de protecție, zone de reședințe);
- Interzicerea claxonării și utilizarea sirenelor în unele centre populate;
- Măsuri de remediere a întreținerii proaste a motoarelor, a tobelor de eșapament și a instalațiilor de frânare defecte;
- Întreținerea rețelei stradale pentru diminuarea zgomotului datorat șocurilor ce se produc în timpul rulării autovehiculelor;

- Stabilirea unor trasee diferențiate pe categorii de vehicule, care să evite zonele rezidențiale;
- Reglementarea zborurilor aeriene;
- Utilizarea unor materiale fono-absorbante de calitate superioară pentru izolarea fonică a clădirilor de locuit;
- Plantarea de perdele verzi între blocuri și arterele de circulație.

Măsurile pentru reducerea poluării sonore sunt reglementate de acte normative și legi care stabilesc limitele nivelurilor de zgomot în colectivitățile umane.

BIBLIOGRAFIE

1. BADOUX A - *Stress factors and chronic illness*, Sante, 2000, 10:345-351.
2. CANNELLA C, MECONI S, PERCOCO A et al - *Noise and communal dining facilities*, Ann Ig, 2000, 12:315-322.
3. CONZELMANN-AUER C, BRAUN-FAHRLANDER C, ACKERMANN-LIEBRICH U et al - *Perception of traffic noise emission in Basel City canton in comparison to actually measured noise levels*, Soz Praventivmed, 1993, 38:231-238.
4. COSA M, COSA G - *An intervention policy for reducing noise pollution in urban areas*, Ann Ig, 1989, 1:551-567.
5. DORIN P, PREJBEANU I, CIMPOIERU M et al - *Aspecte ale poluării sonore stradale în municipiul Craiova*, A XXXVI-a Conferință anuală a Institutului de Sănătate Publică, București, 7-8 iunie 2001, vol rez, 96.
6. GREENBERG MR, SCHNEIDER DF - *Gender differences in risk perception: effects differ in stressed vs. non-stressed environments*, Risk Anal, 1995, 15:503-511.
7. IORGA I, DUDA R, VARTOLOMEI CLEMENTA et al - *Investigarea poluării fonice și disconfortul provocat în populația municipiului Iași*, A XX-A sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice, Tg-Mureș, mai 1994, vol rez, 140.
8. IORGA I, D SAVA, DOINA DOBRESCU et al - *Cercetarea influenței ambianței sonore asupra activităților din apartamente și a morbidității locatarilor din zonele cu zgomot intens ale municipiului Iași*, A XXXIII sesiune științifică anuală, Iași, mai 1999, vol rez, 9.
9. IORGA I, R DUDA, D SAVA et al - *Cercetarea influenței ambianței sonore în relația cu habitatul asupra activităților din apartamente și morbidității locatarilor din zonele cu zgomot intens ale municipiului Iași*, Sesiunea științifică anuală cu participare internațională a Institutului de Sănătate Publică, Cluj-Napoca, 25-26 sept. 1997, vol rez, 8.
10. JAROSZ A, ZOLDAK M - *Exposure to noise, vibration and radiation in Cracow*, Roczn Panstw Zakl Hig, 1990, 41:44-49.
11. KIKUCHI K, SAKAI M - *Noise control standards in the city of Tokyo*, Auris Nasus Larynx, 1986, 13:S51-S54.
12. KLIMENT V, KUBINOVA R, KAZMAROVA H - *Five years of the system of monitoring the environmental impact on population health of the Czech Republic*, Cent Eur J Public Health, 2000, 8:198-205.
13. LINDEMANN J, BRUSIS T - *Is there a risk of noise-induced hearing loss in automobile drivers and in automobile sport racing?*, Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1985, 64:476-80.
14. MASCHKE C, HARDER J - *Environmental medical action required on exposure to noise*, Gesundheitswesen, 1998, 60: 661-668.
15. *** - STAS 6161/1-79 - *Măsurarea nivelului de zgomot în construcții civile*.
16. *** - STAS 6156-86 - *Protecția împotriva zgomotului în construcții civile și social culturale*.
17. *** - STAS 10009-88 - *Acustică urbană (Limite admisibile ale nivelului de zgomot)*.



Stabilitatea în soluție a metoclopramidei

Silvia Imre¹, Ioana Mîndruțu², Veronica Avrigan¹, Lorena Filip²,
Daniela Muntean¹, Eleonora Mircia¹

S-a urmărit labilizarea sterică și chimică a metoclopramidei în soluție apoasă sub acțiunea radiațiilor UV. Analiza s-a realizat prin spectrofotometrie în ultraviolet și cromatografie de lichide de înaltă performanță. Procesele degradative au fost importante, fiind observabile chiar și în spectrul electronic, confirmarea făcându-se prin cromatografie de lichide de înaltă performanță.

Cuvinte cheie: metoclopramidă, spectrofotometrie UV, cromatografie de lichide, stabilitate

In order to obtain a sterical and chemical weakening of metoclopramide, an UV irradiation stability study was performed. The analysis of irradiated solutions was made by ultraviolet spectrometry and high-performance liquid chromatography. The degradation processes were important with electronic spectral changes, and were confirmed by high-performance liquid chromatography.

Key words: metoclopramide, UV spectrometry, liquid chromatography, stability

Structura chimică reprezintă aspectul esențial al unui compus, determinând proprietățile fizice și chimice ale acestuia.

Importanța cunoașterii structurii chimice nu poate fi rezumată numai la necesitatea caracterizării univoce a compuşilor, elucidarea structurii îndeplinește și un rol aplicativ important. Fiind cunoscută o structură chimică și proprietățile fizico-chimice ale acesteia, se pot stabili relații între structură și diferite proprietăți: fizice, chimice, fiziologice, etc.

Conformația și proprietățile electronice sunt puncte cheie legate de activitatea farmacologică a substanțelor și, în consecință, studiarea acestor aspecte este necesară și obligatorie atunci când o substanță nou sintetizată, cu potențială acțiune biologică, se dorește a fi introdusă în studii pre-clinice și clinice în vederea descoperirii unui nou medicament.¹

Predicțiile teoretice rezultate prin modele structurale computerizate sunt demonstrate practic prin variate tehnici instrumentale. Nu întotdeauna există însă la dispoziție tehnica necesară acestor investigații.

Lucrarea de față își propune să prezinte aplicarea unei tehnici experimentale clasice, spectrofotometria în ultraviolet și vizibil, într-un studiu de stabilitate în soluție a metoclopramidei (Figura 1), 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(2-dietyl-amino-etil)-benzamidă, sub acțiunea luminii ultraviolete.

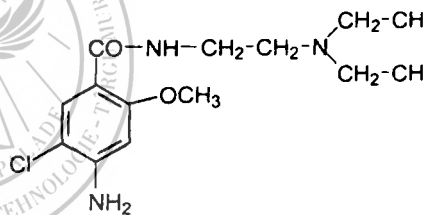


Figura 1. Structura chimică a metoclopramidei



Figura 2. Echilibru conformațional „trans-cis”

Datorită faptului că lumina în ultraviolet poate induce schimbări de configurație ale substanțelor aflate în soluție, surplusul de energie conferit fiind suficient uneori pentru depășirea barierelor energetice sterice^{2,3,4,5}, și pentru a induce trecerea grupei amidice din metoclopramidă de la structura „trans”, favorabilă prin estimări teoretice și demonstrată experimental^{1,7}, la cea „cis” (Figura 2), s-a urmărit inițial „labilizarea sterică” a substanței considerate în soluție, la diferite valori de pH, sub acțiunea radiațiilor în UV. Soluțiile proaspăt preparate au fost supuse acțiunii luminii UV timp de 2 ore, după care au fost analizate prin spectrofotometrie UV-VIS și cromatografie de lichide de înaltă performanță, pe de o parte pentru a pune în evidență eventualele modificări sterice în moleculă, pe

¹Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haieganu” Cluj-Napoca

Adresa de corespondență: Șef de lucrări Dr. Silvia Imre, Disciplina de Chimie Organică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, RO-540139 Târgu-Mureș. Telefon: 0265-215551/228; fax: 0265-210407; email: silviaimre@umftgm.ro

baza deplasărilor benzilor electronice de absorbție, iar pe de altă parte, pentru a verifica cromatografic dacă integritatea chimică a metoclopramidei se menține și după iradiere.

