

P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 51
2005

3

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



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. Œrs Nagy
Conf. dr. Klara Brânzaniuc
Prorectori

Conf. dr. Virgil Gliga
Prof. dr. Sorin Popșor
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 - Timisoara
Prof. dr. Toru Schimizu - Sendai
Prof. dr. Nicole Berger - Lyon
Prof. dr. Benedek György - Szeged

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

Tehnoredactare: Deák Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

2005, vol. 51, 3

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Surditățile de percepție genetice
Claudia Boldea, M.S.Sabău 137

Determinarea și interpretarea statusului receptorului HER-2 (erbB2) prin metode imunohistochimice în cancerul mamar. Valoare prognostică și predictivă
I. Fehér, M. Turcu 143

Tratamentul chirurgical al tuberculozei pulmonare
Edith Simona Ianoși, Gabriela Jimborean,
P. Boțianu, A. Dobrică 146

Adiponectina în patologia diabetului zaharat
Gina Camelia Suciu 152

ARTICOLE ORIGINALE

Evaluarea florei medicinale din pădurile munților Aninei
Diana-Simona Antal, C. Csédo 156

Di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamida – sinteză și caracterizări fizico-chimice
Veronica Avrigeanu 161

Corelații între rezultatele monitorizării tensionale pe 24 ore și parametrii ecocardiografici în insuficiența renală cronică
G. Dogaru, Carmen Căldăraru, Kincso Matyas, Cristina Sârghie ... 165

Factori predictivi ai severității fibrozei hepatice în hepatita cronică virală C
D. Georgescu, Simona Bătagă, Ligia Bancu, Anca Sin,
Anca Georgescu 172

Accesibilitatea la serviciile psihiatrice din Târgu-Mureș
Adriana Mihai, A. Nireștean, Romana Cherecheș 176

Studiul vaccinării limitate cu vaccin tifoidic pe eșantioane de populație în România între anii 1985 - 1999
Alexandra Dana Panait, M. Neagu, Gh. Dimache, Felicia Toma 181

Fibroadenomul mamar: corelații mamografice și ultrasonografice
Maria Daniela Podeanu, M. Buruiian, Andrada Treaba, I.P.Simu,
B. Tivadar, Beata Baroti, Nina Ioana Sincu 188

Complicațiile endocraniene ale otitelor medii supurate cronice - studiu retrospectiv pe 10 ani - M.S. Sabău, Claudia Boldea	193
Farmacorezistența izolatelor clinice de Streptococcus pneumoniae în Târgu-Mureș, în perioada 2002-2004 Felicia Toma, Monica Dănilă Tarcea	198



Surditățile de percepție genetice

Claudia Boldea, M.S. Sabău

Surditățile genetice pot fi congenitale sau cu manifestare tardivă (secundare), progresive (evolutive) sau stabile (neevolutive), unilaterale sau bilaterale; ele pot fi sindromice (cu afectarea și a altor caracteristici fizice identificabile din alte sisteme) sau izolate (monosimptomatice). Au fost identificate peste 100 de sindroame genetice care includ surditate, majoritatea fiind clasificate în funcție de alte sisteme afectate: tegument, ochi, schelet, rinichi, sistem nervos, metabolism, etc. Surditățile izolate sunt descrise de obicei după caracteristicile audiologice, vârsta debutului, modul de evoluție, tipul de transmitere genetică.

Cuvinte cheie: surditate genetică, transmitere dominantă, transmitere recesivă

Genetic forms of hearing loss may be congenital or of later onset, progressive or nonprogressive, unilateral or bilateral; they may be syndromic (involving other identifiable physical characteristics in other systems) or monosyndromic, involving only hearing loss. At least 100 genetic syndromes which include hearing loss have been identified, and they are commonly classified according to the other systems involved: craniofacial/ cervical, skeletal, integumentary, ocular, neurologic, renal, metabolic, and „other”. The nonsyndromic disorders (i.e., hearing loss only) are usually described by their audiologic characteristics, age of onset, presence or absence of progression and mode of inheritance.

Key words: genetic hearing loss, dominant inheritance, recessive inheritance

Scăderea acuității auditive este cunoscută sub denumirea de surditate sau hipoacuzie, simptom care poate fi determinat de multiple afecțiuni ale analizatorului acustic. În funcție de localizarea anatomică a leziunilor, surditatea poate fi de transmisie, de percepție (sau neurosenzorială) sau mixtă (afectarea atât a percepției cât și a transmisiei).

Surditățile de percepție sunt datorate unei leziuni a urechii interne (surditate endocohleară), a nervului auditiv sau a nucleului cohlear din trunchiul cerebral (surditate retrocohleară), a căilor auditive centrale sau a cortexului cerebral (surditate centrală). Clasificarea surdităților de percepție este dificilă datorită multitudinii de criterii care pot fi luate în considerare. O primă împărțire în funcție de momentul instalării hipoacuziei în cursul vieții, ne evidențiază două categorii: surdități cu debut în copilărie și surdități care debutează la vârsta adultă. Surditățile copilului pot fi congenitale (prezente la naștere) sau secundare (tardive) cu debut post-natal; cele congenitale sunt de obicei stabile, iar cele secundare sunt de obicei progresive.

În denumirea generică de ”surdități congenitale” se încadrează două categorii: congenitale ereditare (genetice) și congenitale dobândite (negenetice).

Defectele de dezvoltare sunt congenitale ereditare atunci când zigotul era deja purtător al factorilor cauzali, și dimpotrivă sunt congenitale dobândite dacă au apărut în timpul dezvoltării - intrauterine a embrionului sau a fătului sub acțiunea diferiților factori nocivi.

Majoritatea surdităților genetice sunt congenitale, dar există și forme cu debut post-natal, pot fi progresive (evolutive) sau stabile (neevolutive), unilaterale sau bilaterale. Surditatea de percepție genetică poate fi sindromică, cu afectarea și a altor caracteristici fizice identificabile din alte sisteme, sau nesindromică (izolată) cu afectare numai a auzului^{2,3,21}

Au fost identificate peste 100 de sindroame genetice care includ surditate, majoritatea fiind clasificate în funcție de alte sisteme afectate: tegumente, ochi, schelet, rinichi, sistem nervos, metabolism, etc. Surditățile izolate sunt descrise de obicei după caracteristicile audiologice, vârsta la care debutează, modul de evoluție, tipul de transmitere genetică.

Există două tipuri fundamentale de factori ereditari: dominanți și recesivi. Factorii ereditari se află într-un singur exemplar în gameți și în dublu exemplar în celulele somatice. De regulă fiecare caracter ereditar

este determinat de către un singur factor ereditar și asemenea caractere sunt numite caractere monofactoriale sau monogenice; acestea sunt de obicei caractere calitative. Există însă și caractere ereditare în a căror determinare intervin mai mulți factori ereditari diferiți și asemenea caractere poartă numele de caractere multifactoriale sau poligenice, ele fiind de regulă caractere cantitative. În afară de mutațiile monogenice și ereditate poligenică, anomaliile genetice includ și aberații cromozomiale. Când două persoane cu surditate gravă se căsătoresc, copiii lor au în cele mai multe cazuri auz normal. Acesta este un exemplu de complementație genică, părinții surzi ai copiilor cu auz normal, prezentând defectul în gene diferite implicate în dezvoltarea auzului; este fenomenul de heterogenitate de locus, aparatul cohlear fiind un sistem foarte complex, care se diferențiază prin cooperarea multor produși genici diferiți. Heterogenitatea de locus se înregistrează în multe eredități precum surditatea, orbirea, sau chiar retardarea mentală, chiar dacă în acest ultim caz sunt implicați loci genici multipli.²²

În cazul defectelor produse de o singură genă, conform principiilor de segregare ale lui Mendel, ele pot fi transmise autozomal sau X- lincate și se pot manifesta dominant sau recesiv.

Dacă defectul se transmite autozomal dominant el afectează în egală măsură ambele sexe. Riscul ca un părinte să transmită autozomal dominant unui urmaș defectul produs de o singură genă este de 50%; determinantul genetic poate fi transmis și de purtători la care acesta nu se exprimă fenotipic. Majoritatea defectelor anatomice de dezvoltare se încadrează în această categorie (Mc Kusick).¹⁵

În cazul eredității autozomale recesive, cuplul parental trebuie să fie purtător al aceleiași mutații, la aceiași genă, pentru ca defectul să se transmită la 25% dintre urmași. Cele mai multe erori de metabolism congenitale se încadrează în această categorie. Surditatea profundă congenitală se transmite de obicei recesiv autozomal. Consanguinitatea este un factor relevant în 8% din cazuri, în timp ce în restul populației surditatea de acest tip apare numai cu o frecvență de 0,2%. Defectele cromozomiale au la bază modificări ale numărului de cromozomi (mutații genomice de tip aneuploidie sau poliploidie) și modificări ale structurii acestora (deleții, inversii, translocații).

Surdități genetice congenitale

1. Surdități ereditare congenitale izolate (monosimpptomatice)

Cea mai mare parte a surdităților de origine genetică sunt izolate. Spre deosebire de malformațiile urechii externe și medii, malformațiile urechii interne sunt adesea limitate la aparatul auditiv. Dintre numeroasele încercări de clasificare a malformațiilor urechii interne, cea a lui Ormerod este cea mai acceptată.¹⁷ El a conturat patru tipuri anatomo- clinice de malformații ale urechii interne, denumite după cei care le-au descris prima dată:

Michel (1863) - agenezia completă a labirintului anterior și posterior prin oprirea dezvoltării înainte de a 25-a zi de gestație (aplazia osoasă).²⁰

Reprezintă aproximativ 5% dintre malformațiile urechii interne și are transmitere autozomal dominantă, urechea medie și urechea externă fiind de obicei normale din punct de vedere anatomic. Deoarece structurile urechii interne nu s-au diferențiat, surditatea neurosenzorială este totală. Examenul radiologic nu permite diferențierea între boala Michel și labirintita osificantă, pentru un diagnostic de certitudine este necesar examen anatomo-patologic postmortem (pentru a exclude existența depozitelor osoase din labirintita osificantă).^{3,6}

Malformația de tip Mondini a fost descrisă în 1791 de Mondini, leziunile fiind precizate mai exact în 1904 de către Alexander. Opierea dezvoltării urechii interne are loc între zilele 58 și 70 de gestație, instalându-se o displazie osoasă și membranoasă a labirintului. În afară de originea genetică, această malformație poate fi și consecința embriopatiei rubeolice. Genetic apare fie izolată, fie în cadrul unui sindrom polimalformativ cum este boala Klippel-Feil sau sindromul Pendred. Caracteristicile acestei malformații sunt: cohlee dilatată, necompartimentată având numai o tură și jumătate, sac endolimfatic dilatat, imaturitate a organului Corti și a structurilor senzoriale vestibulare, dilatația vestibulară contrastând cu strâmtarea sau absența canalelor semicirculare. În mod clasic se admite asocierea acestei maladii cu comunicări între spațiul subarahnoidian și cel perilimfatic, existând riscul de lichvorie și meningită, fie spontan, fie după un traumatism accidental sau operator. Este mai frecventă decât aplazia Michel, transmiterea fiind autozomal dominantă. Afecțiunea nu este întotdeauna bilaterală, caracterul perfect simetric al leziunilor nefiind obligatoriu. Pierderea de auz este de cele mai multe ori severă sau totală. Maladia Mondini poate fi studiată imagistic prin tomografie computerizată.

În boala Bing - Siebenman este afectat numai labirintul membranos, labirintul osos fiind normal. În afară de moștenirea genetică pot exista și alte cauze: aneuploidie cromozomală, factori teratogeni (rubeola, tranchilizantele). Este afectată în mod special spira bazală a melcului, organul Corti lipsind la acest nivel, iar în restul cohleei fiind slab diferențiat. Membrana Reissner este colabată, iar membrana tectoria prezintă diverse anomalii. Transmiterea este autozomal recesivă.

Malformația Scheibe (1892) - este cea mai frecventă dintre malformațiile urechii interne. În displazia Scheibe, leziunile se găsesc la nivelul cohleei și saculei, structurile cele mai noi ale urechii interne din punct de vedere filogenetic. Labirintul osos este normal, la fel și porțiunea superioară a labirintului membranos (canalele semicirculare și utricula). Organul lui Corti este malformat, prezentând o rarefiere sau o lipsă a celulelor ciliate, iar elementele de suport sunt distorsionate sau colapsate; membrane tectoria, modificată este căzută pe sulcul intern. Membrana Reissner este colapsată pe

strie și pe organul Corti rudimentar. Stria vasculară conține zone de aplazie alternând cu zone de hiperplazie și cu mari diformități. Sacula este colapsată cu epiteliul senzorial atrofic și membrana otolică deformată. Populația neuronală cohleară este puțin afectată sau normală. Malfarmația poate apărea izolată, cu transmitere autozomal recesivă, dar poate apărea și în cadrul unor sindroame polimalformative ca sindromul Waardenburg sau sindromul Usher. Acest tip de malfarmație poate fi și consecința unei embriopatii (rubeolă sau infecție cu cytomegalovirus în primele luni de sarcină). Uneori există un auz rezidual pentru frecvențele joase, iar recrutmentul, expresie a leziunilor cohleare este prezent. În aproximativ o treime din cazuri se poate întâlni o hiporeflectivitate vestibulară.⁴

În cadrul surdităților genetice monosimptomatice, pe lângă cele cu transmitere autozomală care sunt majoritare există și surdități cu transmitere legată de cromozomul X; ereditatea legată de sex este rar întâlnită în surditățile copilului, reprezentând aproximativ 1% din cazuri. Fraser a estimat că modul de transmitere X- lincat ar explica aproximativ 6% dintre surditățile nesindromice (monosimptomatice) profunde ale băieților.⁷ Acest tip de surditate apare numai la sexul masculin, femeile transmițând boala în mod recesiv; este foarte severă, pancohleară, de obicei bilaterală. Recrutmentul este pozitiv și nu există afectare vestibulară.

2. Surdități de percepție genetice congenitale asociate cu alte malfarmații

În acest capitol de patologie se pot încadra numeroase sindroame în care surditatea este asociată cu anomalii ale altor sisteme, mai mult sau mai puțin evidente. Aproximativ 10-15% dintre surditățile genetice sunt asociate cu alte malfarmații.^{1,11,12}

În continuare sunt prezentate principalele caracteristici ale celor mai des întâlnite sindroame cu surdități de percepție genetice congenitale.

Sindromul Waardenburg (1951) - se caracterizează prin: atrofia degenerativă a cohleei și a celulelor ganglionare, malfarmații congenitale ale scheletului facial, pigmentarea anormală a ochilor, părului și pielii, albinism parțial-șuvițe de păr alb frontal.

Surditatea poate fi moderată, severă sau profundă, unilaterală sau bilaterală, cu afectarea în special a frecvențelor joase. Transmiterea este autozomal dominantă.⁵

Sindromul Usher (1914) este o asociere de surditate congenitală, bilaterală, de diferite grade, cu retinită pigmentară progresivă, reducerea câmpului vizual prin depozite pigmentare la periferia retinei, și uneori cu cataractă. Se transmite autozomal recesiv.

Sindromul Hallgren (1958) asociază o surditate congenitală cu retinita pigmentară și ataxie vestibulo-cerebeloasă. Este determinat de o genă recesivă cu transmitere egală pentru ambele sexe. Evoluează frecvent spre surditate importantă, cecitate și schizofrenie.

