

P 7696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 50
2004

Supl.

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



0129232537

Revista de Medicină și Farmacie



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

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

ISSN 1221-2229

Adresa
Gheorghe Marinescu nr. 38, 540139 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551, Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Constantin Copotoiu
Rector

Prof. dr. Örs Nagy
Conf. dr. Klara Brânzaniuc
Prorectori

Conf. dr. Virgil Gliga
Prof. dr. Sorin Popsor
Prof. dr. Maria Dogaru
Decani

Prof. dr. Gyöngyi Dudutz
Prof. dr. Galafton Oltean
Prof. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Prof. dr. Francisc Schneider - Timișoara
Prof. dr. Toru Schimizu - Sendai
Prof. dr. Nicole Berger - Lyon
Prof. dr. Benedek György - Szeged

Angela Borda
Radu Deac
Dan Doboreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Stefan Hobai
Silvia Imre
Monica Monea Pop
Ioan Muntean
Bela Szabo
Tibor Szilágyi
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare: Deak Vasile

Compoza: MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Influența unor autacoizi
asupra funcției contractile a miocardului
M. Sabău 83

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Importanța endoscopiei bronșice în diagnosticul și tratamentul
afecțiunilor aparatului respirator
Gabriela Jimborean, Edith Simona Ianoși, Ioana Fontu,
L. Belean 87

Rolul otoemisiunilor acustice în practica ORL
Anemone Sorana Luca 91

Metapneumovirusul uman în pediatrie
I. Muntean, Oana Mărginean 94

Neuroborrelioza - patogenie, aspecte clinice
Brîndușa Tilea, I. Pascu 96

Suplimentele alimentare, produse nou introduse în
alimentația omului
Ramona Ureche, Monica Dănilă 99

ARTICOLE ORIGINALE

Influența unor antihistaminice H1 blocante asupra efectului
antinociceptiv al tramadolului
Sorina Cucuiet, Gh. Feszt 102

Húgyúti fertőzések kórokozóinak antibiotikumokkal szembeni
rezisztencia változásai az utolsó évtizedben
Éva Kiss, Zsuzsa Moréh, Carmen Duicu, Enikő Farkas 108

Morphometry of the lung and using the data in the
stochastic lung model. Application of lung morphometry
in the stochastic lung model
I. Balásházy, Z. Sárkány, K. Brânzaniuc 112

IN MEMORIAM

Influența unor autacoizi asupra funcției contractile a miocardului

M. Sabău

În diferite condiții patologice (ischemie-reperfuzie, bypass coronarian, insuficiența cardiacă, infecții microbiene sau virale, rejecția grefelor) miocardul eliberează o serie de substanțe care pe cale auto sau paracrină influențează în sens negativ funcția sa contractilă.

Printre substanțele cu acest rol trebuie menționate în primul rând citokinele (factorul de necroză al tumorilor α , interleukinele 1,2,6 și 8), factorul activator al plachetelor, acidul arahidonic și metabolii săi, adenoza și alte substanțe cu acțiune inotrop negativă a căror natură a rămas încă neidentificată.

Scăderea contractilității miocardice sub influența acestor substanțe, menționată în numeroase studii experimentale, ar putea interpreta ca un mecanism ce are rolul de a reduce consumul de oxigen al miocardului, de a ajusta necesitățile acestuia în funcție de aport și de a împiedica supraîncărcarea cu calciu și apariția leziunilor celulare.

Cunoașterea mecanismelor prin care acționează aceste substanțe, mai ales în condiții clinice, și posibilitatea influențării lor pe cale farmacologică ar putea oferi perspective terapeutice încurajatoare.

Cuvinte cheie: contractilitate miocardică, citokine, factorul activator al plachetelor, acidul arahidonic, adenoza

In different pathological conditions (ischemia-reperfusion, coronary bypass, cardiac failure, systemic sepsis, viral myocarditis, allograft rejection) the myocardium releases negative inotropic substances that modulate its contractile function via autocrine and paracrine coupling.

Among these an important role play cytokines (tumor necrosis factor α , interleukins 1,2,6 and 8), platelet activating factor, arachidonic acid and metabolites, adenosine and other substances of yet unknown chemical structure.

The negative inotropic effects of such substances is mentioned by numerous experimental studies and could be interpreted as a compensatory mechanism that reduces the myocardial oxygen consumption, maintains the oxygen supply-demand balance and prevents the calcium overload and cellular injury.

The elucidation of the action mechanisms and the relationship between the various cardiodepressant mediators is important for the novel therapeutic strategies.

Key words: myocardial contractility, cytokines, platelet activating factor, arachidonic acid, adenosine

Este cunoscut faptul că există numeroase substanțe care pe cale auto sau paracrină pot influența contractilitatea miocardică, mai ales în condiții patologice cum ar fi ischemia-reperfuzia sau insuficiența cardiacă cronică, contribuind la înrăutățirea acesteia.

Autacoizii sunt definiți ca agenți biologici activi de natură peptidică sau nonpeptidică care acționează local fiind distincți de neurotransmițători sau hormoni. Ei sunt eliberați de celulele miocardice, endoteliale ca și de macrofagele aflate în miocard.¹⁴

Dintre aceștia voi face referiri la citokine (factorul de necroză al tumorilor α , interleukinele 1,2,6,8),

factorul activator al plachetelor, acidul arahidonic și metabolii săi, adenoza, rolul radicalilor liberi ai oxigenului și NO în modularea contractilității fiind prezentat anterior.²⁷

Factorul de necroză al tumorilor α apare în condiții de ischemie-reperfuzie, septicemii, insuficiența cardiacă severă sau în cazurile de rejecție a grefelor.^{12,31}

Acest factor de natură polipeptidică este produs în miocard ca urmare a hipoxiei, a creșterii cGMP sau acidului lactic sub acțiunea factorului activator al plachetelor sau a stimulării α -adrenergice.^{13,18}

Acțiunea sa inotrop negativă se desfășoară în 2 faze-imediată și tardivă.²²

Faza imediată are loc în câteva minute, este independentă de NO fiind mediată parțial de sfingozină care reduce eliberarea de Ca^{2+} mediată de Ca^{2+} .⁹ În plus această acțiune este legată și de citotoxicitatea proprie, perturbarea cuplului electro-mecanic, desensibilizarea β -receptorilor și interacțiunea cu alte substanțe cum ar fi IL 1 β .

Faza tardivă care necesită ore este mediată de NO generat sub acțiunea iNOS și inhibă influxul de Ca^{2+} prin influențarea prin intermediul cGMP a canalelor de Ca și desensibilizează miofilamentele pentru Ca^{2+} .

Nu este exclusă nici participarea peroxinitritului produs ca urmare a interacțiunii superoxidului și a NO.⁹

În insuficiența cardiacă severă inducerea de iNOS de către factorul de necroză al tumorilor este intensificată și susținută de creșterea cAMP și activarea proteinkinazei C reglată de DAG sub influența catecolaminelor, angiotensinei II și arginin-vasopresinei substanțe cu rol important în procesele neuromorale implicate în insuficiența cardiacă.⁴ Exprimarea iNOS este crescută la acești pacienți indiferent de cauza care o produce-afecțiunii coronare, cardiomiopatii sau afecțiuni valvulare.¹⁴

Factorul de necroză al tumorilor mai intervine și prin inițierea cascadei responsabilă de eliberarea altor citokine (IL6, molecule de adeziune) sau inducerea apoptozei prin intermediul receptorilor TNF de tip 1 și 2.³⁴

Interleukinele 1 α și β constituie principalii mediatori ai reacției inflamatorii.

IL 1 β este prima interleukină ce apare în plasmă în infarctul miocardic, înaintea IL6 și acționează atât prin inițierea producției de NO cât și printr-un mecanism mai lent independent de acesta ce afectează genele care reglează Ca^{2+} . Prin aceste acțiuni ca și printr-o acțiune directă IL 1 β contribuie la scăderea contractilității miocardice.¹²

Interleukina 6 prezintă nivele crescute în infarctul miocardic constituind un adevărat marker a leziunilor tisulare. Acțiunile sale inotrop negative au fost atribuite creșterii producției de NO urmată atât de reducerea curentului de Ca^{2+} mediată de cGMP.^{3,16}

Producerea IL6 este realizată atât de macrofage cât și de cardiomiocite, fibroblaști, celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare.^{30,34,35}

Stimularea adrenergică și catecolaminele induc sinteza de citokine proinflamatorii.^{4,23}

Rolul altor citokine cum ar fi IL2 și IL8 este mai puțin clar.

Se apreciază că TNF α eliberat în fazele precoce împreună cu IL1 β induc apoi eliberarea IL6 având o acțiune sinergică de deprimare a contractilității miocardice.

Numeroase date experimentale realizate pe preparate izolate obținute la animale sau la om au demonstrat rolul inotrop negativ al citokinelor.^{1,11}

În condiții clinice nivelul lor plasmatic a fost găsit crescut în infarctul miocardic ca și după bypass-ul coronar asociat cu ischemie-reperfuzie severitate leziunilor și disfuncția contractilă putând fi corelate cu nivelul lor plasmatic.³⁶ Valori crescute au fost menționate și la pacienții cu insuficiența cardiacă sau la cei cu rejecția grefelor.^{14,32}

Măsurile terapeutice anticitokine (anticorpi anti TNF α sau antireceptor) ar putea avea efecte benefice fiind deci pe deplin justificate.

Factorul activator al plachetelor (PAF) este un mediator lipidic ce apare în situațiile de ischemie-reperfuzie contribuind semnificativ la producerea leziunilor de reperfuzie.^{19,20} El nu există sub forma unor depozite prealabile ci este sintetizat rapid sub acțiunea fosfolipazei A2 și a acetil transferazei în cardiomiocite, macrofage și celulele endoteliale.

Efectele sale sunt mediate prin intermediul unor receptori specifici ce acționează prin intermediul proteinelor G și se manifestă prin influențarea contractilității, a conductibilității și a circulației coronare. Influența este atât directă cât și prin intermediul unor mediatori secundari.¹⁴

PAF are efecte inotrope ce se manifestă bifazic: la început o ușoară creștere a contractilității realizate prin intermediul β -receptorilor, urmată de deprimarea acesteia prin reducerea mișcărilor Ca^{2+} . În plus, PAF are efecte aritmogenice, produce vasoconstricție coronară și se manifestă ca un puternic chemo atrăctant pentru trombocite și leucocite. Acest ultim efect contribuie la exacerbarea leziunilor postischemice prin obstrucție capilară, formarea de radicali liberi și enzime proteolitice.²⁰

PAF mai stimulează eliberarea altor autacoizi: leucotriene, tromboxani, anioni superoxid, TNF α .

Deși în condiții clinice nivele crescute de PAF au fost semnalate la pacienții coronarieni supuși pacing-ului sau bypass-ului chirurgical și în infarctul miocardic acut, importanța acestor creșteri asupra funcției contractile și mai ales efectele terapeutice ale antagoniștilor PAF nu sunt clare.¹⁹

Acidul arahidonic și metabolii săi. În condiții fiziologice conținutul miocardic în acid arahidonic este scăzut dar în condiții de ischemie-reperfuzie acesta crește ca urmare a intensificării activității fosfolipazei A2 indusă de creșterea concentrației Ca^{2+} intracelular și a peroxidării fosfolipidelor membranare sub acțiunea radicalilor liberi.²⁵

Cea mai importantă producție și acumulare de acid arahidonic are loc în cardiomiocite unde se manifestă și acțiunile sale la nivelul canalelor membranare, ai receptorilor și al joncțiunilor strânse.

Efectele directe ale acidului arahidonic asupra contractilității sunt discutabile.

Unii autori au observat o creștere a mișcărilor Ca^{2+} cu efecte pozitive, în timp ce alții menționează dimpotrivă o inhibare a activității canalelor de Ca^{2+} sau instalarea acidozei cu diminuarea contractilității.⁶

Acțiunile sale sunt însă și indirecte prin intermediul eicosanoizilor ce se produc mai ales în celulele endoteliale, dar și în neutrofile, cardiomiocite sau mastocite.⁶ Leucotrienele cresc semnificativ în situațiile de ischemie-reperfuzie și cu toate că efectul lor coronarocnstrictor este cunoscut, efectul direct cardiodepresor nu a putut fi în mod cert demonstrat.

Deși concentrația fosfolipazei A2 a fost găsită crescută în stadiul acut al infarctului miocardic ca și în cazurile de insuficiență cardiacă severă, nu există date clinice suficiente care să dovedească în mod clar efectul inotrop negativ al acidului arahidonic și al metabolizilor săi.

Adenoziina provenită din metabolismul adenin-nucleotidelor este eliberată la nivelul inimii în cazurile de ischemie de către cardiomiocite, celulele endoteliale sau celulele musculare netede. Ea constituie mediatorul cel mai important al fluxului coronar în cazul miocardului ischemic prin intermediul receptorilor A_2 , de la nivelul celulelor endoteliale și al celor ale musculaturii netede vasculare, în timp ce prin intermediul receptorilor A_1 are efecte negative asupra crono, dromo și inotropismului.^{5,28}

Adenoziina antagonizează efectul inotrop pozitiv al catecolaminelor prin inhibarea stimulării activității adenilil ciclazei de către acestea și a eliberării catecolaminelor în cazul miocardului ischemic. Adenoziina are și un efect inotrop negativ direct prin interacțiunea cu proteinkinaza C. Acest efect dispare în timp prin reactivarea proteinkinazei C și eliberarea de prostaciclina.^{3,17}

Adenoziina atât endo cât și exogenă are însă și o serie de efecte care atenuează efectele inotrop negative. Astfel ea realizează refacerea rezervelor fosfat macroergice, inhibă formarea radicalilor liberi și activarea neutrofililor și adaptează perfuzia coronară la necesitățile miocardului.²⁹

Experiența clinică a demonstrat efectele benefice ale administrării adenozeinei în cazul ischemiei miocardice manifestate prin reducerea mărării infarctului și îmbunătățirea refacerii după intervențiile chirurgicale pe cord.^{21,24}

S-a putut demonstra că în condiții de ischemie-reperfuție miocardul eliberează una sau mai multe substanțe neproteice cu acțiune inotrop negativă a căror natură nu a fost încă definită. Mecanismul de acțiune al acestor substanțe ar fi unul direct asupra canalelor de Ca^{2+} a căror funcție este blocată. Efectul este rapid, reversibil după înlăturarea substanțelor și poate fi contracarat prin eliberarea de catecolamine.^{2,15}

Adaptarea adecvată a inimii în condiții de ischemie-reperfuție este o condiție extrem de importantă pentru refacerea totală a funcției acesteia.

Diferitele substanțe eliberate de miocard în astfel de condiții au tocmai rolul de a influența pe cale auto sau paracrină funcția cardiacă. Ele acționează nu numai în zonele ischemice ci pot difuza și în teritoriile nonischemice, mai ales în timpul reperfuției. Ele nu acționează independent unele de altele, ci probabil printr-o acțiune sinergică, această acțiune fiind fie directă, fie prin intermediul altor substanțe.¹⁴

Astfel PAF stimulează eliberarea $TNF\alpha$, a radicalilor liberi sau a eicosanoizilor. Faptul că majoritatea acestor substanțe au o acțiune inotrop negativă amenință activitatea de pompă a inimii, dar în același timp reducerea contractilității poate fi interpretată și ca un mecanism care diminuând necesitățile de O_2 , facilitează reechilibrarea raportului ofertă/necesități.^{14,19,20}

Scăderea mișcărilor Ca^{2+} un alt efect al acestor substanțe poate împiedica supraîncărcarea cu Ca^{2+} și deci leziunile celulare produse de o astfel de supraîncărcare.

Rezultatul influenței diferitelor substanțe menționate asupra activității cardiace depinde deci de echilibrul dintre efectele lor benefice și cele negative. Posibilitatea unei intervenții farmacologice în desfășurarea proceselor ar fi de importanță crucială. Nu sunt lipsite de interes nici perspectivele legate de interpretarea prognostică a nivelului circulant al unor astfel de substanțe.

BIBLIOGRAFIE

1. BICK R, LIAO J, KING T ET AL - Temporal effects of cytokines on neonatal cardiac myocyte Ca^{2+} transients and adenylate cyclase activity, Am J Physiol 1997, 272: H 1937-H 1944
2. BOLLI R, MARBAN E - Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning, Physiol Rev, 1999, 79: 609-634
3. BURGDORF C, RICHARDT D, KURZ T ET AL - Adenosine inhibits norepinephrine release in the postischemic rat heart: the mechanism of neuronal stunning, Cardiovasc Res, 2001, 49: 713-720
4. BURGER A, BENICKE M, DETEN A ET AL - Catecholamines stimulate IL 6 synthesis in rat cardiac fibroblasts, Am J Physiol 2001, 281: H 14-H 21
5. CERQUEIRA M - The future of pharmacologic stress: selective A_2A adenosine receptor agonists, Am J Cardiol, 2004, 94: 33D-40D
6. DAMRON D, SUMMERS B - Arachidonic acid enhances contraction and intracellular Ca^{2+} transients in individual rat ventricular myocytes, Am j Physiol, 1997, 272: H 350-H 359
7. DESWAL A, PETRSEN N, FELDMAN A ET AL - Cytokine and cytokine receptors in advanced heart failure. An analysis of cytokine database from vesnar:none trial (VEST), Circulation 2001, 103: 2055-2059
8. FINKEL M, HOFFMAN R, SHEN L ET AL - IL 6 as a mediator of stunned myocardium, Am J Cardiol, 1993, 79: 1231-1232
9. GOLDBERGER J, KIM K, NATTERSON P ET AL - Effects of $TNF\alpha$ on Ca^{2+} and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes, Am J Physiol, 1996, 271: H 1449-H 1455
10. GUILLÉN I, BLANES M, GOMEZ-LECHON M ET AL - Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL 1 β and IL 6, Am J Physiol 1995, 269: R 229-R 235
11. GWECHENBERGER M, MENDOZA L, YOUKER K ET AL - Cardiac myocytes produce IL 6 in culture and liable border zone of reperfused infarctions, Circulation 1999, 99: 546-551
12. HIRSCHL M, GWECHENBERGER M, BINDER T ET AL - Assessment of myocardial injury by serum tumor necrosis factor α measurements in acute myocardial infarction, Eur Heart J, 1996, 17: 1852-1859
13. JAFFRE F, CALLEBERT J, SARRE A ET AL - Involvement of serotonin 5 HT2B receptor in cardiac hypertrophy linked to sympathetic stimulation, Circulation, 2004, 110: 8: 969-974
14. KELLY R, SMITH T - Cytokines and cardiac contractile function, Circulation, 1997, 95: 778-781
15. KOMUKAI K, KURIHARA S - Effects of adenosine on Ca^{2+} transients and tension in aequorin-injected ferret papillary muscles, Pflüger Arch, 1994, 428: 357-363
16. KUKIELKA G, SMITH C, MANNING A ET AL - Induction of IL6 synthesis in the myocardium: potential role in postperfusion inflammatory injury, Circulation 1995, 92: 1866-1875
17. LESTER J, HOFMANN P - Role of PKC in the adenosine-induced decrease in shortening velocity of rat ventricular myocytes, Am J Physiol, 2000, 279: H 2865- H 2869
18. MELDRUM D - Tumor necrosis factor in the heart, Am J Physiol, 1998, 274: R 577- R 595