MATERIALE, APARATURĂ, MOD DE LUCRU

1. Materiale:

-metoclopramidă clorhidrat monohidrat, standard de lucru (SC TERAPIA SA, seria B00027, conținut 99,71%)

-fosfat diacid de potasiu, KH_2PO_4 (Merck); clorură de potasiu, KCl (Merck); hidroxid de sodiu, NaOH (Merck); acid clorhidric, HCl (Merck) 12,07 M; citrat disodic (Chimopar)

2. Aparatură:

-spectrofotometru UV Ultrospec III (Pharmacia LKB), rezoluție 1 nm; cuve de cuarț de 1 cm

-baie cu ultrasunete

-sistem HPLC format din

-pompa PU-980 (Jasco)

-injector 7725i (Rheodyne) cu buclă de 20 ml

-termostat pentru coloană Jones

Chromatography

-detector UV VWM 2141 (Pharmacia LKB)

-pH-metru digital – Chemcadet (Cole Parmer), model 5986-62

-sistem de purificare a apei MilliQ (Millipore)

-balanță digitală Scientech

-lampă UV fixată la 254 nm (VL-6.LC, Vilber Lourmet)

3. Condițiile cromatografice:

-coloană LiChrospher 100 RP18 Hibar (Merck), 250 x 4,6, 5 mm

-temperatura de separare 30°C

-amestec acetonitril: acetat de sodiu (5,4 g/l) : hidroxid de tetrametil amoniu (10%) = 500 : 500 : 8 adus la pH 6,5 cu acid acetic glacial

-debitul fazei mobile 1,5 ml/min

-volum injectat 20 ml

-dectecție la 215 nm

4. Facilități software:

-software spectrofotometru Pharmacia LKB - Biochrom Ltd (versiunea 1.01)

-foi de lucru Excel (Microsoft Office)

-Borwin software pentru achiziția și prelucrarea datelor cromatografice

S-au preparat soluții de metoclopramidă cu concentrațiile 17,1 $\mu\text{g/ml}$ bază în soluții tampon cu pH-ul cuprins între 1,00 și 11,00. pH-ul soluțiilor tampon a fost determinat instrumental. Spectrele soluțiilor înainte și după menținerea timp de 2 ore sub acțiunea radiațiilor UV, în cuve de cuarț închise, au fost obținute folosind ca martor soluția tampon corespunzătoare. Soluțiile au fost analizate și cromatografic în condițiile descrise mai sus.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datorită solubilității scăzute în solvenți nepolari a metoclopramidei clorhidrat, studiul a fost realizat în

condiții mai energice, folosind un mediu apos, iar la interpretarea rezultatelor s-a ținut cont de toți factorii care au intervenit, în cazul de față fiind vorba de acțiunea simultană a luminii și solventului polar. S-a lucrat în soluții apoase cu nivele de pH de stres, aflate în afara domeniului de stabilitate prevăzut pentru soluțiile injectabile de metoclopramidă.¹

Așa cum se observă și din analiza spectrelor electronice (Figura 3), metoclopramida suferă schimbări majore după iradiere. Schimbările spectrale sunt drastice la pH acid: dispariția benzii de la 270 nm ce reflectă asimetria sistemului aromatic, manifestarea individuală a benzii de la 240 nm (benzoil) și scăderea în intensitate a benzii de la 309 nm. Modificările sunt mai atenuate la pH alcalin, observându-se toate cele 3 benzi caracteristice metoclopramidei.

Modificările de la pH acid sub acțiunea radiațiilor UV par să indice absența influenței grupării amino aromatice, ceea ce s-ar explica prin „dispariția” perechii de electroni neparticipanți de la azot fie prin protonare, fie prin N-oxidare sau alte căi chimice. Dispare astfel posibilitatea conjugării cu sistemul aromatic, ceea ce are ca rezultat absența sau diminuarea în intensitate a benzilor spectrale (Tabelul I) pe care le influențează:

-nu se mai manifestă independent banda datorită intensității mici;

-se observă o deplasare hipsocromă și hipocromă a benzii de la 300 nm care pare să fie doar rezultatul unei tranziții $n \rightarrow \pi^*$ (banda K ce se manifesta la aceste lungimi de undă mari ca urmare a influenței grupării amino din para, se manifestă ca un cromofor independent la 242-245 nm după iradiere).

Tabelul I. Caracteristicile spectrale ale metoclopramidei în soluție, înainte și după iradiere 2 ore la 254 nm

pH	Conc. [M]	A, ϵ [$\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$]	
		Inițial	După iradiere
1,17	5,697 10^{-5} M	272, 10111	242, 9338
		309, 9584	306, 3089
2,11	5,697 10^{-5} M	273, 13288	245, 9724
		309, 11761	306, 2791
7,19	5,697 10^{-5} M	273, 13481	236 ^a , 7302
		309, 11796	270, 4757
10,87	5,697 10^{-5} M	273, 13446	318, 2914
		309, 11813	236 ^a , 8144
			273, 6495
			317, 5266

La pH alcalin aceste modificări par diminuate dar analizând alura spectrelor putem afirma o tendință în timp către același rezultat ca și în celelalte cazuri. În plus la pH 10,87 ($\text{pK}_a=9,71$) este posibil ca metoclopramida să precipite în timpul celor două ore de iradiere.

Datorită complexității modificărilor, nu se pot face interpretări viabile legate de influența radiațiilor UV

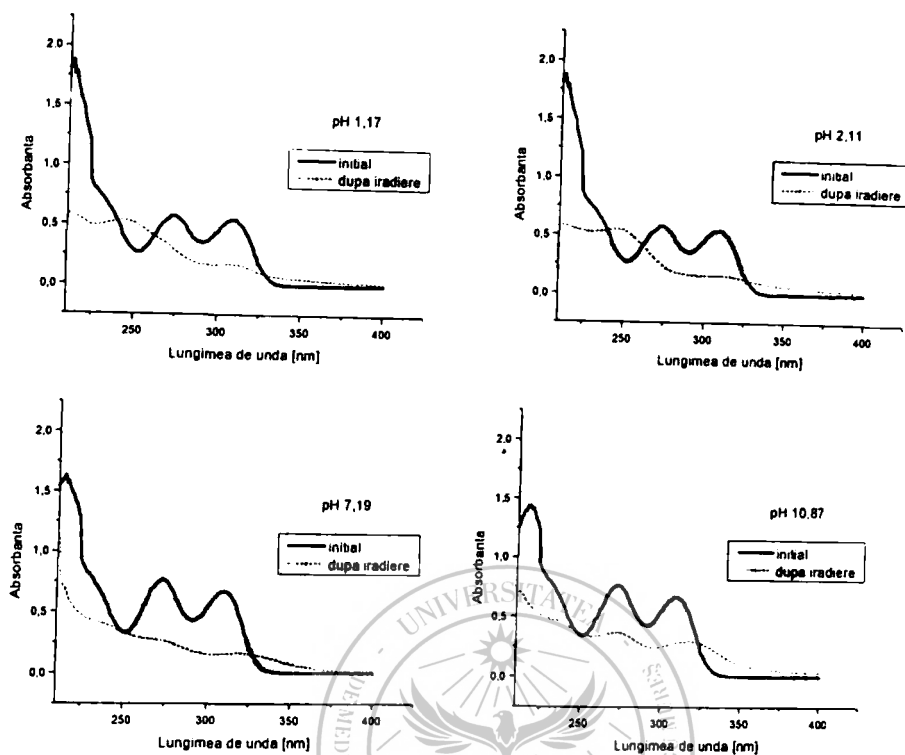


Figura 3. Spectrele metoclopramidei în soluție înainte și după iradiere

asupra echilibrului „conformațional” de la care s-a pornit în realizarea acestui experiment. Condițiile de dublu stres aplicate, pH și radiații UV, au produs modificări spectrale mari care permit doar presupunerea, cu rezerve, că o astfel de izomerizare are loc. Există câteva argumente în acest sens. Conformerul „cis” este o structură cu energie de conjugare mare care este în acord cu observația experimentală că, după iradiere, banda de la lungime de undă mare scade în intensitate, în timp ce banda de la lungime de undă mică devine mai intensă.

După analiza cromatografică a soluțiilor iradiate⁶, detecția metoclopramidei a fost posibilă doar pentru soluția cu pH 10,87 ceea ce ar sugera că în toate celelalte cazuri se formează prin iradiere cel puțin un produs secundar de reacție majoritar, cu polaritate mai mare, care în condițiile cromatografice utilizate eluează cu faza mobilă (Figura 4). Concentrația foarte mică regăsită la pH 10,87 combinată cu analiza spectrală anterioară, argumentează ideea că la acest pH în timpul iradierii o parte din metoclopramidă precipită dar au loc și procese degradative.

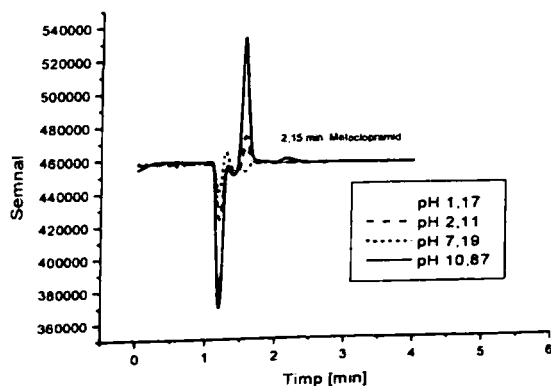


Figura 4. Cromatogramele soluțiilor de metoclopramidă după iradiere

CONCLUZII

În încercarea de a determina o izomerizare „trans-cis” la nivelul grupei amidice, soluții de metoclopramidă de diferite pH-uri au fost iradiate în UV dar destabilizarea chimică a fost importantă așa încât nu s-au putut obține informații concludente în acest sens. Experimentul trebuie repetat într-un solvent inert, hexan, heptan etc., folosind metoclopramidă bază solubilă în acest tip de solvenți, așa încât să se poată urmări doar influența radiațiilor asupra schimbărilor moleculare.

În urma acestui studiu de stabilitate în soluție sub acțiunea radiațiilor UV și a pH-ului, s-a demonstrat stabilitatea chimică slabă a metoclopramidei pe domeniul de pH 1-7. La pH 11,00 procesele degradative au loc mai lent.

În concluzie, datorită reacțiilor de degradare, nu s-au putut desprinde informații legate de schimbarea aranjamentului steric al moleculei sub acțiunea radiațiilor UV. Lipsa etaloanelor specifice sau a unor condiții tehnice adecvate (HPLC cuplat cu spectrometru de masă) nu a permis completarea datelor de stabilitate cu identificarea produșilor de degradare.