Sindromul Pendred (1896) constă în gușă neendemică, retardare mentală și surditate severă. Surditatea este bilaterală, cu evoluție spre cofoză. Tomografiile evidențiază displazie otică de tip Mondini. Gușa se datorează unei deficiențe enzimatică în metabolismul iodului. Transmiterea este autozomal recesivă.

Sindromul Jervell (1957) - asociază surditate bilaterală severă cu crize sincopale. Există anomalii de repolarizare cu alungirea intervalului Q-T, cu risc de moarte subită. Sincopile debutează la vârsta de 3-5 ani, iar jumătate din pacienți mor înainte de 20 de ani. Transmiterea este autozomal recesivă.

Sindromul Crowzon- asociază dismorfii craniofaciale cu surditate unilaterală sau bilaterală de diferite grade. Faciesul acestor bolnavi este caracteristic cu o bosă mediană proeminentă în partea superioară a frontalului, hipoplazia masivului facial, hipertelorism, exoftalmie și strabism.

Anomaliile cromozomiale

Orice abatere (în plus sau în minus) de la numărul normal de cromozomi, sau orice modificare a cromozomilor (deleție, duplicație, translocație, inversie) se asociază cu dereglări morfofuncționale ale organismului încadrate într-o gamă largă de boli și sindroame, numite maladii cromozomiale. Unele aberații cromozomice (trisomiile și monosomiile) sunt însoțite de surditate perceptivă. Frecvența nașterii indivizilor cu trisomii este direct proporțională cu vârsta mamei.² Copii cu astfel de anomalii prezintă și alte alterări ale aparatului auditiv cu aplazii ale urechii medii, precum și alte alterări senzoriale, de exemplu vizuale.¹³

Trisomia 13-15 (Sindrom Patau). În grupul perechilor de cromozomi 13-15 poate apărea un cromozom suplimentar, astfel încât numărul de cromozomi ai celulelor aneuploide să fie 47. Prezența acestui cromozom este răspunzătoare de malfarmații grave: microcefalie, retardare mentală severă, suturi sagitale largi, fontanele deschise, defecte anatomice mari ale creierului, mielomeningocel, microftalmie, coloboma iriană, palatoschizis, fante palpebrale antimongoloide, polidactilie, defecte cardiace, urechi jos plasate și surditate.

Kahn și Adour (1978, citați de Michaels) arată că cele mai semnificative modificări în sfera otologică a acestor bolnavi sunt: anomalii ale pavilionului, cohlee scurte, scăriță malfarmată, nerv facial aberant, apeduct cohlear anormal de larg, displazia chistică a striei vasculare, defecte ale canalelor semicirculare și ale conductului auditiv intern. Frecvența sindromului Patau este de 1 caz la 5000 de nou-născuți vii, iar rata de supraviețuire peste 3 ani este mică.^{3,14}

Trisomia 18 (Sindromul Edwards)

Frecvența este de 1 la 3000 de nou-născuți vii, cu o predilecție a sexului feminin de 3:1. Apar defecte ale cohleei, vestibulului, canalelor semicirculare și ale nervului auditiv (până la aplazia nervului auditiv), pavilioane jos inserate, atrezie aurală.¹⁴ Studiile

histologice ale osului temporal arată că defectele pot implica orice parte a urechii putând apărea inclusiv anomalii osiculare și ale mușchilor osiculari. Dintre celelalte anomalii prezente în acest sindrom amintim: hipoplazia mușchilor scheletali, microcefalie, defecte ale inimii, plămânilor, rinichilor, cheilopalatoschizis, atrezie coanală, ochi oblici, microftalmie, defecte ale degetelor. Puțini copii supraviețuiesc mai mult de câteva luni, iar cei care supraviețuiesc au o retardare mentală severă.

Trisomia 21 (Sindrom Down)

Igarashi (1977) a arătat prin studii pe oasele temporale că în acest sindrom cohleea este anormal de scurtă, există defecte vestibulare, iar conductul auditiv intern este deplasat superior.⁹ Alți autori au găsit cohleea scurtă și o serie de alte anomalii minore în urechea medie și internă. De asemenea s-a mai constatat un blocaj parțial sau total al ferestrei rotunde cu persistență de țesut mezenchimal. Walburg și Schuknecht a constatat o cohlee scurtată și canale semicirculare mai mici.²¹

În unele cazuri, un cromozom adițional 21 este transferat și atașat altui cromozom, de regulă 14, rezultând un mongolism clasic.²

Monosomia 5 (Boala strigăului de pisică- „cri du chat”)

Acest sindrom este rezultatul deleției brațului scurt al cromozomului 5 și se caracterizează prin anomalii laringiene care duc la apariția unui tipăt înalt, ca un mieunat, foarte asemănător plânsului unei pisicuțe (Lejeune -1963, Ward- 1968). De asemenea există microcefalie, facies de „lună plină” cu baza nasului lătită, hipertelorism, aspect antimongoloid al fanțelor palpebrale, micrognatie, hipotonie, sindactilie, defecte cardiace, retardare mentală, gât scurt, cute palmare simiene.²⁰ Pavilioanele auriculare sunt jos inserate și deformate, conductul auditiv extern este îngust, există apendice preauricular. Prezintă hipoacuzie mixtă severă, cofoza bilaterală fiind obișnuită.

Sindromul Turner (45, XO- disgenezie gonadală)

În acest sindrom există un singur cromozom X normal. Fenotipul este al unei femei cu disgenezie gonadală și statură mică, gât scurt, lat, cu un pliu cutanat latero-cervical, pavilioane jos implantate, facies miopatic, cavități toracice largă, bine dezvoltată. De obicei nu există retard intelectual. Incidența este de 1 la 5000 de nașteri. Acest sindrom include un risc crescut de hipoacuzie neurosenzorială sau mixtă; hipoacuzia neurosenzorială este bilaterală cu o cădere în gama frecvențelor medii, fără simptome vestibulare. Diagnosticul poate fi suspectat la o fată cu un istoric de limfedem neonatal, în special dacă este mică de înălțime. De multe ori diagnosticul de sindrom Turner este stabilit când fata este investigată pentru pubertate întârziată.^{3, 4, 20}

Surditățile de percepție genetice manifestate tardiv (secundare)

Aceste surdități au o bază genetică prezentă în momentul concepției, dar se dezvoltă după naștere, reprezentând o degenerare ereditară a unui organ Corti complet format. Ele sunt de obicei progresive, spre

deosebire de cele congenitale care se prezintă de la naștere ca stabile și neprogresive. Diagnosticarea cât mai precoce a surdităților progresive are importanță practică de ordin terapeutic. Surditatea se poate manifesta izolat (monosimpomatică) sau asociată cu alte anomalii.⁸

1. *Surditățile genetice tardive izolate* sunt cel mai adesea cu transmitere autozomal dominantă, sunt progresive și încep de obicei cu afectarea frecvențelor înalte. Frecvența surdităților cu transmitere autozomal dominantă este estimată la 1 la 40.000.^{19,21} Sub denumirea de surditate „neuro-senzorială familială progresivă (descrisă de Cawthorne și Hinchcliffe în 1957), clasic denumită „surditate eredo-labirintică dominantă”, diverși autori au descris mai multe subtipuri definite în primul rând după frecvențele afectate la debut:

a.) *Surditate neurosenzorială ereditară progresivă pentru frecvențele înalte*, descrisă de Stephens (1949), debutează la vârsta școlară având o evoluție foarte lentă. Recrutmentul este pozitiv și nu există afectare vestibulară, surditatea fiind bilaterală simetrică. Există o afectare parțială a labirintului membranos (tip Alexander) și este cel mai comun tip de surditate ereditară progresivă. Se ajunge la surditate severă după vârsta de 45 de ani. Transmiterea este autozomal dominantă. Surditatea ereditară a frecvențelor acute se împarte într-un tip infantil și respectiv un tip adult.

b.) *Surditatea neurosenzorială ereditară progresivă pentru frecvențele medii* este o entitate acceptată de mulți autori (Martenson-1960, Williams și Rotlec-1962, Paparella-1969, Konigsmark-1970). Debutul este la vârsta școlară cu o ușoară cădere bilaterală pentru frecvențele medii, evoluție lentă cu afectarea progresivă și a frecvențelor înalte, iar apoi a celor joase. Protejarea de auz devine necesară la vârsta de 30-40 de ani. Recrutmentul este pozitiv, nu există afectare vestibulară. Leziunile sunt de tip Alexander, iar transmiterea este autozomal dominantă.¹⁶

c.) *Surditatea neurosenzorială ereditară progresivă pentru frecvențele grave* a fost menționată de mai mulți autori. Debutul este la vârsta școlară cu hipoacuzie de percepție bilaterală simetrică. Evoluția este lentă cu afectarea treptată a tuturor frecvențelor, pierderea medie fiind de 50-60 db la vârsta de 40-50 de ani.¹⁸ Există anomalii structurale senzoriale și neurale în apexul cohlear, recrutmentul este pozitiv, nu există modificări vestibulare. Transmiterea este autozomal dominantă.

În afară de surditățile progresive izolate cu transmitere autozomal dominantă, prezentate mai sus există și surditate ereditară progresivă cu transmitere autozomal recesivă. Debutul acesteia este în jurul vârstei de 3 ani cu evoluție rapidă, adesea episodică. Afectarea este bilaterală, pancohleară, cu auz rezidual. Recrutmentul este pozitiv, nu există simptome vestibulare.

Un alt tip de surditate progresivă izolată este cea cu transmitere legată de sex. Aceasta este bilaterală,

pancochleară, cu debut în jurul vârstei de 3 ani (Mohr-1960) sau cu debut în jurul vârstei de 10 ani (Livan - 1961). Sunt afectate ambele sexe în cadrul unei familii. Evoluția este foarte lentă, cu afectare gravă a auzului după vârsta de 45-50 de ani.^{6,10}

2. Surdități de percepție genetice secundare asociate cu alte anomalii

Sindromul Alport (1927) – asociază o nefropatie hematurică cu surditate de percepție bilaterală, debutul fiind în jurul vârstei de 10 ani. Adesea se asociază cu cataractă congenitală și retinită pigmentară. Leziunile histologice de la nivelul urechii sunt: absența celulelor ciliate, a neuronilor cohleari, modificări degenerative în stria vascularis. Transmiterea este dominantă, neregulată, cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă. Boala are o evoluție mai gravă la bărbați.

Surdități de percepție asociate cu probleme oftalmologice

Sindromul Refsum- constă în surditate de percepție cu debut după vârsta de 10 ani, retinită pigmentară, ichtioză, disociație albumino- citologică a lichidului cefalo- rahidian. Tabloul clinic este complet la adult, cu polineuropatie periferică și ataxie cerebeloasă. Se transmite autozomal recesiv.

Sindromul Amalric asociază o surditate progresivă cu alterări ale retinei care predomină în regiunea maculară.

Sindromul Norrie - se manifestă cu cecitate progresivă, adesea cu retard mental și cu surditate progresivă într-o treime din cazuri.

Sindromul Alström este asocierea dintre retinita pigmentară, diabet zaharat, obezitate și surditate progresivă. Frecvent apare retard mental, nanism și hipogonadism. Surditatea apare în jurul vârstei de 10 ani, iar transmiterea este autozomal recesivă.

Alte boli

Sindromul Klippel-Feil se caracterizează prin anomalii ale vertebrelor cervicale care dau aspectul de „om fără gât”, și surditate de percepție importantă. Se pot asocia microtie și anchiloză osiculară, care adaugă o componentă de transmisie hipoacuziei. Este o afecțiune rară, cu transmitere poligenică, multifactorială care apare în special la femei.

Sindromul Hurler (1920) este cea mai cunoscută afectare a metabolismului mucopolizaharidelor. Debutul este în copilărie, cu evoluția spre exitus la vârste tinere. Caracteristicile constau în: nanism dismorfic, articulații anchilozate, hidrocefalie, nas plat, hipertelorism, retardare mentală, opacități corneene, hepatosplenomegalie și surditate mixtă. Modul de transmitere este autozomal recesiv.

Sindromul Richards-Rundel cu debut în copilărie asociază surditatea severă (care devine totală la 5-6 ani) cu retard mental, ataxie și hipogonadism.

Se transmite autozomal recesiv.

Unele boli ale sistemului nervos, cum este sindromul Heremann (cu transmitere autozomal dominantă) sau boala Friedreich (cu transmitere autozomal recesivă), se însoțesc de surditate de percepție cu apariție tardivă.

Neurofibromatoza Recklinghausen poate evolua cu hipoacuzie de percepție prin tumori bilaterale de nerv acustic. Se transmite autozomal dominant.

Sindromul Fanconi asociază o anemie congenitală cu pigmentație cutanată, anomalii ale scheletului, retard psihomotor și surditate progresivă. Se transmite autozomal recesiv.

După cum reiese din această prezentare, surditățile de percepție genetice formează un grup mare de entități, a căror clasificare este dificilă. Evaluarea genetică a cazurilor cu hipoacuzie de percepție este complexă, dar frecvența mare a cauzelor genetice de surditate ne impune o investigare amănunțită a copiilor cu hipoacuzie pentru a determina etiologia. Metodele electrofiziologice și imagistice moderne precum și progresele deosebite ale geneticii oferă noi posibilități în clarificarea aspectelor de amănunt din această patologie.

BIBLIOGRAFIE

1. AMATUZZI M G, NORTHROP C, LIEBERMAN M C, ET AL - *Selective inner hair cells loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127: 629-636.
2. ATAMAN T - *Otologie*, Editura Tehnică, București, 2002 : 565-756.
3. BORDLEY E J, BROOKHOUSER, TUCKER FG JR.- *Ear, Nose and throat Disorders in children*, Raven Press, NY, 1986 : 98-148.
4. CINCĂ D, STAMATOIU I, SBENGHE ȚETU L - *Otoneurologie clinică*, Editura didactică și pedagogică, București, 1979 : 226- 232.
5. DE LEENHEER EMR, KUNST HPM, MC GUIRT WT ET AL - *Autosomal dominant inherited hearing impairment caused by missense mutation in COL 11A2 (DF NA 13)*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127, 13-17.
6. FRANCOIS M- *Classification et traitement des surdités de l'enfant*- Editions Techniques- Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Oto-Rhino-Laryngologie, 20190C20, 1991, 11P.
7. FRASER G R - *The Causes of Profound Deafness in Childhood*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1976.
8. GÂRBEA S- *Otologie*, Editura științifică și enciclopedică, București, 1987: 503- 542.
9. IGARASHI M, TAKAHASHI M, ALFORD B- *Inner ear morphology in Down's syndrome*. Acta Otolaryngol, 1997, 83: 175-179.
10. KENNA MA, WU B-L, COTANCHE D A, ET AL- *Connexin 26 studies in patients with sensorineural hearing loss*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127: 1037- 1042.
11. LIM LHY, BRADSHAW JK, GUO Y ET AL- *Genotypic and phenotypic correlations of DFNB1- related hearing impairment in the midwestern United States*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003,129: 836-840.
12. MARLIN S, GARABEDIAN E-N, ROGER G, ET AL- *Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127: 927-933.
13. MC CLAY JE, TANDY R, GRUNDFEST K, ET AL - *Major and minor temporal bone abnormalities in children with and without congenital sensorineural hearing loss*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128 : 664-671.
14. MICHAELS L - *Pathology of the inner ear*, in Alberti W. P., Ruben J.R. (eds): *Otologic Medicine and Surgery*, Churchill Livingstone, NY, 1998: 651-712.
15. MC KUSICK VA- *The growth and development of human genetics as a clinical discipline*. Am J Hum Genet, 1975, 27: 261-273

16. MORTON NE- *Genetic epidemiology of hearing impairment*. Ann NY Acad SCI, 1991, 630: 16-31.
17. ORMEROD F- *The pathology of congenital deafness*, J Laryngol Otol, 1960, 74: 919-924.
18. PENNINGS RJE., BOM SJH, CRYNS K, ET AL- *Progression of low- frequency sensorineural hearing loss (DFNA 6/14/ WFS1)*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129: 421-426.
19. PROCTOR C - *Diagnosis, prevention and treatment of hereditary sensorineural hearing loss*. Laryngoscope, 1977, 87 [suppl.7] : 1-60.
20. SCHORN K- *Differential diagnosis of hearing disorders*, in Naumann H.H. (eds): *Differential Diagnosis in Otorhinolaryngology*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993: 55-96.
21. SCHUCKNECHT H F- *Pathology of the Ear*, Second edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993: 499-518.
22. THIRLWALL AS, BROWN DJ, MC MILLAN, ET AL - *Phenotypic characterisation of hereditary hearing impairment linked to DFNA25*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129 : 830-835.