19. MONTRUCCHIO G, ALLOATTI G, CARMUSI G - *Role of PAF in cardiovascular pathophysiology*, *Physiol Rev*, 2000, 80: 1669- 1699
20. MONTRUCCHIO G, ALLOATTI G, TETTA C ET AL - *Release of PAF from ischaemic reperfused rabbit heart*, *Am J Physiol*, 1997, 272: H 350- H 359
21. MUBAGWA K, MULLANE K, FLAMENG W - *Role of adenosine in the heart and circulation*, *Cardiovasc Res*, 1996, 32: 797-813
22. MURRAY D, FREEMAN G - *Tumor necrosis factor induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dog*, *Circulation Res*, 1995, 78: 154- 160
23. MURRAY D, PRAHBU S, CHANDRASEKAR B - *Chronic β adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression*, *Circulation* 2000, 101 : 2338-2341
24. PARISSIS J, ADAMOPOULOS S, RIGAS A ET AL - *Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression*, *Am J Cardiol*, 2004, 94: 10, 1326-1328
25. PETIT-JACQUES I, HARTZELL H - *Effects of arachidonic acid on the L type Ca current in frog cardiac myocytes*, *J Physiol*, 1996, 493: 67-81
26. RAUCHHAUS N, DOEHNER N, FRANCIS D ET AL - *Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure*, *Circulation* 2000, 103 : 2055-2059
27. SABAU M - *Radicali liberi ai oxigenului și NO în modularea contractilității miocardice*, *Revista de Medicină și Farmacie (Târgu-Mureș)*, 2003, 49: 2, 74-78
28. SONG Y, BELLARDINELLI L - *Electrophysiological and functional effects of adenosine on ventricular myocytes of most species*, *Am J Physiol*, 1996, 40: C 1233-C 1243
29. STANGL V, HARMS C, FRANK T ET AL - *Cardiodepressant mediators are released after myocardial ischaemia : modulation by catecholamines and adenosine*, *Acta Physiol Scand*, 1999, 165: 387-393
30. TASHIRO H, SHIMOKAWA H, YAMAMOTO K ET AL - *Monocyte-related cytokines in acute myocardial infarction*, *Am Heart J*, 1995, 130: 446-452
31. VADDI K, NICOLINI F, MEHTA P ET AL - *Increased secretion of tumor necrosis factor α and interferon γ by mononuclear leucocytes in patients with ischaemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation*, *Circulation*, 1994, 90: 694-699
32. Vredevoe D, Widawski M, Fonarow G et al : *IL 6 expression and NK cell dysfunction and anergy in heart failure*, *Am J Cardiol*, 2004, 93:8, 1007-1011
33. WASSIR H, BHAN A, CHOUDHARY S ET AL - *Pretreatment of human myocardium with adenosine*, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 19: 41-46
34. WOODS A, BRULL D, HUMPHRIES S ET AL - *Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease : the central role of IL 6*, *Circulation* 2000, 1102: 3060-3067
35. YAMAUCHI-TAKIHARA, IHARA Y, OGATA A ET AL - *Hypoxic stress induces cardiac myocytes-derived IL 6*, *Circulation* 1995, 91: 1520-1524



Importanța endoscopiei bronșice în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor aparatului respirator

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

Endoscopia bronșică reprezintă o investigație diagnostică indispensabilă și un mijloc modern de tratament în pneumologie. Endoscopia bronșică nu prezintă riscuri, este repetabilă, neinvazivă dar accesibilă doar serviciilor medicale de referință. Explorarea morfolologică macroscopică este completată cu tehnici de prelevare bronhopulmonară utile în diagnosticul cito/histopatologic, bacteriologic, biochimic (aspiratul traheobronșic, brosajul și biopsia bronșică, biopsia transtraheobronșică pulmonară/ganglionară, lavajul bronhoalveolar). Tratamentul endobronșic cuprinde tehnici variate: aspirația de corpi străini, aplicarea protezelor bronșice, aspirarea secrețiilor, rezecția și laser-terapia unor procese endoluminale, administrarea locală a medicației. Este investigația de elecție pentru diagnosticul și stadializarea tumorilor bronhopulmonare. Cuvinte cheie: endoscopie bronșică, prelevări bronhopulmonare

Bronchic endoscopy is an indispensable and modern tool for diagnosis in pneumology. This is a low-risk technique, is repeatable, non-invasive but available only for high-specialised services. It offers anatomic and pathologic aspects and allows different prelevements useful for cytological and histological diagnosis and biochemistry for the biological products as well, using tracheo-bronchial aspirate, bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies and crossages, transtracheo and transbronchial biopsies for the lung tissue and lymph nodes. The endobronchial treatment includes various techniques: foreign body removal, bronchial suction, insertion of bronchial stents, resection and laser therapy for various endoluminal masses, local medication. This technique represents the best method for the investigation of the broncho-pulmonary tumours.

Key words: Bronchic endoscopy, broncho-pulmonary prelevments

Bronhoscopia este o investigație indispensabilă pentru diagnosticul afecțiunilor bronhopulmonare și un mijloc de tratament modern endobronșic. Se efectuează cu două tipuri de aparate: bronhoscopul rigid și bronhoscopul flexibil cu fibre optice.

-Bronhoscopul rigid prezintă un tub de metal cu diametru util de 7-9 mm pentru adulți, 3 mm la copii mici, prin lumenul căruia se introduc pensele de biopsie și anexe necesare tratamentului. Utilizarea sa a fost mult redusă (sub 5%) odată cu introducerea bronhofibroscopiei. Indicațiile bronhoscopiei rigide au în principal viză terapeutică^{1,17}:

-Aspirarea de corpi străini, bronholiti, sânge, secreții purulente⁵;

-Dilatarea stricturilor traheobronșice și excizia granulațiilor sau a unor tumori;

-Aplicarea de proteze tip "stent" la nivelul traheei sau bronșilor mari;

-Laser-terapia tumorilor traheale sau a bronșilor principale;

Bronhoscopul rigid nu are acces dincolo de bronșiile segmentare și necesită anestezie generală, decubit dorsal și inserție bucală. Necesită o hiperextensie a capului pentru alinierea căilor respiratorii superioare și inferioare (imposibilă la bolnavi cu coloană rigidă, afecțiuni ale cefei). Nu poate fi utilizat la pacienții ventilați mecanic.

-Fibrobronhoscopia este metoda „de elecție” în explorarea endoscopică bronhopulmonară. Avantajele fibrobronhoscopiei sunt:

-Utilizarea anesteziei locale permite o bună apreciere a căilor respiratorii superioare și exclude contraindicațiile anesteziei generale;

-Se utilizează la orice tip de coloană vertebrală, în politraumatisme, cu pacientul șezând sau în decubit. Poate fi introdus prin canalul bronhoscopului rigid, prin sonda de intubație orotraheală sau de traheostomie;

-Permite adaptarea unor sisteme de înregistrare video;

-Permite biopsii din bronșiile distale și puncția transbronșică pulmonară/ ganglionară;

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

²Clinica Pneumologie Târgu-Mureș

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

-Permite efectuarea lavajului bronho-alveolar (LBA) și aspirarea arborelui distal la înecați, în edemul pulmonar acut, bronhoree, etc.;

Dezavantajele fibrobronhoscopiei față de bronhoscopia rigidă sunt: biopsiile prelevate sunt mai puțin largi iar hemostaza este mai puțin eficientă.⁵

Investigații premergătoare bronhoscopiei

-Examenul clinic vizează depistarea unor contraindicații absolute sau relative;

-Explorări paraclinice: radiografii toracice față și profil, spirometrie, gazometrie PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2 ; Timp Quik, trombocite, hematocrit, hemoglobină, azot, creatinină; electrocardiogramă; examenul bacteriologic și citologic al sputei^{5,11};

Contraindicațiile bronhoscopiei

Contraindicații relative: după American Thoracic Society (ATS) Guidelines for Fiberoptic Bronchoscopy¹⁹:

-Lipsa de cooperare a pacientului;
-Obstrucții parțiale ale traheei;
-Sindrom de venă cavă superioară (sângerare posibilă și edem glotic);

-Vârstă înaintată, debilitate avansată, malnutriție;
-Sindrom hemoragipar: timpul de protombină (TQ) < 60%, hemoragii, trombocitopenie < 40/nl. TQ se poate corecta prin administrare de plasmă proaspătă și vitamina K iar trombocitopenia prin administrare de masă trombocitară înainte de bronhoscopie^{5,11,16};

-Hipoxemia moderată/severă și orice grad de hipercapnie;

-Insuficiența respiratorie: situațiile ce reclamă ventilație mecanică, FEV1 < 1 litru, PaO_2 < 75 mmHg sub O_2 administrat înaintea bronhoscopiei (determinare oximetrică transcutană). Biopsia transbronșică este contraindicată în mod absolut în insuficiența respiratorie¹⁶;

-Astmul bronșic instabil (anterior bronhoscopiei se administrează salbutamol inhalator)⁴;

-Cardiopatia ischemică nu reprezintă în sine o contraindicație (doar infarctul miocardic și angina instabilă sub 3 luni de la debut sau aritmiile severe)^{6,11};

-Hipertensiunea arterială pulmonară și pneumotoracele reprezintă contraindicații pentru biopsia transbronșică;

-Insuficiența hepatică ce evoluează cu sindrom hemoragipar;

-Uremia predispune la hemoragii după biopsie;
-Imunosupresiile, infecția HIV se asociază mai frecvent cu infecții după bronhoscopie;

-Alergia la medicamentele anestezice;

Contraindicații absolute (ATS)^{3,4,19}.

-Refuzul bolnavului sau al reprezentantului legal de efectuare a bronhoscopiei cu excepția urgențelor în care pacientul nu are competența de a-și da consimțământul. Pentru bolnavii cu tulburări psihice se recomandă anestezia generală;

-Lipsa de experiență a personalului; lipsa medicației de urgență sau lipsa accesului la oxigenoterapie în timpul procedurii;

-Aritmii severe și alte stări instabile hemodinamice;

-Boli respiratorii obstructive severe¹²; hipoxemia refractară la administrarea de O_2 , (PO_2 nu crește peste 65 mmHg sub oxigenare);

-Hemoragii severe necorectabile anterior⁵;

Pregătirea bolnavului și condiții de efectuare a bronhoscopiei:

-Acordul scris al bolnavului sau al susținătorului legal; pauză alimentară de 8 ore;

-La bolnavii cu tratament anticoagulant în curs - întreruperea heparinoterapiei^{6,13};

-Supravegherea bolnavului în perioada postbronhoscopică;

-Acces la un serviciu de terapie intensivă, la medicație de urgență, oxigenoterapie, electrocardiogramă, pulsoximetrie;

-Premedicație tradițională^{11,17}: atropină 0,6 ml IM (antisialagog, blocant vagal, inhibitor al bronhospasmului și secrețiilor bronșice) anterior intervenției cu 30 min; Midazolam 1f fracționată în mai multe doze (anxioliză, amnezie, cooperarea pacientului);

Anestezia

Anestezia locală de regulă este suficientă pentru fibroscopie (după anamneză și testarea cu Xilină "de contact" pentru decelarea unei eventuale reacții alergice):

-Gargară cu Lidocaină 2% apoi nebulizare cu Lidocaină 2-4% în cavitatea bucală și orofaringe, apoi 5ml Lidocaină 1-2% cu o canulă curbă la baza limbii cu eliberare lentă spre corzile vocale și trahee. Adicional se injectează transbronhoscopic 2-3ml Lidocaină în trahee sau emergența bronșilor principale^{11,17};

-Apariția unor manifestări alergice (rash cutanat, peteșii, transpirații, edem glotic, bronhospasm, edem pulmonar acut, hipotensiune, șoc) necesită măsuri de urgență: O_2 , linie venoasă, corticoterapie injectabilă, romergan, calciu, adrenalină, diazepam, resuscitare cardiorespiratorie în serviciul de terapie intensivă;

Anestezia generală este necesară în bronhoscopia rigidă și excepțional în fibroscopie atunci când există alergii la anestezicul local sau intervenția este prelungită datorită unor manopere terapeutice^{11,17};

Fibroscopul poate fi introdus pe cale nazală, orală, prin tub endotraheal sau de traheostomie. Explorarea este blândă sub permanent control vizual.

Indicațiile diagnostice ale bronhoscopiei^{3,8,11,17}

1. Investigarea unei hemoptizii inexplicate izolate sau cu imagine radiologică¹⁷;

2. Investigarea unui sindrom clinic (dispnee, respirație zgomotoasă) și/sau radiologic (atelectazie) de obstrucție bronșică. Bronhoscopia nu este o explorare de rutină în afecțiuni obstructive cum este astmul bronșic sau BPCO;

3. Suspiciunea clinic-radiologică de tumoră bronhopulmonară chiar în absența semnelor de obstrucție bronșică (atelectazii, condensare parenchimatooasă rebelă la tratament sau recidivantă, adenopatii mediastinale, cavernă fixă cu bordură lată, emfizem localizat etc.);

4. Evaluarea leziunilor radiologice mediastino-pulmonare;

5. Aprecierea permeabilității bronșice în insuficiența respiratorie de cauză neexplicată⁷;

6. Investigarea tusei rebele la tratament, de etiologie inexplicabilă după epuizarea altor explorări uzuale, mai ales când tusea și-a schimbat caracterul (asociere posibilă a unui cancer bronhopulmonar)¹⁰;

7. Investigarea unui wheezing localizat (tumori, compresii) sau stridor inexplicat⁴²;

8. Investigarea etiologică a unor pareze de N. Recurent (disfonie), N. Frenic (relaxare diafragmatică), s. de venă cavă superioară, degete hipocratice fără cauză decelabilă, mai ales la fumători, adenopatii periferice, miastenia gravis^{11,18};

9. Investigarea etiologică a unui chilotorace sau a unei pleurezii recidivante^{2,7};

10. Evidențierea cauzei locale favorizante în supurațiile bronhopulmonare și pneumoniile retidivante;

11. Evaluarea suspiciunii de tumoră esofagiană extinsă la trahee^{2,11};

12. Evaluare bronșică în inhalarea acută de gaze toxice sau aspirarea de suc gastric;

13. În suspiciunea de ruptură bronșică postraumatică (cu pneumomediastin);

14. Prechirurgical pentru aprecierea extensiei tumorilor bronșice și stadializare TNM^{2,16}. Postchirurgical pentru evaluarea obstrucțiilor bronșice restante, aspirarea secrețiilor în exces, depistarea recidivelor, evaluarea bronșică după chimioterapie, radioterapie;

15. Evaluarea problemelor asociate intubației orotraheale⁴;

16. Cercetarea citologiei pozitive tip III-IV cu radiografie normală.^{1,14,15} Bronhoscopia poate evidenția leziuni displazice înainte de vizualizarea tumorii prin metode moderne imunohistochemice și markeri tumorali (p53) în broșajul bronșic¹⁴;

17. În suspiciunea de bronșiectazii (bronhografie cu substanță de contrast);

18. Pentru efectuarea lavajului bronhoalveolar (LBA) și a obținerii materialului de studiu în pneumopatii localizate dar mai ales difuze;

19. Obținerea materialului pentru examen bacteriologic prin "aspirație bronșică protejată" ce împiedică suprainfecția cu germeni saprofizi sau patogeni a aspiratului din flora căilor superioare (în suspensiunile de infecții oportuniste în SIDA)^{3,4};

20. În suspiciunea de TBC bronșică sau bacteriologie pozitivă a sputei fără imagine radiologică;

21. Pentru diagnosticul bacteriologic, virusologic, parazitologic, micologic în suspiciunea de infecții pulmonare de etiologie neprecizată prin metodele convenționale^{3,4};

Indicații terapeutice ale bronhoscopiei

1. Extragerea corpurilor străini și a bronholiților^{7,9};

2. Aspirarea secrețiilor bronșice în exces^{2,11};

3. Electro, laser-terapie, crioterapia unor formațiuni endobronșice (tumori benigne sau maligne - paleativ, vegetații TBC, bride) sau în scop hemostatic^{6,11,17};

4. Iradierea locală (paleativ) a unor neoplasme bronșice stadiul IV sau ca tratament radical în stadiul "tumoră in situ"^{2,4,17};

5. Protezare traheobronșică în scopul menținerii permeabilității căilor aeriene (neoplasme, stenoze traheale sau bronșice);

6. Administrarea locală de medicamente: vasoconstrictoare, hemostatice, antibiotice;

7. "Spălarea" spațiilor alveolare prin LBA în proteinoza alveolară^{3,4};

Aspecte patologice endoscopice

-Infламаția bronșică acută: eritem și edem al mucoasei bronșice, exudate purulente;

-Infламаția bronșică cronică: hipersecreție de mucus, îngroșarea și hiperemia/ paloarea mucoasei, dilatarea ductelor glandulare. Aspectele bronșice sunt în general difuze, aspectul localizat al modificărilor deschide un număr de posibilități diagnostice: pneumonie, abces pulmonar, tuberculoză, micoze, aspirare de corpi străini.

-Carcinomul bronșic^{12,17}:

-Semne discrete de suspiciune: modificări inflamatorii localizate, pierderea luciului mucoasei, granulații fine ale mucoasei, îngroșarea carinei sau a pintenilor;

-Semne de foarte mare suspiciune: bombarea, rigiditatea carinei, compresia externă a căilor aeriene, cute longitudinale îngroșate ale mucoasei ce converg spre o bronșie rigidă, formațiune proliferativă, neregulată, sângerândă/albă/galben murdară, friabilă sau ulcerată sau infiltrație parietală (mucoasă rigidă și cartonată greu de biopsat);

-Tumori benigne: burjoni netezi, sesili sau pediculați ce ocupă lumenul bronșiei;

-Bronșiectazii: dilatații bronșice, bronșită cronică, hipersecreție, +/- supurație;

-Tuberculoză (TBC):

-TBC primară: compresie extrinsecă traheobronșică prin adenopatia satelită, orificiul fistulei ganglio-bronșice (crater unic/ multiplu acoperit cu granulații și secreții purulente sângerânde, grunjoase, gălbui murdar), cicatrici (perforații vechi) ce pot da o îngustare retractilă a bronșiei, stenoză și în aval, retenție de secreții purulente, cazeoase;

-TBC secundară: leziuni bronșice autonome sau ale bronșiei de drenaj în legătură cu cele pulmonare (infiltrația și tumefierea mucoasei, edem, congestie, foliculi TBC, zone de necroză, ulceratii neregulate, profunde, cu exudat cazeos, vâcos, cu suprafața de bază netedă sângerândă (cu mobilitatea bronșică conservată); vegetații granulativă ce necesită diagnostic diferențial față de tumori), stenoze cicatriceale sechelare;

Prelevările bronho-pulmonare bronhoscopice sunt: aspiratul, broșajul și biopsia bronșică, lavajul bronho-alveolar; biopsia transbronșică pulmonară/ganglionară^{8,13,17};

Biopsia bronșică este recomandată mai ales în diagnosticul tumorilor proximale vizibile sau în limfangita carcinomatoasă. Din produsul de biopsie se efectuează examen histopatologic și examen

bacteriologic (pentru BK, funghi, Pneumocystis carinii, etc.)^{11,17}

Randamentul confirmărilor histopatologice^{11,16}: peste 90% în tumorile vizibile endoscopic, 60% pentru tumorile periferice, 50% în metastaze. Pentru stadializarea TNM, biopsia carineală este pozitivă în 35-40% din cazurile cu carină normală sau modificări minime datorită diseminărilor microscopice proximale de sediul tumorii. Biopsia permite de asemenea evaluarea extensiei rezecțiilor la formele rezecabile;

Brosajul bronșic se realizează prin periajul pereților bronșici sau a diferitelor formațiuni cu sonde prevăzute cu periufe. Rata diagnosticului tumorilor variază între 40% și 94%; este sensibil crescută în carcinoamele vizibile endoscopic.¹¹

Aspiratul bronșic presupune aspirarea secrețiilor existente în arborele bronșic (periferic) ce conțin celule descumate și floră (în cazul infecțiilor). Metoda permite diagnosticul citologic al tumorilor în 55% din cazuri¹¹, explorări bacteriologice, micologice, biochimice, histominerologice, imunologice¹;

Biopsia transbronșică este metoda de diagnostic a afectărilor parenchimatose difuze, a adenopatiilor/maselor mediastinale peribronșice (alternativă la biopsia cu torace deschis)

Se efectuează cu un ac lung cu vârf tip gură de "crocodil" care străbate peretele bronșic sub ghidaj fluoroscopic. Se prelevează mai multe specimene din care se efectuează examen histopatologic (introducere în formol), examen citologic Papanicolau și după caz examen bacteriologic, imunohistologic, citometrie de flux.^{13,15}

Complicațiile sunt: hemoragia, pneumotoracele 1-3%. Rata diagnosticului pozitiv în biopsia transbronșică este 50% la nodulii < 2 cm și 80% pentru cei > 2 cm și în pneumopatiile difuze (ex.sarcoidoză), 84% în biopsia ganglionară mediastinală;

Lavajul bronhoalveolar permite investigarea unui teritoriu pulmonar distal prin "spălarea" acestuia cu ser fiziologic și recuperarea lichidului de lavaj, imediat. Din lichidul de lavaj se fac examinări citologice, bacteriologice, imunologice, biochimice. Investigația este indispensabilă pentru diagnosticul pneumopatiilor interstițiale difuze și de mare importanță pentru diagnosticul unor infecții la imunodeprimați, metastaze pulmonare, carcinom bronșio- alveolar, alveolite alergice extrinseci etc.