BIBLIOGRAFIE

1. *** - United States Pharmacopoeia 24, 2000.
2. ALBINI A, FASANI E - *Drugs. Photochemistry and photostability*, The Royal Society of Chemistry UK, 1998, 1-74, 227-246.
3. ATTA A, MICHAEL M - *Azachalcones*, Pharmazie, 1982, 37:551-553.
4. BLANEY FE, EDGE C, PHIPPEN RW - *Molecular surface comparisons. 2. Similarity of electrostatic vector fields in drug design*, J Mol Graphics, 1995, 13:165-174.
5. IMRE S - *Studiu fizico-chimic în clasa antiemeticelelor*, Teză de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2002.
6. IMRE S, BOJIȚA M, FĂGĂRAȘAN E et al - *Testarea accelerată a stabilității unor antiemetice*, Clujul Medical, 2003, 1:176-184.
7. IMRE S, MINDRUȚĂU I, FĂGĂRAȘAN E et al - *Corelații structură - date spectrale în cazul metoclopramidei și ondansetronului*, Farmacia, 2002, 6:37-49.
8. SIMON D, LAFONT O, COMBET FARNoux C et al - *Phenoxy et phenylthioalcocones. Influence de la substitution sur l'activité antifongique et antiprotozoire*, Ann Pharm Fr, 1984, 42:271-282.
9. ZAHARIA V, IMRE S, MATINCA D et al - *Heterocycles XVII. Synthesis and characterisation of some α,β -unsaturated carbonyls with thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole structure*, Clujul Medical, 2002, 1:99-104.



Polichimioterapia VAD ca tratament de primă intenție în mielomul multiplu

G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie, Marcela Căndea

La 22 bolnavi cu MM s-a aplicat regimul VAD (vincristin, antraciclină, dexametazonă) ca tratament de primă intenție (6 cure lunare). Faza "în platou" a fost obținută la 12 bolnavi (54,54%) și ea s-a menținut după 24 de luni la 8 dintre aceștia (66,66%). Recăderea de boală s-a înregistrat la 4 bolnavi (33,33%); Înaintea tratamentului aceștia aveau un component M peste valoarea medie de 65 g/L. 7 bolnavi (31,81%) au fost rezistenți la tratamentul cu regimul VAD. În cazurile rezistente, componentul M înainte de tratament era de 80-105 g/L. Bolnavii responsivi la regimul VAD aveau o vârstă medie mai crescută decât cei rezistenți la acest tratament (63 vs 48 ani; $p < 0.05$). Toxicitatea hematologică a fost redusă și s-a manifestat ca neutropenie (8 cazuri; 36,36%) și trombocitopenie (3 cazuri; 13,63%). Infecțiile (pneumonii) au fost constatate în 2 cazuri (9,09%). Cardiotoxicitatea a fost absentă. În timpul tratamentului au decedat 3 bolnavi (13,63%), prin suferințe cronice bronhopulmonare sau renale. Se apreciază că eficiența regimului VAD este mai bună la bolnavii în vârstă și la cei cu valori mai scăzute ale gradientului M în momentul începerii tratamentului. Polichimioterapia VAD permite obținerea unui răspuns terapeutic rapid și cu efecte secundare reduse.

Cuvinte cheie: mielom multiplu, regim VAD, rezultat terapeutic, supraviețuire

The advantages of VAD (vincristine, anthracycline, dexamethasone) regimen in the treatment of MM are the rapidity of response, the lack of myelotoxicity and the fact that the dosage adjustment is not required in patients with renal dysfunction. Twenty-two patients received VAD protocol as a first-line therapy for 6 monthly cycles. A plateau phase was achieved in 12 patients (54.54%). Eight (66.66%) patients remained in plateau phase during a follow-up of 24 months. Relapse was present in 4 cases (33.33%) of which M compound before therapy was higher than the median amount of 65 g/L. Seven patients (31.81%) resistant to VAD therapy had M compound > 80-105 g/L. Patients sensitive to VAD were older than those resistant to VAD protocol (63 vs 48 years; $p < 0.05$). Hematological toxicity was low: 8 cases (36.36%) with neutropenia, and 3 cases (13.63%) with thrombocytopenia. Infections (pulmonary) were present in 2 cases (9.09%). No cardiotoxicity was present. Three patients (13.63%) died during treatment because of chronic pulmonary or renal diseases. The efficacy of VAD in the treatment of MM is better in older patients and in those with lower values of M protein. This regimen allows achieving a more rapid therapeutic response with minimal side-effects.

Keys words: multiple myeloma, VAD regimen, therapeutic response, survival

Mielomul multiplu (MM) este o afecțiune produsă prin proliferarea necontrolată, clonală, a plasmocitelor mielomatoase de la nivelul măduvei osoase hematogene. El reprezintă 1% din totalul neoplaziilor și aproximativ 10% din hemopatiile maligne. Cu toate progresele făcute în ultimele decenii, MM rămâne în continuare o afecțiune incurabilă.^{11,18} Modalitățile terapeutice utilizate diferă în funcție de stadiul bolii, de reactivitatea la tratament a organismului și de vârsta la care este diagnosticată boala. Principalele mijloace de tratament sunt prezentate în tabelul I.

Pentru bolnavii mai în vârstă (peste 65 de ani), recurgerea la tratamentul cu melphalan și prednison se

dovedește adesea a fi modalitatea cea mai eficientă de tratament.^{4,10} La bolnavii mai tineri se recurge, de regulă, la tratamentul citostatic sub formă de polichimioterapie utilizându-se una din combinațiile prezentate în tabel.⁵

În cazurile refractare la tratament sau în recăderile de boală, precum și la cele cu coafectare renală, regimul VAD și-a dovedit eficiența prin obținerea de răspunsuri terapeutice superioare altor combinații. În literatura de specialitate există numeroase studii referitoare la utilizarea combinației VAD nu numai în formele rezistente sau în recăderile de boală, ci și ca tratament de primă intenție al MM.^{2,3,6}

Scopul prezentei lucrări este acela de a studia eficiența regimului VAD, ca tratament de primă intenție, la bolnavii cu MM tratați de noi.

Tabelul I. Mielomul multiplu - opțiuni terapeutice

VMCP = vincristin, melphalan, ciclofosamidă, prednison; VBAP = vincristin, BCNU, adriamicină, prednison; VBMCP = vincristin, BCNU, melphalan, ciclofosamidă, prednison; ABCM = adriamicină, BCNU, ciclofosamidă, melphalan; VAD = vincristin, adriamicină, dexametazone; EDAP = etoposide, dexametazone, aracetin, platinol.

1. *Terapia standard*
 - melphalan + prednison
 - polichimioterapia (VMCP, VBAP, VBMCP, ABCM, VAD, EDAP)
2. *Chimioterapia în doze mari (melphalan, 140 mg/m²) + factori de creștere celulară și corticoterapia intensificată*
3. *VAD sau VAD + Ciclosporină (în recăderi și forme refractare)*
4. *Transplant alogen sau autolog (măduvă osoasă sau celule stem periferice)*
5. *Interferon, ca tratament de susținere a remisiunii*
6. *Terapie suplimentară*
 - radioterapia
 - plasmafereza
 - bifosfonații
 - eritropoietina

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu un număr de 79 de bolnavi cu MM diagnosticați și tratați în Compartimentul de hematologie al Clinicii Medicale 1 din Tg.-Mureș în perioada 1990-2002. La un număr de 22 dintre aceștia s-a recurs la tratamentul cu regimul VAD. Lotul de bolnavi era format din 13 bărbați și 9 femei, cu o vârstă medie de 54 de ani (limite între 41 – 72 de ani). În 15 cazuri MM era de tip IgG, iar în 7 cazuri de tip IgA. Bolnavii au fost diagnosticați în stadiul II (6 cazuri) sau în stadiul III (16 cazuri) de boală.

Regimul VAD, ca tratament de primă intenție, a constat în administrarea de:

- vincristin 0,4 mg/m²/zi, i.v. continuu, zilele 1 – 4
- adriamicină (farmorubicin) 10 mg /m² /zi, i.v. continuu, zilele 1 – 4
- dexamethasone 40 mg /zi p.o., zilele 1-4, 9-12, 17-20.

Au fost administrate 6 cure lunare (la intervale de 28 de zile).

Parametri urmăriți în cursul studiului au fost:

- răspunsul terapeutic și durata acestuia
- recăderile de boală
- toxicitatea tratamentului.

REZULTATE

Răspunsul terapeutic obținut după utilizarea la bolnavii studiați a regimului VAD este prezentat în figura 1.

După cum se observă, 54,54% dintre bolnavi ajung într-o remisiune a boli (fază de platou), iar după o supraveghere de 24 de luni, 66,66% dintre aceștia se mențin în această fază, în timp ce 33,33% dintre bolnavi au recăzut. Un număr de 3 bolnavi au decedat în timpul aplicării protocolului ca urmare a unor suferințe bronho-pulmonare sau renale, nefiind constatate decese legate de tratament. 31,81% dintre bolnavii tratați cu protocolul VAD au fost rezistenți de la început la tratamentul aplicat.