Determinarea și interpretarea statusului receptorului HER-2 (cerbB2) prin metode imunohistochimice în cancerul mamar. Valoare prognostică și predictivă

I. Fehér¹, M. Turcu²

Receptorul HER-2 (cerbB2) este markerul principal al carcinomului mamar dar este prezent și în alte adenocarcinoame. Determinarea supraexpresiei receptorului are o importanță deosebită atât în prognoza cât și în selecția cazurilor (bolnavelor) adecvate pentru tratamentul cu Herceptina. Pentru determinarea receptorului HER-2 sunt acceptate metode imunohistochimice și genetice (hibridizare in situ fluorescentă, FISH). Metoda imunohistochimică standardizată este HercepTest (Dako) conform căruia cazurile interpretate ca 2+ (intensitate intermediară) necesită determinări complementare cu FISH. Rezultatele 0,1+ și 3+ arată o absență și respectiv o supraexpresie al receptorului practic paralel cu amplificarea genică. Rezultatele noastre (150 cazuri) corelează bine cu datele literaturii de specialitate.

Cuvinte cheie: cerbB2, cancer mamar, imunohistochimie, Test Herceptină, FISH

HER-2 (cerbB2) receptor is the molecular marker of breast cancer although it is overexpressed in other adenocarcinoma. Detection of the overexpression of HER-2 helps to determine prognosis and to select for Herceptin therapy. HER-2 overexpression can be estimated either immunohistochemistry or by fluorescent in situ hybridisation (FISH). Standardization of the immunohistochemical HER-2 tests is the best in HercepTest (Dako), however, the frequent 2+ level requires complementary FISH test. This combination is not necessary at low 0-1+ or high 3+ level of immunohistochemical reactions, because the correlation with gene amplification status is acceptably high.

Key words: cerbB2, breast cancer, immunohistochemistry, HercepTest, FISH

HER-2 este un protooncogen¹ localizat pe brațul lung al (q) al cromosomului 17. Gena codifică o glicoproteină cu o activitate tirozin-kinazică cu o greutate moleculară de 185 KD care se numește proteina 185 sau simplu receptorul HER-2 (cerbB2). Această proteină face parte din familia receptorilor erbB împreună cu EGFR (epidermal growth factor receptor) identic cu HER-1, cerbB3 (heregulina) HER-3 și erbB-4 sau HER-4. Acești receptori sunt prezenți într-o cantitate mică și pe suprafața celulelor epiteliale normale și joacă un rol pozitiv (stimulează) migrația și diviziunea celulară. Receptorul își păstrează această proprietate și în cazul celulelor tumorale ale cancerului mamar unde în funcție de tipul histopatologic se constată o expresie diferită al receptorului HER-2.²

Astfel în carcinomul ductal in situ (CDIS) se constată o supraexpresie în cca 60% a cazurilor pe cand în carcinomul ductal infiltrativ supraexpresia este prezent într-o proporție de 30%. În carcinomul lobular practic această supraproducție de proteină lipsește. În circa 90% a cazurilor în spatele supraexpresiei proteinei cerbB2 se găsește o amplificație genică HER-2 care determină o transcripție crescută cu un nivel crescut de mRNA care are ca rezultat final o supraproducție de proteină Her-2 localizată la nivelul membranei celulare.

Determinarea receptorului HER-2: în cunoștința acestui substrat molecular foarte succint prezentat se înțelege că supraexpresia receptorului HER-2 este posibil la nivel de ADN, mRNA și nivel proteinic prin diferite metode de laborator. Pentru laboratoarele de histopatologie unde se lucrează din materiale biologice fixate în formol și incluse în parafină avem la dispoziție două metode:

1. metoda genetică de hibridizare in situ fluorescentă (FISH) care pune în evidență amplificarea genică

¹Laboratorul de anatomie patologică, Spitalul Municipal Odorheiu-Seculesc

²Catedra de anatomie patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă de corespondență: Dr. Fehér István, Spitalul Municipal Odorheiu-Seculesc, str. Bethlen Gabor nr. 72. telefon/fax: 0266-218188, e-mail ifehér@sigmasoft.ro

2.metoda imunohistochimică care demonstrează o eventuală supraproducție de proteină localizată la nivelul membranei celulare.

Ambele metode au avantaje și dezavantaje ce decurg din sensibilitatea și specificitatea diferită a metodelor. Se cunoaște faptul că în cca. 3-9% a cazurilor supraexpresia de proteine nu are în spate o amplificație genică iar în cca 6% a cazurilor amplificația genică nu este urmată de o supraproducție de receptor. La ora actuală este o întrebare deschisă care dintre aceste evenimente au o importanță mai mare.

În prognoza și rezistența la chimioterapie. Având în vedere că terapia actuală cu Herceptina (trastuzumab-un anticorp monoclonal umanizat) are ca moleculă țintă receptorul HER-2 de care se leagă cu o mare afinitate logic se pare că determinările receptorului încep cu metoda imunohistochimică care are următoarele avantaje:

- 1.expresia receptorului este precis localizată
- 2.este o metodă sensibilă și rapidă
- 3.este folosit pe scară largă și unanim acceptată
- 4.necesită o cantitate mică de reactivi
- 5.nu necesită o aparatură costisitoare
- 6.este relativ ieftin

Dezavantajul îl constituie faptul că diferite laboratoare folosesc diferiți anticorpi HER-2 (laboratorul din Odorheiu-Secuiesc folosește atât anticorpii CB11 Novocastra cât și anticorpii Dako) care au specificitate diferită. Acest dezavantaj pare a fi rezolvat prin introducerea HercepTest-ului care este singura metodă standardizată și acceptată de FDA (Food and Drug Administration).⁴ Este o metodă imunohistochimică în două trepte unde rezultatele se apreciază în funcție de intensitatea reacției și proporția celulelor la nivelul cărora se obține această reacție. Se apreciază numai colorațiile la nivelul membranei celulare. Colorația citoplasmatică este socotită aspecifică. În funcție de intensitatea colorației se atribuie 0,1+,2+ și 3+.puncte dintre care primele două sunt socotite reacții negative, 2+ slab pozitiv și 3+ intens pozitive.

Colorația membranei	Scor	Aprecierea reacției
Absența colorației,sau colorația slabă sub 10% a celulelor tumorale	0	negativ
Colorația slabă discontinuă a membranei în mai mult de 10% a celulelor	1+	negativ
Colorația slabă sau medie în mai mult de 10% a celulelor tumorale,dar colorația este continuă pe toată circumferința	2+	slab pozitiv
Colorația puternică în peste 10% a celulelor tumorale pe toată circumferința membranei	3+	intens pozitiv

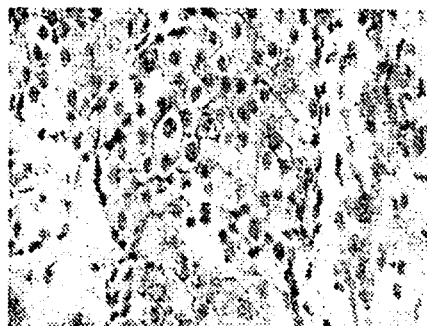


Figura 1. 1+ Colorația slabă,discontinuuă în mai puțin de 10% a celulelor tumorale

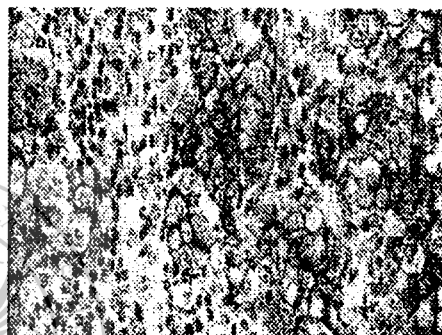


Figura 2. 2+Colorația de intensitate medie pe toată circumferința celulelor în mai mult de 10%

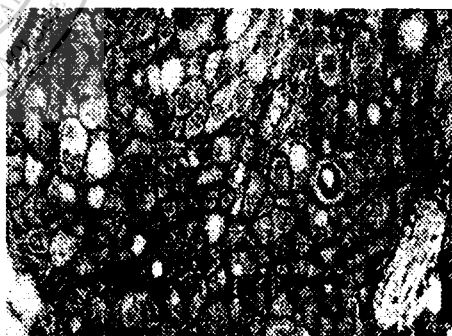


Figura 3. 3+ Colorația intensă, continuă pe toată circumferința celulelor în mai mult de 10%

DISCUȚII

În Laboratorul de Anatomie Patologică din Odorheiu-Secuiesc în cazul tuturor carcinoamelor mamare noi depistate se determină de rutină alături de receptorii hormonalni și statusul receptorului HER-2 prin metoda imunohistochimică. Lucrăm în sistemul LSAB și En Vision folosind anticorpi CB 11 Novocastra și Rabbit Anti-Human c-erb-B2 (Dako). Tumorile cu un status 0 și 1+ sunt socotite negative și inadecvate pentru tratamentul cu Herceptina. Tumorile cu 3+ sunt intens pozitive și

constituie indicația tratamentului cu Herceptina. Cazurile 2+, slab pozitive sunt trimise deocamdată la Institutul de Oncologie pentru determinarea amplificăției genice prin metoda FISH. Din această categorie cazurile cu peste 4 copii genice sunt catalogate ca reacții negative din punctul de vedere al indicației tratamentului iar cele cu peste 4 copii genice vor fi indicate pentru acest tratament.

CONCLUZII

Determinarea receptorului HER-2 în cancerul mamar are o importanță deosebită având în vedere valoarea prognostică și predictivă a receptorului:

Valoarea prognostică constă în următoarele:

1. în caz de pozitivitate scade supraviețuirea absolută.¹

2. crește frecvența recidivelor

3. supraexpresia se corelează cu absența receptorului ER, prezența metastazelor, grading nuclear crescut, mutația p 53, fracțiunea S ridicată

Valoarea predictivă constă în următoarele:

1. în caz de supraexpresie puternică prognozăm o terapie eficientă

2. arată o eficacitate a protocoalelor antraciclince
3. arată o ineficacitate a protocolului CMF
4. arată o ineficacitate a tratamentului hormonal
5. arată o ineficacitate a tratamentului de radioterapie

BIBLIOGRAFIE

1. BANKFALVI A, SIMON R, BRANDT B et al - *Comparative methodical analysis of erbB-2 /HER-2 gene dosage, chromosomal copy number and protein overexpression in breast carcinoma tissues for diagnostic use*, Hystopathology, 2000, 37:411-419.
2. ELLIS IO, DWSETT M, BARHLETT J et al - *Recomandations for HER-2 testing in the UK*, Clin Pathol, 2000, 53:890-892.
3. ROCHE PC, INGLE JN - *Increased HER-2 with U.S. Food and Drug Administration-Approved antibody*, Clin Oncol, 1999, 17:434.
4. SLAMON DJ, CLARK GM, WONG SG et al - *Human Breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of HER-2/Neu oncogene*, Science, 1987, 235:177-182.
5. VAN DE VIJVER MJ, PETERSE LL, MOOI et al - *New-protein overexpression in breast cancer. Assotiatin with comedo type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer*, N Engle J Med, 1988, 319:1239-1245.



Tratamentul chirurgical al tuberculozei pulmonare

Edith Simona Ianoși¹, Gabriela Jimborean¹, P. Boțianu², A. Dobrică²

Tratamentul chirurgical al TBC pleuro-pulmonare, continuă să fie mereu în actualitate ca o metodă importantă de tratament, alături de tratamentul medicamentos cu droguri antituberculoase, contribuind la vindecarea pacienților cu forme speciale de tuberculoză chimiorezistentă, forme complicate de tuberculoză sau asociată cu alte afecțiuni care ar pune în pericol viața acestor pacienți. Momentul instituirii tratamentului chirurgical se stabilește "în echipă" prin colaborarea specialiștilor de pneumoftiziologie, chirurgie toracică, anestezie-terapie intensivă. Alegerea procedurii chirurgicale adecvate este în concordanță cu tipul și extinderea leziunilor pulmonare, starea parenchimului restant, afecțiunile asociate, aspectul bronhoscopic, posibilitățile de susținere pre- și postoperatorii cu droguri antituberculoase la care există sensibilitate a germenilor.

Cuvinte cheie: tuberculoză pulmonară complicată, proceduri chirurgicale

The surgical treatment of pleuro-pulmonary tuberculosis continuing to be actually like an important method of treatment in association with antituberculous drugs contribute to the healing of the patients with chemoresistant tuberculosis, complicated forms of tuberculosis or associated with other disease which can put in danger these patients life.

The moment of surgical treatment will be establish through a common decision taken by a pneumologist-thoracic surgeon-anaesthesiologist team. The choice of surgical procedure must be in accordance with the extension of pleuro-pulmonary lesions, the status of the restant lung parenchyma, the association with other disease, the bronchoscopic aspects and the pre- and postoperative sustaining possibilities with second line antituberculous drugs based on large antibiogram, for polichemoresistant drugs.