BIBLIOGRAFIE

1. BENICHO J - *Epidemiologie des lésions précancéreuses: de la detection endoscopique au depistage*, Rev Mal Respir, SPLF, Paris, 1999, suppl. 3:3546-3547;
2. BOȚIANU AV - *Tumorile bronhopulmonare*, Curs de chirurgie toracică, vol I, UMF, Tg. Mureș, 1996, 44-119;
3. CHRETIEN J, MARSAC J - *Méthodes morphologiques en pneumologie*, Pneumologie, Ed Mason, Paris ed III, 1990, 108-120;
4. DOMBRET MC - *Technique et indications de l'endoscopie bronchique chez le patient ventilé artificiellement*, Rev Mal Respir, 1999, 16:3591-3594;
5. L'HUILLIER JP - *Bilan d'hémostasie systémique avant endoscopie bronchique*, Rev Mal Respir, 1999, 16:3568-3577;
6. HOUSSET B - *Endoscopie thoracique*, Pneumologie, Ed Masson, Paris, 1999, 55-68;
7. GREEN CG - *Assessment of the pediatric airway by flexible bronchoscopy*, Respir Care, 1991;36:555-568.
8. LANDA JF - *Indications for bronchoscopy*, Chest, 1978, 73:686-690;
9. CUNANAN OS - *The flexible fiberoptic bronchoscope in foreign body removal: experience in 300 cases*, Chest, 1978, 73:725-726;
10. JIMBOREAN GABRIELA, PRIBAC I, PATRAULEA MIHAELA - *Importanța bronhoscopiei în diagnosticul și tratamentul medical și chirurgical al unor afecțiuni respiratorii*, Jurnalul de chirurgie toracică, Vol 2, 1997, 3-4:229-235;
11. MURRAY J, NADEL AJ - *Bronchoscopy, Lung Biopsy and Other Diagnostic Procedures*, Textbook of Respiratory Medicine, Second ed, 1994, 711- 901;
12. NINANE V - *L'abord endoscopique et invasif*, Rev Mal Respir, 15, 1998, 351-362;
13. PRAKASH UB, OFFORD KP, STUBBS SE - *Bronchoscopy in North America: the ACCP survey*, Chest, 1991, 100:1668-1675;
14. PONTICIELLO A, BARRA E, GIANI U - *P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer*, Eur Respir J, 2000, 15:547-552;
15. PREDA 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;
16. REES J - *Bronchoscopy and lung biopsy. Diagnostic tests in respiratory medicine*, Ed Chapman and Hall, 1988, 219-223;
17. ULMEANU RUXANDRA, CRIȘAN EMILIA, MIHĂLȚAN DF - *Bronhoscopie. Ghid practic pentru începători*, Ld Medicala, București, 1999, 9 -22, 27- 32;
18. ULMEANU R, CIPRUT T, CRIȘAN E et al - *Fibrobronhoscopia și tomografia computerizată - repere esențiale și complementare în stadializarea corectă a neoplasmului bronhopulmonar*, Pneumologia, 1999, 3:211-212;
19. *** - American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults*, Am Rev Respir Dis, 1987, 136:1066.

Rolul otoemisiunilor acustice în practica ORL

Anemone Sorana Luca

Otoemisiunile acustice reflectă activitatea cohleară, fiind rezultatul contracției celulelor ciliate externe.

Ele fac parte din setul de teste necesare unui diagnostic audiologic modern. Aplicațiile clinice ale otoemisiunilor acustice sunt multiple, urmând a fi prezentate în cele ce urmează.

Cuvinte cheie: otoemisiuni acustice, aplicații clinice

Otoacoustic emissions reflect cochlear activity and are the result of the contraction of the external ciliar cells.

They are an important component of the tests used in a modern audiology diagnosis.

The clinical applications of otoacoustic emissions are multiple and they are presented in this article.

Key words: otoacoustic emissions, clinical application

Mult timp s-a crezut că urechea internă are doar un rol pasiv de recepție a stimulului acustic. Astăzi se știe că la nivelul cohleei are loc și un proces activ, de producere a unor emisiuni acustice, care se transmit retrograd prin lanțul osicular în conductul auditiv extern unde pot fi înregistrate.

Primul care a susținut existența acestor emisiuni a fost dr. Thomas Gold în 1948. El a afirmat că sensibilitatea înaltă și selectivitatea frecvențială a urechii interne nu poate fi explicată numai printr-un mecanism pasiv, la bază stând și un mecanism activ de amplificare, acesta fiind răspunzător de producerea unor emisiuni acustice.⁹ Gold nu și-a putut demonstra afirmațiile, iar teoria sa a fost considerată prea revoluționară la timpul său. În 1978 prof. dr. David Kemp a fost primul care a înregistrat experimental otoemisiuni acustice, le-a descris și le-a analizat. Cercetările sale au fost tratate cu scepticism. În prezent otoemisiunile acustice joacă un rol central în cercetarea urechii interne și în diagnosticul audiologic modern.²

Otoemisiunile acustice (OEA) sunt sunete produse în cohlee de intensitate slabă 10-15 dB, responsabile de apariția lor fiind celulele ciliate externe. Clasic se admitea prezența în cohlee a două tipuri de receptori senzoriali, celulele ciliate externe și interne. Astăzi se știe că celulele ciliate externe (în număr de trei ori mai mare decât celulele ciliate interne) nu sunt veritabili receptori senzoriali ci celule dotate cu proprietăți contractile, care reacționează la stimulul sonor prin modificarea vibrației structurilor cohleare, realizând astfel o amplificare localizată a vibrației.^{3,27} Substratul acestor contracții o reprezintă o proteină existentă în celulele ciliate externe, numită prestină. La nivelul

celulelor ciliate externe au loc două tipuri de contracții: rapide- care determină apariția OEA, cu implicații fiziologice considerabile fiind capabile ca la intensități slabe ale stimulului să amplifice puternic vibrația și să îngusteze considerabil acordul în frecvență și lente modulate de sistemul eferent medial olivocohlear.³

Convențional OEA se clasifică în două mari categorii: spontane (OEAS), apărute în absența unui stimul auditiv și evocate apărute după o stimulare acustică. Cele evocate pot apare poststimulare, după o latență variabilă-evocate tranzitorii (OEAT) sau peristimulare, în timpul stimulării provocate fie de un singur ton și se numesc OEA corelate în frecvență sau de două tonuri apărând produșii de distorsiune (OEAPD) (Tabelul I).^{3,12,27}

Clasificarea actuală, propusă de Shera și Guinan în 1999, împarte OEA în OEA induse prin reflecție liniară (OEAS și emisiunile reflectate resp. corelate în frecvență și tranzitorii) și induse prin reflecție nonlinară (OEAPD).¹⁵

OEA monitorizează activitatea cohleară, orice afectare a funcției acesteia însemnând o deteriorare a activității celulelor ciliate externe și implicit scăderea amplitudinii OEA și creșterea pragului auditiv. Scăderea amplitudinii OEA nu înseamnă implicit o afectare a celulelor ciliate, în schimb înregistrarea unor OEA normale certifică existența unei funcționalități cohleare corespunzătoare.

Variabilitatea interindividuală a OEA este foarte mare, depinzând de auz, vârstă, sex și alți factori biologici și fiziologici. (conduct auditiv extern, proprietăți mecanice ale membranei bazilare, caracteristici ale celulelor ciliate etc.) La același individ OEA sunt constante, una din caracteristicile fundamentale ale acestora fiind reproductibilitatea.²

Tabelul I.

Tipul OEA	Stimul	Prevalența la auz normal	Tip semnal	Valoare clinică
Spontane	nu necesită	variabilă aprox.60% mai frecvent la femei, copii, urechea dreaptă, negrii	tonal de bandă îngustă în regiunea 1-2 kHz	nu au
Evocate Tranzitorii (OEAT)	clic/ton burst	aprox.99%	tonal de bandă largă	au
Produsi de distorsiune (OEAPD)	două tonuri pure	100%	plajă de frecvențe 5-8kHz	importantă
Corelate în frecvență	ton pur continuu	necunoscută		nu au

Măsurarea OEA este dificilă pentru că se înregistrează un semnal de amplitudine foarte mică care e poluat de semnale cu amplitudine mare. Principiul determinării OEA constă în introducerea în conductul auditiv extern a unei sonde menținută și etanșezată printr-o olivă de silicon. În această sondă se găsește o sursă de producere a sunetului și un microfon miniatural foarte sensibil. Sonda are două canale, unul prin care se transmite stimulul sonor prin timpan, lanț osicular spre cohlee și celălalt care transmite sunetul emis retrograd, de la cohlee, prin urechea medie, timpan în conductul auditiv extern. Răspunsurile sunt prelucrate cu ajutorul computerului.²

Aplicațiile clinice ale OEA sunt numeroase, iar cercetările continue în acest domeniu vor crește sigur numărul acestora.

Screeningul auzului la nou născuți

Se utilizează OEAT. Se efectuează în primele 3 săptămâni de viață, postprandial (moment optim la 108 ore postpartum după ce se consideră că s-a resorbit fluidul postpartum posibil existent la nivelul urechii medii și care împiedică detectarea OEA). Are o mulțime de avantaje: este ușor de efectuat, nu necesită personal specializat (Echoscreeen-ul afișează dacă a trecut testul sau nu), nu necesită timp îndelungat pentru înregistrare, detectează pierderi ale auzului mai mari de 35dB, valori la care OEAT sunt absente. În cazul existenței unei suspiciuni clinice privind o hipoacuzie de origine neurologică, se asociază obligatoriu efectuarea potențialelor evocate (BERA) pentru a detecta o hipoacuzie retrocochleară la care OEA se pot înregistra normal, cohleea fiind îndemnă.^{1,2,4,6,8,10,12,14,17,22,25,26}

Rolul în audiologia pediatrică

Înregistrarea OEA nu necesită o cooperare din partea pacientului, fiind prin aceasta o metodă ideală de determinare a hipoacuziei la copil. Se poate înregistra la copilul sedat sau în timpul somnului, testând specific funcționalitatea cohleei. Ne furnizează date despre auzul fiecărei urechi, cunoscându-se că testarea comportamentală în câmp sonor nu dă informații decât despre urechea mai bună. De asemenea, ne furnizează și

informații audiologice specifice frecvențional.^{1,2,4,6,8,12,14,17,26}

Diferențierea hipoacuziilor cohleare de cele retrocochleare

Așa cum am mai menționat OEA sunt specifice funcției cohleare, împreună cu potențialele evocate putând determina dacă hipoacuzia este de origine cohleară sau retrocochleară (în condițiile unei urechi externe și medii normale).^{2,8,12,13,17}

Detectarea precoce a afectării cohleare

OEA se modifică (scad în amplitudine sau dispar) anterior apariției modificărilor pe audiograma tonală clasică (după administrarea de ototoxice sau în trauma sonoră).^{12,13}

Monitorizarea ototoxicității

Se cunoaște că medicația ototoxică (amino-glicozide, cisplatin, diuretice de ansă, aspirina) își exercită efectul ototoxic la nivelul celulelor ciliate externe. Aceasta are ca rezultat afectarea OEA. Înregistrarea OEA anterior începerii tratamentului și apoi regulat la controale, permite stabilirea momentului modificării OEA și schimbarea medicației înaintea apariției hipoacuziei.^{1,2,5,7,8,12,13,19,20,24,28}

Monitorizarea hipoacuziilor induse de zgomot

Expunerea la zgomot afectează celulele ciliate externe și implicit OEA, care se modifică înaintea pragurilor auditive tonale. Acest lucru permite realizarea unor programe de prevenție și de screening a hipoacuziilor la lucrătorii în mediu zgomotos. De asemenea, este posibilă monitorizarea muzicienilor profesioniști, cu risc mare de hipoacuzie secundară expunerii prelungite la muzică.^{12,13}

Determinarea utilității protezării auditive

Unii clinicieni recomandă determinarea OEA anterior oricărei tentative de protezare auditivă. Înregistrarea unor OEA normale, înseamnă o funcție cohleară normală, făcând inutilă protezarea.²

Detectarea hipoacuziilor simulate

OEA sunt foarte utile atunci când se suspectează o hipoacuzie funcțională (simulată sau isterică), înregistrarea unor OEA normale confirmând suspiciunea.^{2,12,13}

La pacienții cu tinitus, OEA furnizează confirmarea obiectivă a unei disfuncționalități cohleare, în condițiile unei audiograme tonale normale și furnizează informație audiologică specific frecvențională care poate fi asociată cu frecvența de apariție a tinitusului. Norton et al. au susținut că în doar 6-12% din pacienții cu tinitus și auz normal există o cauzalitate între OEAS și tinitus.^{2,12,13,16,21,23}

Testarea funcționalității sistemului eferent medial olivocohlear

OEA sunt supresate de stimularea acustică a urechii contralaterale, lucru posibil prin acțiunea sistemului eferent auditiv. Sistemul eferent medial olivocohlear își trimite 70% din fibre la cohleea contralaterală unde fac sinapse axosomatice colinergice cu celulele ciliate externe determinând contracția lentă a acestora, cu creșterea rigidității structurilor cohleare și scăderea rolului de amplificator al celulelor ciliate externe. Acest lucru explică de ce stimularea auditivă a urechii contralaterale are efect supresor asupra OEA. Astfel, determinarea OEA în condițiile supresiei contralaterale poate fi o metodă de evaluare a sistemului eferent. Acest sistem își are originea la nivelul trunchiului cerebral, în principal în nucleul ventromedial al corpului trapezoid.

Suprimarea contralaterală a OEA poate fi folosită în detectarea tumorilor extrinseci și intrinseci de trunchi cerebral. Ea s-a dovedit a fi redusă în boala Alzheimer, posibil prin scăderea acetilcolinei la acești bolnavi.

O aplicație clinică poate fi screeningul la persoanele cu auz normal, prin determinarea supresiei contralaterale folosind OEAPD, pentru a identifica persoanele cu risc crescut de traumă sonoră (cu un reflex medial-olivocohlear slab).^{1,2,3,11,18}

În concluzie, OEA sunt deosebit de utile în evaluarea funcției cohleare și nu trebuie să lipsească din setul de teste necesare unui diagnostic audiologic complet.

BIBLIOGRAFIE

1. A ERNST – *Otoakustische Emissionen*, in: Jürgen Strutz, Wolf Mann (eds): Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, 37-42
2. A PASCU – *Otoemisiuni acustice*, în: A Pascu: Audiometrie, Ed Universitară "Carol Davila", București, 2000, 217-242
3. A PASCU – *Fiziologia auzului*, în: A Pascu: Audiometrie, Ed Universitară "Carol Davila", București, 2000, 38-44, 53-56
4. BONFILS P, UZIEL A, PUJOL R – *Screening for auditory dysfunction in infants by evoked otoacoustic emissions*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1988, 114:887-890
5. BONFILS P, UZIEL A – *Clinical applications of evoked acoustic emissions: Results in normally hearing and hearing-impaired subject*, Ann Otol Rhinol Laryngol, 1989, 98:326-331
6. BRAY P, KEMP DT – *An advanced cochlear echo technique suitable for infant screening*, Br J Audiol, 1987, 21:191-204
7. BROWN AM, McDOWELL B, FORGE A – *Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamycin treatment*, Hear Res, 1989, 42:143-156
8. ELBERLING C, PARBO J, JOHNSON NJ et al – *Evoked acoustic emission: Clinical application*, Acta Otolaryngol, 1985, 421:77-85
9. GOLD T – *Hearing II. The physical basis of the action of the cochlea*, Proc R Soc Lond (Biol), 1948, 135:492-498
10. J STRUTZ – *Pädaudiologische Diagnostik*, in: Jürgen Strutz, Wolf Mann (eds): Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, 51-52
11. JACOBSON M, KIM S, ROMNEY J et al – *Contralateral Suppression of Distortion-Product Otoacoustic Emissions Declines With Age: A Comparison of Findings in CBA Mice With Human Listeners*, Laryngoscope, 2003, 113:1707-1713
12. JAMES W – *Otoacoustic emissions: then and now*, in: James W: Handbook of Otoacoustic Emission, Singular Thomas Learning, San Diego, 2000, 1-28
13. JAMES W – *Clinical Applications of OAEs in adults*, in: James W: Handbook of Otoacoustic Emission, Singular Thomas Learning, San Diego, 2000, 481-544
14. JAMES W – *Clinical Applications of OAEs in children*, in: James W: Handbook of Otoacoustic Emission, Singular Thomas Learning, San Diego, 2000, 389-480
15. JAMES W – *Future Clinical Directions*, in: James W: Handbook of Otoacoustic Emission, Singular Thomas Learning, San Diego, 2000, 545-548
16. JANSSEN T, ARNOLD W – *Otoakustische Emissionen und Tinnitus: DPOAE, eine Meßmethode zum objektiven Nachweis des auf der Ebene der äußeren Haarzellen entstehenden Tinnitus?*, Otorhinolaryngol Nova, 1995, 5:127-141
17. KEMP DT, RYAN S, BRAY P – *A guide to the effective use of otoacoustic emissions*, Ear Hear, 1990, 11:93-105
18. KIM DO, DORN PA, NEELY ST et al – *Adaptation of Distortion Product Otoacoustic Emission in Humans*, JARO, 2001, 2/1:031-040
19. LONG GR – *Modification of spontaneous and evoked otoacoustic emissions and associated psychoacoustic microstructure by aspirin consumption*, J Acoust Soc Am, 1988, 84:1343-1353
20. MCFADDEN D, PLATTSMIER HS, PASANEN EG – *Aspirin-induced hearing loss as a model of sensorineural hearing loss*, Hear Res, 1984, 16:251-260
21. NORTON SJ, SCHMIDT AR, STOVER LJ – *Tinnitus and otoacoustic emissions: Is there a link?*, Ear Hear, 1990, 11:159-166
22. PLINKERT PK, AROLD R, ZENNER HP – *Evozierte otoakustische Emissionen zum Hörscreening bei Säuglingen*, Laryngol Rhinol Otol, 1990, 69:108-110
23. PLINKERT PK, GITTER AH, ZENNER HP – *Tinnitus-associated spontaneous otoacoustic emissions-Active outer hair cell movement as common origin?* Acta Otolaryngol, 1990, 110:342-347
24. PLINKERT PK, KROBER S – *Früherkennung einer Cisplatin-Ototoxizität durch evozierte otoakustische Emissionen*, Laryngol Rhinol Otol, 1991, 70:457-462
25. PLINKERT PK, SESTERHENN G, AROLD R et al – *Evaluation of otoacoustic emissions in high-risk infants as an easy and rapid objective auditory screening method*, Eur Arch Otorhinolaryngol, 1990, 247:356-360
26. PROSCHEL U, EYSHOLDT U – *Evoked otoacoustic emissions in children in relation to middle ear impedance*, Folia Phoniatr, 1993, 45:288-294
27. ȘERBAN S – *Explorarea auzului*, în: T Ataman: Examinarea otorinolaringologică, Ed Tehnică, București, 2003, 84-87
28. WILSON JP, EVANS EF – *Effects of furosemide, flaxedil, noise and tone over-stimulation on the evoked otoacoustic emission in cat*, Proc Int Union Physiol Soc, 1983, 15:100

Metapneumovirusul uman în pediatrie

I. Muntean, Oana Mărginean

Metapneumovirusul uman (MPV) este un pneumovirus ubicuitar care produce la copil afecțiuni similare cu cele produse de virusul sincițial respirator (VSR). În afara bronșiolitelor și pneumoniilor grave, MPV a fost evidențiat la jumătate din bolnavii cu sindrom respirator acut sever (SRAS) din epidemia din Hong Kong (2003). Analiza celor 25 copii cu SRAS internați la Spitalul din Toronto a demonstrat că formele clinice ale copilului sunt mai ușoare decât ale adultului. Răspândirea rapidă a MPV impune măsuri de izolare a celor expuși contactului. Tratamentul bolii este suportiv: hidratare, oxigen și uneori terapie intensivă și ventilație mecanică. Se încearcă un tratament cu Ribavirină și inhibitori de protează

Cuvinte cheie: pneumovirus, SRAS, tratament suportiv

The human metapneumovirus (MPV) is an ubiquitous pneumovirus which produces child affections like those produced by syncytial respiratory virus (VSR). Aside from bronchiolites and serious pneumonias, MPV was emphasized in half of those suffering from severe acute respiratory syndrome (SARS) during the epidemic from Hong Kong (2003). The analysis of 25 children with SARS hospitalized in Toronto proved that the clinical forms are easier with children than adults. The quick spreading of MPV imposes measures of isolation for those exposed to contact.