În tabelul II este prezentat răspunsul terapeutic în funcție de mărimea gradientului monoclonal (M). Valoarea medie a acestui component a fost de 65 g/L. Bolnavii care au răspuns favorabil la tratament erau cei la care valoarea componentului M era mai scăzută (sub valoarea medie), în timp ce bolnavii care au recăzut sau au fost rezistenți la tratament aveau valori superioare ale componentului monoclonal.

Studiind răspunsul terapeutic în funcție de vârstă bolnavilor, se constată că bolnavii mai în vârstă sunt

Tabelul II. Componentul M și răspunsul terapeutic

Caracteristica răspunsului	Valoarea componentului M
Responsivi, menținuți în "faza de platou"	< 65 g/l(valoarea medie)
Recădere după faza în platou	> 65 g/l(valoarea medie)
Rezistenți la tratament	80-105 g/l

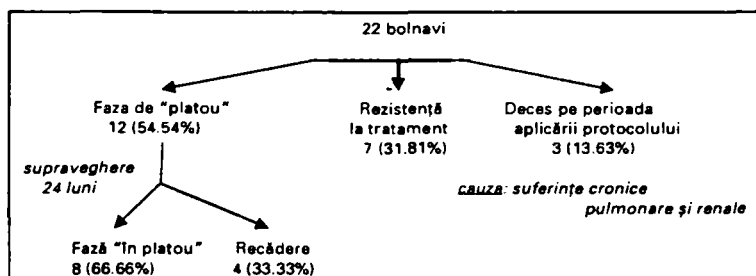


Figura1. Răspunsul terapeutic obținut prin utilizarea regimului VAD

mai responsivi la tratamentul cu polichimioterapia VAD decât bolnavii mai tineri (Tabelul III). Această diferență este semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0.05$).

Tabelul III. Vârsta și răspunsul terapeutic

Grupul de bolnavi	Vârsta medie	
Responsivi	63 ani	$p < 0.05$
Rezistenți la tratament	48 ani	

În tabelul IV este prezentată toxicitatea regimului VAD în urma tratamentului aplicat la lotul de bolnavi studiați. Toxicitatea hematologică este scăzută, ea manifestându-se prin neutropenie și trombocitopenie. Au fost înregistrate infecții pulmonare într-un număr redus de cazuri. Nu am constatat cardiotoxicitate semnificativă nici la bolnavii vârstnici.

Tabelul IV. Toxicitatea regimului VAD

Manifestare	Nr. cazuri	%
Neutropenie	8	36.36
Trombocitopenie	3	13.63
Infecții (pneumonii)	2	9.09
Cardiotoxicitate	-	-

DISCUȚII

Modalitățile de tratament al MM variază în funcție mai mult de factori dintre care cei mai importanți sunt reprezentați de stadiul bolii și masa tumorală la diagnostic, de vârstă și statusul de performanță al bolnavilor, precum și de caracteristicile farmacodinamice ale drogurilor utilizate.^{14,16} Dacă la bolnavii în vârstă se pot obține rezultate terapeutice bune prin recurgerea la tratamentul cu alkeran (melphalan) asociat sau nu cu prednison, la bolnavii tineri se utilizează, de regulă, polichimioterapia citostatică. În cazurile rezistente la tratament^{7,9} se poate recurge la combinația VAD care este de utilă și la bolnavii cu afectare renală.¹⁷ Literatura de specialitate relatează despre rezultate terapeutice superioare altor combinații frecvent utilizate, prin utilizarea regimului VAD ca tratament de primă intenție în MM.

Așa după cum reiese din datele prezentate mai sus, 54,54% dintre bolnavii tratați de noi obțin o remisiune dorită (faza în platou), remisiune care este de lungă durată (după o supraveghere de 2 ani, 66,66% dintre aceste cazuri se mențin în remisiune).

Masa tumorală, evidențiată și prin nivelul gradientului monoclonal în momentul diagnosticului, reprezintă un important factor prognostic influențând răspunsul terapeutic și supraviețuirea bolnavilor.^{12,15} În lotul de bolnavi din studiul nostru, răspunsul terapeutic favorabil a fost constatat la cazurile cu o valoare mai mică decât cea medie a componentului M, pe când recăderile de boală și mai ales cazurile rezistente la tratament au fost înregistrate în situația bolnavilor la care componentul M se prezenta cu valori mult crescute.

Bolnavii de vârstă mai înaintată prezintă o rezervă funcțională medulară mai scăzută, ceea ce face ca polichimioterapia să fie răspunzătoare, adesea, de toxicitate medulară (hematologică) severă, cu complicații infecțioase și hemoragice.^{13,14} Recurgerea la combinația VAD se dovedește și în studiul nostru ca o modalitate cu afectare medulară redusă și cu puține complicații. Din acest punct de vedere se constată un răspuns terapeutic (bolnavi responsivi) semnificativ mai bun la bolnavii în vârstă comparativ cu bolnavii mai tineri. De asemenea, dozele relativ reduse de antraciclina utilizată în cadrul combinației VAD ca terapie de primă intenție explică lipsa cardiotoxicității la bolnavii tratați.

CONCLUZII

1. Eficiența regimului VAD este mai bună la bolnavii în vârstă
2. Valorile mai scăzute ale gradientului M în momentul începerii tratamentului influențează în mod favorabil răspunsul terapeutic
3. Polichimioterapia VAD permite obținerea unui răspuns terapeutic mai rapid și cu efecte secundare reduse

BIBLIOGRAFIE

1. ABONOUR R, SCOTT KM, KUNKEL LA et al - Autologous transplantation of mobilized peripheral blood CD34+ cells selected by immunomagnetic procedures in patients with multiple myeloma, Bone Marrow Transplantation, 1998, 22:957-963.
2. ALEXANDRIAN R, BARLOGIE B, TUCKER S - VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma, Am J Hematol, 1990, 33:86-89.
3. ANDERSON H, SCARFF JH, RANSON M et al - VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma, Br J Cancer, 1995, 71:326-330.
4. BERENSON JR, CROWLEY JJ, GROGAN TM et al - Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients, Blood, 2002, 99:3163-3168.
5. BOCCADORO M, PILERI A - Diagnosis, prognosis, and standard treatment of multiple myeloma, Hematol Oncol Clin N, 1997, 11: 111-131.
6. BOSKOVIC D, TOMIN D, BILA J et al - VAD regimen as a first-line therapy for multiple myeloma, The Haematology Journal, 2001, 1:31.
7. CUNNINGHAM D, PAZ-ARES L, GORE ME et al - High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data, J Clin Oncol, 1994, 12:764-768.
8. DIMOPOULOS MA, MOULOPOULOS LA, MANIATIS A et al - Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma, Blood, 2000, 96:2037-2044.
9. GERTZ MA, GARTON JP, GREIFF PR et al - A phase II study of high-dose methylprednisolone in refractory or relapsed multiple myeloma, Leukemia, 1999, 9: 2115-2118.
10. KYLE RA - Diagnosis and treatment of multiple myeloma in the elderly, Clinical Geriatrics, 2002, 10:47-56.
11. KYLE RA - Update on the treatment of multiple myeloma, The Oncologist, 2001, 6:119-124.
12. LENHARD RE, DANIELS MJ, OKEN MM et al - An aggressive high dose cyclophosphamide and prednisone regimen for advanced multiple myeloma, Leuk Lymphoma, 1994, 53:1456-1460.
13. OGAWA M - The role of granulocyte colony-stimulating factor with dose-intensive chemotherapy, Semin Oncol, 1994, 21:7-9.

14. PALLUMBO A, TRIOLO S, BALDINI L et al – *Dose-intensive melphalan with stem cell support (CM regimen) is effective and well tolerated in elderly myeloma patients*, Haematologica, 2000, 85:508-513.
15. PALMER M, BELCH A, HANSON J et al – *Reassessment of the relationship between M-protein decrement and survival in multiple myeloma*, Br J Cancer, 1989, 59:110-114.
16. PULSONI A, AVVIASATI G, PETRUCCI MT et al – *The Italian experience on interferon as maintenance treatment in multiple myeloma: ten years after*, Blood 1998, 92:2184-2186.
17. TOMIN SD, BILA SJ, GOTIC M et al – *VAD regimen as a second-line chemotherapy in the treatment of multiple myeloma*, The Haematology Journal, 2001, 1:31.
18. ZAIDI AA, VESOLE DH – *Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future*, CA Cancer J Clin, 2001, 51:273-285.



Criterii clinice și citologice de malignitate în leziunile foliculare

Ionela Pașcanu¹, Claudia Mureșan¹, Annamaria Laszlo², Anisie Năsălean³,
Imola Budan³, Angela Borda⁴

Puncția biopsie cu ac fin reprezintă metoda cu cea mai mare acuratețe utilizată în diagnosticul malignității nodulilor tiroidieni. În articol ne propunem să prezentăm experiența noastră legată de "leziunile foliculare" care au fost examinate histologic. Prin compararea criteriilor clinice și citologice ale acestor leziuni citologice urmărim identificarea criteriilor predictive pentru malignitate. Din cele 1457 de puncții efectuate între 1997 și 2003 am selectat cele încadrate citologic în categoria leziunilor suspecte, foliculare. Din totalul de 143 de cazuri cu acest diagnostic, 48 au fost operate. Incidența malignității în leziunile foliculare a fost de 12,5%. Mărirea nodulilor dovedește a fi un factor predictiv de malignitate independent. Nu s-au evidențiat corelații între vârsta pacienților, sexul lor și tendința la malignizare. Criteriile citologice specifice de malignitate identificate în studiul nostru sunt reprezentate de absența coloidului și prezența unei arhitecturi caracteristice. Intervenția chirurgicală rămâne deocamdată obțiunea terapeutică indicată în cazul "leziunilor foliculare".