Key words: complicated pulmonary tuberculosis, surgical procedures

Tratamentul chirurgical al tuberculozei (TBC) pulmonare a fost o preocupare permanentă a chirurgiei toracice. Recrudescența TBC pulmonare asociată adesea cu infecția HIV și apariția polichimioresistenței la droguri, creșterea numărului de pacienți vindecați de tuberculoză dar purtători de sechele posttuberculoase invalidante, a impulsionat și mai mult aceste preocupări și a impus standardizarea tratamentului chirurgical mai ales în ultima decadă a secolului XX.^{5,29,51}

Progresele înregistrate în antibioterapia antituberculoasă, accesibilitatea la tratamentul antibiotic antituberculos, succesele anesteziei - reanimării, diagnosticul de finețe bacteriologic și radio-tomografic, au permis chirurgiei toracice să abordeze cu succes aspectele cele mai complexe ale chirurgiei TBC pulmonare. În ciuda succeselor metodelor de diagnostic precoce (bacteriologic și de imagistică toraco-pulmonară) și a tratamentului antibiotic antituberculos tot mai diversificat, există numeroase cazuri în care singure metodele

conservatoare medicale nu asigură vindecarea. Tratamentul chirurgical își găsește un larg câmp de aplicare în cazurile de TBC pulmonară cronică, în complicațiile TBC, în TBC multidrogrezistentă și în sindroamele posttuberculoase.^{39,50,53,69}

Chirurgia tuberculozei pulmonare secundare

În stabilirea momentului intervenției chirurgicale și a tipului de intervenție trebuie să se țină cont de criteriile generale ale chirurgicalizării bolnavului cu TBC pulmonară.^{19,21,30,31,51:}

-Criteriul lezional - leziunile TBC principale (caverne unice/multiple) și secundare (leziuni nodulare) să fie cât mai puțin "floride", să fie regresive sau chiar stabilizate, acoperite de chimioterapia antituberculoasă (cu debacilizarea cât mai largă a leziunilor);

-Criteriul bronșic - leziunile bronșice să fie vindecate;

-Criteriul funcțional - rezervele ventilatorii pulmonare și de schimb gazos să fie cât mai mari. Totuși, faptul că, amputarea funcției ventilatorii în timpul evoluției naturale a TBC se face lent, acesta permite o adaptare a bolnavilor la funcții respiratorii limită, ceea ce determină postoperator pierderi funcționale minime;

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

²Disciplina Chirurgie IV, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Ianoși Edith Simona - Universitatea de Medicină și Farmacie, str Gh. Marinescu 38, 4300 Târgu Mureș

-Criteriul bacteriologic este un indicator fundamental în aprecierea ratei de succes a tratamentului chirurgical al TBC pulmonare (ideal este negativarea sputei la examenul bacteriologic în microscopie și cultură – deziderat obținut în primele 2-4 luni de tratament);^{62,64}

-Criteriul operabilității și tehnico-anestezic reclamă evaluarea stării generale a bolnavului, a funcției diferitelor aparate și sisteme și a bolilor asociate, a contraindicațiilor intervenției chirurgicale sau ale anesteziei, cu stabilirea operabilității, a riscului operator și a raportului risc/beneficiu;

Indicațiile generale ale chirurgiei TBC pleuropulmonare^{7,19,20,25,26,61}

-Tratamentul asociat al TBC pulmonare polichimiorezistente (alături de tratamentul medical, antibiotic cu drogurile la care micobacteriile mai sunt sensibile);

-Tratamentul TBC pulmonare cronice cu leziuni scleroase (în care antibioticele pătrund cu greutate);

-Tratamentul empiemelor TBC și al altor complicații ale bolii active (hemoptizii, pneumotorace, bronșiectazii, aspergilom intracavitar, fistule, etc.);

-Tratamentul sechelelor posttuberculoase;

Investigații clinice și paraclinice preoperatorii^{47,63,65,66,79}

Orice indicație de tratament chirurgical va fi făcută în contextul unei evaluări minuțioase clinice și paraclinice preoperatorii. Evaluarea preoperatorie are ca obiective:

-Diagnosticul complet al formei anatomoclinice și a topografiei leziunilor;

-Diagnosticul tipului bacteriologic de TBC pulmonară (bacteriologic pozitivă/ negativă cu germeni sensibili sau cu chimiorezistență la droguri, cu micobacterii tipice sau atipice și cu antibiograma lărgită);

-Evaluarea rezervelor funcției ventilatorii și de schimb gaze;

-Evaluarea statusului nutrițional și imunologic;

-Evaluarea afecțiunilor medicale asociate și evaluarea funcțiilor vitale: sistem nervos, aparat cardiovascular, funcția hepatică, renală;

-Evaluarea aderenței la tratament a bolnavilor (complanți, non-complanți);

Evaluarea detaliată a leziunilor pulmonare urmărește:

-Determinarea mărimii cavernelelor TBC și extensia proceselor inflamatorii adiacente în fiecare plămân;

-Aprecierea gradului de fibroză și/sau distrofie buloasă al parenchimului pulmonar adiacent segmentului/lobului/plămânului rezecat și a potențialului de reexpansiune pulmonară;

-Aprecierea asocierii leziunilor bronșice, pleurale, pericardice, mediastinale;

-Aprecierea întinderii probabile a rezecției pulmonare;

Investigațiile paraclinice de bilanț al leziunilor aparatului respirator:

-Radiografie toracică standard în incidență posteroanterioră și profil;

-Bronhoscopie;

-Tomografie computerizată toracică (TC). În prezent bronhoscopia și TC (TC spiral cu reconstrucție tridimensională a arborelui bronșic) înlocuiesc vechea explorare bronhografică cu substanță de contrast (cu excepția suspiciunii de bronșiectazii);

-Explorări funcționale respiratorii;

-Examen bacteriologic al sputei pentru bacilul Koch și flora nespecifică;

Alte investigații paraclinice pot fi necesare depistării contraindicațiilor și pentru prevenirea complicațiilor postoperatorii:

-Scintigrama de ventilație / perfuzie;

-Electrocardiograma;

-Evaluarea funcției cardiovasculare (monitorizarea TA, Echocardiografie, probă de efort);

-Investigații de laborator hepatice, renale, hematologice, etc.;

-Echografia abdominală;

Principale forme anatomo-clinico-radiologice de TBC activă sau sechelară cu indicație chirurgicală sunt^{8,9,11,19,20,55,59,64}:

-TBC cavitară pulmonară:

-TBC cavitare sau fibrocavitare situate în lobii superiori (mai ales unilateral) sau în segmentul Fowler (segmentul apical superior al lobilor inferiori);

-Lobitele excavate;

-Lobitele retractile;

-Tuberculomul (forma macronodulară pseudotumorală a TBC, alcătuit din zone succesive de fibroză și calcifiere, centrate pe un nucleu cazeificat) stabil sau exulcerat;

-Plămânul distrus unilateral (în prezența celui contralateral indemn sau qvasiindemn) - întrepătrundere de zone de parenchim densificat cu sisteme policavitate, teritorii atelectaziate, sclerozate, stenoze bronșice, frecvent pahipleurită și limfonoduli cazeificați și/sau periađenite fibroase;

-Leziuni secundare sau de vindecare vicioasă ale TBC - bronșiectazii, stenoze bronșice, fistule pleuro-bronșice, cavernoliți, bronhokele, etc.;

-Empiemul bacilar cu sau fără fistulă pleuropulmonară;

-Fistule pleuro-cutanate, pleuroesofagiene, etc.;

-Pleurezia TBC închistată;

-Pneumotoracele restant;

Principiile generale ale tratamentului chirurgical al TBC pulmonare

Principiile generale^{19,23,74} care sunt de luat în considerare în chirurgia TBC pulmonare sunt:

-Prezervarea oricărui țesut pulmonar care este considerat a fi recuperabil prin tratament medical corect după antibiogramă;

-Tratamentul chirurgical în TBC pulmonară nu se va adresa decât bolnavilor la care un tratament medical corect efectuat a eșuat (de 2-3 ori) și va fi încadrat ca o etapă în planul terapeutic de lungă durată a TBC pulmonare alături de tratamentul etiologic antibacterian cu antibioticele la care germenii sunt sensibili (după antibiograma lărgită). Pacienții vor beneficia de asemenea de tratament igienodietetic, de susținere nutrițională, simptomatic, al bolilor asociate și de recuperare funcțională. Se va găsi întodeauna o cale de mijloc între conservatorismul pasiv și tendința sau imboldul pentru intervenții pripite sau spectaculare.

Alegerea momentului operator:

-Din punct de vedere bronhoscopic - intervenția se va efectua pe o bronhie de aspect normal, fără leziuni bronșice active (ideal);

-Din punct de vedere bacteriologic - dacă intervenția nu reprezintă o urgență vitală se recomandă o debacilizare cât mai completă a sputei (negativare în microscopie și cultură);

-În TBC chimiorezistentă tratamentul chirurgical trebuie indicat după ce tratamentul medical standard și-a epuizat posibilitățile, dar înaintea apariției rezistenței totale sau a intoleranței la medicația antituberculoasă. Este interzisă abordarea chirurgicală a unor pacienți cu TBC pulmonară la care germenii nu mai sunt sensibili nici măcar la 3-4 antibiotice de rezervă (altfel germenii complet polichimiorezistenți din micile leziuni restante vor continua postoperator evoluția TBC active într-o formă severă, pe un plămân deja amputat);

-Chirurgia dă rezultate bune și foarte bune dacă nu este depășit termenul de tratament corect condus de 8-18 luni.^{19,23,70,80,81}

Stabilirea tipului de intervenție depinde de topografia și extinderea leziunilor, starea parenchimului restant, afecțiunile asociate, aspectul bronhoscopic. Bronhoscopia poate să impună unele proceduri chirurgicale cum ar fi: rezecțiile pulmonare, rezecțiile bronho-anastomoză sau să contraindica colapsoterapia când sunt evidențiate stenoze bronșice sau bronșiectazii.

Tipuri de intervenții operatorii în chirurgia TBC pulmonare și pleurale

1. Rezecțiile pulmonare

Rezecțiile pulmonare^{16,19,25,28,54,82,85,88} sunt cele mai importante metode directe de tratament chirurgical al TBC pulmonare, considerate a fi „metode de elecție”, cu indicații și contraindicații bine stabilite.

Indicațiile rezecției pulmonare în TBC se împart în indicații exclusive, de urgență și relative.

-Indicațiile exclusive ale rezecției pulmonare în TBC cuprind următoarele forme de TBC:

-Evidarea de lob superior pulmonar;

-Caverna de lob inferior;

-Tuberculomul cu sau fără ulceratii;

-Caverna plină (cu stenoza bronșiei de drenaj);

-TBC cavitara asociată cu leziuni bronșice stenotice sau bronșiectazii importante;

-Cavernele reziduale și bronșiectaziile rămase sau apărute sub plastronul de toracoplastie;

-Plămânul distrus unilateral sau fibrotoracele retractil cu complicații (dar cu plămânul contralateral indemn sau qvasiindemn);

-TBC cu vindecare deschisă, cu caverne epitelizate, deterjate, buloase, pentru prevenirea complicațiilor ulterioare - hemoptizii fudroaiante, pneumotorace, suprainfecții cu floră nespecifică sau fungi, reactivarea precoce a TBC, malignizare (adenocarcinom pe zonele de metaplasie bronșică din cicatrici);

-Indicațiile de urgență ale rezecției pulmonare în TBC cuprind:

-Hemoptiziile grave, rebele la tratamentul medical;

-Perforarea unor caverne în pleură cu pneumotorax spontan sau în timpul efectuării unui colaps medical sau chirurgical;

2. Toracoplastia

Dilema *intervenție de colaps chirurgical - toracoplastie sau rezecție pulmonară* durează de 50 de ani. Unii autori susțin faptul că toracoplastia trăiește din contraindicațiile rezecției pulmonare și aparțin concepției lui Chamberlain, care afirmă că „*ne place să știm leziunile tuberculoase într-un borcan trimis laboratorului decât să le știm în toracele bolnavului*”. Alți autori susțin faptul că exereza trăiește din contraindicațiile toracoplastiei și că trebuie să ne întoarcem la toracoplastie. Școala românească de chirurgie toracică consideră că sunt greșite ambele concepții pentru că, după expresia Prof. Dr. C. Coman, ele „*opun una împotriva alteia două metode de luptă eficiente în lupta împotriva TBC, metode care se completează reciproc*”.^{29,30,31}

Toracoplastia este după exereză, operația cea mai frecvent practică în tratamentul chirurgical al TBC pulmonare.

Indicațiile toracoplastiei:^{19,25,42,53}

-Caverna unică sau multiplă, cu un diametru de 3-5 cm, cu localizare apicală sau centrolobară superioară (se contraindică toracoplastia pentru cavernele lobului inferior);

-Leziunile secundare parenchimotoase extinse ca: emfizemul bulos extins, scleroza bilaterală (leziunile nodulare bacilare sunt contraindicații pentru rezecție fiind mai degrabă compatibile cu intervenția de toracoplastie);

Avantajele toracoplastiei:

-este o operație cu risc minim vital și funcțional;

-există posibilitatea de fragmentare a timpilor operatori, ceea ce face utilizabilă operația în cazurile grave;

-dă rezultatele cele mai bune în formele cavitare apicale;

-lasă neatinse structurile pleuro-pulmonare;
-are o evoluție postoperatorie mai ușoară decât rezecția pulmonară și nu necesită îngrijiri speciale;
-eșecurile toracoplastiei nu au gravitatea eșecurilor exerezei și permit completarea operației cu o altă metodă, ca de exemplu: speleostomia sau exereza sub plastron;

Dezavantajele toracoplastiei:^{19,25,42}

-acționează numai pe leziunile apicale; nu acționează pe leziunile condensate;

-nu acționează pe cavernele posterioare sau anterioare situate în unghiurile moarte ale toracoplastiei;

-viitorul bolnavilor este nesigur, deoarece leziunile rămân pe loc și odată cu ele pericolul reactivării TBC și al diseminărilor;

-este mutilantă funcțional, mai ales când depășește coasta a V-a;

-produce scolioze și alte deformații secundare scheletice, care agravează progresiv amputațiile funcționale inițiale;

-este contraindicată pentru leziuni parenchimotoase la copii și adolescenți aflați în perioada de creștere, la care, se preferă exereza. Din motive estetice, la femei și bărbați tineri se preferă toracoplastia Holst;

Dacă se apreciază posibilitatea reîncadrării în muncă, la indicații egale, se preferă exereza toracoplastiei.

Pentru rezolvarea dilemei rezecție - colaps și alegerea unei operații corecte și judicioase, chirurgul are la îndemână: toracotomia^{19,25,51} care este practică de obicei cu intenția unei exereze. Ea permite confruntarea diagnosticului preoperator cu cel intraoperator și ajută la schimbarea tacticii și tehnicii intraoperatorii în funcție de leziunile constatate.

3. Chirurgia patologiei pleurale din TBC

Efuziunile pleurale TBC sunt rezolvate în general prin tratament medicamentos antituberculos, evacuări periodice, corticoterapie asociată sau antiinflamatorii nesteroidice adjuvante.

Indicațiile tratamentului chirurgical în afectarea pleurală a TBC^{10,13,19,61,72,74}:

-Formele de TBC complicate pleural:

-Pleurezii TBC purulente cu sau fără fistule bronho-pleurale;

-Piopneumotorace;

-Pahipleurite extinse;

-Calusuri pleurale;

-Fistule pleuro - cutanate;

Tratamentul acestor complicații urmează principiile generale ale tratamentului empiemului: drenaj urmat de terapie definitivă.

Punctul optim de drenaj al colecției se stabilește clinic, dar mai ales prin control radiografic pulmonar la care se pot adăuga și unele artificii tehnice cum ar fi:

injectarea în punca pleurală a unei substanțe radioopace cu moleculă grea, pentru a pune în evidență punctul decliv al colecției. Prin drenaj *pasiv la Beclere* se pun în evidență: cantitatea și aspectul macroscopic al puroiului, absența sau prezența fistulei bronho-pleurale și mărimea acesteia în funcție de pierderile aeriene. Lavajul pleural evacuează depozitele fibrinoase, scoate în evidență nivelul fistulei și mărimea pungii pleurale, potențialul de reexpansiune pulmonară.

*Toracostomia Eloesser*⁵¹ constă în crearea unei "ferestre" căptușite de piele la nivelul peretelui toracic, care facilitează un drenaj prelungit din cavitățile toracice infectate.¹⁹

Decorticarea^{40,72} poate fi dificilă dacă pleura viscerală este calcificată așa cum se întâlnește adesea în empiemele ce apar la mulți ani după infecția TBC, situații similare fiind întâlnite și în cazurile când tratamentul antituberculos a fost asociat cu terapia de colaps. Prezența bronșiectaziilor sau a fistulei bronho-pleurale într-un segment, lob sau în întreg plămânul, impun rezecția pulmonară care trebuie să fie combinată cu decorticarea. Deseori însă afectarea pulmonară este bilaterală, chirurgul fiind dator să prezeve orice țesut funcțional de partea empiemului.