The treatment of the disease is of supportive type: hydration, oxygen and sometimes intensive care and mechanical ventilation. Treatment with Ribavirin and protease-inhibitors is checked now

Key words: pneumovirus, SARS, supportive type of treatment

În anul 2001, Van den Hoogen B.G., De Jong J.C. și colaboratorii comunică în *Nature Medicine* descoperirea unui nou virus cu tropism pulmonar, metapneumovirusul uman (MPV).

În iarna anului 2000, cercetătorii olandezi constată, din probele de aspirat nasofaringian colectate de la 68 copii cu infecții acute ale căilor respiratorii de la spitalul Erasmus (Amsterdam), că testele au fost negative pentru virusul sincițial respirator (VSR), gripal A și B, paragripale 1 – 3, rinovirus și coronavirus.

Prin metoda Polimerase Chain Reaction (PCR) s-a detectat MPV la 7 copii. S-a dedus deci că MPV ar fi produs 10% din infecțiile tractului respirator neexplicabile.⁷

Cu mulți ani înaintea descoperirii virusului se bănuia existența lui și se afirma că reprezintă o importantă cauză de infecții ale tractului respirator, cu un spectru al bolii similar cu cel al VSR.

Dificultățile evidențierii virusului s-au datorat replicării sale slabe în culturile standard și faptului că necesită linii de celule epiteliale umane. PCR s-a dovedit o metodă mai sensibilă decât metodele serologice.⁴

O serie de cercetări din Olanda, SUA, Australia, Finlanda ș.a. reușesc să stabilească ponderea MPV în etiologia infecțiilor căilor respiratorii inferioare și superioare, formele clinice și gravitatea lor atât la adult cât și la copil.^{3,4,5}

Din toate studiile rezultă că formele de boală la copil sunt mai puțin severe decât la adult.

În infecțiile acute ale căilor respiratorii la copiii sub 5 ani, din secrețiile nazale, MPV a fost pus în evidență la 12% din cazuri, VSR are o pondere mai crescută, respectiv 50% (Olanda).

În infecții respiratorii severe MPV a fost prezent la 5,5% din totalul cazurilor internate (Quebec).

Sugarii și copiii mici sunt în special expuși infecției. Sub vârsta de 1 an 1/3 din copiii spitalizați au fost expuși, iar la vârsta de 2 ani jumătate erau infectați (Ierusalim).

Studiile de seroprevalență efectuate în Olanda la sugarii de 6 – 12 luni au detectat anticorpi la MPV în procentaj de 25%, ca la vârsta de 5 ani 100% din copii au trecut prin infecție.³

Fiziopatologic, despre infecția cu MPV se știe că are un tropism pentru epiteliul pulmonar similar cu VSR (în ambele infecții lipsește viremia).

Pacienții pot fi asimptomatici, cu forme ușoare de infecție a căilor respiratorii sau cu bronșiolită sau pneumonie severă. La copiii infectați cu VSR, coinfectia cu MPV ar putea influența severitatea bronșiolitei.^{3,4}

MPV a fost prezent la 8% din copiii internați în spitalul din Turku, cu diagnosticul de wheezing acut. Media vârstei a fost de 7 luni, iar durata simptomelor respiratorii 15 zile.⁵

Laboratorul ajută prea puțin la susținerea diagnosticului clinic deoarece confirmarea MPV din secrețiile nazofaringiene și spălătura nazală o pot face doar câteva laboratoare de cercetare care studiază infecțiile cu pneumovirusuri.

Evaluarea diagnostică include numărarea completă a elementelor sanguine și hemocultura pentru a exclude o infecție bacteriană. Numărul de leucocite și proteina C reactivă au rămas scăzute. La copiii cu wheezing acut concentrația interleukinei 8 în secreția nazală a fost crescută.⁵

În sudul Chinei (provincia Guangdong) a apărut pentru prima oară, la sfârșitul anului 2002 Sindromul respirator acut sever (SRAS). La începutul anului 2003, în epidemia din Hong Kong, la jumătate din bolnavii cu SRAS s-a pus în evidență MPV. De-a lungul anului 2003 boala a afectat peste 8000 de persoane din 26 țări provocând aproape 800 decese (o epidemie mai mică a izbucnit și în 2004 și probabil va continua).

Epidemia de SRAS a arătat că răspândirea bolii se face în principal prin contact personal (picăturile Pluggge) dar sunt posibile și alte căi.⁶ Astfel, din 8 pacienți cu SRAS în Singapore, la 3 a fost găsit MPV în secrețiile lacrimale.

Incubația medie este de 5 zile, iar cea maximă de 10 zile. După acest interval apare un prodrom cu febră de peste 38 °C, uneori, cu frisoane care pot fi însoțite de "stare de rău", migrenă, mialgii (prodromul nu este însoțit de rash cutanat sau manifestări gastrointestinale).

După 3 – 7 zile apar manifestări respiratorii ca tuse seacă, dispnee, manifestări care pot progresa spre hipoxemie.

Radiografia toracică poate fi de aspect normal în timpul prodromului și chiar în cursul bolii. Poate arăta infiltrate focale, interstițiale generalizate, condensări (acestea mai ales în stadiul terminal).⁶

La începutul fazei respiratorii laboratorul a arătat o creștere a creatin-fosfokinazei și de 2-6 ori a transaminazelor hepatice (funcțiile renale nu au fost afectate).⁵

Analiza cazurilor de SRAS la cei 25 copii din spitalul din Toronto a arătat că semnele și simptomele bolii la copii sunt mai ușoare decât la adult. Manifestările clinice au fost febra, tusea și coriza (cu

variate aspecte radiografice) iar laboratorul, necaracteristic.

SRAS are și factori de risc: durata și frecvența contactului infectant și ventilația mecanică. Personalul medical trebuie să anticipeze posibilitatea expunerii la SRAS. Persoanele expuse contactului trebuie imediat izolate. O atenție deosebită va fi acordată persoanelor provenite recent dintr-o zonă asiatică infectată.³

Tratamentul este mai mult suportiv constând din menținerea hidratării și oxigenoterapie la formele moderat – severe. În bronșiolita sau pneumonia severă sunt necesare îngrijiri intensive, iar în caz de insuficiență respiratorie ventilație mecanică.

Se fac încercări prin asocierea Ribavirinei cu inhibitori de protează (lopinavir și ritonavir – în produsul Kaletra) medicație utilizată în tratamentul infecției HIV/SIDA.¹

În concluzie, MPV este un pneumovirus ubicuitar care la copil produce infecții ale căilor respiratorii similare cu cele produse de VSR.

În afara bronșiolitelor și pneumoniilor grave, MPV poate fi cauză de SRAS. Epidemia de SRAS din anul 2003 a arătat că există diferențe privind gravitatea bolii la copii față de adulți (ultimii fac forme clinice mai severe). Persoanele expuse contactului cu un suspect de SRAS vor fi izolate imediat. Trebuie acordată atenție persoanelor provenite dintr-o zonă infectată.

BIBLIOGRAFIE

1. BRIAN VASTAG – *Old drugs for a new bug. HIV drug enlisted to fight SARS*, JAMA, 2003, 290:1695–1696.
2. HOW – *Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS)*, Lancet, 2003, 361:1313–1315.
3. JOAN STEPHENSON – *Studies explore impact of new pathogens. Investigators Report on Metapneumovirus, SARS*, JAMA, 2003, 290:2112–2113.
4. JOANE STOCKTON et al – *Human Metapneumovirus as a cause of community acquired respiratory illness*, Emerg Infect Dis, 2002, 9:20 – 84.
5. TUOMAS JARTTI, BERNADETTE VAN DEN HOOGEN et al – *Metapneumovirus and acute wheezing in children*, Lancet, 2002, 360:1393–1394.
6. VAN DEN HOOGEN, DE JOUG JC et al – *A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease*, Nature Medecine, 2001, 7:719–724.
7. WILLIAMS JV, HARRIS PA et al – *Human Metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children*, N Engl J Med, 2004, 5:443–450.
8. *** – *It alerts World – wide: Severe Acute Respiratory Syndrome*, Bull Epidemiologist, 2003, 1.

Neuroborrelioza – patogenie, aspecte clinice

Brîndușa Țilea¹, I. Pascu²

Afectarea sistemului nervos central și periferic cauzată de infecția cu spirocheta *Borrelia burgdorferi* poartă denumirea de Lyme neuroborrelioză (LNB). Spirocheta a fost evidențiată în structurile nervoase centrale atât în stadiile acute ale bolii, cât și în stadiul tardiv, motiv pentru care se consideră că este necesar a se efectua distincția între neuroborrelioza precoce subacută, ce apare la săptămâni, luni, chiar și până la un an de la contactul organismului cu artropodul infectat și neuroborrelioza cronică sau tardivă, afecțiune ce se poate declanșa după luni (peste 12 luni), chiar și ani de zile de la infecție.

Cuvinte cheie: Lyme neuroborrelioză, patogenie, manifestări clinice

The involvement of the central and peripheral nervous system in an infection caused by Borrelia burgdorferi tick-borne spirochete is called Lyme neuroborreliosis (LNB). The spirochete was distinguished in the central nervous system structures in the early stages of the disease as well as in late stages, so it is necessary to make the difference between subacute early neuroborreliosis (which appears after weeks, months even a year after the body gets in contact with the infected tick-borne spirochete) and chronic or late neuroborreliosis (which can be triggered after month or years after the infection).

Key words: Lyme neuroborreliosis, pathogeny, clinical manifestations

Patogenia borreliozei Lyme (BL) nu este certă, totuși mai multe elemente duc la luarea în considerare a faptului că manifestările neurologice în borrelioză sunt legate direct de prezența spirochetei în lichidul cefalorahidian (LCR), aceasta fiind evidențiată prin culturi, demonstrându-se și existența sintezei intratecale de imunoglobuline anti *Borrelia burgdorferi* (Ig antiBb) și de asemenea eficiența antibioticoterapiei care a demonstrat efecte benefice în Lyme neuroborrelioză (LNB) precoce dar și tardivă.^{1,3} S-a demonstrat că patogenia LNB este complexă, fiind implicate următoarele aspecte:

- Bb penetrează direct în sistemul nervos central (SNC), implicând o combinație între acțiunea directă a spirochetelor și reacțiile indirecte imunologice

- spirocheta penetrează precoce bariera hematoencefalică în timpul infecției după interacțiunea cu suprafața intraluminală și apoi se localizează în arii cu posibile leziuni vasculare, via astrocite, cauzând un proces de vasculită focală cu infiltrate de celule mononucleare (în principal celule T-helper), determinând modificări focale leptomeningiene cu eliberare de mediatori ai inflamației.^{10,14,19}

- s-a constatat, de asemenea, o scădere a perfuziei sangvine cerebrale îndeosebi la nivelul substanței albe cerebrale, în cursul infecției SNC cu spirocheta Bb, fapt demonstrat prin tehnici neuroimagistice funcționale

- studiile efectuate au relevat de nenumărate ori că spirochetele prezintă o acțiune preferențială pentru oligodendrocite^{16,18}

- Halperin și colaboratorii au evidențiat la pacienții cu LNB aflați în ambele stadii de boală aspectul de encefalopatie toxică, metabolică indusă de limfokine

- a fost remarcată și implicarea altor factor cum ar fi interleukina-6 (IL-6) și matricea metalproteică (MMP)^{5,12,18}

Frecvența reală a leziunilor neurologice în borrelioza Lyme (BL) este aproximată la 15-25% din cazuri (Sterre și Malewista)^{15,16}

Manifestările neurologice declanșate de artropode, din genul *Ixodes*, erau cunoscute încă din descrierile lui Garin și Boujadoux (1922), care au semnalat disfuncții neurologice (dureri radiculare, paralizia unui membru și modificări ale lichidului cefalorahidian), consecutive unui eritem migrator (EM), respectiv ale lui Bannwarth (1941) care relatează un caz de meningopolinevrită apărut după o înțepătură de căpușă.^{15,16,17}

LYME NEUROBORRELIOZA PRECOCE

Lyme neuroborrelioză precoce include manifestările clinice neurologice ale infecției cu *Borrelia burgdorferi* (Bb) ce apar la mai puțin sau între 6-12 luni de la infecție. BL se însoțește în SUA (în aproximativ în 20% din cazuri) de manifestări

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

neurologice, uneori în timp ce EM este prezent (30% din cazuri). În general proporția pacienților care își amintesc episodul înțepăturii de căpușă și/sau EM este cuprinsă între 25-40%.^{17,18}

APECTAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

Meningita acută limfocitară este cea mai frecventă manifestare a LNB precoce. Aceasta, asociată cu nevrita craniană (cel mai frecvent fiind afectată perechea VII de nervi cranieni) și cu radiculonevrita realizează sindromul Bannwarth sau meningoradiculita (MR), care reprezintă o manifestare tipică a LNB precoce. În unele țări, ca de exemplu Danemarca, MR borreliozică este cea mai frecventă neuroinfecție (24 cazuri/milion/an). Meningita poate să apară și izolat, dominând tabloul clinic, astfel încât BL necesită a fi evocată printre cauzele posibile de meningită acută aseptică. Studiile pe animale de experiență au demonstrat că: invazia SNC se produce în momentul în care există o tulpină ce prezintă neurotropism și un inocul adecvat; determinarea nervos centrală apare în prima lună după infecție fiind precedată de o scurtă perioadă de spirochetemie, inflamația care apare este strict limitată inițial la meninge, deși organismul a fost evidențiat și în alte structuri cerebrale. Simptomele meningitei borreliozice se traduc prin: febră cu valori până la 38°C, cefalee, vărsături, redoare de ceafă, semne care sunt nespecifice de intensitate medie, putând să apară izolate sau însoțite de radiculoneuropatie craniană sau periferică și chiar de modificări ale parenchimului cerebral.^{4,5,9,10}

Encefalomielita acută borreliozică. Anomaliile parenchimului cerebral sunt constatate la 20-50% din pacienții nord-americani, în general fiind descrise manifestări lipsite de severitate, de intensitate medie, ca de exemplu: semn Babinski izolat, tulburări sfincteriene tranzitorii, tulburări ale somnului, de memorie, dificultăți de concentrare, modificări de comportament. Afectarea encefalică severă se traduce prin: crize comițiale, stări confuzionale, agitație, delir halucinator, ataxie cerebeloasă, coree, hemipareză. În general frecvența manifestărilor nervos centrale este mică (0,1-0,3% SUA), în Europa fiind comunicată ceva mai des și aproape întotdeauna însoțită de pleiocitoză în lichidul cefalorahidian (LCR) și de nevrită craniană sau periferică. Uneori inflamația radiculară este suficient de severă pentru a cauza simptome ușoare sau moderate de mielită, tabloul clinic cel mai frecvent fiind de encefalomielită sau mielită pură ce poate simula o scleroză multiplă (SM) sau o compresie medulară.^{2,11,14,15}

APECTAREA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC (SNP)

a) Leziuni ale nervilor cranieni. Cea mai frecventă este paralizia periferică de nerv facial (VII), uni sau bilaterală ce are, de cele mai multe ori, o evoluție favorabilă, vindecarea fiind completă chiar și în absența tratamentului în 1-2 luni. Uneori paralizia de

nerv facial poate să apară izolată, fără alte semne sistemice și fără să fie precedată de EM.^{6,7,8}

b) Nevrita optică. Poate să apară izolată, necesitând diferențierea de nevrita optică idiopatică sau de cea din SM. Când apare în cadrul BL aceasta se poate însoți de pleiocitoză în LCR și sinteză intratecală de anticorpi antiBb. În ordine descrescătoare a frecvenței mai pot fi afectați și alți nervi cranieni: III, IV, V, VI, VIII și XII.^{6,7,12}

c) Radiculonevrita. Apare la aproximativ o treime din pacienții cu afectare neurologică, fiind însoțită de pleiocitoză în LCR (85% din cazuri) și neuropatie craniană (70% din cazuri). Primul simptom îl reprezintă durerea radiculară, paresteziile sau hiperesteziile, care încep în medie la o lună după înțepătura de căpușă. Durerea debutează acut sau subacut, de obicei la nivelul trunchiului sau porțiunea proximală a membrilor și atinge intensitate maximă în ore până la câteva zile. Odată instalată, durerea persistă timp de săptămâni, până la luni, fiind exacerbată nocturn; în general durerea rămâne localizată la un dermatom, rareori extinzându-se difuz sau pluriradicular. Durerea produsă de radiculonevrită este primul și, la 20-25% din pacienți, singurul simptom neurologic al LNB precoce. Examenul clinic este normal sau uneori se evidențiază o hipoestezie cu diminuarea forței musculare și/sau abolirea reflexelor în teritoriul dureros sau difuz.^{12,3}

d) Leziuni periferice motorii. Afectarea motorie este mai rară (20% din cazuri) decât cea senzitivă, fiind responsabilă de paralizii asimetrice, mai frecvent proximale decât distale, localizate la câteva grupe musculare, responsabile de amiotrofie. Reflexele osteotendinoase (ROT) sunt diminuate sau abolite. Deși sunt posibile evoluții prelungite și sechele, aceste paralizii regresează cel mai frecvent în 6-8 săptămâni. Au fost descrise cazuri de paralizii frenice care au necesitat respirație asistată. În două cazuri de radiculită examinate histopatologic s-a evidențiat prezența agregatelor de limfocite și plasmocite în ganglionii direct implicați, aspectul era sugestiv pentru afectare de tip autoimun. În cazurile de neuropatie periferică, biopsia de nerv sural a evidențiat același aspect atât la pacienții europeni cât și la cei nord-americani, s-a evidențiat o degenerescență axonală medie ca și demielinizare insulară fără a se vizualiza spirocheta.^{9,10,11}

NEUROBORRELIOZA LYME TARDIVĂ

Neuroborrelioza Lyme tardivă include manifestările neurologice ale infecției cu Bb ce apar la peste 12 luni de la infecție. După Durnon și colaboratorii timpul de apariție a manifestărilor neurologice tardive după inoculare variază de la 12 luni la 17 ani, cu o medie de 5 ani. Fiziopatogenia acestor leziuni nu este binecunoscută dar este posibil ca și în cazul luesului, distrucțiunile nevrxului să fie cel puțin în parte secundare unor leziuni vasculare.^{13,14}

APECTAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Meningita limfocitară cronică, reprezintă o manifestare relativ rară a LNB tardive, prezentând o evoluție asimptomatică, frecvent descoperindu-se întâmplător, de cele mai multe ori fiind asociată encefalitei. LCR prezintă modificări în sensul unei meningite limfocitare, cu o pleiocitoză medie, constând din limfocite cu albuminorahie crescută (100-300 mg%), fiind constatată uneori disocierea albuminocitologică, glicorahia este în general normală.^{10,16,18}

Encefalomielita borreliozică progresivă, reprezintă cea mai bine definită manifestare neurologică tardivă a LNB. Cele mai multe cazuri au fost descrise în Europa, dar există cazuri bine documentate și în SUA. Manifestările clinice sunt nenumărate, asociate divers între ele, apar progresiv și evoluează în pusee, uneori spontan regresive. Poate fi vorba de tulburări ale funcțiilor superioare de gravitate variabilă: tulburări de memorie, atenție, judecată, caracter, apraxii, halucinații, demență, come. Au fost citate cazuri de sindroame focale (hemipareze, hemianopsie, sindrom cerebelos, parkinsonian), crize convulsive, leziuni ale nervilor cranieni, pierderea auzului. Tabloul clinic și evoluția în pusee a encefalomielitei borreliozice progresive poate simula o SM sau un accident vascular cerebral. Măduva este afectată în 50% din cazuri cel mai adesea sub forma unei parapareze spastice, progresive sau cvadripareze însoțită de disfuncția vezicii urinare.^{5,6,11}

Encefalopatia Lyme (EL) este definită ca o afecțiune neuropsihică care debutează după luni sau ani de zile de la debutul infecției cu Bb, aparținând stadiului tardiv al LNB. EL a fost prima dată descrisă de Halperin, la pacienții din Suffolk County, New York, o zonă endemică de BL din SUA. Noțiunea de EL se referă la o tulburare cognitivă de severitate medie sau moderată care afectează primordial memoria și învățarea, însoțită uneori de simptome psihice ușoare sau somnolență fără a se evidenția semne neurologice patologice. În urma efectuării testelor neuropsihice la bolnavii cu EL s-a demonstrat lezarea memoriei privind informațiile verbale și vizuale, depresie ușoară, iritabilitate, somnolență excesivă diurnă.^{2,5,6,13,17}

APECTAREA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC ÎN LYME NEUROBORRELIOZA TARDIVĂ

Polineuropatia tardivă și neuropatia asociată leziunilor sclerotice. Mulți pacienți cu LNB tardivă prezintă o formă ușoară de polineuropatie multifocală, care este diferită de meningopolinevrita din stadiul precoce deoarece nu se ameliorează spontan.