Cuvinte cheie: leziune microfoliculară, puncție tiroidiană

Fine needle aspiration (FNA) cytology is the best test for malignancy in thyroid nodules. The aim of this study was to identify clinical features and preoperative FNA cytologic patterns that may help in predicting malignancy in patients with an FNA diagnosis of follicular neoplasm. We reviewed the results of 1457 cases of FNA cytology performed from 1997 to 2003. Among 143 cases who were diagnosed as "follicular neoplasm" only 48 underwent surgery. The incidence of malignancy in follicular lesions of the thyroid is about 12,5%. Nodular size was predictive of malignancy. No correlation was found between patient age or gender and tendency toward malignancy. There was a significant correlation between a histological diagnosis of carcinoma and the following cytological findings: presence of small amount of colloid and a specific architecture with crowding and overlapping nuclei. We believe that every follicular lesion should be excised in order to obtain a definitive histological diagnosis.

Key words: follicular lesion, FNA

Nodulii tiroidieni, unici sau multipli au o prevalență crescută în populație (între 4-7%), dar un procentaj scăzut dintre aceștia sunt maligni. Pentru identificarea lor se descriu caracteristici clinice, ecografice și scintigrafice dar care sunt doar orientative. Dintre toate metodele diagnostice utilizate până în prezent cea mai mare acuratețe se consideră a avea puncția cu ac fin și examenul citologic consecutiv. În pofida unei bune specificități și sensibilități care o recomandă, rezultatele „fals negative” pot atinge 5-10%, iar cele „fals pozitive” pot depăși 50%.²

Ameliorarea acestor parametri este dependentă de experiența echipei de lucru, de dificultăți propriu-zise

de diagnostic cât și de ordin tehnic.^{6,15} Folosită cu succes în diagnosticul carcinoamelor papilare și anaplastice, puncția tiroidiană cu ac fin furnizează informații greu de cuantificat în așa numitele „leziuni foliculare”.⁴

Termenul citologic de „leziune foliculară” tiroidiană, a fost introdus de către Deshpande și colaboratorii și include nodulii hiperplazici prezenți într-o gușă multinodulară, adenomele foliculare cu toate variantele lor și carcinomul folicular tiroidian.⁷

La momentul actual nu există nici un criteriu pentru leziunile citologice microfoliculare care să diferențieze preoperator nodulii maligni de cei benigni. Deși mulți autori sunt de acord că leziunile citologice microfoliculare sunt de preferat a fi orientate spre departamentele de chirurgie, numărul relativ mic de cancere papilare, varianta foliculară și a carcinoamelor foliculare identificate după un examen citologic suspect face necesară selectarea, pe baza unor criterii citologice și clinice, a pacienților cu risc scăzut de malignitate și care pot fi urmărit clinic.²

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

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

³ Clinica de Endocrinologie Târgu-Mureș

⁴ Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Pașcanu Ionela, Disciplina de Genetică, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr 38, 540139 Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Grupul de studiu a fost selectat din cele 1457 de punctii efectuate în perioada ianuarie 1997-iunie 2003. Toți pacienții au fost investigați clinic, având diagnosticul de gușă nodulară unică sau polinodulară, menționându-se vârsta, sexul, prezența fenomenelor compresive, adenopatiile latero-cervicale.

Puncția tiroidiană s-a efectuat cu bolnavul în clinostatism, având gâtul în hiperextensie. După identificarea nodulului, acesta se puncționează cu un ac de 27G. La ac se atașează o port seringă care asigură o aspirație uniformă și puternică. Fiecare nodul a fost puncționat de 2-9 ori, materialul obținut fiind expulzat din ac cu ajutorul seringii și etalat pe lamă. Lamele au fost fixate în alcool 96% și colorate cu hematoxilina-eozină. Eșantionul a fost considerat adecvat interpretării dacă conținea cel puțin 5-6 insule formate din aproximativ 10-15 celule foliculare.

Am încadrat rezultatele obținute la examenul citologic în mai multe categorii:

- benigne: gușile nodulare, simple sau hiperfuncționale, tiroiditele cronice, Boala Basedow, tiroiditele subacute, chisturile

- maligne: carcinoamele papilare, metastazele la nivel tiroidian

- suspecte, leziunile micro-foliculare

- inadecvate interpretării citologice datorită numărului necorespunzător de celule.

Grupul de studiu s-a constituit din totalul cazurilor puncționate, având diagnosticul citologic de leziune microfoliculară, care au fost operate și la care a fost disponibil examenul anatomo-patologic. Numărul cazurilor a fost de 48.

Fiecare caz de leziune citologică microfoliculară, la care am avut disponibil examenul anatomo-patologic, a fost reevaluat. La reexaminarea frotiurilor citologice s-au luat în considerare și s-au cuantificat următorii parametri:

- 1.coloidul: absența lui s-a notat cu 0, prezența lui în cantitate redusă sau coloid abundent 1;

- 2.limfocitele și populația de celule plasmatiche: 0 absența lor, 1 prezența în cantitate redusă sau limfocite abundente;

- 3.macrofage cu sau fără hemosiderină: prezența lor 1, lipsa lor în aspirat 0;

- 4.celularitate: redusă, dar totuși adecvat interpretării (minim 50 de celule foliculare pe lamă) 0, abundentă 1;

- 5.arhitectură: s-a notat cu 0 arhitectura normală, foliculi regulați, nuclee de aspect normal, celule dispuse în fagure de miere, monolaminare; cu 1 s-a apreciat prezența unor foliculi de dimensiuni neregulate, placarde celulare cu nuclee încălecați, suprapuși;

- 6.dimensiunile nucleare și aspectul lor: cu 0 s-a notat aspectul și dimensiunea lor normală, cu 1 dimensiuni nucleare crescute și având pleomorfism marcat;

- 7.prezența celulelor oxifile s-a notat cu 1 iar cu 0 absența lor.

REZULTATE

Din totalul de 1457 de punctii efectuate la 1403 pacienți, 1338 au fost efectuate la femei și restul de 119 la bărbați. Diagnosticul de leziune foliculară suspectă a fost pus la 143 de cazuri (9,83%).

Din cele 143 de cazuri, 48 au fost operate și reprezintă grupul inclus în studiu. Din totalul de 48 de cazuri, 41 au fost femei (85,42%) și 7 bărbați (14,58%). Pacienții au fost divizați în două grupuri pe baza diagnosticului final histopatologic de malignitate: 42 de pacienți au avut un diagnostic benign (87,5%) și 6 malign (12,5%). Examenul histo-patologic a evidențiat următoarele tipuri de diagnostic (Tabelul I):

- adenoame foliculare: 22 de cazuri (45,83%); în această categorie sunt incluse: 2 cazuri de adenoame foliculare atipice, 2 cazuri de adenoame cu celule oxifile, 1 caz în care adenomul folicular s-a suprapus unei patologii tiroidiene autoimune (tiroidita cronică) precum și un caz de adenom folicular cu celule în inel cu pecete

- 16 cazuri (33,33%) au fost încadrate la diagnosticul de gușă nodulară, un caz prezentând o asociere cu tiroidita cronică

- carcinom papilar, varianta foliculară a fost regăsit la 4 cazuri (8,33%)

- carcinom folicular 2 cazuri (4,16%) unul fiind microinvasiv iar celălalt varianta cu cel oxifile

- restul cazurilor au fost: tiroidita cronică 1 caz (2,08%), tiroidita subacută 1 caz (2,08%), boală Basedow 2 cazuri (4,16%).

Din punct de vedere clinic 28 (56,25%) dintre noduli au fost unici atât palpatoric cât și ecografic, 16 (33,33%) au fost guși polinodulare, la 4 cazuri (8,33%) s-a puncționat nodulul dominant din cadrul unei guși polinodulare. 6 cazuri (12,5%) au prezentat fenomene compresive. În tabelul II se prezintă distribuția pe grupe de vârstă, sex, criterii clinice a principalelor categorii histopatologice de diagnostic găsite.

Analiza statistică a criteriilor clinice a pus în evidență următoarele: toate cele 6 cazuri maligne la examenul histopatologic au fost femei. Un singur caz de carcinom folicular cu celule oxifile a prezentat fenomene compresive. Adenopatia latero-cervicală s-a evidențiat în 6 cazuri, dintre care numai unul a avut diagnosticul morfo-patologic malign (carcinom papilar varianta foliculară). Am încercat să identificăm criteriile clinice predictive pentru malignitate: existența unui nodul unic și mărirea nodulilor.

Analizând statistic cu testul Fisher prezența nodulilor unici ca fiind un criteriu clinic de malignitate nu s-a evidențiat nici o corelație statistic semnificativă ($p=0,63$).

Luând în calcul dimensiunile nodulilor unici sau a celor dominanți, am obținut un diametru mediu de 1,7 cm, în timp ce nodulii maligni au avut un diametru mediu de 2,3 cm, la cei benigni acesta a fost de 1,4 cm. Astfel, corelația între mărirea nodulilor și diagnosticul histologic de malignitate a fost statistic semnificativă ($p<0,0001$).

Prezentăm sub formă de tabel principalele trăsături citologice analizate în funcție de diagnosticul histopatologic (Tabelul III).