Pacientul supus intervenției chirurgicale pentru TBC de orice tip, va fi tratat în continuare cu tratament antituberculos antibiotic (conform antibiogramelor) cu cel puțin 4 - 5 droguri la care germeii sunt sensibili pe o durată de 8 - 12 luni postoperator, sub directă observare, prin serviciile de pneumoftiziologie teritoriale, alături de tratament adjuvant igienic - dietetic, al simptomelor, al bolilor asociate, kineziterapie și măsuri de reinserție familială, profesională și profilaxie a recidivelor.^{19,27,44,45}

Procedurile chirurgicale utilizate în TBC pleuro-pulmonară pot fi realizate fără riscuri dacă pacientul este în condiție biologică bună, iar chirurgul este familiarizat cu aceste tehnici. Riscurile cresc pe măsură ce procedurile chirurgicale devin mai invazive pe un organism tarat biologic și care prezintă TBC chimiorezistentă sau leziuni extinse. Se consideră că în rezecțiile limitate pentru TBC, mortalitatea este mai mică de 5%, dar crește semnificativ dacă se operează complicații grave cum sunt: infecțiile fungice, hemoptizii masive, TBC asociată tumorilor pulmonare sau dacă este necesară pneumonectomia.

CONCLUZII

Chirurgia TBC pulmonare reprezintă o metodă indispensabilă de tratament, de continuă actualitate, în anumite forme de TBC fără succes din punct de vedere medical, în anumite forme de TBC complicate ce pun în pericol viața pacientului sau care necesită intervenții corectoare ale unor sechele anatomice și funcționale importante.

Decizia pentru tratamentul chirurgical al TBC se stabilește în echipă „pneumoftiziolog - chirurg toracic - anestezist”. Tratamentul medicamentos se va efectua atât preoperator cât și postoperator. Respectarea

indicațiilor chirurgicale, buna pregătire preoperatorie a pacientului de TBC, chirurgia toracică de înaltă performanță, tratamentul complex medical, monitorizarea de lungă durată a pacienților, pot asigura vindecarea unor pacienți altfel condamnați de o boală gravă, dar în acest mod vindecabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. ADEYEMO AO, ODELEWO EO, MAKANJUOLA DI - *Management of pulmonary aspergilloma in the presence of active tuberculosis*, Thorax, 1984, 39:862.
2. ADLER BD, PADLEY SP, MULLER NL - *Tuberculosis of the chest wall: CT findings*, J Comput Assist Tomogr, 1993, 17:27.
3. ALBERT RK, SHARBARO JA, HUDSON LD et al - *High dose ethambutol : its role in intermittent chemotherapy; a six-year study*, Am Rev Respir Dis, 1976, 114:699-704.
4. ALEXANDER J - *The Collapse Therapy of Pulmonary Tuberculosis*, Springfield, IL, Charles C Thomas, 1937.
5. ALLING DW, BOSWORTH EB - *The after-history of pulmonary tuberculosis*, Am Rev Respir Dis, 1960, 81:839.
6. AL-MAJED SA, ASHOUR M, EL-KASSIMI FA et al - *Management of posttuberculous complex aspergilloma of the lung: pole of surgical resection*, Thorax, 1990, 45:846.
7. ANASTASATU C - *Posibilități actuale ale chirurgiei în tuberculozele cu germeni rezistenți la HIN și Streptomicină*, Fiziologia, 1966, 5, Vol15.
8. ANASTASATU C, DIDILESCU C - *Sindroamele respiratorii posttuberculoase*, Ed Medicală, București, 1987.
9. ANDRENKO AA, KRASNOV VA, GRISCHENKO N - *Surgical treatment of patient with advanced bilateral destructive pulmonary tuberculosis*, Problemy tuberkuleza, 2000, 3:32-35.
10. ANTONY VB - *Pleural tuberculosis*, Sem Respir Med, 1987, 9:54.
11. ASHOUR M, PANDYA L, MEZRAQUI A et al - *Unilateral post-tuberculous lung destruction: the left bronchus syndrome*, Thorax, 1990, 45:210.
12. BAILEY WC - *Treatment of atypical mycobacterial disease*, Chest, 1983, 84:625.
13. BARBAS CS, CUKIER A, DE VARHALHO CR et al - *The relationship between pleural fluids findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis*, Chest, 1991, 100:1264.
14. BERNING SE - *The role of fluoroquinolone in tuberculosis today*, Drugs, 2001, 61:9-18.
15. BERNOU A, GOYER R, MARECAUX L et al - *Traitement chirurgical des pyothorax tuberculeux graves*, Revue de tuberculose et pneumologie, 1960, 24:1.
16. BLACKWOOD JM, ANDREWS NC - *Analysis of recurrent tuberculosis after resection*, Dis Chest, 1967, 52:768.
17. BLYTH DF - *Pneumonectomy for inflammatory lung disease*, Eur J Cardiothoracic Surg, 2000, 18:429-434.
18. BOBROWITZ ID, RODESCU D, MARCUS H et al - *The destroyed tuberculous lung*, Scand J Resp Dis, 1974, 55:82.
19. BOȚIANU A, BOȚIANU P - *Elemente de Chirurgie Toraco-Pulmonară*, Curs Facultativ Anul V Medicină Generală, UMF, Târgu-Mureș, 1999, 48:61.
20. BOȚIANU A, NAFTALI Z et al - *Disprezece ani de chirurgie a TBC toracice*, Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1998, 3, nr 2.
21. BOȚIANU A, SIN ANCA, BOȚIANU P et al - *Chirurgia actuală a TBC toracice-probleme de tactică și tehnică chirurgicală*, Rev Medicină și Farmacie UMF, Tg Mureș, 1998, Vol 44, Nr 1-2;
22. BOȚIANU AM - *Procedeu de toracopleuroplastie pentru tratamentul chirurgical al empiemului toracic cu sau fără fistulă bronșică*, 1989, Brevet de Invenție Nr 1002978.
23. BROWN TS - *Tuberculosis of the ribs*, Clin Radiol, 1980, 31:681.
24. BUSSILO CP, LESSNAU KD, SANJANA V et al - *Multidrug resistant mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection*, Chest, 1992, 102:797.
25. CĂRPINIȘAN C, STAN A - *Patologia Chirurgicală a Toracelui*, Ed Medicală, București, 1971, 331:403.
26. Centers for Disease Control and Prevention - *Treatment of tuberculosis: American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2003; 52:44.
27. CHRETIEN J, MARSAC J - *Tuberculose pulmonaire. Micobacterioses atypiques*, Abreges Pneumologie, Ed Mason Paris, Ed III, 1990,390-391, 452-454.
28. COLE FH, ALLEY FH - *An analysis of pulmonary resection in 513 cases of tuberculosis*, Surg Gynecol Obstet, 1995, 413.
29. COMAN C, COMAN BC, MICU V et al - *Rolul și locul tratamentului chirurgical al TBC pulmonare în etapa actuală*, Pneumoftiziologia, 1991, 2:28-31.
30. COMAN C, COMAN CB - *Tratat de Patologie Chirurgicală*, sub Redacția E Proca, Vol V, partea a III-a, Ed Medicală, București, 1991.
31. COMAN C, GEORGESCU GEORGETA, MICU V - *Tratamentul chirurgical al TBC pulmonare*, Fiziologia, 1972, 4.
32. COMAN C, MICU V - *Contribuția la tratamentul chirurgical al TBC pulmonare în etapa actuală*, Pneumoftiziologia, 1980, 1.
33. COMROE JH Jr - *T B or not T B 1 The cause of tuberculosis*, Am Rev Respir Dis, 1978, 117:137.
34. CONLAN AA, SCOTT EK - *Pneumonectomy for benign disease*, in: Deslauriers J, Faber LP, editors, Chest surgery clinics of North America Philadelphia, Saunders, 1999, 311-325.
35. CORLAN E - *Tuberculoza*, sub redacția Gherasim L, Bolile aparatului respirator, Vol I, ediția a II-a, Ed Medicală, București, 2003, 349-433.
36. CURTIS JK - *The significance of bronchiectasis associated with pulmonary tuberculosis*, Am J Med, 1957, 22:894.
37. DACOSTA NA, KINARE SG - *Association of lung carcinoma and tuberculosis*, J Postgrad Med, 1991, 37:185.
38. DAGHER IK, SIMEONE FA, NEVILLE WE et al - *A review of the complications of resection in the treatment of pulmonary tuberculosis*, Surg Gynecol Obstet, 1959, 61.
39. DAS PB, DAVID JG - *Role of surgery in the treatment of pulmonary tuberculosis*, Car J Surg, 1975, 18:512.
40. DESLAURIERS J, PARIS F, TARRAZONA V - *Fibrothorax and decortication*, Thoracic Surgery, 2002, 1265-1280.
41. DESTACHE CJ - *Use of therapeutic drug monitoring in pharmacoeconomics*, The Drug Monit, 1993, 15:608-610.
42. DEWAN RK, SINGH S, KUMAR A et al - *Thoracoplasty an obsolete procedure?*, Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences, 1999, 41:83-88.
43. DICTER I, LASZLO A, MICU V et al - *Corelații clinice, bacteriologice și anatomo-patologice în exerezele pentru tuberculoza pulmonară*, Fiziologia, 1961, 3.
44. DIDILESCU C, MARICA C - *Situația tuberculozei în lume. Chimiorezistența M. tuberculosis. Tuberculoza în România*, Breviar Epidemiologic, Ed II, Editura "Curtea Veche" București, 1998, 5-34, 54-58.
45. DIDILESCU C, MARICA C (sub redacția) - *Aspecte speciale privind tuberculoza. Tuberculoza - trecut, prezent, viitor*, Ed Univ "Carol Davila", București, 2004, 337-383.
46. DUTT AK, MOERS D, STEAD WW - *Tuberculous pleural effusion: 6 month therapy with inoniazid and rifampin*, Am Rev Respir Dis, 1999, 145:238.
47. DUȚU ȘT, BÎSCĂ NICOLETA, BISTRICEANU GRAȚIELA - *Explorarea funcțională pulmonară*, Ed Medicală București, 1997, 310-313.
48. DUȚU ȘT, JIENESCU ZOICA - *Integrarea explorării funcționale pulmonare în practica medicală*, Ed Medicală, București, 1987.
49. FOROULIS CN, KOTOULAS C, KONSTANTINOU M et al - *Is the reduction of forced expiratory lung volume proportional to the lung parenchyma resection 6 months after pneumonectomy?*, Eur J Cardiothoracic Surg, 2002, 21:901-905.

50. FRIEDEN TR, STERLING T, PABLOS-MENDEZ A et al - *The emergence of drug - resistant tuberculosis in New-York City*, N Engl J Med, 1993, 328:521-526.
51. GALIE N, POSEA R, MARICA C et al - *Considerații asupra tratamentului chirurgical al TBC pulmonare*, Info Medica, 6:26-28.
52. GOBLE M, HERSBURG CR, WAITE D et al - *Treatment of isoniazid - and rifampin -resistant tuberculosis*, Am Rev Respir Dis, 1988, 137:24.
53. GOLDSTRAW P - *Surgery for pulmonary tuberculosis*, Surgery, 1987, 1:1071-1082.
54. GOLOVCHENKO RN, GRIGORIAN VA, MALYGINA VI - *Lung resection in drug resistant tuberculosis patients*, Problemy tuberkuleza, 2001, 9:10-11.
55. GURLIANOV VN, STREL'TSOV VP, AL'BA MN - *Early surgical treatment of new restrictive forms of pulmonary tuberculosis*, Problemy tuberkuleza, 2000, 6:48-51.
56. HALEZEROGLU S, KELES M, UYSAL A et al - *Factors affecting postoperative morbidity and mortality in destroyed lung*, Ann Thorac Surg, 1997, 64:1635.
57. HANAGIRI T, MURANAKA H, HASHIMOTO M et al - *Chronic expanding hematoma in the chest*, Ann Thorac Surg, 1997, 64:559.
58. Hong Kong Chest Service /BMJ Research Council - *Five year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis*, Am Rev Respir Dis, 1987, 136:1339-1342.
59. HSU HS, HSU WH, HUANG BS et al - *Surgical treatment of endobronchial tuberculosis*, Scand Cardiovasc J, 1997, 31:79.
60. HSU HS, WANG LS, WU YC et al - *Management of primary chest wall tuberculosis*, Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 29:119.
61. ILIOK S, SAWAMURA K, MORI et al - *Surgical treatment of chronic empyema: a new one stage operation*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 90:185-197.
62. ISEMAN MD - *Treatment of multidrug resistant tuberculosis*, N Engl J Med, 1993, 329:784-791.
63. JIMBOREAN GABRIELA - *Importanța bronhoscopiei în diagnosticul și tratamentul medical și chirurgical al unor afecțiuni respiratorii*. Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1997, 2: 3-4, Asociația Medicală Română, Ed Curtea Veche, București, 1997, 229-234.
64. JIMBOREAN GABRIELA - *Tuberculoza pulmonară secundară. Tratamentul TBC pulmonare*, Curs de fiziologie pentru Facultatea de Medicină Generală, Litografia UMF, Targu Mureș, 2001, 57-89, 115-124.
65. JIMBOREAN GABRIELA - *Endoscopia bronșică, toracosopia, puncția și biopsia pleurală. Investigații morfologice în pneumologie*, Ed Universității Petru Maior, Targu-Mureș, 2005, 3-75.
66. JIMBOREAN GABRIELA - *Treatment tuberculozei. Tuberculoza / Micobacteriozele atipice*, Ed Universității Petru Maior, Targu-Mureș, 2004, 178-200.
67. KALIAKIN VV, SOKOLOVA VS, STREL'TSOV VP et al - *New approaches to the evaluation of pulmonary circulation in surgical patients with pulmonary tuberculosis*, Problemy tuberkuleza, 1998, 4:33-38.
68. KATO R, KAKIZAKI T, HANGAI N et al - *Bronchoplastic procedures for tuberculous bronchial stenosis*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 106:1118.
69. LAHIRI TK, AGRAVAL D, GUPTA R et al - *Analysis of status of surgery in thoracic tuberculosis*, Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences, 1998, 40:99-108.
70. LARDINOIS D, FURRER M, MOUTON W et al - *Aspects chirurgicaux des mycobacterioses. Evolution au cours des vingt dernieres annees*, Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1997, 127:1961-1968.
71. LINDSKOG GE, SPEAR HC - *Middle lobe syndrome*, N Engl J Med, 1995, 253:489.
72. MASSARD G, ROUGE C, WILHM JM et al - *Decortication is a valuable option for late empyema after collapse therapy*, Ann Thorac Surg, 1995, 60:888.
73. MASSARD G, THOMAS P, BARSOTTI P et al - *Long term complications of extrapleural plombage*, Ann Thorac Surg, 1997, 64:220.
74. MONAC M, BARONE M, BARESSI P et al - *Surgical indications in pulmonary tuberculosis*, Il Giornale di Chirurgia, 2000, 21:357-360.
75. MURAYAMA S, MURAKAMI J, HASHIMOTO S et al - *Noncalcified pulmonary tuberculomas: CT enhancement patterns with histological correlation*, J Thorac Imaging, 1995, 10:91.
76. NAEF AP - *The 1900 tuberculosis epidemic -starting end point of modern thoracic surgery*, Ann Thorac Surg, 1993, 55:1375.
77. NELSON KG, GRIFFITH DE, BROWN BA et al - *Results of operation in the mycobacterium avium-intracellulare lung disease*, Ann Thorac Surg, 1998, 66:325.
78. PENNINGTON JE - *Aspergillus lung disease*, Med Clin North Am, 1980, 64:475.
79. PERELMAN MI, STRELZOV VP - *Surgery for pulmonary tuberculosis*, World J Surg, 1997, 21:457.
80. POMERANTZ M - *Surgery for tuberculosis*, Chest Surg Clin North Am, 1993, 4:723.
81. POMERANTZ M, BROWN JM - *Surgery in the treatment of multidrug resistant tuberculosis*, Clin Chest Med, 1997, 18:123.
82. POMERANTZ M, DENTON JR, HUITT GAET A - *Resection of the right middle lobe and lingula for micobacterial infection*, Ann Thorac Surg, 1996, 62:990.
83. PORKHANOV VA, POLIAKOV IS, KONONENKO VB et al - *Videothoracoscopy in diagnosis and surgical treatment of tuberculosis*, Khirurgiia, 2002.
84. Programul Național de Control al Tuberculozei, 2000-2005.
85. REED CE, PARKER EF, CRAWFORD FA Jr - *Surgical resections for complications of pulmonary tuberculosis*.
86. REICH JM, JOHNSON RE - *Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting an isolated lingular or middle lobe pattern*, Chest, 1992, 101:1605.
87. ROSENZWEIG DY, STEAD WW - *The role of tuberculosis and other forms of bronchopulmonary necrosis in the pathogenesis of bronchiectasis*, Am Rev Respir Dis, 1996, 93:769.
88. SHIRAIISHI Y, FUKUSHIMA K, KOMATSU H et al - *Early pulmonary resection for localized Mycobacterium avium complex disease*, Ann Thorac Surg, 1998, 66:183.
89. SUZUKI H, TANAKA K, TONUZUKA H et al - *Clinical studies of tuberculous pleuritis , diagnosed by thoracoscopy using flexible fiberoptic bronchoscope*, Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1993, 31:139.
90. VAN LEUVEN M, DE GROOT M, SHEAN KP et al - *Pulmonary resection as an adjunct in the treatment of multiple drug-resistant tuberculosis*, Ann Thorac Surg, 1997, 63:1368.
91. WHYTE RI, DEEGAN SP, KAPLAN DK et al - *Recent surgical experience for pulmonary tuberculosis*, Resp Med, 1989, 83:357.
92. WOLINSKY E - *Nontuberculous mycobacteria and associated disease*, Am Rev Resp Dis, 1979, 119:107.
93. WU MH, LIN MY, TSENG Y et al - *Results of surgical treatment of 107 patients with complications of pulmonary tuberculosis*, Respiriology, 1996, 1:283.