Simptomele cele mai frecvente sunt paresteziile la nivelul extremităților, adesea intermitente asimetrice, focale interesând atât membrele superioare, cât și cele inferioare, mai rar constatându-se durerea radiculară. O pătrime din pacienți prezintă sindrom de tunel carpian. Paresteziile distale apar în general în teritoriul de distribuție al nervului median, fiind exacerbate nocturn

sau de utilizarea mâinilor; în 2/3 din cazuri fiind bilaterale.

O neuropatie similară, dar aparent mai gravă, este constatată la pacienții europeni ce prezintă acrodermatită cronică atrofică sau alte leziuni sclerotice. Simptomele se însoțesc de modificări obiective: ROT modificate, atrofii, acestea sunt în general asimetrice și mai intense în teritoriul cutanat afectat.^{4,5,7,8,13}

BIBLIOGRAFIE

1. DOURNON E - *La maladie de Lyme*, Edition des Laboratoire Beecham, 1990, 7-55.
2. FALLON AB, NIELDS AJ, BURRASCANO J et al - *The neuropsychiatric manifestations of Lyme Borreliosis*, LymeNet, 2002, 1-14.
3. GARCIA-MONCO JC, BENACH JL - *Lyme neuroborreliosis*, Ann Neurology, 1995, 37:691-702.
4. HALPERIN J, LOGIGIAN EL, FINKEL MF et al - *Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis*, Neurology, 1996, 46:619-627.
5. HALPERIN J, VOLKMAN JD, WU PRISCILLA - *Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis*, Neurology, 1991, 41:1571-1582.
6. HALPERIN JJ, LUFT BJ, VOLKMAN DJ et al - *Lyme neuroborreliosis - peripheral nervous system manifestations*, Brain, 1990, 113:1207-1221.
7. HALPERIN JJ, VOLKMAN DJ, WU P - *Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis*, 1991, 41:1571-1582.
8. HALPERIN JJ - *Neuroborreliosis*, Am J Med, 1995, 98:52-56.
9. KELLER TJ, HALPERIN JJ, WHITMAN M - *PCR detection of Borrelia burgdorferi DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients*, Neurology, 1992, 32-42.
10. KRUPP LB, MASUR D, SCHWARTZ J et al - *Cognitive functioning in late Lyme borreliosis*, Arch Neurol, 1991, 48:1125-1129.
11. LOGIGIAN EL, CAPLAN RF, STEERE AC - *Chronic neurologic manifestations of Lyme disease*, N Engl J Med, 1990, 323:1438-1444.
12. LOGIGIAN L, STEERE AC - *Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease*, Neurology, 1992, 42:303-311.
13. LUFT BJ, STEIMAN CR, NEIMARK HC et al - *Invasion of the central nervous system by Borrelia burgdorferi in acute disseminated infection*, JAMA, 1992, 267:1364-1367.
14. MACDONALD AB, MIRANDA JM - *Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease*, Human Pathology, 1987, 18:750-761.
15. MILLNER MM, MULLEGGER RR, SPORK KD et al - *Lyme borreliosis of central nervous system in children: a diagnostic challenge*, Infection, 1991, 19:273-278.
16. SHAPIRO ED - *Lyme disease in children*, Am J Med, 1995, 98:69-73.
17. STEERE AC, TAYLOR E, MCHUGH GL et al - *The overdiagnosis of Lyme disease*, JAMA, 1993, 269:1812-1816.
18. WEBER K, PRIESTER HW - *Clinical management of Lyme borreliosis*, Lancet, 1994, 343: 1017-1020.
19. WILKS B - *Molecular and immunological variability of European Borrelia burgdorferi strains and implications for pathogenesis diagnosis and prophylaxis of Lyme borreliosis*. Proceedings of the 2nd International Symposium on Lyme Disease in Japan, oct. 27-28 1997. Emerging and re-emerging diseases transmitted by arthropod vectors and rodents, 1997, 225-244.

Suplimentele alimentare, produse nou introduse în alimentația omului

Ramona Ureche, Monica Dănilă

O dietă corespunzătoare și diversificată nu poate asigura cantități adecvate de substanțe nutritive. Suplimentele alimentare sunt reprezentate de produsele alimentare care completează dieta obișnuită și care sunt surse concentrate de substanțe nutritive, având efect în nutriție sau alte roluri fiziologice. Ele sunt livrate consumatorului numai sub formă preambalată și sunt reprezentate de vitamine, minerale, proteine sau aminoacizi.

Cuvinte cheie: suplimente alimentare, vitamine, minerale, dietă

An adequate and varied diet cannot always provide the quantities of nutrients we need. Food supplements are food products, which complete a common diet and are concentrated sources of nutrients, which have positive effects upon nutrition and health. They contain vitamins, minerals, proteins and amino acids and are delivered to consumers safe - packed.

Key words: food supplements, vitamins, minerals, diet

Suplimentele alimentare sunt reprezentate de produsele alimentare care completează dieta obișnuită și care sunt surse concentrate de substanțe nutritive, având efect în nutriție sau alte roluri fiziologice. Ele sunt livrate consumatorului numai sub formă preambalată: capsule, tablete, fiole cu lichid etc.⁸

Cele două categorii de suplimente alimentare sunt:

-Substanțele nutritive

a) vitamine și/sau antioxidanți

b) minerale

-Alte suplimente alimentare

a) proteine pure sau sub formă de izolate proteice, izolate proteice și hidrolizate proteice, aminoacizi și amestecuri ale acestora

b) lipide alimentare (inclusiv acizi grași polinesaturați esențiali)

c) fosfolipide (lecitine, cefaline, serinfosfatide, inozitolfosfatide) până la cantități ale conținutului de fosfor de 1g/zi

d) fibre alimentare până la cantitatea de 24g/zi

e) produse paraprobiotice: probiotice, prebiotice, simbiotice – alimente funcționale care reglează flora microbiană intestinală.^{2,10}

Vitamine și minerale care pot fi utilizate pentru fabricarea suplimentelor alimentare

1.Vitamine:	2. Minerale:
Vitamina A (μg)	Calciu (mg)
Vitamina D (μg)	Magneziu (mg)
Vitamina E (mg)	Fier (mg)
Vitamina K (μg)	Cupru (μg)
Vitamina B ₁ (mg)	Iod (μg)
Vitamina B ₂ (mg)	Zinc (mg)
Niacina (mg)	Mangan (mg)
Acid pantotenic (mg)	Sodiu (mg)
Vitamina B ₆ (μg)	Potasiu (mg)
Acid folic (μg)	Seleniu (μg)
Vitamina B ₁₂ (μg)	Crom (μg)
Biotina (μg)	Molibden (μg)
Vitamina C (mg)	Fluor (mg)
	Clor (mg)
	Fosfor (mg) ^{4,7}

Cantitățile maxime de vitamine și minerale prezente în suplimentele alimentare pentru o porție zilnică de consum, conform recomandărilor fabricantului, se stabilesc luându-se în considerare următoarele:

a) nivelurile superioare de siguranță ale vitaminelor și mineralelor stabilite prin evaluarea științifică a riscului, pe baza datelor științifice general acceptate, ținând cont de variația nivelurilor de sensibilitate ale diferitelor grupuri de consumatori.

b) aportul de vitamine și minerale din alte surse alimentare.^{4,7,8}

Pentru asigurarea cantității semnificative de vitamine și minerale în suplimentele alimentare, se stabilesc cantitățile minime pentru o porție zilnică de consum.

Cantitatea totală zilnică de consum pentru vitaminele hidrosolubile nu trebuie să depășească de trei ori dozele fiziologice zilnice recomandate, iar pentru vitaminele liposolubile și elementele minerale nu trebuie să depășească de 1,5 ori dozele fiziologice zilnice recomandate.^{2,3,4,6,7}

Dozele fiziologice zilnice de vitamine și elemente minerale recomandate pentru o persoană adultă

1. Vitamine:

Vitamina A (retinol): 2.500 – 5.000 UI
 Vitamina D (coleciferol, ergocalciferol): 400 UI
 Vitamina E (tocoferoli): 20 – 30 mg
 Vitamina K (fito- și fanochinonă, menadionă): 0,1 mg
 Vitamina B₁ (tiamină): 1,6 mg
 Vitamina B₂ (riboflavină): 1,7 mg
 Vitamina B₆ (piridoxină): 2,0 mg
 Vitamina B₁₂ (cobalamină): 2,0 μg
 Vitamina PP (nicotinamidă, acid nicotinic): 15–20 mg
 Acid pantotenic: 10,0 mg
 Acid folic: 0,4 mg
 Vitamina C (acid ascorbic): 60,0 mg
 Biotina (vitamina H): 0,2 mg
 Vitamina P (flavone, flavonoizi): 200 mg (total)

2. Minerale:

Calciu: 1.000 mg
 Fosfor: 1.000 mg
 Magneziu: 350 mg
 Sodiu: 2,0 g
 Potasiu: 3,5 g
 Clor: 5,0 g
 Fier: 18,0 mg
 Zinc: 15,0 mg
 Cupru: 3,0 mg
 Iod: 0,2 mg
 Fluor: 4,0 mg
 Mangan: 3,0 mg
 Molibden: 0,25 mg
 Crom: 0,2 mg
 Seleniu: 0,1 mg
 Cobalt: 1,0 μg.^{2,3,5}

Conform reglementărilor în vigoare (Ordinul M.S. 1214/2003) normele sub care sunt vândute produsele prezentate este acela de "supliment alimentar".¹⁰ Etichetarea, prezentarea și reclama nu trebuie să atribuie suplimentelor alimentare proprietatea de prevenire, tratare sau vindecare a unei boli umane sau să facă referire la asemenea proprietăți.

Informațiile privind vitaminele și mineralele sunt exprimate și sub formă de procent din valoarea de referință menționată, doza zilnică recomandată, după caz, în reglementările privind etichetarea nutrițională (Hotărârea Guvernului nr. 106/2002 privind etichetarea alimentelor, cu modificările ulterioare).⁹

Etichetarea trebuie să conțină următoarele mențiuni:

a) numele categoriei de nutrienți sau de substanțe ce caracterizează produsul, ori o indicație a naturii acestor nutrienți sau substanțe

b) porția din produs care este recomandată pentru consumul zilnic

c) un avertisment de a nu se depăși doza zilnică recomandată

d) o atenționare că suplimentele alimentare nu trebuie să înlocuiască un regim alimentar variat

e) atenționare că produsele nu trebuie să fie lăsate la îndemâna copiilor mici.¹¹

Etichetarea, prezentarea și reclama suplimentelor alimentare nu vor include afirmații directe sau care să inducă ideea că o dietă corespunzătoare și diversificată nu poate asigura cantități adecvate de substanțe nutritive.

Se acceptă producția, importul și comercializarea de nutrienți și/sau suplimente alimentare fabricate din extracte vegetale sau animale care conțin în mod natural substanțe nutritive cu rol în alimentația omului sănătos (vitamine, minerale, proteine, aminoacizi și alte elemente care se găsesc în alimente).

Extractele vegetale/animale sunt obținute din plante alimentare respectiv organisme animale: plante medicinale care se pot consuma de către persoanele sănătoase fără a avea rol sau efecte dovedite în tratarea, vindecarea sau prevenirea unor boli. Preparatele din plante medicinale sunt obținute din plante sau părți din plante (flori, frunze, fructe, semințe, rădăcini, tulpini etc.) care conțin substanțe cu efecte farmacodinamice dovedite și care sunt înscrise în farmacopeile existente. Extractele vegetale sau animale și plantele medicinale pot fi comercializate sub formă uscată, deshidratată, concentrată, de ceaiuri, sub formă de sirop, capsule, tablete, drajeuri, extracte alcoolice, la doze care sunt dovedite științific ca fiind netoxice și care se administrează numai pe cale orală.^{1,2,3}

Legislația are ca scop asigurarea consumatorului că i se oferă numai produse sigure, sănătoase și de bună calitate și protejarea lui de practicile frauduloase de producere și/sau comercializare a unor produse care nu respectă prevederile legale referitoare la securitatea și sănătatea sa.

Producția se realizează din materii prime de calitate, garantate de furnizorul de materii prime prin buletine de analiză pentru fiecare lot. Este interzisă utilizarea de aditivi, adjuvanți tehnologici (excipienți) care nu se utilizează în produsele alimentare sau produsele farmaceutice. Producția se realizează având la bază regulile de bună practică de procesare a

alimentelor (în cazul prezentării produselor sub formă uscată, deshidratată, concentrată, de ceai, de sirop sau extract alcoolic) și pentru medicamente (în cazul formelor de prezentare - capsule, tablete, drajeuri). Pe tot fluxul tehnologic se asigură controlul din punct de vedere al apariției unor riscuri, se înregistrează valoarea parametrilor de lucru și se păstrează documentele de control pentru fiecare lot fabricat cel puțin 1 an.¹

Fiecare lot de produs finit este analizat într-un laborator acreditat conform specificației de produs și cerințelor normelor privind contaminarea microbiologică, chimică și în caz de necesitate, radioactivă. Produsul va fi ambalat și etichetat respectând legislația în vigoare; prezentarea produsului însoțită de indicații terapeutice necesită înregistrarea acestuia la Agenția Națională a Medicamentului.

Produsele se vând numai în ambalaje originale și cu eticheta în limba română.⁹

BIBLIOGRAFIE

1. AMARFI R, TURTOI GH, MACOVEI V et al - *Procesarea minimă atermică și termică în industria alimentară*, ed Alma, Galați, 1996
2. COSTIN G, SEGAL R - *Alimente funcționale*, ed Academica, Galați, 1999
3. GAVĂT V, IZDREI L - *Alimentația omului sănătos*, ed Contact Internațional, Iași, 1995
4. MINDELL E - *Biblia vitaminelor*, ed Elit, București, 1991
5. NEAMȚU G - *Biochimie alimentară*, ed Ceres, București, 1997
6. SEGAL RODICA - *Principiile nutriției*, ed Academica, Galați, 2002
7. SOUCCAR T - *Revoluția vitaminelor*, ed First, Paris, 1995
8. *** - Ordin emis de MS, Nr. 528/31.07.2001 - Privind producția, importul și comercializarea unor produse din categoria nutrienți și/sau suplimente alimentare, 2001
9. *** - Hotărârea Guvernului nr. 106/2002 privind etichetarea alimentelor
10. *** - Ordin nr. 1214 din 23 decembrie 2003 pentru aprobarea Normelor privind suplimentele alimentare, publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr 50 din 21 ianuarie 2004



Influența unor antihistaminice H1 blocante asupra efectului antinociceptiv al tramadolului

Sorina Cucuiet, Gh. Feszt

În continuarea cercetărilor anterioare referitoare la interacțiunile farmacologice ale tramadolului, un opioid sintetic cu activitate monoaminergică, având eficacitate moderată dar profil favorabil ale efectelor adverse (potențial redus de deprimare respiratorie și de instalare a dependenței), autorii au studiat influența unor antihistaminice H1 blocante asupra efectului antinociceptiv al acestuia. Experiențele s-au făcut pe șoareci albi masculi cu testul plăcii încălzite. Rezultatele au arătat că loratadina (10 și 20 mg/kgc), un antihistaminic H1 fără efecte centrale nu a avut efect antinociceptiv propriu și nu a intensificat efectul analgezic al tramadolului (20 mg/kgc). Clorfeniramina (4 mg/kgc), un antihistaminic H1 cu acțiune central deprimantă, deși nu a avut efect antinociceptiv propriu, a potențat efectul tramadolului (20 mg/kgc). Ciproheptadina (5 mg/kgc) un antihistaminic H1 blocant și antiserotoninic 5-HT_{2A} a avut efect antinociceptiv propriu și a potențat, statistic semnificativ efectul analgezic al tramadolului (40 mg/kgc).

În concluzie, studiul de față demonstrează o interacțiune sinergică a tramadolului cu antihistaminicele H1 blocante, având un mecanism central de acțiune. Se propune, în continuare efectuarea unui studiu clinic. Cuvinte cheie: tramadol, analgezie, antihistaminice H1 blocante, testul plăcii încălzite

The authors continued their previous research concerning the pharmacological interactions of tramadol, a synthetic opioid, with monoaminergic activity, having mild efficacy, but a favourable profile of adverse reactions (low respiratory depression and reduced dependency potential). They studied the influence of some H1 receptor blocking antihistaminics on the antinociceptive effect of tramadol. The experiments were performed on albino mice using an analgesimetric method the hot plate test. The results showed that loratadine (10 and 20 mg/kg bwt), an H1 blocker without central effect, did not exert antinociceptive activity and did not intensify the analgesic effect of tramadol (20 mg/kg bwt). Chlorpheniramine (4 mg/kg bwt), which is an H1 blocker with sedative properties had no analgesic activity, but potentiated the effect of tramadol (20 mg/kg bwt). Cyproheptadine (5 mg/kg bwt) an H1 antihistaminic and 5-HT_{2A} antiserotonergic drug exerted own antinociceptive effect and intensified significantly the analgesic action of tramadol (40 mg/kg bwt).

In conclusion, this study emphasizes a synergistic interaction between tramadol and H1 antihistaminics having a central mechanism of action. We propose to perform a clinical study concerning this interaction.

Key words: tramadol, analgesia, H1 antihistaminics, hot plate test

În cercetările anterioare referitoare la interacțiunile tramadolului cu neurolepticele fenotiazinice am constatat că prometazina, un antihistaminic H1 blocant cu structură fenotiazinică a crescut eficacitatea antinociceptivă a tramadolului.¹ În continuarea acestor cercetări se pune problema studiului interacțiunii tramadolului cu alte antihistaminice H1 blocante, dotate cu efecte centrale, respectiv periferice. Aceste cercetări sunt cu atât mai îndreptățite cu cât în ultimii ani au apărut mai multe lucrări despre influența unor antihistaminice asupra durerii și despre interacțiunea lor cu unele analgezice.

Referitor la efectul analgezic al antihistaminicelor H1 există date în literatură începând cu lucrarea lui Rumore și Schlichting (1986). De asemenea, au apărut

lucrări experimentale și clinice referitoare la folosirea anumitor antihistaminice H1 ca adjuvante ale unor analgezice opioide² și unor antialgice antipiretice. Nu se găsesc date referitoare la interacțiunea medicației antihistaminice cu tramadolul.

Având în vedere aceste considerente și interesul pentru potențarea efectului antialgic al tramadolului, ne-am propus studiul influenței unor antihistaminice H1 blocante asupra acțiunii antinociceptive a acestui analgezic. Am studiat interacțiunea tramadolului cu clorfeniramina – antihistaminic H1 blocant, având și acțiune centrală sedativă, cu loratadina – antihistaminic H1 blocant lipsit de acțiune centrală și cu ciproheptadina – antihistaminic H1 blocant și antagonist al receptorilor serotoninici 5-HT_{2A}. Cercetările propuse ar putea argumenta dacă ar fi justificată din punct de vedere teoretic utilizarea unor astfel de asocieri ale tramadolului în tratamentul durerii.

Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: asist. univ. Sorina Cucuiet, Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marinescu Nr. 38, 540139 Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate în laboratorul Disciplinei de Farmacologie a Facultății de Medicină, UMF Târgu-Mureș pe șoareci albi masculi adulți. Ca metodă analgezimetrică am folosit testul plăcii încălzite³⁴, stimulul nociceptiv fiind temperatura de 53°C, iar reacția la durere lingerea lăbuței. S-au selectat pentru experiență animale care prezentau un timp de reacție inițial de maximum 25 sec.

Farmaconii folosiți au fost :

-tramadol (20 și 40 mg/kgc), subcutanat, preparatul Mabron, fiole, Medochemie Ltd

-ciproheptadină (5 mg/kgc), intraperitoneal, preparatul Peritol, comprimate dizolvate

-clorfeniramină (4 mg/kgc), intraperitoneal, preparatul Clorfeniramin comprimate dizolvate

-loratadină (10și 20 mg(kgc), intraperitoneal, preparatul Symphoral comprimate dizolvate

Am folosit și un lot martor injectat subcutanat cu ser fiziologic (0,1 ml/10 g corp) pentru a decela efectul placebo. Modificarea reacției nociceptive (prelungirea timpului de reacție) s-a urmărit la 30' și respectiv, 60' de la injectarea medicamentelor, considerându-se analgezie completă prelungirea la 60 de secunde (cut-off time). Am calculat diferențele (Δ) între timpul de reacție medicamentos (TRM) și cel inițial (TRI), în secunde $\pm$ eroarea standard a mediei la 30 și 60 minute după administrarea farmaconilor. Am comparat rezultatele obținute de tramadol în sine față de cele obținute în urma asocierii lui concomitente cu farmaconii studiați. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu testul t Student.