Tabelul I. Distribuția procentuală a principalelor tipuri de diagnostic histopatologic

Diagnostic histopatologic	Număr pacienți	Procente (% pacienți)
Adenoame	22	45,84
Carcinoame papilare	4	8,33
Carcinoame foliculare	2	4,16
Guși nodulare și tiroidite	20	41,67
Total	48	100

Tabelul II. Distribuția pe grupe de vârstă, sex și criterii clinice a principalelor categorii antomo-patologice

Vîrstă	fem.	masc.	Noduli unici	Noduli multipli	Fenomene compresive	Adenom folicular	Malign	Benign (GN,TSA,TC)
<20	2		2			2		
21-30	10		10			5	2	3
31-40	3		2	1		2		1
41-50	8	1	4	5		3	2	4
51-60	8	4	7	5	1	4		8
61-70	9	2	2	9	5	6	2	3
71-85	1		1					1
TOTAL	41	7	28	20	6	22	6	20

Tabelul III. Caracteristici citologice raportate la examenul histopatologic

citologie	Examen histopatologic			
	scor	Adenom folicular	Gușă nodulară și tiroidite	Carcinoame
Coloid	0 1	9 13	3 17	5 1
Total		22	20	6
Limfocite	0 1	7 15	3 17	4 2
Total		22	20	6
Macrofage	0 1	17 5	13 7	4 2
Total		22	20	6
Celularitate	0 1	2 20	3 17	1 5
Total		22	20	6
Arhitectură	0 1	14 8	18 2	1 5
Total		22	20	6
Nucleu	0 1	12 10	8 12	3 3
Total		22	20	6
Celule oxifile	0 1	8 14	6 14	4 2
Total		22	20	6

Nu a fost identificată nici o corelație statistic semnificativă între malignitate și următoarele trăsături citologice: existența infiltratului limfo-plasmocitar, a macrofagelor sau celulelor oxifile. De asemenea, nu s-a găsit nici o corelație între abundența celularității, pleomorfismul nuclear și diagnosticul anatomo-patologic de carcinom.

În schimb absența coloidului s-a corelat pozitiv cu diagnosticul de malignitate ($p=0,0166$), la fel și prezența unor placarde de celule cu dimensiuni variate, cu nucleii încălecați, suprapuși ($p=0,0085$).

DISCUȚII

Frecvența diagnosticului de leziune foliculară la examenul citologic a fost de 9,86%, similară cu cea găsită în literatură: valori între 10 și 16%.^{3,10} Studiul nostru a evidențiat 6 cazuri (12,5%) de leziuni citologice microfoliculare la care diagnosticul histopatologic a fost malign - fie carcinom papilar varianta foliculară, fie carcinom folicular. În literatură am găsit atât valori mai crescute, de 26%¹² și chiar 30%³, dar și valori cum sunt cele raportate de Schlinkert¹³ pe 219 cazuri de leziuni microfoliculare

suspecte la care diagnosticul anatomo-patologic malign a fost de prezent la 16% din cazuri. Gharib⁶ a ajuns la concluzia că 10-15% din cazurile de leziuni microfoliculare la examenul citologic se dovedesc a fi maligne.

Incidența leziunilor maligne este relativ mică la grupul nostru de studiu ca și în datele de literatură sus menționate: 87,5% din cazurile etichetate citologic ca fiind suspecte, microfoliculare au un diagnostic anatomo-patologic benign. Trebuie totuși menționate și cazurile de adenom folicular, forma atipică (2 cazuri), adenom folicular cu celule oxifile (2 cazuri) și mai ales un caz de adenom folicular cu celule în inel cu pecete a căror evoluție nu este întotdeauna asemănătoare celorlalte adenoame foliculare benigne.

Criteriile clinice analizate ca factori predictivi de malignitate au fost vârsta, sexul, prezența fenomenelor compresive, a adenopatiei satelite și dimensiunea nodulilor. Baloch³ găsește un risc de malignitate mai crescut la bărbați decât la femei. Numărul relativ mic de bărbați intrați în studiul nostru nu ne permite să tragem o concluzie. În studiul nostru, la fel ca la Bahar¹, vârsta pacientului nu s-a asociat cu un risc mai crescut de apariție a cancerului. Schlinkert¹³ arată în studiul său că pacienții tineri cu diagnosticul citologic de leziune foliculară au un risc mult mai crescut de malignitate, risc ce scade de 0,7 ori la fiecare 10 ani. Pe de altă parte un studiu a lui Tayler¹⁴ pe specimene citologice microfoliculare și cu celule Hurthle elaborează un algoritm bazat pe evidențierea unui risc crescut de malignitate la pacienții aflați în decada a cincea de viață sau mai în vârstă.

Una dintre concluziile studiului nostru se referă la mărirea nodulului ca factor predictiv de malignitate independent. Diametru mediu al nodulilor unici sau dominanți a fost de 1,7 cm. În timp ce nodulii maligni au avut un diametru mediu de 2,3 cm, la cei benigni acesta a fost de 1,4 cm. Astfel, corelația între mărirea nodulilor și diagnosticul histologic de malignitate a fost statistic semnificativă ($p < 0,0001$). Cu toate că nodulii mai mici de 1,4 cm au o probabilitate redusă de a fi maligni, nu există încă un consens în ceea ce privește atitudinea terapeutică¹⁵, astfel îndepărtarea lor prin intervenție chirurgicală rămâne principala opțiune.

Există câteva trăsături citologice care sunt asociate cu o incidență crescută a carcinoamelor. Aspirele care prezintă arhitectură microfoliculară hipercelulară, cu un nivel scăzut de coloid, au un risc crescut de malignitate. Gardner⁴ identifică următoarele trei trăsături citologice: prezența foliculilor de dimensiuni mari, a unui coloid abundent și arhitectura regulată ca fiind singurii trei parametri cu semnificație statistică care diferențiază leziunile mixte și macrofoliculare de cele microfoliculare, cu potențial malign. Studiul lui Greaves⁹ pe 63 de cazuri și cel al lui Barbaro⁵ pe 79 de cazuri de leziuni foliculare confirmă prezența unor trăsături citologice deosebit de suspecte pentru malignitate. În studiul lui Bahar¹ pe 58 de cazuri, următoarele trăsături citologice sunt asociate cu prezența diagnosticului malign la examenul

histopatologic: incizurile nucleare, hipercelularitatea, cuiburile solide, și raportul dintre hipercelularitate și nivelul coloidului. În studiul nostru absența coloidului s-a corelat pozitiv cu diagnosticul de malignitate ($p=0,0166$), la fel și prezența unor placarde de celule cu dimensiuni variate, cu nucleii încălecați, suprapuși ($p=0,0085$). Nu a fost identificată nici o corelație statistic semnificativă între malignitate și următoarele trăsături citologice: existența infiltratului limfoplasmocitar, a macrofagelor; abundența celularității și pleomorfismul nuclear.

Cu toate eforturile de perfecționare a unor tehnici care să aducă date suplimentare examenului citologic simplu (determinarea conținutului ADN-ului nuclear, imunohistochimie pentru peroxidaza tiroidiană, galectina 3 sau determinarea activității telomerazei)¹¹, rezultatele obținute prin puncție tiroidiană nu s-au îmbunătățit considerabil. Cele mai recente și promițătoare achiziții în acest domeniu se referă la tehnicile de determinare a expresiei genice.

Studiul nostru are câteva limite: nu toți pacienții încadrați la diagnosticul citologic de „leziune foliculară” au fost operați sau intervenția chirurgicală s-a efectuat în alte centre medicale, neavând disponibile datele lor medicale. Aceasta a dus la scăderea numărului de cazuri luate în studiu și a influențat analiza statistică.

CONCLUZII

1. Leziunile foliculare reprezintă aproximativ 10% din totalul leziunilor citologice, reprezentând leziuni suspecte de malignitate;

2. În studiul nostru un număr relativ redus de leziuni foliculare s-au dovedit a fi maligne (12,5%);

4. Mărirea nodulilor unici sau a celor dominanți din cadrul unor guși polinodulare se dovedește a fi un factor predictiv de malignitate independent;

5. Nu s-au evidențiat corelații între vârsta pacienților, sexul lor și tendința la malignizare;

6. Există criterii citologice specifice care aparent pot avea un rol important în efectuarea distincției dintre leziunile maligne și benigne. În studiul nostru sunt reprezentate de absența coloidului și prezența unei arhitecturi caracteristice;

7. Aspectul citologic microfolicular, hipercelular nu delimitează granița dintre malign și benign același aspect fiind prezent și în adenoamele foliculare – tumori benigne cât și în cele maligne.

8. Intervenția chirurgicală rămâne deocamdată opțiunea terapeutică indicată în cazul „leziunilor micro-foliculare”

BIBLIOGRAFIE

1. BAHAR G, BRASLAVSKY D, SHPITZER et al - *The cytological and clinical value of the thyroid "follicular lesion"*, Am J Otolaryngol, 2003, 24:217-220.
1. BAKSHI NA, MANSOOR I, JONES BA - *Analysis of inconclusive fine-needle aspiration of thyroid follicular lesions*, Endocr Pathol, 2003, 14:167-175.
2. BALOCH ZW, FLEISHER S, LİVOLSİ VA et al - *Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology*, Diagn Cytopathol, 2002, 26:41-44.