Adiponectina în patologia diabetului zaharat

Gina Camelia Suciuc

Adiponectina este un hormon secretat de adipocit cu implicare în patologia diabetului zaharat tip 2, obezitate și dislipidemie. Concentrațiile adiponectinei în plasma umană variază între 5- 30 μ g/ml, fiind scăzute la indivizii obezi, cu diabet zaharat tip 2, sindrom metabolic sau boală coronariană. Adiponectina este implicată în apariția și întreținerea insulinorezistenței fără a se cunoaște în totalitate modalitatea de acțiune. Mecanismele de acțiune a adiponectinei se referă la creșterea sensibilității la insulină a țesuturilor periferice, prin inhibarea producției și acțiunii TNF alfa, cu rol determinant în insulinorezistență. Există o corelație între statusul de hipoadiponectinemie și riscul apariției sindromului metabolic. Pe lângă acțiunea insulinosensibilizantă, adiponectina are un rol protector aterogen prin următoarele: scade LDL colesterolul, concentrația de trigliceride, acidul uric, efect antioxidant iar la nivelul endoteliului vascular inhibă adezivitatea plachetară, acumularea esterilor de colesterol, proliferarea celulelor musculare netede. Cercetătorii își pun mari speranțe în dezvoltarea unei clase noi bazate pe structura adiponectinei, care să utilizeze proprietățile sale antihyperglicemice, antiaterogene și antiinflamatoare. Tratarea cu adiponectina a insulinorezistenței din cadrul sindromului metabolic, obezitate sau diabet tip 2, ar putea să constituie o soluție terapeutică de mare viitor, cu o utilitate în profilaxia bolilor cardiovasculare. Cuvinte cheie: adiponectina, insulinorezistență, sindrom metabolic

Adiponectine is a hormone secreted by adipocyte, implicated in the pathology of type 2 diabetes, obesity and dislipidemia. The plasma concentration of adiponectine is between 5-30 μ g/ml, decreased in patients with type 2 diabetes, metabolic syndrome and coronary-artery diseases. Adiponectine has a role in the appearance and maintenance of the insulin resistance, but we don't know the proper mechanism of this action. The adiponectine inhibits the TNF alfa production and action - which has an important role in insulin resistance - and consequently increases the peripheral tissue's insulin sensitivity. It's a correlation between hipoadiponectinemia and the risk for the appearance of the metabolic syndrome. Adiponectine has - besides an insulin sensitivitory effect an athero-protection role by: decreasing the LDL cholesterol, triglycerides, uric acid -, an antioxidant effect and in the vascular endothelial tissues inhibits the plaque adhesivity, the cholesterol ester accumulation and the smooth muscle cells proliferation. Researchers have great expectation towards the appearance of a new drug class with adiponectine structure and with anti-hyperglycemic, anti-atherogenic and anti-inflammatory effect. In case of metabolic syndrome: obesity and type 2 diabetes the treatment of insulin resistance with adiponectine should be in future a therapeutic solution with important role in the prevention of cardiovascular diseases.

Key words: adiponectine, insulin resistance, metabolic syndrome

Adiponectina, descoperire recentă în biologia celulară, este un hormon secretat de celula adipoasă (adipocit) cu implicare în patologia diabetului tip 2, a dislipidemiilor și obezității.

Țesutul adipos este cel mai mare rezervor de energie al organismului, principalul rol al acestuia fiind acela de a stoca triaciglicerolul în perioadele de exces alimentar și în același timp de a mobiliza aceste rezerve atunci când este necesar. Adipocitul matur posedă un echipament enzimatic unic care-i permite posibilitatea efectuării acestor funcții. Procesele desfășurate la nivelul celulei adipoase sunt dependente de hormoni, citokine și alți factori implicați în metabolismul energetic.^{6,13} În tabelul I sunt prezentate proteine

secretate de țesutul adipos alb și efectele acestora asupra metabolismului energetic

Adiponectina este numită de către diverse grupuri de cercetare - în lumina descoperirilor efectuate pe animale de laborator - astfel: GBP-28 gelating-binding protein -28), Adipo Q sau Acrp30(adipocyte complement-related protein of kDa).^{1,24}

Specia umană poartă sub această denumire o proteină de 244 de aminoacizi, codificată de către gena ap M1 a cărei expresie este specifică și bine reprezentată la nivelul țesutului adipos. Adiponectina prezintă similități structurale cu collagenul VIII și X și cu fracțiunea C1q a complementului. Acesta este alcătuit dintr-o succesiune de secvențe aminoacidice, ordonate după cum urmează: extremitatea aminoterminală cu rol în semnalizare; o regiune hipervariabilă scurtă, fără nici un fel de omologie între specii; un domeniu collagen like; extremitatea carboxi-terminală, care ia forma unui domeniu globular C1q-like.^{4,13}

Tabelul I. Proteine secretante de țesutul adipos alb⁴

Molecula	Funcția /Efecte
Leptina	- determină semnale la nivelul creierului despre depozitele adipose din corp - Reglează apetitul și consumul de energie
TNF alfa (factor de necroză tumoral)	Interferă cu semnalul receptorilor de insulină fiind o posibilă cauză a dezvoltării insulinorezistenței și obezității
IL-6 (interleukina)	Implicat în apărarea gazdei și în metabolismele lipidic și glucidic
PAI-1 (inhibitor al activatorului plasminogenului)	Puternic inhibitor al sistemului fibrinolitic
TF (factor tisular)	Inițiator celular major al cascadei coagulării
Adipisina	Posibilă legătură între activarea pe cale alternativă a complementului și metabolismul țesutului adipos
ASP (proteina de stimulare a acilării)	Influențează rata sintezelor de triaciglicerol în țesutul adipos
Adipophilina	Poate fi un marker specific pentru acumularea lipidelor în celule
AdipoQ/apM1/adiponectina/Acpr	Contribuie la patologia dislipidemiilor familiale asociată cu insulinorezistența
PG1 (prostaglandină)	Implicat în funcțiile reglatorii, cum ar fi inflamația și coagularea sanguină, ovulația, mensesruație și secreția acidă
IGF1 (factor de creștere insulin-like)	Stimulează proliferarea unei varietăți celulare și mediază multe dintre efectele hormonului de creștere
TGF-β (factor de modificare a creșterii)	Reglează o varietate largă de răspunsuri biologice, inclusiv proliferarea, diferențierea, apoptoza și dezvoltarea

Concentrațiile adiponectinei în plasma umană variază proporțional cu capitalul de masă grasă al organismului: între 5 și 30 μg/ml, ceea ce reprezintă aproximativ 0,01% din totalitatea proteinelor plasmatiche. Indivizii obezi prezintă concentrații serice mai mici – o medie de 3,7 μg/ml – decât indivizii normoponderali care au o medie de 8,9 μg/ml, după ultimele publicații apărute.^{2,8,12} Nivelul adiponectinei plasmatic este de asemenea scăzut în cazul pacienților cu afecțiuni asociate obezității : diabetul zaharat tip2, sindromul metabolic, boala coronariană.^{12,14,19}

Adiponectina este secretată exclusiv de către celulele adipose și se găsește în plasmă la concentrații semnificative (în fapt de trei ori mai mari decât cele ale majorității hormonilor organismului). Acesta are funcție de mesager pentru țesuturile țintă tisulare situate la distanță conferindu-i astfel calitatea de a emite semnal endocrin, cu origine exclusivă în masa grăsoasă corporală.^{7,17,23}

Date provenite atât din studiile pe animale de experiență, cât și pe subiecții umani, au demonstrat că expresia adiponectinei este scăzută în condițiile insulinorezistenței: indivizi obezi, pacienți cu diabet zaharat tip2 dar și cu lipodistrofii congenitale. Fără a se putea preciza dacă acest fapt se constituie într-un eveniment cauzal sau este doar unul secundar, se pare că această proteină are, în condiții normale, un rol protector împotriva dezvoltării insulinorezistenței. Se crede deci, că deficitul de adiponectină poate induce anumite forme de insulinorezistență.^{4,16} Este posibil, după cum afirmă cercetătorii japonezi, că producția de adiponectină să se desfășoare la parametrii normali în timpul adipogenezei, dar ulterior – odată cu instalarea obezității - să intre în funcțiune o cale de reglare retrogradă de tip feed- back negativ, care să inhibe producția de adiponectină, având ca punct de plecare

țesutul gras al individului respectiv. Un argument al acestei ipoteze este faptul că scăderea ponderală determină creșteri proporționale ale adiponectinei serice la pacienții respectivi.^{16,18,21}

Cercetările multiple pe subiecții umani au demonstrat că nivelele plasmatiche ale adiponectinei se corelează negativ nu numai cu indicele de masă corporală, masa de țesut adipos și nivelul leptinei serice, dar și cu insulinemia bazală și indexul calculat al insulinorezistenței, glicemia bazală. De asemenea corelația este negativă și cu nivelul colesterolului total, LDL colesterol, concentrațiile trigliceridelor, acidului uric, apolipoproteinelor apo B și apo E, tensiune arterială, atât la indivizii obezi cât și la cei normoponderali.^{19,20,22} S-a stabilit existența unei corelații pozitive între nivelele HDL colesterol și apoproteina A1(20). Astfel, este foarte probabilă, existența unor corelații între statusul de hipoadiponectinemie și riscul apariției sindromului metabolic la indivizii respectivi.^{16,18,19}

Dintre toți parametrii amintiți mai sus, gradul insulinorezistenței și hiperinsulinismul prezintă corelații mai strânse cu nivelul adiponectinei plasmatic decât, de exemplu, gradul excesului adipos sau al alterărilor produse în metabolismul glucidic(scăderea toleranței la glucoză sau apariția diabetului zaharat).²²

La ora actuală, nu există suficiente cunoștințe care să explice totalitatea mecanismelor de reglare a producției de adiponectină. Se știe că expresia acestei gene este inhibată de nivelurile crescute de insulină, glucocorticoizi, testosteron, TNFα, agoniști beta adrenergici și alți activatori ai adenilatciclazei, fiind stimulată de agoniștii PPARy, precum tiazolidindionele.⁵ Administrarea la animalele de experiență de biguanide sau de agoniști PPARy nu a modificat nivelurile plasmatiche ale adiponectinei.⁵

Tabelul II. Mecanisme de acțiune ale adiponectinei^{6,17,21,22}

Țesut țintă	Mecanisme de acțiune
Mușchi scheletici	• Stimulează procesele insulin-dependente de fosforilare tirozinică ale unor molecule semnal precum receptorul insulinic și IRS-1 (insulin receptor substrate-1) • Crește expresia unor gene implicate în procesele de beta-oxidare și disipare a energiei, precum acetyl-Co A oxidaza și proteina decuplantă 2 • Stimulează fosforilarea acetyl Co A carboxilazei musculare, oxidarea acizilor grași, preluarea glucozei și producția de lactat.
Ficat	• Crește expresia acilCoA oxidazei, stimulează fosforilarea acetyl CoA carboxilazei hepatice, oxidarea acizilor grași, preluarea glucozei și procesele hepatice de reducere a moleculelor implicate în gluconeogeneză • Scăderea influxului de acizi grași liberi și creșterea oxidării acestora contribuie la scăderea producției hepatice de glucoză și VLDL
Endoteliu vascular	• Inhibă adeziunea monocitelor la endoteliu și formarea celulelor spumoase, proliferarea și migrarea celulelor musculare netede • Blochează secreția de TNFα de la nivelul macrofagelor și acțiunile acestuia • Inhibă acumularea esterilor de colesterol în macrofage, expresia genei receptorilor scavenger de clasa A și a moleculelor de adeziune

Mecanismele prin care hiperinsulinismul și insulinorezistența determină scăderea adiponectinei sunt departe de a fi în întregime elucidate la ora actuală. Este posibil ca TNF α , care pare să fie unul din factorii inductori ai insulinorezistenței, să fie de fapt unul dintre determinanții reglării negative a genei adiponectinei întâlnite la indivizii obezi. Pe de altă parte, adiponectina însăși și-ar putea datora acțiunea de creștere a sensibilității la insulină unei capacități de a inhiba atât producția, cât și acțiunea TNF α . În ceea ce privește acțiunea inhibitorie pe care o exercită agonistii beta adrenergici asupra producției de adiponectină, aceasta poate fi explicată prin legătura cauzală care există între hipercatecolaminemia produsă de creșterea tonusului simpatic și insulinorezistență.^{6,22}

Diverse experimente pe animale au demonstrat că administrarea adiponectinei recombinată reduce nivelul bazal al glucozei plasmatice fără a stimula producția beta celulară pancreatică, efect care se pare, se datorează unei acțiuni directe la nivel hepatic și muscular.^{3,22} Reduceri ale nivelurilor plasmatice ale glucozei, acizilor grași liberi și trigliceridelor au fost constatate și în cazul administrării anumitor fragment din moleculă de adiponectină, obținute prin inginerie genetică, precum domeniul globular C1q-like.⁷

Cu toate acestea, adiponectina endogenă, produsă de către celulele adipoase ale mamiferelor, are acțiune mai puternică decât adiponectina – integrală sau fragmentată – obținută prin tehnici de inginerie genetică în privința creșterii sensibilității la insulină a țesuturilor. Acest fapt pare să se datoreze unei particularități existente în procesul natural de producție a adiponectinei: după secreția sa la nivel adipocitar, proteina respectivă suferă modificări post-translaționale care o transformă în opt izoforme diferite; șase dintre aceste izoforme au în comun glicozilări survenite la nivelul a patru reziduri lizice localizate în domeniul collagen-like. Activitatea insulinosensibilizantă a acestor izoforme este mai mare decât cea a proteinei formate inițial sau decât dacă ele suferă înlocuirea reziduurilor lizice glicozilate cu arginina.²³

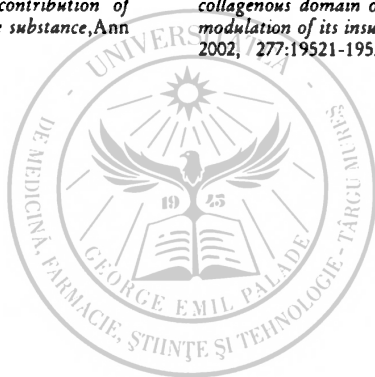
Mecanismul de acțiune al adiponectinei asupra țesuturilor – țintă nu este încă cunoscut cu exactitate. Pe lângă acțiunea insulinosensibilizantă, dovezile experimentale adunate până la ora actuală indică posibilitatea ca adiponectina să joace un rol protector antiaterogen (Tabelul II).