REZULTATE

Rezultatele referitoare la loratadină și clorfeniramină se pot urmări în tabelele I, II. Tramadolul în doză de 20 mg/kgc a produs efect antinociceptiv statistic semnificativ la 30' ($p < 0,01$) și 60' ($p < 0,05$) după administrare. Loratadina 10 mg/kgc

a prelungit timpul de reacție cu $13,8 \pm 6,0$ sec la 30' și cu $13,2 \pm 5,6$ sec la 60', ambele valori fiind nesemnificative comparativ cu placebo. Asociată cu tramadol 20 mg/kgc loratadina nu a produs o prelungire statistic semnificativă a timpului de reacție comparativ cu placebo sau tramadol în sine, cu excepția momentului 30', în care l-a prelungit numai față de placebo ($p < 0,05$).

Loratadina în doză de 20 mg/kgc a prelungit timpul de reacție cu $0,8 \pm 1,5$ sec la 30' și cu $2,7 \pm 1,4$ sec la 60', valori care au fost tot nesemnificative în raport cu placebo. În asociere cu tramadol 20 mg/kgc prelungirea timpului de reacție a fost de $9,0 \pm 3,1$ sec la 30' și de $9,0 \pm 2,0$ sec la 60' de la administrare, prelungiri care au fost nesemnificative atât față de placebo cât și față de tramadol în sine.

Clorfeniramina în doză de 4 mg/kgc a prelungit timpul de reacție cu $6,8 \pm 1,9$ sec la 30' și cu $7,5 \pm 5,0$ sec la 60', rezultate nesemnificative comparativ cu placebo. În asociere cu tramadol 20 mg/kgc timpul de reacție a fost prelungit statistic semnificativ de clorfeniramină atât față de placebo cât și față de tramadol la 30' ($p < 0,001$ față de placebo și $p < 0,05$ față de tramadol) și la 60' ($p < 0,02$ față de placebo și $p < 0,05$ față de tramadol).

După cum arată datele cuprinse în tabelele III și IV referitoare la experiențele cu ciproheptadină, tramadolul în doză de 40 mg/kgc a prelungit timpul de reacție cu $14,8 \pm 4,0$ sec la 30' și cu $18,5 \pm 3,2$ sec la 60', valori statistic semnificative față de placebo ($p < 0,05$ la 30' și $p < 0,01$ la 60').

Ciproheptadina în doză de 5 mg/kgc a avut efect antinociceptiv statistic semnificativ în ambele momente ale urmăririi. Astfel a prelungit timpul de reacție cu $17,0 \pm 4,6$ sec la 30' ($p < 0,02$) și cu $19,9 \pm 4,3$ sec la 60' ($p < 0,01$). Asociată cu tramadol 40 mg/kgc, ciproheptadina 5 mg/kgc a prelungit timpul de reacție cu $29,4 \pm 3,2$ sec după 30' ($p < 0,01$ versus tramadol) și cu $30,1 \pm 2,9$ sec după 60' ($p < 0,02$ comparativ cu tramadol).

Tabelul I. Acțiunea antinociceptivă a tramadolului și combinațiilor sale cu loratadină și clorfeniramin în testul plăcii încălzite

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. ani- male	TRI (sec)		TRM 30' (sec)		TRM 60' (sec)	
		M	$\pm$ ES	M	$\pm$ ES	M	$\pm$ ES
Placebo (0,1ml/10gc)	10	12,8	$\pm$ 1,5	13,5	$\pm$ 3,2	16,7	$\pm$ 2,8
Tramadol 20	30	12,4	$\pm$ 0,6	27,8	$\pm$ 3,0	23,8	$\pm$ 1,8
Loratadina 10	10	14,2	$\pm$ 1,2	28,0	$\pm$ 5,9	27,4	$\pm$ 5,7
Loratadina10 + Tramadol 20	20	12,9	$\pm$ 0,9	24,7	$\pm$ 2,9	22,8	$\pm$ 2,7
Loratadina20	10	11,8	$\pm$ 1,4	12,6	$\pm$ 0,8	14,5	$\pm$ 1,1
Loratadina20 + Tramadol 20	20	13,4	$\pm$ 1,1	22,4	$\pm$ 2,9	22,4	$\pm$ 1,7
Clorfeniramin 4	10	12,2	$\pm$ 0,7	19,0	$\pm$ 1,8	19,7	$\pm$ 5,0
Clorfeniramin 4 + Tramadol 20	20	10,5	$\pm$ 0,6	35,6	$\pm$ 3,5	31,5	$\pm$ 3,9

Tabelul II. Analiza statistică a prelungirii timpului de reacție în cazul administrării de tramadol și a combinațiilor sale cu loratadină și clorfeniramin

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. ani- male	Δ TRM 30' (sec) M $\pm$ ES	Δ TRM 60' (sec) M $\pm$ ES	p la 30'	p la 60'
Placebo (0,1ml/10gc)	10	0,7 $\pm$ 3,5	3,9 $\pm$ 3,2	-	-
Tramadol 20	30	15,4 $\pm$ 3,0	11,4 $\pm$ 1,9	< 0,01*	< 0,05*
Loratadina 10	10	13,8 $\pm$ 6,0	13,2 $\pm$ 5,6	NS*	NS*
Loratadina10 + Tramadol 20	20	11,8 $\pm$ 3,0	9,9 $\pm$ 2,8	< 0,05* NS**	NS* NS**
Loratadina20	10	0,8 $\pm$ 1,5	2,7 $\pm$ 1,4	NS*	NS*
Loratadina20 + Tramadol 20	20	9,0 $\pm$ 3,1	9,0 $\pm$ 2,0	NS* NS**	NS* NS**
Clorfeniramin 4	10	6,8 $\pm$ 1,9	7,5 $\pm$ 5,0	NS*	NS*
Clorfeniramin 4 + Tramadol 20	20	25,1 $\pm$ 3,5	21,0 $\pm$ 3,9	< 0,001* < 0,05**	< 0,02* < 0,05**

Tabelul III. Acțiunea antinociceptivă a tramadolului, ciproheptadinei și a combinației în testul plăcii încălzite

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. ani- male	TRI (sec) M $\pm$ ES	TRM 30' (sec) M $\pm$ ES	TRM 60' (sec) M $\pm$ ES
Placebo (0,1ml/10gc)	30	13,2 $\pm$ 0,6	17,9 $\pm$ 0,9	19,3 $\pm$ 1,2
Tramadol 40	20	9,3 $\pm$ 0,6	24,1 $\pm$ 4,0	27,8 $\pm$ 3,2
Ciproheptadina	20	10,8 $\pm$ 1,0	27,8 $\pm$ 4,5	30,7 $\pm$ 4,2
Ciproheptadina 5 + Tramadol 40	30	13,0 $\pm$ 0,7	42,4 $\pm$ 3,1	43,1 $\pm$ 2,8

Tabelul IV. Analiza statistică a prelungirii timpului de reacție în cazul administrării de tramadol, ciproheptadină și a combinației

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. ani- male	Δ RM 30 (sec) M $\pm$ ES	Δ TRM 60' (sec) M $\pm$ ES	p la 30'	p la 60'
Placebo (0,1ml/10gc)	30	4,9 $\pm$ 1,1	6,3 $\pm$ 1,3	-	-
Tramadol 40	20	14,8 $\pm$ 4,0	18,5 $\pm$ 3,2	< 0,05*	< 0,01*
Ciproheptadina 5	20	17,0 $\pm$ 4,6	19,9 $\pm$ 4,3	< 0,02*	< 0,01*
Ciproheptadina 5 + Tramadol 40	30	29,4 $\pm$ 3,2	30,1 $\pm$ 2,9	< 0,001* < 0,01**	< 0,001* < 0,02**

Legenda: TRI – timpul de reacție inițial (sec), TRM 30' – timpul de reacție la 30' de la injectarea farmaconilor, TRM 60' – timpul de reacție la 60' de la injectarea farmaconilor, Δ TRM 30' – diferența timpului de reacție la 30', Δ TRM 60' – diferența timpului de reacție la 60', p – probabilitatea, * – testul t Student versus tratamentul cu placebo, ** – testul t Student versus tratamentul cu tramadol, NS – rezultat statistic nesemnificativ

DISCUȚII

În legătură cu rezultatele prezentate vom recapitula mai întâi proprietățile farmacologice esențiale ale tramadolului. Acest opioid sintetic, dotat cu efect analgezic comparabil cu al codeinei, deși a fost introdus mai demult în terapie, constituie și astăzi obiectul unor cercetări, având multiple avantaje, ca deprimarea redusă a centrului respirator și potențialul scăzut de instalare a dependenței.^{7,12,33,36} Dezavantajul care constă în eficacitatea sa moderată, ar putea fi remediată prin asocieri sinergice, cum se practică în cazul altor opioide, utilizându-se diferite coanalgetice (antidepresive triciclice, antiepileptice, neuroleptice, antihistaminice, psihostimulante, benzo-diazepine, anestezice locale).

Din punct de vedere al interacțiunii dintre tramadol și antihistaminice, trebuie reamintită componenta monoaminergică a efectului analgezic al tramadolului, implicată pe lângă influențarea receptorilor opioizi datorită creșterii nivelului extraneuronal al serotoninei și noradrenalinei.^{9,12,30} Astfel, în efectul său antialgic participă receptorii somatodendritici serotoninergici 5-HT(1A), 5-HT(2) și 5-HT(3)¹, precum și stimularea sistemului alfa-2 adrenergic presinaptic. Dintre cei doi enantiomeri, L-tramadolul inhibă în special recaptarea noradrenalinei²³, iar D-tramadolul interferează preferențial cu recaptarea serotoninei și este un agonist pe receptorii miu.^{12,23}, un efect la care mai contribuie și metabolitul demetilat al substanței.⁷ Componenta neopioidă a mecanismului de

acțiune este aceea care oferă spectrul diferit al analgeziei și efectelor adverse.²²

În ceea ce privește implicațiile histaminei în nocicepție, la periferie ea are rol în medierea transducției semnalelor în țesuturile lezate, eliberând neuropeptide și activând fibrele nervoase algosensibile. În dezvoltarea hiperalgeziei inflamatorii, sunt implicați însă receptorii histaminergici din creier și măduva spinării. După Brown et al neuronii centrali care eliberează histamină sunt localizați în partea ventrală posterioară a hipotalamusului de unde se proiectează practic în toate regiunile creierului, arile ventrale ale hipotalamusului, amigdala având o inervație deosebit de puternică. Sistemul central histaminic este implicat în special în reacțiile de trezire, anxietate, activarea sistemului nervos simpatic, eliberarea legată de stres a hormonilor hipofizari și a neurotransmițătorilor centrali aminergici, în antinocicepție, retenție de apă și suprimarea senzației de foame.⁴

În concordanță cu implicarea căilor centrale histaminergice și serotoninergice în nocicepție, antihistaminicele pot modula aceste răspunsuri, existând date experimentale și clinice referitoare la efectul antinociceptiv și cu privire la sinergismul cu opioide și analgezice antipiretice al antihistaminicelor H1-blocante. Unele antihistaminice H1 (difenhidramină, prometazină și pirilamină) administrate repetat produc antinocicepție în hot plate test și testul de contorsionare, fără a cauza toleranță.¹⁶ După Farzin et al¹⁰ injectarea i.c.v. la șoareci a unui agonist al receptorilor H1, HTMT (6-[2-(4-imidazolyl)ethylamino]-N-(4-trifluoromethyl-phenyl) heptanecarboxamid) a produs o hipernocicepție în hot plate test și testul de contorsionare cu acid acetic, iar injectarea intraperitoneală de clorfeniramină și difenhidramină a crescut pragul nociceptiv în ambele teste. Se mai citează și un efect anestezic local al antihistaminicelor H1, mai ales în cazul prometazinei.⁵

În studii clinice antihistaminicele H1 difenhidramina, hidroxizinel și orfenadrina pot avea eficacitate în tratamentul durerii. La pacienți cu durere canceroasă refractară la adjuvante și opioide s-a obținut un efect analgezic după administrarea orală de difenhidramină.²⁹

Antihistaminicele se folosesc frecvent și în tratamentul alternativ al durerii, al grețurilor și vărsăturilor postoperatorii.^{6,30}

Ca adjuvante ale analgezicelor antihistaminicele H1 potențează efectul unor opioide (morfină, fentanyl și nalbufină).³ Leza et al¹⁴ au evidențiat efectul antinociceptiv al clorfeniraminei și difenhidraminei prin metoda hot plate, iar administrarea repetată timp de 4 zile a clorfeniraminei 10mg/kgc a crescut analgezia. După Yanai et al³⁵ administrarea intratecală, intracerebroventriculară și subcutanată a clorfeniraminei crește efectul antinociceptiv al morfinei în hot plate test, tail flick, presiunea pe labă, retragerea labei, testul cu formalină, capsaicină și de contorsionare, sugerând că receptorii H1 joacă un rol inhibitor în antinocicepția morfinică la nivel spinal și supraspinal. Olsen et al³¹ au demonstrat că un nou antagonist H1 ReN 1869 are

efect antinociceptiv în teste de nocicepție chimică cu formalină, capsaicină și fenilquinonă, dar nu în testul hot plate și tail flick. Amplifică efectul analgezic al morfinei, fiind eficace în inflamația de origine neurogenică dar nu în cea provocată de carageenină. Prin blocarea receptorilor H1 contacărează efectele histaminei eliberate din celulele mastocitare și inhibă transmisia durerii la nivelul măduvei spinării. Poate reprezenta un agent pentru tratamentul stărilor dureroase persistente în special alodinie mecanică.³²

În ceea ce privește interacțiunea cu analgezicele antipiretice și antiinflamatoare se citează numai date clinice, după care orfenadrina și fenitoloamina intensifică efectul paracetamolului și acidului acetilsalicilic.³¹ Pe de altă parte Berthold și Dionne² au constatat că efectul analgezic acut al unui antagonist H1 terfenadina și al unui H2 blocant ranitidina, comparativ cu ibuprofenul este similar cu placebo.²

Cu privire la tramadol, în experiențele noastre anterioare, prometazina, un antihistaminic cu structură fenotiazinică a influențat sinergic efectul tramadolului în doza de 12,5 mg/kgc în care nu a avut efect central deprimant marcat.⁴

În ceea ce privește ciproheptadina, aceasta este un antihistaminic H1 eficace, având totodată proprietăți antiserotoninice și slab anticolinergice.³⁰ Activitatea antiserotoninică se observă în special la nivelul musculaturii netede, acționând prin intermediul receptorilor 5 HT(2A) și fiind eficace în migrenă și alte cefalee vasculare, sindrom dumping postgastrectomie, sindrom carcinoid. De asemenea, are și o moderată acțiune central deprimantă²⁸ și crește pofta de mâncare. După Feszt et al¹¹ ciproheptadina în doză de 2 mg/kgc nu a manifestat efect antinociceptiv propriu dar a intensificat semnificativ efectul dioninei.¹¹ Sub acest aspect ea a prezentat oarecare asemănare cu lisuridul, un antiserotoninic, dotat cu acțiune dopaminergică (agonist/antagonist D₂, folosit curativ și profilactic în terapia cefaleei migrenoase), care a potențat de asemenea efectul antinociceptiv al codeinei și dioninei.¹⁹

În efectul antinociceptiv al antihistaminicelor H1 blocante, în literatura de specialitate se sugerează implicarea mai multor mecanisme.²⁶ În favoarea unui mecanism opioid pledează faptul că pretratamentul cu naloxonă a blocat acțiunea antinociceptivă a clorfeniraminei. Administrarea cronică de antihistaminice însă nu a modificat analgezia morfinică.¹⁸ Galeotti et al^{13,15} arată că în transducția analgeziei mediată de antihistaminice activarea proteinelor G sensibile la toxina pertussis are un rol important. Aceeași autori¹⁴ evidențiază faptul că, canalele de K⁺ activate de Ca²⁺ și ATP sunt, de asemenea, implicate în producerea efectului antinociceptiv exercitat de antihistaminice H1 blocante în hot plate test.

Față de datele bibliografice citate, experiențele de față au pus în evidență existența unei interacțiuni sinergice între două antihistaminice H1 și tramadol. De asemenea, ele aduc precizarea că clorfeniramina a

crescut eficacitatea tramadolului într-o doză în care în sine nu a avut efect antialgic, fiind vorba de o interacțiune potențializatoare. Mecanismul acțiunii sinergice s-a dovedit a fi de origine centrală, deoarece loratadina, un puternic antihistaminic H1 la periferie, dar lipsit de efecte centrale nu a avut efect antinociceptiv propriu și nu a intensificat efectul tramadolului. Ciproheptadina în experiențele noastre în doză de 5 mg/kgc a avut efect antinociceptiv propriu, statistic semnificativ comparativ cu placebo și a potențat efectul tramadolului în doză de 20 mg/kgc. Astfel, ciproheptadina a exercitat o influență sinergică, deși are oarecare acțiune antiserotoninică. Observația că această componentă a acțiunii ciproheptadinei nu a diminuat efectul antinociceptiv al tramadolului, poate fi explicată prin faptul că în producerea analgeziei cu tramadol sunt implicați receptori 5-HT_{1A} și 5-HT_{1,2,3}, iar ciproheptadina este antagonist la nivelul receptorilor 5-HT_{2A}.¹⁴

La baza interacțiunilor sinergice observate ar putea sta mai multe mecanisme. În primul rând se poate afirma că sinergismul antihistaminicelor cu tramadol nu se bazează pe antagonizarea rolului histaminei în nocicepție la nivel periferic, în schimb acesta s-ar putea datora antagonismului față de rolul histaminei în nocicepție la nivel central. De asemenea, ar putea fi vorba de însumarea efectului antinociceptiv al antihistaminicelor cu cel al tramadolului, dar influența potențializatoare a clorfeniraminei lipsită de efect analgezic în sine sugerează intervenția și altor mecanisme care vizează procesele implicate în efectul antinociceptiv al tramadolului. Astfel, după datele lui Leza et al¹⁴ antihistaminicele ar putea intensifica componenta opioidă a acțiunii tramadolului. Având în vedere însă rolul preponderent al mecanismelor monoaminergice implicate în efectul analgezic al tramadolului, ni se pare mai verosimilă accentuarea acestora din urmă, în special a celor noradrenergice. În acest sens pledează faptul că la nivel vegetativ există o relație de contrareglare între adrenalina și histamină. Antihistaminicele favorizează în oarecare măsură efectele adrenergice. Pe lângă influențarea mecanismelor neurotransmițătoare care participă la efectul analgezic al tramadolului mai poate interveni și acțiunea central deprimantă nespecifică proprie antihistaminicelor H1 blocante.

Având în vedere rezultatele experiențelor de față se poate sugera eventuala valorificare a sinergismului constatat în practica medicală, ceea ce impune însă realizarea unui studiu clinic amănunțit.

CONCLUZII

În experiențe pe șoareci efectuate cu testul plăcii încălzite loratadina (10 și 20 mg/kgc), un antihistaminic H1 blocant și lipsit de efecte centrale nu a avut efect antinociceptiv propriu și nu a intensificat efectul analgezic al tramadolului (20 mg/kgc), în timp ce clorfeniramina (4 mg/kgc) un antihistaminic H1 cu efect sedativ central deprimant deși nu a avut produs

efect antinociceptiv propriu în doza aplicată, a potențat acțiunea tramadolului (20 mg/kgc). Ciproheptadina (5 mg/kgc) un antihistaminic H1 și un antiserotoninic 5-HT₂ a manifestat atât un efect antinociceptiv propriu cât și potențarea statistic semnificativă a efectului analgezic al tramadolului (40 mg/kgc).