3. BALOCH ZW - *Diagnostic Cytopathology*, Hum Pathol, 2002, 34:1357-1358.
4. BARBARO D, SIMI U, LOPANE P et al - *Thyroid nodules with microfollicular findings reported on fine-needle aspiration: invariably surgical treatment?* Endocr Pract, 2001, 7:352-357.
5. CASTRO MR, GHARIB H - *Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls*. Endocr Pract. 2003 9:128-136.
6. DELIA CIOBANU - *Diagnosticul diferențial prin PAC în leziunile foliculare tiroidiene*, Revista română de endocrinologie și metabolism, 2003, 2:42-48.
7. GARDNER HA, DUCATMAN BS, WANG HH - *Predictive value of fine-needle aspiration of the thyroid in the classification of follicular lesions*, Cancer, 1993, 71:2598-2603.
8. GREAVES TS, OLIVERA M, FLORENTINE BD et al - *Follicular lesions of thyroid. A five-year fine-needle aspiration experience*, Cancer, 2000, 90:335-341.
9. HUANG Y, PRASAD M, LEMON WJ et al - *Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles*, Proc Natl Acad Sci USA, 98, 2001, 6:15044-15049.
10. MARQUES AR, ESPADINHA C, CATARINO AL et al - *Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas*, J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:3947-3952.
11. NASUTI JF, GUPTA PK, BALOCH ZW - *Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration. specimens: review of 5,688 cases*, Diagn Cytopathol, 2002, 27:1-4.
12. RABER W, KASERER K, NIEDERLE B et al - *Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of a prospective study of one hundred twenty patients*, Thyroid, 2000, 10:709-12.
13. SCHLINKERT RT, VAN HEERDEN JA, GOELLNER JR et al - *Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm"*, Mayo Clin Proc, 1997, 72:913-916.
14. TYLER DS, WINCHESTER DJ, CARAWAY NP et al - *Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma*, Surgery, 1994, 116:1054-1060.



Chronic Hepatitis C with normal aminotransferase levels, detectable HCV - RNA and mild histologic hepatitis - What to do ?

Case report and literature review

Daniela Dobru

Terapia sau doar dispensarizarea pacienților cu Hepatită cronică cu virus C, transaminaze normale și histologic aspect de hepatită cronică moderată reprezintă o problemă încă neclarificată. Articolul de față prezintă două cazuri clinice diagnosticate cu Hepatită cronică cu virus C cu transaminaze normale, viremie cantitativă (ARN-VHC) detectabilă și aspect histologic de hepatită moderată dar cu evoluție clinică ulterioară diferită. La ambele cazuri s-a hotărât, în conformitate cu recomandările Consensului European, dispensarizarea clinică și paraclinică, fără terapie antivirală specifică. Statusul clinic a fost excelent, ambele pacienți fiind asimptomatici, fără alți factori de risc sau afecțiuni comorbide. Conform recomandărilor Consensului European privind Hepatită cronică cu virus C, puncția biopsie hepatică a fost refăcută după trei ani. Statusul clinic, biochimic, virologic și histologic la trei ani a fost diferit la cele două pacienți. Pornind de la cele două cazuri, articolul face o trecere în revistă a literaturii de specialitate în acest domeniu.

Cuvinte cheie: hepatită cronică cu virus C

Whether to treat or follow expectantly patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels and mild histologic liver disease is unclear.

The article present two clinical cases with chronic Hepatitis C with normal aminotransferase levels, detectable HCV-RNA and mild histologic hepatitis but with different clinical evolution. Both were in our medical surveillance and conservative management without antiviral therapy was recommended. No other risk factors and no comorbid medical conditions were identified. The clinical status of both patients was excellent with lack of symptoms and good quality of life. They were given the option of a follow-up liver biopsy in 3 years, based and according to the actual European Consensus Conference on Hepatitis C.

The clinical, biological, virological and histological status after the period of 3 years follow-up was different. In light of these two cases we present a literature review on this issue.

Key words: chronic hepatitis C

Case report

M.A. 37 years old and J.A. 45 years old, both females and blood donors were diagnosed with chronic Hepatitis C in 2000. The clinical status of both patients was very good with lack of symptoms.

The biological status, HCV-RNA levels and histological status at admission in our hospital in 2000, of both patients are listed in Table 1.

A review of medical records revealed that one of the patient (J.A.) reported a history of jaundice at the age of 18, after a i.v. treatment with antibiotics, when she most likely acquired HCV infection. In the other patient we couldn't find the probable infective moment.

On referral evaluation the patients had no symptoms or signs of chronic liver disease.

At both patients, no other risk factors were identified. They drank alcohol only rarely on special

social occasions and they had no comorbid medical conditions. Both worked full-time and had good quality of life.

Because of normal ALT levels and mild histologic hepatitis with minimal fibrosis (score Knodel 4 respectively 5, fibrosis absent), in accordance with European Consensus Conference on Hepatitis C, we decided for periodic monitoring and no specific antiviral therapy.

Annual hepatic function evaluation showed different evolution in these two patients. In patient J.A., 45 years old, the ALT level was persistently normal with no symptoms or signs of chronic liver disease and the liver biopsy performed after 3 years was unmodified so we decided to continue the periodic medical monitoring.

On the other hand, patient M.A. 37 years old, one year after the first medical evaluation, had different medical status. ALT levels increased to 3 and 4 times normal level (the last ALT level performed on January 2003 was 178 u/l). The patient had fatigability, maternal nausea and occasional vomiting.

Liver biopsy repeated in 2003 showed moderate to advanced liver disease (Scor Knodel 10 and severe fibrosis - score 3) so specific antiviral therapy with Peginterferon and Ribavirin was recommended.

¹Departamentul de Gastroenterologie, Laboratorul de Endoscopie Digestivă, Spital Clinic Județean de Urgență Mureș
Adresa de corespondență: Daniela Dobru, Departamentul de Gastroenterologie, Laboratorul de Endoscopie Digestivă, Spital Clinic Județean de Urgență Mureș, str. Gh. Marinescu 50, Tâg-Mureș

Table I. Biochemistry , virusological and histological status of studied patients in 2001

	Patient M.A.	Patient J.A.
ALT	32 U/l	41 U/l
HCV-RNA	560,000 IU/ml	670,000 IU/ml
Atg.HBs	NEGATIV	NEGATIV
Histological Status	Scor Knodel	Scor Knodel
	Necoinflammatory activity = 5 ;	Necoinflammatory activity = 5 ;
	Fibrosis= 0	Fibrosis= 0

Unfortunately the patient was unsure whether to proceed with antiviral therapy to eradicate HCV infection and up to this moment has refused treatment.

The different medical evolution in these two cases of chronic hepatitis C in which the start medical, biochemical and histological status were very similar, makes us wonder if it is prudent to recommend management without the use of current antiviral therapy to patients with normal ALT levels and mild liver disease, in accordance with European Consensus Conference on Hepatitis C .

BACKGROUND

Chronic hepatitis C is estimated to affect 170 million individuals worldwide, and at least 2.7 million persons in the United States are viremic with detectable HCV-RNA.⁷ Most patients with chronic hepatitis C remain asymptomatic and without significant liver disease for 2 or more decades following infection.¹¹

Natural history studies suggest that approximately 20% of patients with chronic hepatitis C progress to cirrhosis in the first 20 years of infection.^{7,11} The risk of cirrhosis in patients with persistently normal alanine aminotransferase levels in the setting of chronic hepatitis C is even lower.^{2,5,9} Currently, liver biopsy is

the most reliable method of staging the severity of hepatic fibrosis. Although the new interferons plus ribavirin combination therapy has resulted in significant improvement in the sustained virological response rate to approximately 50 % overall, therapeutic efficacy remains less optimal.^{3,8}

Definition of Normal ALT

The criteria for a persistently normal ALT level in patients with chronic hepatitis C varies from one study to the other, with no universally accepted definition. The absolute ALT level, number of tests performed, time interval between testing, total duration of observation, and coexisting other liver chemistry abnormalities may be crucial.^{2,9}

In most clinical trials, patients with persistently normal ALT levels are defined on the basis of 2 or 3 normal ALT levels obtained at intervals of at least 1 month during a 6-month period of time preceding antiviral therapy.^{2,9}

Epidemiology of HCV infection with normal ALT Blood Donor Population

In blood donor population screening is performed with anti-HCV testing , and patients with a detectable anti - HCV undergo confirmatory testing for the presence of HCV RNA by polymerase chain reaction . Blood donors who test positive for anti-HCV are informed personnel of their serologic status and advised to consult their personal physicians for evaluation.