Cercetătorii își pun mari speranțe în dezvoltarea unor clase noi de medicamente bazate pe structura adiponectinei care să utilizeze proprietățile sale antihyperglicemice, antiaterogene și antiinflamatoare. Situații frecvent întâlnite în practica clinică, precum insulinorezistența prezentă la indivizii obezi sau la diabeticii tip 2, dar și cea asociată lipodistrofiilor congenitale, ar putea fi atacate prin aceste soluții terapeutice ale viitorului. Ele și-ar putea găsi utilitatea și în profilaxia bolilor cardio-vasculare de natură aterosclerotică, precum și în cazul particular al prevenției restenozelor după intervenții vasculare.¹⁵

BIBLIOGRAFIE

1. AILHAUD G, GRIMALDI P, NEGREL R - *Cellular and molecular aspects of adipose tissue development*, Annu Rev Nutr, 1992, 12:207-233.
2. ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N - *Paradoxal decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity*, Biocem Biophys Res Comm, 1999, 257:79-83.
3. BERG AH, COMBS TP, DU X et al - *The Adipocyte – secreted protein ACPR 30 enhance hepatic insulin action*, Nat Med, 2001, 7:947-953.
4. CHANDRAN M, PHILLIPS S, CIARALDI T et al - *Adiponectin: more than just another fat cell hormone?*, Diabetes Care, 2003, 26:2442-2450.
5. COMBS TP, WAGNER JA, BERGER J et al - *Induction of Adipocyte Complement-Related Protein of 30 kilodaltons by PPRy agonists: a potential mechanism of insulin sensitizations*, Endocrinology, 2002, 143:998-1007.
6. DIEZ JJ, IGLESIAS P - *The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease*, Eur J Endocrinol, 2003, 148:293-300.
7. FRUEBIS J, TSAO TS, JAVORSCHI S et al - *Proteolytic cleavage product of 30-kDa Adipocyte Complement-related Protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice*, PNAS, 2001, 98:2005-2010.
8. FRUNBECK G - *Adipose tissue as an adipose organ*, Obesity, 2001, 4:16-19.

9. FRUNBERG G, MATSUBARA M, MARUOKA S et al - *Decrease plasma adiponectin concentration in women with dyslipidemia*, J Clin Endocrinol Metab, 2002, 97:2764-2769.
10. GARROW J - *Clinical assesement of obesity*, in: British Nutrition Foundation Task Force, editors, Obesity, Oxford, BlackwellScience, 2000,17-22.
11. HITMAN GA - *Molecular genetics of obesity*, in: Kopelman PG, Stock MJ, editors Clinical Obesity, Oxford, Blackwell Science, 1998,73-85.
12. HOTTA K, FUNAHASHI T, ARITA Y et al - *Plasma concentrations of novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*, Arterioscl Thromb Vasc Biol, 2000, 20: 1595-1599.
13. JOHNSON P, GREENWOOD MRC - *The adipose tissue*, in: Weiss L, editor, Celland Tissue Biology, Baltimore, Urban&Schwarzenberg, 1998,189-210.
14. MATSUBARA M, MARUOKA S, KATAYOSE S - *Inverse relationship between plasma adiponectine and leptin concentrations in normal - weight and obese women*, Eur J Endocrinol, 2002, 147:173-180.
15. MATSUDA M, SHIMOMURA Y, SATA M et al - *Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis*, J Biol Chem, 2002, 277:37487-37491
16. MATSUZAWA Y, FUNAHASHI T, NAKAMURA T - *Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substance*, Ann N Y Acad Sci, 1999, 892:146-154.
17. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y et al - *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages*, Circulation, 2001, 103:1057-1063.
18. STEPPAN CM, BAILEY ST, BHAT S et al - *The hormone resistin links obesity to diabetes*, Nature, 2001, 409:307-312.
19. WEYER C, FUNASAHSHI T, TANAKA S et al - *Hypoadenectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia*, J Clin Endocrinol Metab, 2002, 86:1930-1935.
20. YAMAMOTO Y, HIROSE S, SAITO I et al - *Correlation of adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum High-Density Lipoprotein cholesterol,independent of the body mass index, in the Japanese population*, Clin Sci, 2002, 103:137-142.
21. YAMAUCHI T, KAMON J, WAKI H et al - *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity*, Nat Med, 2002, 7:941-946
22. YAMAUCHI T, KAMON J, MINOKOSHI Y et al - *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activeted protein kinase*, Nat Med, 2002, 8:1288-1295
23. WANG Y, XU A, KNIGHT C et al - *Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adioponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity*, J Biol Chem, 2002, 277:19521-19529.



Evaluarea florei medicinale din pădurile munților Aninei

Diana-Simona Antal¹, C. Csedő²

Bogata floră medicinală spontană de care dispune țara noastră reprezintă, în Europa zilelor noastre când aglomerările urbane, industrializarea și poluarea restrâng din ce în ce mai mult arealul plantelor, una dintre cele mai de preț avuții ale României. În această ordine de idei, cunoașterea temeinică a florei de interes farmaceutic din punct de vedere cantitativ și calitativ devine imperativă, atât în vederea protejării acestui patrimoniu, cât și pentru a-l putea valorifica în condiții optime, din punct de vedere economic.

Studiul de față a fost realizat pe un teritoriu de circa 500 km², reprezentând suprafața împădurită a Munților Aninei, în perioada martie 2002 - noiembrie 2004. Au fost identificate 69 specii de interes farmaceutic, încadrate în 45 familii botanice. Cantități mai mari de produs vegetal de uz farmaceutic pot furniza: *Corylus avellana*, *Allium ursinum*, *Asarum europaeum*, *Fraxinus excelsior*, *Tilia tomentosa*, *Abies alba*, *Picea abies*, *Pinus sylvestris*, *Fraxinus ornus*, *Quercus* sp., *Rubus idaeus*, *Rubus fruticosus*, *Asperula odorata*, *Urtica dioica*, *Hedera helix*, *Sambucus nigra*, *Viscum album*, *Fragaria vesca*. Cantități mai mici de produse vegetale, pot fi obținute de la specii precum *Atropa belladonna*, *Helleborus* sp., *Primula* sp., *Frangula alnus*, *Lysimachia nummularia*, *Aconitum moldavicum*.

Cuvinte cheie: plante medicinale, Munții Aninei, păduri

When urban agglomeration, industrialization and pollution restrain more and more the natural area of plants, the rich spontaneous flora of our country represents in present-day Europe one of the most precious assets of Romania. In this regard, the thorough knowledge of medicinal flora, from a qualitative as well as a quantitative point of view, becomes imperative in order to protect this asset, but also to allow its optimum economic marketing.

The present study was carried out between March 2002 - November 2004, on an area of about 500 km², representing the surface of the Aninei Mountains which is covered by forests. There have been identified 69 species of pharmaceutical interest, belonging to 45 botanical families. Larger quantities of vegetal products of pharmaceutical use can be provided by: *Corylus avellana*, *Allium ursinum*, *Asarum europaeum*, *Fraxinus excelsior*, *Tilia tomentosa*, *Abies alba*, *Picea abies*, *Pinus sylvestris*, *Fraxinus ornus*, *Quercus* sp., *Rubus idaeus*, *Rubus fruticosus*, *Asperula odorata*, *Urtica dioica*, *Hedera helix*, *Sambucus nigra*, *Viscum album*, *Fragaria vesca*. Smaller quantities of plant material can be obtained from important medicinal plants like: *Atropa belladonna*, *Helleborus* sp., *Primula* sp., *Frangula alnus*, *Lysimachia nummularia*, *Aconitum moldavicum*.

Key words: medicinal plants, Aninei Mountains, forests

Munții Aninei, parte a Munților Banatului, sunt situați în partea sud-vestică a țării, fiind delimitați la nord de cursul Bârzavei și orașul Reșița, la est de cursurile Bârzava, Poneasca și obârșiile râurilor Bozovici, Ducin și Slatina, la sud de cursul Nerei, iar la vest de dealurile Oraviței și cursurile Natra, Clocotici și Bârzăvița. Ei ocupă o suprafață de circa 770 km².³ Altitudinea zonei cercetate este situată între 300 m (lunca Caraș) și 1160 m (vârful Leordiș). Climatul cu caracter continental moderat din regiune, atins de evidente influențe submediteraneene, iar pe de altă parte, substratul geologic predominant calcaros determină ca flora Munților Aninei să se

individualizeze în peisajul florei României printr-o mare diversitate de specii și numeroase caractere aparte.

Variabilitatea în spațiu a condițiilor fizico-geografice și a factorilor ecologici determinanți crează diversitatea stațională existentă pe teritoriul Munților Aninei, aceștia fiind situați în următoarele 3 etaje de vegetație: montan - premontan de fâgete, deluros de gorunete și goruneto-fâgete, precum și deluros de cvercete, de gorun, cer și gârniță.

Majoritatea suprafeței acestor munți (70%) este acoperită de păduri, aflate în grija Ocolurilor Silvice: Reșița, Anina, Oravița, Văliug, Bozovici și Sasca Montană. În urma consultării Amenajamentelor generale ale fiecărui ocol^{11,12,13,14,15,16}, frecvența speciilor care vegetează în pădurile din teritoriul cercetat, formând arborete pure sau amestecate, a reieșit a fi următoarea: fagul 60%, carpenul 7%; gorunul 5%; bradul 4%; molidul 3%; frasinul 3%; teiul 3%; stejar,

¹Disciplina de Botanică Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara

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

Adresa de corespondență: Diana-Simona Antal, Disciplina de Botanică Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara, e-mail: antaldiana@yahoo.co.uk

gârniță și cer 2%; paltinul de munte 2%; pinul silvestru 1%; mojdreanul 1%; diverse 1% (ulm, cireș, salcie, anin negru, mesteacăn). Diseminat mai apar lăricele, duglasul, pinul negru, pinul strob.

Pătura ierbaceă a pădurilor munților Aninei are o compoziție care reflectă, în general, condițiile edafoclimatice specifice fiecărui ecosistem forestier. Principalele tipuri de floră care alcătuiesc pătura ierboasă a pădurilor sunt următoarele:

În fâgetele din etajul deluros, flora cu frecvența cea mai mare este de tipul *Asperula* - *Asarum*, caracterizată de asociații în care participă *Euphorbia amygdaloides*, *Mycelis muralis*, *Geranium robertianum*, *Carex sylvatica*, *Galium schultesii*, *Geum urbanum*, *Rubus hirtus*, *Dentaria bulbifera*, *Carex pilosa* etc. Acest tip de floră este comun solurilor brune eumezobazice, rendzinelor, precum și litosolurilor rendzinice, mezotrofice, moderat acide până la neutre. Pe solurile cu grad mai avansat de podzolire, mezotrofice participă în proporție mult mai mare *Luzula luzuloides*, *Veronica officinalis*, *Festuca sylvatica*, iar pe cele cu substrat calcaros apar frecvent *Bromus ramosus*, *Asperula taurina* etc. Tipul *Carex pilosa*, la care se asociază *Asarum europaeum*, *Euphorbia amygdaloides*, *Mercurialis perennis*, *Hedera helix* și *Asperula odorata*, apare pe solurile eutrofice în orizontul cu humus. *Festuca sylvatica* dominantă, însoțită de *Luzula luzuloides*, *Poa nemoralis*, *Carex pilosa*, *Galium schultesii*, *Veronica officinalis*, *Asperula odorata* apare în fâgetele etajului deluros pe solurile brune acide cu troficitate mijlocie. Creșterea frecvenței exemplarelor de *Luzula luzuloides* indică soluri cu troficitate mai scăzută și aciditate.

În etajul montan, pe solurile cele mai fertile, formate pe calcare de tipul brunelor eumezobazice și rendzinelor, eutrofice la megatrofice, slab acide la neutre, flora este constituită dominant din *Asperula odorata*, *Dentaria bulbifera*, *D. glandulosa*, *Oxalis acetosella*, *Dryopteris filix-mas*, *Pulmonaria rubra*, *Rubus hirtus*, *Geranium robertianum*, *Lamium galeobdolon*, *Mercurialis perennis*, *Euphorbia amygdaloides*, *Asperula taurina*. În zonele mai umbroase, cu acumulare de moder, *Oxalis acetosella* devine abundent. Apariția în proporție mai mare a exemplarelor de *Festuca sylvatica* sau *Luzula luzuloides* indică scăderea troficității solului și creșterea acidității. Pe solurile brune acide, oligomezotrofice la mezotrofice, moderat acide la acide, apare frecvent tipul de floră cu *Festuca sylvatica* dominantă, însoțită de *Rubus hirtus*, *Luzula luzuloides*, *Asperula odorata*, *Dentaria glandulosa*.