Sinergismul constatat care se produce la nivel central ar putea fi valorificat terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. ARCIONI R, DELLA ROCCA M, ROMANO M et al - Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT (3) spinal receptor involvement in acute pain in humans, *Anesth Analg*, 2002, 94:1553-1557.
2. BERTHOLD CW, DIONNE RA - Clinical evaluation of H1-receptor and H2-receptor antagonists for acute postoperative pain, *J Clin Pharmacol*, 1993, 33:944-948.
3. BLUHM R, ZSIGMOND EK, WINNIE AP - Potentiation of opioid analgesia by H₁ and H₂ antagonists, *Life Sci*, 1982, 31:1229-1232.
4. BROWN RE, STEVENS DR, HAAS HL - The physiology of brain histamine, *Progress in Neurobiology*, 2001, 63:637-672.
5. BROWN NJ, ROBERTS JL - Histamine, bradikinin and their antagonists, in Goodman & Gilman's (eds): The pharmacological basis of therapeutics, 10th Ed McGraw Hill, New York, 2001, 645-668.
6. CHIA YY, LO Y, LIU K et al - The effect of promethazine on postoperative pain: a comparison of preoperative, postoperative, and placebo administration in patients following total abdominal hysterectomy, *Acta Anaesth Scand*, 2004, 48:625.
7. COLLART L, LUTHY C, FAVARIO-CONSTANTIN C et al - Duality of the analgesic effect of tramadol in humans, *Schweiz Med Wochenschr*, 1993, 123:2241-2243.
8. CUCUIET S, FESZT GH - Influența unor central-deprimante fenotiazinice asupra efectului antinociceptiv al tramadolului, *Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș*, 2003, 49:33-38.
9. DAYER P, DESMEULES J, COLLART L - Pharmacology of tramadol, *Drugs*, 1997, 53:18-24.
10. FARZIN D, ASGHARI L, NOWROUZI M - Rodent antinociception following acute treatment with different histamine receptor agonists and antagonists, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2002, 72:751-760.
11. FESZT GH, LUPA RI, COTTA D - Efectul antinociceptiv al unor medicamente antimigrenozice (lisurid, ciproheptadină), analgetice și al asocierii acestora, *EME Orv Ertesito*, 1999, 74:197-201.
12. FRINK MC, HENNIES HH, ENGLEBERGER W et al - Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain, *Arzneimittelforschung*, 1996, 46:1029-1036.
13. GALEOTTI N, GHELARDINI C, BARTOLINI A - Effect of pertussis toxin on morphine, diphenhydramine, baclofen, clomipramine and phosostigmine antinociception, *Eur J Pharmacol*, 1996, 308:125-133.
14. GALEOTTI N, GHELARDINI C, BARTOLINI A - The role of potassium channels in antihistamine analgesia, *Neuropharmacology*, 1999, 38:1893-1901.
15. GALEOTTI N, GHELARDINI C, BARTOLINI A - Antihistamine antinociception is mediated by Gi-protein activation, *Neuroscience*, 2002, 109:811-818.
16. GHELARDINI C, GALEOTTI N, BARTOLINI A - No development of tolerance to analgesia by repeated administration of H₁ antagonists, *Life Sci*, 1998, 63:PL317-PL322.
17. LEE CR, McTAVISH D, SORKIN EM - Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states, *Drugs*, 1993, 46:313-340.

18. LEZA JC, LIZASOAIN I, LORENZO P - *H1- and H2-histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice*, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1990, 12:671-678.
19. LUPA RI - *Contribuții la studiul farmacologic (experimental și clinic) al unor substanțe și asocieri medicamentoase cu efect analgetic*, Teză de doctorat, UMF Târgu-Mureș, 1997, 2-21, 39-113.
20. OLIVA P, AURILIO C, MASSIMO F et al - *The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component*, Eur J Pharmacol, 2002, 445:179-185.
21. OLSEN UB, ELTORP CT, INGVARSEN BK et al - *ReN 1869, a novel tricyclic antihistamine, is active against neurogenic pain and inflammation*, Eur J Pharmacol, 2002, 435:43-57.
22. PINARDI G, PELISSIER T, MIRANDA HF - *Interactions in the antinociceptive effect of tramadol in mice: an isobolographic analysis*, Eur J Pain, 1998, 2:343-350.
23. RAFFA RB, FRIEDERICH E, REIMANN W et al - *Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol*, J Pharmacol Exp Ther, 1993, 267:331-340.
24. RAFFA RB - *Antihistamines as analgesics*, J Clin Pharm Ther, 2001, 26:81-85.
25. ROJAS-CORRALES MO, ORTEGA-ALVARO A, GIBERT-RAHOLA et al - *Pindolol, a beta-adrenoceptor blocker/5-hydroxytryptamine (1A/1B) antagonist, enhances the analgesic effect of tramadol*, Pain, 2000, 88:119-124.
26. RUMORE MM, SCHLICHTING DA - *Analgesic effects of antihistaminics*, Life Sci, 1985, 36:403-416.
27. RUMORE MM, SCHLICHTING DA - *Clinical efficacy of antihistaminics as analgesics*, Pain, 1986, 25:7-22.
28. SANDERS - BUSH E, MAYER SE - *5-Hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists*, in: Goodman & Gilman's (eds): The pharmacological basis of therapeutics, 10th Ed McGraw Hill, New York, 2001, 269-290.
29. SANTIAGO-PALMA J, FISCHBERG D, KORNICK C et al - *Diphenhydramine as an analgesic adjuvant in refractory cancer pain*, J Pain Symptom Manage, 2001, 22:699-703.
30. STONE CA, WENGER HC, LUDDEN CT - *Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine*, J Pharmacol Exp Ther, 1961, 131:73-84.
31. SUNSHINE A, ZIGHELBOIM I, DE CASTRO A et al - *Augmentation of acetaminophen analgesia by the antihistamine phenyltoloxamine*, J Clin Pharmacol, 1989, 29:660-664.
32. SUZUKI R, EDWARDS M, DICKENSON AH - *ReN-1869 [(R)-1-(3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)-1-propyl)-3-piperidine carboxylic acid], a novel histamine H1 receptor antagonist, produces potent and selective antinociceptive effects on dorsal horn neurons after inflammation and neuropathy*, J Pharmacol Exp Therap, 2004, 309:1230-1238.
33. TARKKILA P, TUOMINEN M, LINDGREN L - *Comparison of respiratory effects of tramadol and oxycodone*, J Clin Anesth, 1997, 9:582-585.
34. VOGEL GH, VOGEL WH - *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1997, 370.
35. YANAI K, MOBARAKEH JI, KURAMASU A et al - *Roles of histamine receptors in pain perception: a study using receptors gene knockout mice*, Nippon Yakurigaku Zasshi, 2003, 122:391-399.
36. *** - *Tramadol clorhydrate*, Drugs, 1997, 53:1-66.

Húgyúti fertőzések kórokozóinak antibiotikumokkal szembeni rezisztencia változásai az utolsó évtizedben

Éva Kiss¹, Zsuzsa Moréh¹, Carmen Duicu¹, Enikő Farkas²

Infecciile tractului urinar (ITU) sunt una din cele mai frecvente infecții bacteriene la copil și se datoresc mai ales infecțiilor cu germeni gram negativ, mai rar germeilor gram pozitiv. În ultimul deceniu se remarcă apariția unor noi germeni (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) în etiologia ITU la copil și o modificare a susceptibilității antimicrobiene, ceea ce a dus la modificarea antibioterpiei în ITU. Studiul încearcă să evalueze modificările susceptibilității antimicrobiene "in vitro" la 922 de tulpini uropatogene izolate din ITU la copiii internați în clinica de Pediatrie I și II în perioada 1996-2003. Concluziile studiului ne avertizează asupra pericolului rezistenței antimicrobiene. Astfel Ampicilina este aproape eliminată din arsenalul terapeutic al ITU, se observă o creștere a numărului de germeni uropatogeni rezistenți la Cotrimoxazol. Creșterea rezistenței față de cefalosporine de generația a 3-a și față de quinolonele fluorate (ultimele rar folosite în pediatrie) ne obligă la prudență în folosirea (uneori nejustificată) a antibioticelor.

Cuvinte cheie: infecțiile tractului urinar, rezistența antimicrobiană.

Urinary tract infection (UTI) is one of the commonest bacterial infections in childhood and it is usually caused by Gram-negative microorganisms than Gram-positive. Lately new organisms (*Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*) cause acute symptomatic infections in children. The authors assess the changed "in vitro" antimicrobial susceptibility that conducted/determined changes in antimicrobial treatment of UTI. This study tries to evaluate these changes in antimicrobial susceptibility in 922 pediatric patients with significant bacteriuria, admitted in Pediatric clinic 1 and 2 between 1996-2003. In summaries this study demonstrates a dangerous increase of antimicrobial resistance that conducted to the elimination of Ampiciline from UTI antimicrobial drugs, to the rise of uropathogen resistance for Cotrimoxazol, 3rd generation of cefalosporines and for fluoroquinolones (the last rarely used in pediatric pathology).

Key words: urinary tract infections, antimicrobial susceptibility.

A húgyúti fertőzések egyike a leggyakoribb bakteriális fertőzéseknek gyermekkorban, amit leggyakrabban gram negativ, ritkán gram pozitív baktériumok okoznak.¹

A húgyúti fertőzések antibiotikum kezelése változott az utóbbi időben, amihez nem kis mértékben járult hozzá a baktériumok antibiotikumokkal szembeni megváltozott érzékenysége és a fokozódó rezisztenciája.^{2,4}

Az antibiotikum rezisztencia létrejöttében szerepel a természetes (a kórokozó örökletes tulajdonsága) és a szerzett rezisztencia kialakulása (ez utóbbi spontán mutáció vagy genetikai rekombináció útján jön létre, amelyben a bakteriális fagok és a plazmidok transfer szerepe érvényesül).^{4,6,9}

A bakteriális rezisztencia különleges formája az enzim aktivitáson alapuló rezisztencia, ez áll fenn a beta-laktamáz pozitív baktériumok esetében, amelyek rezisztenciát mutatnak a beta-laktám antibiotikumokkal szemben és az ADN-giráz enzim változásai

következtében a II topozomeráz működés gyengülése, ami csökkenti a fluoroquinolonokkal szembeni érzékenységet.^{4,6}

A túlzott antibiotikum terápia rezisztens mutánsok létrejöttéhez vezet, aminek rendkívül veszélyes következményei lehetnek: a fertőzőes betegségek morbiditásának és mortalitásának növekedése.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálat anyagát a Marosvásárhelyi gyermekklinika nefrológiai osztályára beutalt húgyúti fertőzésben szenvedő betegek képezték.

A betegeket két csoportba osztottuk:

1.csoport 1996-1999-ben

2.csoport 2000-2003-ban beutalt húgyúti fertőzőes betegek közül tevődött össze.

Csak monobakteriális, szignifikáns baktériuriát mutató vizelet bakteriológiai leleteket vettünk figyelembe. A baktérium tenyésztést a kalibrált kacs módszerével végezték, az antibiogrammok diffuziometriás módszerrel készültek. (az antibiogramokat az állandóan változó számú antibiotikumok használata miatt csak részben lehetett hasznosítani).^{1,7}

¹2. sz. Gyermekklinika, Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

²Megyei Központi Laboratórium, bakteriológiai részleg
Adresa de corespondență: conf.dr. Kiss Éva, Clinica Pediatrie 2, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș

I. táblázat. A kimutatott kórokozók és gyakoriságuk a két vizsgált csoportban

	Kórokozók	1996-1999	2000 - 2003	p
1.	<i>E. coli</i>	310 65,53%	271 60,35%	0,103
2	<i>Klebsiella</i> spp.	57 12,05%	11 2,41%	<0,001
3	<i>Proteus</i> spp.	26 5,49%	38 8,46%	0,076
4	<i>Streptococcus faecalis</i>	23 4,86%	70 15,59%	<0,001
5	<i>Streptococcus pyogenes</i> β-haemolyticus gr. B	18 3,80%	16 3,56%	0,845
6	<i>Staph. aureus</i>	10 2,11%	7 1,55%	0,531
7	<i>Staph. Epidermidis</i>	19 4,01%	13 2,89%	0,352
8	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	10 2,11%	12 2,67%	0,578
9	<i>U. urealyticum</i> , <i>M. hominis</i>	-	3+8 2,44%	

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A vizelet bakteriológiai vizsgálata alapján 922 vizelet próbát dolgoztunk fel, 473-at az 1996-1999-es periódusból és 449-et 2000-2003 közötti időszakból. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket vettük.

A kimutatott kórokozók és gyakoriságuk a két vizsgált csoportban (I. táblázat).

Az irodalmi adatoknak megfelelően az *E. coli* megőrzi vezető szerepét az etiológiai tényezők között, a *Klebsiella* okozta húgyúti fertőzések száma csökkenőben, a *Proteus* és a *Streptococcus* spp. gyakorisága növekvőben van.^{3,4,5,7,10,11}

A 10 és 10 év feletti lányok alsó húgyúti fertőzéseinek okai között újabban az *Ureaplasma urealyticum* és *Mycoplasma Hominis* is előfordul.

Az *E. Coli* törzsek antibiotikumokkal szembeni érzékenysége / rezisztenciája a két csoportban (II. táblázat).

A fluoroquinolonokkal szembeni rezisztencia fokozódás (bár gyermekkori alkalmazásuk megfontolandó) a gyógyszer széleskörű alkalmazása, a baktériumok ADN- giráz enzim apparatusában létrejött változások és a baktériumok sejtmembrán változásai okozta baktériális antibiotikum szint csökkenésnek tudható be.

Az ampicillinnel szemben majd minden uropatogén baktérium rezisztenssé vált, emiatt a gyakorlati alkalmazása rendkívül lecsökkent.^{1,11}

Ellentétben az előbbivel az augmentin, cefuroxim, ceftazidim, amikacin, nitrofurantoinnal szembeni érzékenység fokozódott.

A colistinnel és carbenicillinnel szembeni érzékenység megtartott, nefrotoxikus gyógyszerek révén ritkábban alkalmazzuk, talán ez a magyarázat.

A *Klebsiella* törzsek antibiotikumokkal szembeni érzékenysége / rezisztenciája a két csoportban (III. táblázat).

II. táblázat. Az *E. Coli* törzsek antibiotikumokkal szembeni érzékenysége a két csoportban

Antibiotikum	1996-1999 %	2000-2003 %	p
1 Cefalotin	96,77	57,56	<0,001
2 Cefuroxim	87,09	92,98	0,018
3 Ceftazidim	97,41	99,63	<0,001
4 Augmentin	51,61	92,61	<0,001
5 Colistin	96,12	98,89	0,904
6 Norfloxacin	90,32	97,78	0,821
7 Amikacin	96,45	99,63	0,007
8 Netromicin	97,41	95,94	0,317
9 Negram	96,12	95,94	0,907
10 Nitrofurantoin	84,19	92,98	0,001
11 Ciprofloxacín	90,32	83,02	0,009
12 Gentamicin	93,87	66,42	<0,001
13 Co-trimoxazol	54,83	18,45	<0,001
14 Ampicillin	35,80	16,60	<0,001

Az *E. coli* antibiotikumokkal szembeni viselkedésére jellemző:

- a cefalotinnal, gentamicinnel, ampicillinnel, ciprofloxacinnal és cotrimoxazollal szembeni érzékenység csökkenés/rezisztencia fokozódás.^{1,2}

A cotrimoxazollal szembeni fokozódó rezisztencia valószínű a gyógyszer széleskörű használatának tudható be.

III. táblázat. A *Klebsiella* törzsek antibiotikumokkal szembeni érzékenysége a két csoportban

Antibiotikum	1996-1999 %	2000-2003 %	p
1 Cefalotin	87,71	36,36	<0,001
2 Cefuroxim	61,40	45,45	0,051
3 Ceftazidim	92,98	27,27	<0,001
4 Colistin	92,98	90,90	0,809
5 Norfloxacin	84,21	81,81	0,843
6 Amikacin	84,21	90,90	0,565
7 Netromicin	87,71	81,81	0,596
8 Negram	96,49	45,45	<0,001
9 Nitrofurantoin	94,73	45,45	<0,001
10 Ciprofloxacín	87,71	81,81	0,596
11 Gentamicin	78,94	27,27	<0,001
12 Co-trimoxazol	84,24	36,36	<0,001
13 Ampicillin	31,57	9,09	0,128

A *Klebsiella* antibiotikumokkal szembeni viselkedése is sok gondot okozott.

Csökken az érzékenysége a cefalosporinokkal (ceftazidim, cefuroxim, cefalotin), aminoglikozidokkal (gentamicin), negrammal, cotrimoxazollal, nitrofurantoinnal és ampicillinnel szemben.^{1,4}

A *Proteus* spp antibiotikumokkal szembeni érzékenysége/rezisztenciája a két csoportban (IV. táblázat).

IV. táblázat. A *Proteus* spp antibiotikumokkal szembeni érzékenysége a két csoportban

Antibiotikum	1996-1999 %	2000-2003 %	p
1 Cefalotin	69,23	18,42	<0,001
2 Ceftazidim	76,92	31,57	<0,001
3 Colistin	19,23	65,78	<0,001
4 Norfloxacin	76,92	86,84	0,301
5 Amikacin	80,76	86,84	0,511
6 Netromicin	80,76	84,21	0,720
7 Negram	69,23	34,21	0,005
8 Nitrofurantoin	63,38	86,84	0,041
9 Ciprofloxacín	73,07	84,21	0,276
10 Gentamicin	42,30	34,21	0,511
11 Co-trimoxazol	19,23	42,10	0,051
12 Ampicillin	17,39	0	

Csökkenő érzékenysége fokozódó rezisztenciára mutat ampicillin, cefalotin, ceftazidim és negram esetében. Csökkent a rezisztencia cotrimoxazollal, nitrofurantoinnal és colistinnal szemben.

A gram pozitív baktériumok közül a *Streptococcus faecalis* és *Streptococcus pyogenes* (V.-VI. táblázat) antibiotikumokkal szembeni viselkedését tanulmányoztuk. A *Streptococcus faecalis* szignifikáns érzékenység csökkenést mutat ampicillin, cefalotin, ceftazidimmal szemben.¹⁰

V.-VI. táblázat. A gram pozitív baktériumok érzékenysége antibiotikumokkal szemben

Antibiotikum	1996-1999 %	2000-2003 %	p
1 Oxacillin	39,43	28,57	0,864
2 Ampicillin	69,56	35,71	0,004
3 Cefalotin	91,30	54,28	0,011
4 Cefaclor	30,43	44,28	0,241
5 Ceftazidim	91,30	50	<0,001
6 Cefuroxim	78,26	72,85	0,607
7 Augmentin	86,95	97,14	0,05
8 Kanamicin	30,43	22,85	0,464
9 Gentamicin	39,13	30	0,416
10 Eritromicin	52,17	52,85	0,954
11 Co-trimoxazol	43,47	27,14	0,142
12 Penicillin	78,26	81,42	0,738
13 Rifampicin	91,30	82,85	0,325

Antibiotikum	1996-1999 %	2000-2003 %	p
1 Oxacillin	27,77	25	0,854
2 Cefalotin	88,88	87,50	0,900
3 Ceftazidim	88,88	93,75	0,617
4 Augmentin	100	93,75	0,281
5 Penicillin	77,77	93,75	0,189
6 Rifampicin	83,33	87,58	0,732

Az emelkedő gyakoriságot mutató B. csoportú beta haemolyticus *Streptococcus* statisztikailag szignifikáns érzékenység/rezisztencia változást nem mutatott a két csoportban.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A húgyúti fertőzések leggyakoribb kórokozója továbbra is az *E.coli*, szignifikánsan csökken a frekvenciája a *Klebsiella* és nő a *Proteus* spp. (bár statisztikailag nem szignifikáns) és a *Streptococcus* spp. fertőzéseknek. Új az etiológiai palettán az *Ureaplasma Urealyticum* és a *Mycoplasma Hominis* fertőzés.

2. Csökken az *E.coli* érzékenysége cefalotinnal, gentamicinnel, ampicillinnel és cotrimoxazollal szemben és a ciprofloxacín rezisztens törzsek száma is több a második csoportban.

3. A *Klebsiella* hasonlóan a *E.coli*-hoz kevésbé érzékeny a cefalosporinokkal, gentamicinnel, ampicillinnel, cotrimoxazollal és ezek mellett a nitrofurantoinnal és negrammal szemben.

4. A *Proteus* spp-ek rezisztencia fokozódása sem elhanyagolható ampicillin, cefalotin, ceftazidim és negrammal szemben.

5. A *Streptococcus faecalis* fertőzések kezelésének lehetőségei is beszűkültek, a legtöbb esetben az augmentin, cefuroxim és cefaclor a választandó szer.

6. A B csoportú beta-haemolyticus *Str. pyogenes* érzékenységet mutat cefalosporinokkal, rifampicinnel és augmentinnel szemben.