Table II. Normal ALT : Pros and Cons of Peginterferon Plus Ribavirin Therapy

Pros

Interruption or delay in the progression of liver disease

Prevention of risk of HCV-related future complications

Higher sustained virological response based on larger proportion of patients with mild fibrosis

No evidence of posttreatment ALT flares

Favorable cost-effectiveness analyses

Cons

Favorable natural history without treatment

Lack of large prospective treatment trials

Majority of experience retrospective with limited number of patients

Definition of normal ALT uncertain and variable from study to study

Adverse effects of antiviral therapy

Table III. Normal ALT : Factors to Consider in Individualized Management of Chronic Hepatitis C

HCV genotype (better response with genotypes 2 or 3 vs. Genotype 1)

Serum HCV RNA level (better response with less than vs. Greater than 1×10^6 IU/ mL)

Histologic stage of disease (better response with stage 0-1 vs. stage 3-4)

Patient motivation and preference

Complication and symptoms of HCV infection

Quality of life

Presence of comorbid illnesses

Age

Disease duration

Routine screening of blood donors has facilitated the identification of many individuals with detectable anti-HCV who are asymptomatic and have no history of liver disease. American studies demonstrated that in blood donor population, 25 % of patients with chronic hepatitis C have persistently normal ALT levels.^{10,14}

General Population

In published studies, the proportion of patients with chronic hepatitis C who have persistently normal ALT levels has varied from 8% to 33%.^{1,6,7,11,13,14} Although the presence of persistently normal ALT levels does not exclude the presence of advanced liver disease or even cirrhosis, the great majority of patients have histologically mild liver disease (stage 0 to 1 fibrosis).¹¹

The prevalence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C in the setting of normal ALT levels varies from 0.5 % to 6%.^{6,14}

Natural History of HCV Infection with normal ALT

To identify infected patients when they are asymptomatic and have normal ALT levels is one of the major problems encountered by most investigators in studying the natural history of chronic hepatitis C. These patients are difficult to diagnose, and a small proportion come to medical attention with an incidental diagnosis or, more rarely, late after the development of cirrhosis with end-stage liver disease.

It has been shown that patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels have significantly lower hepatocyte proliferation rates and milder histologic damage as compared with patients with elevated ALT levels.¹¹ In patients with normal ALT levels, the rate of fibrosis progression is much slower than those with elevated ALT levels.^{11,16}

In a recent European retrospective collaborative trial, 864 patients with chronic hepatitis C were studied to determine the correlation between ALT levels and histological findings on biopsy.¹⁷ Only 8% of patients had persistently normal ALT levels, a lower proportion compared to prior studies (13-16). Histological scores were determined using the METAVIR system. In the subset of patients with persistently normal levels, 85 % had mild liver disease (stage 0-1 fibrosis). Only a small proportion of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels had moderate or advanced fibrosis.

In contrast, among patients with elevated ALT levels, only 25 % had mild liver disease, approximately 50 % of patients with elevated ALT levels had stage 2 fibrosis, and about 25 % had stage 3 or 4 fibrosis.

The progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C can be variable and nonlinear. There may be rapid progression of fibrosis associated with flares of hepatitis C, and the factors associated with this rapid progression have varied with study designs.

Potential Management Strategies

Whether to treat or follow expectantly patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels and mild histologic liver disease is unclear.

The utility of liver biopsy in this patient population has not been studied in a large number of patients. The observation that patients with persistently normal ALT levels and mild necroinflammation have a slower rate of fibrosis progression has reinforced the recommendation that patients with mild disease activity and scant hepatic fibrosis can delay antiviral therapy until newer treatments with greater efficacy and fewer side effects become available.^{13,14}

The results of peginterferon plus ribavirin registration trials have supported this approach by demonstrating a significantly higher sustained virological response among patients with minimal or no fibrosis (57%) compared with those with bridging fibrosis or cirrhosis (44%). Therefore, preemptive treatment of mild disease may be more efficacious than delaying treatment until progression to more advanced liver disease. On the other hand, the majority of patients with persistently normal ALT levels will not progress to advanced liver disease over the next 1-2 decades, based on available natural history studies, and can safely await newer therapy (Table II).

In 2002, the second National Institute of Health Consensus Development Conference on Hepatitis C and EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, recommended that patients with persistently normal ALT level and minimal or no fibrosis on liver biopsy should be reassured of a favorable prognosis, undergo periodic monitoring, and may not need antiviral therapy in light of the adverse effects of treatment.

According to NIH and EASL Consensus statement, the decision to treat patients with persistently normal ALT levels should take into account several predictive factors that may influence the outcome of therapy, such as genotype, viral load, and presence of hepatic fibrosis, as well as general considerations, such as patient preferences and motivation for therapy, symptoms, quality of life, severity of comorbid illnesses, patient age, and disease duration (Table III).

Liver Biopsy in Patients With Normal ALT

It is difficult to recommend a liver biopsy on a routine basis to patients with persistently normal ALT levels since the progression rate of fibrosis, although somewhat variable, is generally slow.²⁷ On the other hand, information obtained from a liver biopsy may provide useful data to help decide between monitoring and antiviral therapy.

The option of performing a liver biopsy should be discussed with all patients who have persistently normal ALT levels in the setting of chronic hepatitis C. A liver biopsy may be useful in these kind of patients who are interested in conservative management and express the desire to defer antiviral therapy.

Patients with histologically mild liver disease can be reassured, while the small proportion of patients with more significant histological findings who may benefit from antiviral therapy can be identified.

Patients who opt against liver biopsy must understand that there is a small risk, approximately 15% based on the data of Pradat et al¹⁷, that they may have moderate to advanced liver disease despite persistently normal ALT levels.

Thus, liver biopsy should be used selectively rather than routinely in patients with chronic hepatitis C, especially those with normal ALT levels. The indication for liver biopsy, as well as the potential benefits of antiviral therapy, needs further study in this subset of patients.

Recommended Management Strategy

It may be prudent to recommend expectant management without the use of current antiviral therapy to patients with persistently normal ALT levels and mild liver disease confirmed by liver biopsy.^{23,45}

However, patients with biopsy-proven moderate or advanced liver disease should be encouraged to undergo treatment.⁴⁵

On the other hand, patients with mild liver disease have a significantly better sustained virological response with antiviral therapy compared with those with more advanced liver disease.^{45,6}

Furthermore, the use of antiviral therapy in patients with mild liver disease may be cost-effective, improve quality of life, and prolong life. Thus, it remains controversial whether a patient with chronic HCV infection with persistently normal ALT levels should undergo liver biopsy, or whether a patient with mild histological disease by liver biopsy should be treated.

In summary, the decision regarding whether to treat or follow conservatively these patients should be individualised based on the presence or absence of factors predicting a successful outcome, as well patient preference and general medical condition and should follow standard treatment guidelines.

CONCLUSION

Persistently normal ALT levels are found in approximately 20% of patients with chronic hepatitis C.

In this subset of patients, the disease is generally but not always mild, and the natural history is likely to be benign over the next 1-2 decades.

The role of liver biopsy and long-term benefits of peginterferon plus ribavirin combination therapy needs to be further evaluated in these patients, but preliminary data suggests that the response to antiviral therapy is similar to the response in patients with elevated ALT levels. In addition, the definition of normal ALT levels in chronic hepatitis C needs re-evaluation.

REFERENCES

- ALTER HJ, CONRY-CANTILENA C, MELPOLDER J, ET AL. *Hepatitis C in asymptomatic blood donors*. Hepatology 1997; 26 (suppl): 29S-33S.
- BACON BR - *Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels*. Hepatology 2002; 36 (suppl): S179-S184
- DAVIS GL, WONG JB, MCHUTCHISON JG, ET AL - *Early virologic response to treatment with peg interferon alfa 2b with ribavirin in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2003; 38 :645-652.
- FRIED MV, SHIFFMAN ML, REDDY KR, ET AL - *Peginterferon alfa 2-a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med 2002; 347: 975-982.
- HOOFNAGLE JH - *National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: management of hepatitis C*. 2002. Hepatology 2002; 36 (suppl): S3-S20
- HABER MM, WEST AB, HABER AD, REUBEN A - *Relationship of aminotransferase to liver histological status in chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol 1995; 90:1250-1257.
- INGLESBY TV, RAI R, ASTEMBORSKI J, GRUSKIN L, ET AL - *A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis c after drug use*. Hepatology 1999; 29: 590-596
- LIANG TJ, REHERMANN B, SEEFF LB, HOOFNAGLE JH - *Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C*. Ann Intern Med 2000; 132:296-305
- MANNS MP, MCHUTCHISON JG, GORDEN SC, ET AL. *Peginterferon alfa - 2b plus ribavirin compared with interferon alfa - 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. Lancet 2001; 358:958-965.
- PITON A, POYNARD T, IMBERT-BISMUT F, ET AL - *Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C*. Multivirc Group. Hepatology 1998; 27:1213-1219
- PRADAT P, ALBERTI A, POYNARD T, ET AL - *Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study*. Hepatology 2002; 36: 973-977.
- PRATI D, TAIOLI T, ZANELLA A, ET AL - *Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels*. Ann Intern Med 2002; 137: 1-10
- SHAKIL AO, CONRY-CANTILENA C, ALTER HJ, ET AL - *Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features*. The Hepatitis C Group. Ann Intern Med 1995; 123:330-337
- SHIFFMAN ML, STEWART CA, HOFMANN CM, ET AL. - *Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy*. J Infect Dis 2000; 182 : 1595 - 1601
- YEN T, KEEFFE EB, AHMED A - *Epidemiology of hepatitis C virus infection*. J Clin Gastroenterol 2003; 36 : 47-53
- WONG JB, DAVIS GL, MCHUTCHISON JG, MANNS MP, ALBRECHT JK - *International Hepatitis Interventional Group. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa 2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2354-2362.
- ZAMAN A, FENNERTY MB, KEEFFE EB - *Systematic review: peginterferon vs standard interferon in the treatment of chronic hepatitis C*. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 : 661-670.

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszerészeti 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 informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinii, 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 Universității 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 figură), 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 1), 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 tabelor 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.

MULTUMIRI. 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.

Ediția bibliografiei se va face respectând întotdeauna (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

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggrefe 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). Fotografiiile 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

Nu mai 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 pot primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