7. A vizsgálatok figyelemztető értékűek. A széles körű és nem mindig racionálisan alkalmazott antibiotikum terápia veszélyes rezisztencia fokozódáshoz vezetett.

Az ampicillin teljesen kiszorult a húgyúti fertőzések kezeléséből, a cotrimoxazollal szemben egyre több a rezisztens baktérium, de a 3. generációs cefalosporinok és a gyermekgyógyászatban ritkán alkalmazott fluoroquinolonokkal szemben is veszélyesen fokozódik a rezisztencia.

IRODALOM

1. BARETT SP, SAVAGE MA, REBEC MP et al - Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999, 44:359-365.
2. BACIULIS V, VERRIER-JONES K - Urinary tract infection, *European Society for Paediatric Nephrology Handbook*, 2002, 153-157.
3. CORMICAN M, MORRIS D, CORBETT-FEEENEY G et al - Extended spectrum beta-lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998, 32:317-319.
4. DOGARU GA, BARB I, IOANA BADILICA et al - Modificarea susceptibilității antimicrobiene a tulpinilor de *Escherichia Coli* izolate în infecțiile tractului reno-urinar, *Revista de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș*, 2002, 48:205-211.
5. EARSS Annual Report, 2001, Chapter 5 *Escherichia coli*, 47-59.
6. LENGHEL Z, LENGHEL V, POPESCU G - Mecanisme biologice ale producerii rezistenței la antibiotice, *Rev Microb Paraz Epid*, 1973, 18:289.
7. NAGY E - Húgyúti patogének antibiotikum érzékenysége, a laboratóriumi diagnosztika lehetőségei, *Gyermekgyógyászati továbbképző előadások*, Szerkesztő Túri Sándor, 2001, 33-37.
8. PIDDOCK LJV - Mechanisms of resistance to fluoroquinolone - state-of-the-art, 1992/1994, *Drugs*, 1995, 49:29-35.

9. SINESCU R - *Mecanisme enzimatice de membrana implicate în rezistența bacteriană de tip plasmidial estimate prin iradierea antibioticului cu câmpuri electromagnetice din spectrul vizibil*, Rev Med Chir, 1979, 639-644.
10. TURI S - *A gyermekkori húgyúti infekciók diagnózisa és kezelése*, Gyermekgyógyászati továbbképző előadások, Szerkesztő Turi Sándor, 2001, 40-53.
11. WINSTANLEY TG, LIMB DJ, EGGINGTON R et al - *A 10 year survey of the antimicrobial susceptibility of urinary tract isolates in the UK: the microbe Base project*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 40:591-594.



Morphometry of the lung using the data in the stochastic lung model.

Application of lung morphometry in the stochastic lung model

I. Balásházy¹, Z. Sárkány², K. Brânzaniuc³

Beside the general principles of lung geometry, there are a few special aspects to consider when developing a computerized model of the lungs, and the most important ones are the asymmetry and randomness that characterize the whole geometry of the respiratory tract.

The stochastic lung model incorporates these principles, calculating the deposition probabilities of the inhaled aerosol particles, giving a new perspective to the application of functional anatomy.

Keywords: lung morphometry, stochastic lung model

In the second part of the last century, and especially with the development of computer technology, there has been an ever growing interest in creating computerized models that reproduce in a more or less realistic manner the physiological processes of the human respiratory system. Most of these models were concerned with the properties of the air current that enters the respiratory tract, and the deposition of the inhaled particles.^{1,2}

The answers to these questions were related to the discovery of the principles that define the construction of the respiratory tract, and the ability to reproduce them through a variety of computerized simulation models.

The purpose of this study is to present those aspects of the functional anatomy of the lung, which have to be considered in the process of developing such a model. Also, the authors would like to emphasize the importance of studying the morphology and geometry of the respiratory tract, presenting a possible application to this knowledge, through the stochastic lung model.

Morphometrical data in lung modeling

The very first thing that has to be considered in the process of creating a model of any kind, is having the

exact parameters and geometry of the object or biological system to be modeled. The most complete morphometrical description of the human tracheobronchial tree has been made by Raabe et al. at the Lovelace Inhalation Toxicology Research Institute in 1976.⁴ Their measurements regarded the length, diameter, branching and gravity angle for each tube, creating a database that has been used in the majority of lung models ever since.

The tracheobronchial tree can be conceived as a sequence of tubes with dichotomial branching, where every tube is continued with two daughter branches, thus the number of tubes is constantly growing towards the periphery of the lungs. These two daughter branches differ from each other and from their parent by their every parameter. The diameters of the airways are decreasing in a stepwise manner from the trachea, as seen in the following equation:

$$d_n = d_{n-1} 2^{-1/3} \approx 0,794 d_{n-1}$$

where d is the airway diameter, and n the number of airway generations. The asymmetry of the branching can be expressed by the ratio of the two daughter's diameters.⁴ The lengths of the consecutive airway generations are decreasing the same way, usually being three times the diameter of the respective generation. As far as the branching angles are concerned, the daughter tube with the greater diameter deviates less from its course, having a smaller branching angle in 75% of all bifurcations.⁴

¹Health Physics Department, Central Research Institute for Physics, P.O. Box 49, H-1525, Budapest, Hungary

²University of Medicine and Pharmacy, Gh. Marinescu Nr. 38, 540139, Târgu-Mureș, România

³Anatomy Department, University of Medicine and Pharmacy, Gh. Marinescu Nr. 38, 540139, Târgu-Mureș, România

The lower respiratory tract can be divided into a bronchial and an acinar region,⁶ to make the deposition calculations easier. By definition, the acinar region begins with the first alveolated tube. Penetrating deeper into the lungs, the number of alveoli covering the tubes is growing, until the path is closed by the alveolar sac. The number of bifurcations that lead to the alveolated sac is varying, the shortest path in the bronchial region being composed of 12 generations, reaching a maximum of 18 in some pulmonary regions.² The number of alveolated tubes connecting the last terminal bronchiole with an alveolated sac varies from 6 to 12, with an average of 9.²

For the construction of a computerized lung model we have to assess all these parameters, specially the ones reflecting the asymmetry of the lung geometry. The central airways possess well defined parameters, with only slight inter-subject variations. From the sixth airway generation, the distribution of these parameters needs to be handled by probabilistic methods, are able to describe their asymmetry and randomness.

The stochastic lung model

The first physical and mathematical aerosol deposition models regarded the respiratory tract as a fully symmetrical tree structure, where the tubes of the same airway generation had the same geometrical parameters. The stochastic lung model of Koblinger and Hofmann¹, describes the asymmetry and randomness of the airway system allowing variations in diameters, lengths, branching and gravity angles, and also in the number of bifurcations leading to the end of each bronchial pathway.

The concept of stochastic modeling, regarding the inhalation and deposition of aerosol particles in the respiratory tract, relies on asymmetry and randomness.³ Asymmetry is given by the morphometrical features of the respiratory tract, as we have seen before, while

randomness characterizes the paths of the inhaled particles, and can originate from at least two phenomena. The first one is the selection of the actual paths of individual particles, in a branching system with a very large number of bifurcations, and millions of possible pathways for each particle to follow. In stochastic modeling the histories of a large number of particles is simulated, and a new pathway is selected for each particle. The second source of randomness is Brownian motion, as described above, the probability of deposition by this mechanism being calculated with analytical formulae.³

In essence, in the stochastic lung model, airway geometry is selected randomly and deposition is calculated deterministically.

The three physical mechanisms that influence the movement and deposition of the inhaled particles are inertial impaction, gravitational settling and Brownian motion. Inertial impaction relates to the particles momentum, which is the product of its mass and velocity. It is the main deposition mechanism for particles with a diameter larger than 1 μm , which deposit mainly in the upper respiratory tract and larger bronchi. Gravitational settling influences particles with a diameter between 0.1 and 1 μm , their large surface compared to their mass allowing them to penetrate deeper in the respiratory tract, reaching the alveoli. Brownian motion is the random walk that determines the deposition of the smallest particles, with diameter smaller than 0.1 μm , in the lower respiratory tract, especially in the alveoli.

For the deposition calculations the airway system is considered as a sequence of bifurcation units (figure 1), each one being composed of half of the parent tube and half of the daughters, with the exception of the first unit, which contains the whole trachea.

The random pathways of each individual particle are constructed based on the following scheme:

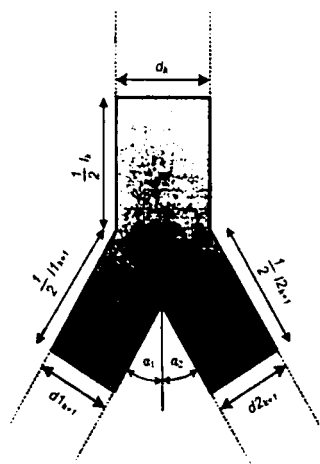


Figure 1. The bifurcation unit used in the stochastic lung model l – length, d – diameter, k – generation number, α – branching angle

- (1) Set generation number k to 1 (trachea)
- (2) Select diameter d_k from the appropriate distribution
- (3) Select length l_k according to the diameter/length correlation
- (4) Select diameters of the two daughter tubes d_{k+1} and d_{k+1} from the distribution of the cross-section ratios of the parent tubes to both daughter tubes and that of the diameter ratios of the two daughters
- (5) Select daughter tube lengths l_{k+1} and l_{k+1} according to the diameter/length correlation
- (6) Select the daughter tube through which the aerosol particle passes after branching
- (7) Select branching and gravity angle from the appropriate distribution
- (8) Select from the termination probability distribution whether the particle has already reached the acinar region, if not, let $k = k+1$, go to step 4, and continue.

The stochastic lung model then calculates the deposition probability of each particle, using the

statistical weight method. This means, that a unit weight is assigned to each particle that enters the trachea, which is multiplied by $(1 - p)$ at each bifurcation, where p denotes the deposition probability at that bifurcation unit. The contribution to the deposition fraction is given by the product of the actual weight and the respective deposition probability.

The calculation results contain:

- fractions of particles deposited in bifurcation units, differential by lobe and generation number
- the above fractions summed up for all the lobes in a given generation, and for all generations in a given lobe
- the fractions of particles deposited in the alveoli in the different lobes and in the total lung
- total deposited fractions in the different lobes and in the total lung
- the exhaled fraction differential by time of exhalation.³

CONCLUSIONS

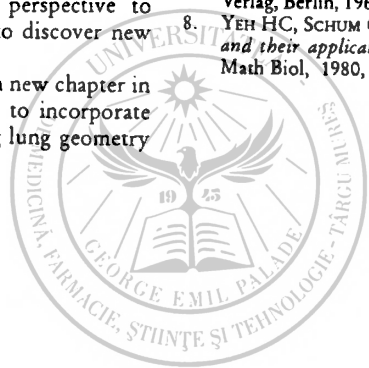
The application of lung morphometry in computerized models gives a new perspective to functional anatomy, and motivation to discover new information to be applied in the future.

The stochastic lung model opens a new chapter in lung modeling, being the first model to incorporate asymmetry and randomness regarding lung geometry and particles transport.

The morphometrical data in the model offers the opportunity of a statistical analysis on the distribution of parameters, but in the same time it requires more data, to be able to extend the range of parameters applied in the model.

REFERENCES

1. CHAN TL, LIPPMANN M - *Experimental measurement and empirical modelling of regional deposition of inhaled particles in humans*. Am Ind Hyg Assoc J, 1980, 41: 399-409
2. KOBLINGER L, HOFMANN W - *Analysis of human lung morphometric data for stochastic aerosol deposition calculations*. Phys Med Biol 1985, 30: 541-556.
3. KOBLINGER L, HOFMANN W - *Aerosol deposition calculations with a stochastic lung model*. Acta Phys Hung 1986, 59: 31-34.
4. Raabe OG, Yeh HC, Schum G M, Phalen RF - *Tracheobronchial Geometry: Human, Dog, Rat, Hamster*. Lovelace Foundation report LF-53, 1976
5. SÁRKÁNY, Z., BRÂNZANIUC, K., BALÁSHÁZY I. *Morfometria plămânului și utilizarea datelor în modelul pulmonar stochastic, 2004*
6. SZENTÁGOTHAJ J, RÉTHELYI M - *Funkcionális anatómia 2*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1994
7. WEIBEL ER - *Morphometry of the Human Lung*. Springer Verlag, Berlin, 1963.
8. YEH HC, SCHUM GM - *Models of the human lung airways and their application to inhaled particle deposition*. Bull Math Biol, 1980, 42: 461-480



IN MEMORIAM

ION BACIU

S-a stins din viață profesorul Ion Baci, patriarhul fiziologiei românești, membru al Academiei Române, distinsă personalitate a lumii științifice medicale.

Am avut privilegiul să-i fiu student și apoi să mă număr printre cei câțiva colegi membri ai Societății Române de Științe Fiziologice care s-a bucurat de prețuirea și de prietenia sa.

Când în urmă cu aproape 60 de ani tânărul absolvent al Facultății de Medicină din Cluj își susținea teza de doctorat "Rolul sistemului nervos central în reacția fagocitară" puțini au fost cei care au întrezărit drumul pe care acesta îl deschidea.

Incepea lunga carieră didactică și științifică a celui care avea să confirme pe parcursul anilor valoarea sa de excepție.

Nu se poate cuprinde în câteva cuvinte întreg adevărul vieții unui om a cărui profesie esențială, cea de cercetător științific îmbinată cu cea de dascăl a practicat-o de-a lungul întregii sale vieți.

Stau măturie însă cele peste 300 articole publicate în reviste de specialitate, cele 60 de rapoarte și comunicări importante la manifestări științifice din țară și străinătate, numeroasele cărți și tratate, premiile și distincțiile care i-au fost acordate.

Homeostazia oxigenului, transportul macromoleculilor, rolul reticulinei M, modularea neuroendocrină a răspunsului imun au fost câteva dintre domeniile de cercetare în care s-a remarcat profesorul Baci.

Atunci când în 1977 s-a constituit grupul internațional de lucru privind neuroimunomodularea cooptarea sa în acest grup a fost ceva firesc dată fiind recunoașterea unanimă a lucrărilor sale de pionierat pe care le realizase.

A fost membru al Academiei de Științe Medicale și membru în prezidiul acesteia, membru al Academiei Române, președintele comisiei de Științe Medicale și președinte al filialei Cluj a Academiei Române, vicepreședinte și apoi președinte de onoare al Societății Române de Științe Fiziologice, membru al unor prestigioase societăți științifice de peste hotare, membru în comitetele de redacție a numeroase reviste de specialitate. În anul 1998 a primit titlul de Doctor Honoris Causa al Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș.

Om de știință Ion Baci a fost dublat în modul cel mai firesc de dascălul preocupat de creșterea și devenirea studenților și elevilor săi. Format în spiritul vechilor tradiții universitare, alături de marii maeștri ai medicinei clujene și devenit de tânăr șeful disciplinei de Fiziopatologie și apoi al catedrei de Fiziologie, conducător de doctorat, profesorul Baci a fost apropiat și iubit de studenți și a depus multă muncă și pasiune pentru ca să formeze noi și noi generații de medici cu o gândire modernă sau oameni de știință și dascăli de elită într-un adevărat spirit de echipă.

Școala medicală clujeană datorează mult celui care a fost profesor emerit, secretar al Consiliului științific și decan al Facultății de Medicină, prorector și rector al Institutului de Medicină și Farmacie pentru tot efortul depus pentru ca această școală să-și păstreze renumele și să-și merite înaltașii.

Chiar dacă ultimii ani i-au adus multă suferință nu și-a pierdut nici o clipă încrederea în forța sa de a învinge toate obstacolele și și-a continuat cu totală dăruire activitatea. Creatorul de școală, omul și cetățeanul de onoare al orașului Cluj-Napoca nu se mai află printre noi dar rămâne în memoria noastră a fiziologilor prin cuvintele sale rostite cu câțiva ani în urmă, cuvinte ce-i sintetizează întreg crezul: "Fiziologia este știința fundamentală a vieții dar viața este mult mai mult decât atât".

*Prof. dr. Marius Sabau
Președintele Societății Române de Științe Fiziologice*

IN MEMORIAM

LE PROFESSEUR JEAN LEROY

1924-2002

Un grand ami de la Roumanie, de l'Université de Médecine et de Pharmacie de Târgu-Mures

Jean Leroy, né le 1-er février 1924 en Normandie, a obtenu son titre de docteur en médecine à la faculté de médecine de Paris. Après plusieurs années de spécialisation en hématologie, bactériologie et immunologie aux hopitaux Tenon et Bichat, toujours à Paris, il devient assistant puis chef de travaux au centre hospitalier-universitaire de la faculté de médecine de Tours et membre du conseil de la même faculté. Après son agrégation en hématologie, commence son activité comme professeur d'hématologie et praticien hospitalier dans les institutions d'enseignement et d'assistance médicale de Tours.

Cette activité a été illustrée par d'importants travaux de spécialité, surtout par les ouvrages sur l'hémostase et la thrombose, apparus entre 1982-1995 en quatre éditions, mais aussi par les chapitres sur l'origine de l'hémostase et de sa phylogénie dans l'étude sur le sang et les vaisseaux, apparu à Paris en 1987. Son livre sur les urgences, à l'usage du médecin généraliste et de l'interne a été édité en 2 éditions. Environ 200 autres publications doivent être ajoutées à cette prodigieuse activité scientifique et éditoriale. Ses qualités professionnelles l'ont porté d'accomplir d'importantes charges au niveau des sociétés savantes de spécialité, comme vice-président du Collège des hématologistes français, vice-président de l'association nationale des responsables universitaires pour la formation continue du médecin et, enfin, président du syndicat national de la presse médicale.

Le professeur Leroy a été très bien connu dans le monde médicale francophone surtout comme un des principaux animateurs de la prestigieuse Conférence internationale des doyens des facultés de médecine d'expression française. Cette activité a été marquée par nombreuses missions dans tout le monde francophone, dans l'Afrique arabe ou noire, dans le Levant, ou l'Indochine, au Canada et aux Antilles, en but d'évaluation, pour organiser l'enseignement et la coopération, pour porter de l'aide médicale et des livres. Cette activité a été distinguée non seulement en France par la légion d'honneur, l'ordre national du mérite et les palmes académiques, mais aussi par l'ordre du mérite de l'éducation nationale de la Côte d'Ivoire ou l'ordre national de Lyon du Sénégal.

Dans cette activité, le professeur Leroy a été le principal artisan de l'intégration des facultés de médecine roumaines dans la Conférence francophone. A la suite de deux voyages d'information, le mars et l'octobre 1990, il a chaleureusement recommandé la réception de facultés roumaines vu le niveau convenable de l'enseignement médical roumain, mais aussi pour la forte raison que le peuple roumain est toujours un peuple francophone et francophile. En conséquence, les années suivantes, les doyens roumaines ont été invités à participer aux réunions de la conférence. Au cours de ces réunions dans les divers pays du monde francophone (France, Belgique, Canada, Maroc, Tunisie, Senegal, Vietnam), les participants roumaines se sont rejouis de l'exceptionnelle obligeance du professeur Leroy, qui a confirmé toute notre tradition sur les qualités des intellectuel français.

Mais, surtout, nos jeunes enseignants, quelquefois nos étudiants ont bénéficié de longs et fructueux séjours d'instruction et de perfection dans les institutions médicales françaises, dans les facultés et les hopitaux. Ainsi, la bonne tradition que les jeunes roumaines de qualité parfaire leur préparation professionnelle en France, interrompue pour 40 ans a été ravivée, justement dans une période de grande détresse. L'évidente amélioration de la qualité de l'enseignement médical, comme de la pratique, dans notre centre médical a été l'effet immédiat de ces échanges.

D'une grande importance ont été en ce sens les réunions scientifiques franco-roumaines, qui se sont déroulées chaque année à Tg. Mures, mais aussi en France avec la participation des spécialistes français et roumaines.

Notre université est très fière de compter le professeur Jean Leroy parmi ses Docteurs Honoris Causa. Elle est très affligée par sa disparition prématurée, le 15 février 2002, et gardera toujours son souvenir.

Professeur George SIMU

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 medicinei, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

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

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

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

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

CONSIDERENTE ETICE

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

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

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

FORMATUL MANUSCRISELOR

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

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

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

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

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

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

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

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

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

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

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tabelele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul 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 tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

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

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.

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

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

Exemplu:

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

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

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggreffe 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.

ERATĂ

În vol 50, 2004, supliment II, pagina 196, ordinea corectă a autorilor este:

Codruța Șoica, Á. Gyéresi, Z. Aigner, M. Kata, Cristina Dehelean, Cristina Trandafirescu