MATERIAL ȘI METODĂ

Metoda utilizată în prezenta cercetare se bazează pe metodologia indicată de Alexan et al (1983)¹, completată în cursul lucrului pe teren, în funcție de condițiile specifice existente. Evaluarea cantității de produs vegetal propus pentru valorificare are la bază tehnica releveelor fitocenologice, care presupune

delimitarea unor suprafețe de probă cu ajutorul unor cadre, urmată de numărarea plantelor medicinale din interiorul cadrului. Numărul de indivizi a fost apoi corelat cu cantitatea de materie primă uscată care se poate obține de la un individ, iar rezultatul obținut în urma executării a mii de relevee, unde planta se găsește în densitate diferită, s-a raportat la unități de suprafață mai mari (hectare). Suprafețele de probă delimitate au fost de câte 1m², în cazul studierii plantelor ierboase, respectiv de 625 m² în cazul evaluării plantelor lemnoase. Numărul releveelor și amplasarea cadrelor de 1m² folosite pentru evaluări a variat în funcție de frecvența și constanța speciilor cartate, precum și în funcție de forma geometrică a suprafețelor cartate. Identificarea speciilor vegetale a fost făcută utilizând în principal Flora Republicii Populare Române (1952-1976)² și Flora ilustrată a României (2000)³, folosindu-se și alte surse.^{5,8,10}

Evaluarea cantităților de produs vegetal s-a făcut în materie primă uscată propusă pentru valorificare. Pentru a nu periclita existența speciilor dintr-un anumit spațiu, cantitățile propuse respectă legile ocrotirii naturii, fiind permisă recoltarea a 30% în cazul rădăcinilor, rizomilor, bulbilor și părților aeriene (herba), respectiv a 50-60% în cazul frunzelor, florilor, fructelor și semințelor. Pentru calcularea pierderii prin uscare a organului vegetal au fost consultate tabele din literatură.⁴ Hărțile reprezentând amplasarea bazinelor speciilor medicinale au fost alcătuite după modelul celor utilizate în proiectul transnațional de cartare a florei Europei Centrale.^{2,6}

REZULTATE

În urma cercetării unei suprafețe de circa 500 km² de teren împădurit, au fost identificate 69 de specii de interes farmaceutic, utilizate în fitoterapie și în medicina tradițională locală, încadrate în 45 de familii. Dintre speciile ierboase de interes farmaceutic, leurdă (*Allium ursinum*) este specia medicinală cea mai răspândită în pădurile Munților Aninei, cu excepția *Asarum europaeum*, fiind prezentă în pădurile de fag de la altitudini de peste 500 m, în cadrul asociațiilor ordinului *Fagetalia sylvaticae*. Specia apare de regulă în pălcuri circumscrie, cu densitate crescută de indivizi (circa 30 pe m²); pe alocuri însă există adevărate câmpuri cu leurdă, care se întind pe hectare întregi (zona Marila). În regiunea cercetată, *Allium ursinum* demonstrează o preferință clară pentru solurile formate pe substrat calcaros; în zonele unde fondul geologic este altul, specia este extrem de rară (lunca Poneasca). Cantități mari pot fi recoltate din zona Marila, unde accesibilitatea este foarte bună, precum și în zona Steierdorf, însă aici densitatea indivizilor este mai redusă. Zona înaltă a munților calcaroși din sudul teritoriului, deși bogată în leurdă, este foarte greu accesibilă, la fel și munții din estul rezervațiilor Cheile și Izvoarele Carașului. Bazinele speciei sunt redată în figura 1.

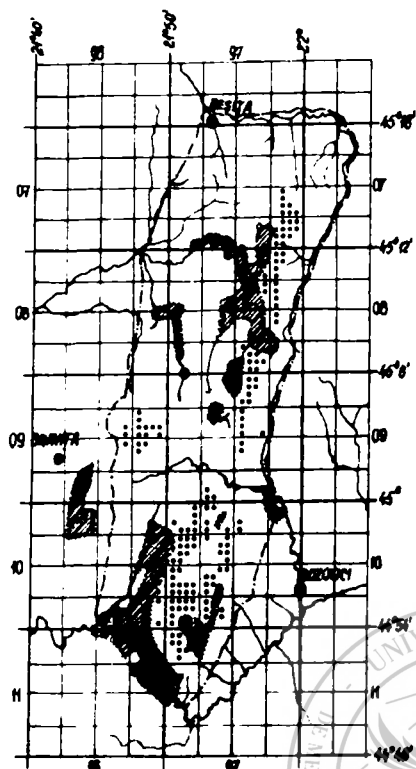


Figura 1. Bazinele speciei *Allium ursinum* (leurdă)

Legendă: Cercurile umplute simbolizează o densitate medie de 30 indivizi / m². Ariile hașurate reprezintă rezervații naturale, de unde recoltarea plantelor medicinale este interzisă.

La liziera pădurilor, unde există un plus de umezeală, se pot întâlni efective mari de *Chamerion angustifolium* sau *Lysimachia nummularia*. *Urtica dioica* este de asemenea prezentă în locurile mai umede (firul râurilor), în luminișuri, liziere, tăieturi de pădure. *Impatiens noli-tangere* abundă pe alocuri în partea estică a zonei cercetate (lunca Bărzavei), unde datorită substratului de origine filitică și granitică, apa rămâne la suprafață și solurile au o umiditate mult mai mare. Tot în pădurile umede, o răspândire destul de largă prezintă și *Geum urbanum*.

Dintre speciile medicinale mai rare în zona cercetată se numără: *Hepatica nobilis* (apare răzleț, cu precădere în regiunea de sud - Tâlva Ursoaia); *Acomitum moldavicum* (bazinul Răcăjdianu, munții înalți din partea sudică). *Ruscus aculeatus*, plantă protejată, este prezentă în pădurile din centrul și sudul regiunii, cu precădere pe teritoriul rezervațiilor naturale Cheile și Izvoarele Carașului, Buhui și Cheile Nerei-Beușnița. Desigur, recoltarea sa din flora spontană nu este permisă. *Vaccinium myrtillus* este puțin răspândit, datorită altitudinilor reduse ale acestor munți; afinul poate fi întâlnit cu precădere la limita nord-estică a zonei cercetate. Dimpotrivă, speciile *Fragaria vesca*,

Helleborus odorus, *Primula veris*, *Rubus idaeus* apar mai frecvent la liziera pădurilor. Răspândire largă prezintă și *Asarum europaeum*, *Gallium odoratum*, *Dryopteris filix-mas*, *Geranium robertianum*, *Pulmonaria officinalis*, *Glechoma hedereacea*; totuși rolul acestor specii în fitoterapia actuală este redusă.

Atropa belladonna poate fi întâlnită sporadic în zona cercetată, în tăieturi de păduri de fag, rariști, la marginea drumurilor forestiere. De regulă apare într-un număr variabil de indivizi, de la 2-5 la câteva zeci. Mai rar colonizează păduri rare pe suprafețe de sute de m²; un astfel de grup l-am putut întâlni la coborârea din poiana Cuceș către comuna Lăpușnicu Mare. Mătrăguna a fost întâlnită, în regiunea studiată, numai pe soluri formate pe substrat calcaros, iar altitudinea "preferată" era de 500-700 m. Din punct de vedere fitosociologic, specia apare cu precădere în asociația *Atropetum belladonnae* (alianța *Atropion*): versanții Lăpușnicu, după Poienile Omului Mort etc., și mult mai rar în asociații ale alianțelor *Epilobion angustifolii* (zona Cârneala) sau *Sambuco-Salicion* (bazinul Beu Sec). Bazinele speciei sunt redată în figura 2.

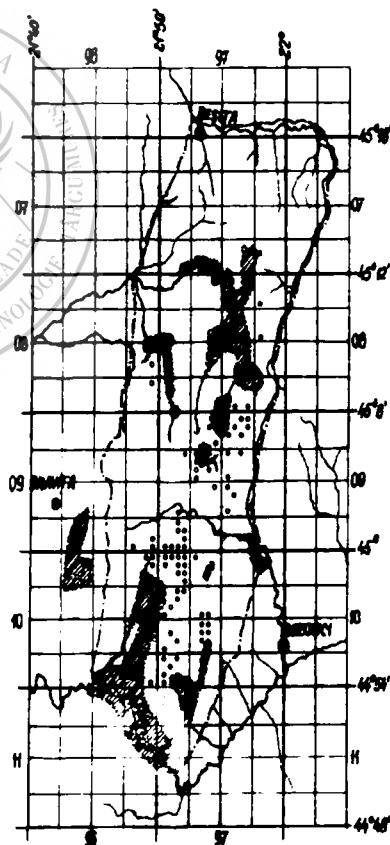


Figura 2. Bazinele speciei *Atropa belladonna* (mătrăgună)

Legendă: Cercurile umplute simbolizează o densitate de 1 individ / 100 m², iar cercurile goale arată o distribuție sporadică a speciei. Ariile hașurate reprezintă rezervații naturale, de unde recoltarea plantelor medicinale este interzisă.

Tabelul I. Cantitățile de produse vegetale propuse spre valorificare din pădurile și lizierele Munților Aninei (kg produs vegetal uscat)

Specie (produs vegetal)	kg	Specie (produs vegetal)	kg
<i>Abies alba</i> (gemmae)	25 000	<i>Impatiens noli-tangere</i> (herba)	450
<i>Aconitum moldavicum</i> (herba)	15	<i>Laburnum anagyroides</i> (semen)	< 5
<i>Alliaria petiolata</i> (herba)	170	<i>Ligustrum vulgare</i> (folium)	30
<i>Allium ursinum</i> (folium)	77845	<i>Lycopus europaeus</i> (herba)	90
<i>Alnus glutinosa</i> (cortex)	500	<i>Lysimachia nummularia</i> (herba)	115
<i>Arum maculatum</i> (rhizoma)	37	<i>Lythrum salicaria</i> (herba)	430
<i>Asarum europaeum</i> (herba)	15 520	<i>Oenothera biennis</i> (semen)	<5
<i>Asperula odorata</i> (herba)	3200	<i>Oxalis acetosella</i> (folium)	60
<i>Atropa belladonna</i> (fl; rx)	25; 170	<i>Phyllitis scolopendrium</i> (folium)	630
<i>Cardamine bulbifera</i> (herba)	30	<i>Picea excelsa</i> (gemmae)	22 000
<i>Chamerion angustifolium</i> (herba)	520	<i>Pinus sylvestris</i> (gemmae)	10 000
<i>Chelidonium majus</i> (herba)	25	<i>Polygonatum odoratum</i> (rhizoma)	45
<i>Clematis vitalba</i> (herba)	580	<i>Primula elatior</i> (rh cum rx)	230
<i>Colchicum autumnale</i> (semen)	85	<i>Primula veris</i> (rh cum rx)	
<i>Convallaria majalis</i> (herba)	365	<i>Pulmonaria officinalis</i> (folium)	95
<i>Cornus mas</i> (fructus)	1560	<i>Quercus petraea</i> (cortex)	26400
<i>Corylus avellana</i> (folium)	80000	<i>Quercus robur</i> (cortex)	5500
<i>Cotinus coggygria</i> (lignum)	360	<i>Rhamnus cathartica</i> (cortex)	510
<i>Crataegus monogyna</i> (fl cum fs)	300	<i>Rubus fruticosus</i> (folium)	7300
<i>Digitalis grandiflora</i> (folium)	10	<i>Rubus idaeus</i> (folium)	5100
<i>Dryopteris filix-mas</i> (rhizoma)	15400	<i>Ruscus aculeatus</i> (rhizoma)	p. prot
<i>Epilobium montanum</i> (herba)	35	<i>Salvia glutinosa</i> (herba)	37
<i>Euonymus europaea</i> (cortex)	60	<i>Sambucus nigra</i> (flos)	1550
<i>Fragaria vesca</i> (folium)	1500	<i>Scrophularia nodosa</i> (herba)	<5
<i>Frangula alnus</i> (cortex)	360	<i>Sorbus acuparia</i> (fructus)	55
<i>Fraxinus excelsior</i> (folium)	60000	<i>Syringa vulgaris</i> (folium)	190
<i>Fraxinus ornus</i> (manna)	15000	<i>Telekia speciosa</i> (hb)	750
<i>Geranium macrorrhizum</i> (rh)	60	<i>Tilia cordata</i> (flos c. br)	700
<i>Geranium robertianum</i> (herba)	510	<i>Tilia platyphyllos</i> (flos c. br.)	1350
<i>Geum urbanum</i> (rhizoma)	140	<i>Tilia tomentosa</i> (flos c. br)	28600
<i>Glechoma hederacea</i> (herba)	80	<i>Urtica dioica</i> (folium)	6350
<i>Hedera helix</i> (folium)	3990	<i>Vaccinium myrtillus</i> (folium)	650
<i>Helleborus odorus</i> (rhizoma)	750	<i>Veratrum album</i> (rhizoma)	<5
<i>Helleborus purpurascens</i> (rhizoma)		<i>Viscum album</i> (folium)	750
<i>Hepatica nobilis</i> (folium)	5		

Abrevieri: fl - folium; fs - flos; rh - rhizoma; rx - radix; c. br. - cum bracteis; p. prot - plantă protejată

Dintre speciile medicinale lemnoase din pădurile Munților Aninei, de la care pot fi valorificate cantități importante de produs vegetal fac parte teiul argintiu (*Tilia tomentosa*), frasinul (*Fraxinus excelsior*), alunul (*Corylus avellana*), pinul de pădure (*Pinus sylvestris*); bradul (*Abies alba*); molidul (*Picea excelsa*); stejarul (*Quercus robur*), gorunul (*Q. petraea*) și socul (*Sambucus nigra*).

Teiul argintiu este foarte frecvent în treimea nordică a terenului cercetat, dar și la limita sud-estică. Apare cu precădere în asociații ale alianțelor *Tilio-Acerion*, *Orno-Cotinetalia* și *Quercion farnetto*, în păduri de amestec. Condițiile de vegetație bune, în care factorul temperatură joacă un rol major, face ca teiul argintiu să se dezvolte foarte bine, alcătuind pe alocuri insule formate exclusiv din această specie. Flora spontană a Munților Aninei poate furniza 28580 kg de *Tiliae flos cum bracteis*, majoritatea provenind din zona cuprinsă între localitățile Doman, Iabalcea, Nermet și Carașova (21600 kg). Teiul pucios (*T. cordata*) are o răspândire mult mai redusă, cantitățile valorificabile de produs vegetal fiind de 700 kg, în timp ce în cazul *T. platyphyllos*, acestea sunt de circa 1350 kg.

Pinul de pădure, specia de rășinoase cu cea mai mare amplitudine ecologică, găsește condiții de vegetație bune în toate etajele de vegetație de pe teritoriul studiat. Frecvența cea mai mare o are la limita de nord-est a Munților Aninei, în apropierea localității Văliug. Pe teritoriul Munților Aninei există numeroase plantații de pin, amenajate cu scopul de a opri tendința spre eroziune a stațiunilor unde volumul edafic este redus.

Frasinul este, la fel ce și fagul, o specie cu amplitudine ecologică mare, coborând la limita inferioară până la zona de câmpie, iar limita superioară se situează în zona montană, aproape de cea a fagului. Grație valențelor sale ecologice, în regiunea Munților Aninei poate fi identificat de la limita altitudinală inferioară până la etajul montan inferior, la 1000 m, pe expoziții cel puțin parțial însoțite.

Bradul formează în mod obișnuit arborete în amestec cu fagul, iar la altitudini mai mari cu molidul, apărând în mod frecvent în subzona amestecurilor de fag cu rășinoase, la altitudini de 700-1000 m. Arboretele de tipul brădeto-făgetelor și foarte rar a brădetelor pure, sunt în cea mai mare parte concentrate în jurul zonei

industriale Anina, în locuri ușor accesibile, pe suprafețe în general cu substrat calcaros, apărând insular în lungul Văii Gârliștei, pe platourile calcaroase Cereșnaia - Buhui și Domăneanșu.

Molidul a fost introdus prin plantații odată cu bradul, pe fundurile de doline în condiții edafice foarte favorabile, unde realizează creșteri foarte bune. Pe teritoriul studiat există numeroase pepiniere cu molid: poiana Lisovacea; poiana Certej; la vest de Steierdorf; Livada Mare.

Socul este prezentă în lunci, păduri rare, umede, liziere și tufărișuri. Deși este larg răspândită în teritoriul studiat, densitatea cea mai crescută o atinge în pădurile din zona Cârneala-Hunca Porcului, parcurse de drumul forestier ce face legătura dintre bazinul Carașului și al Poneascăi; în această zonă există circa 40 000 indivizi.

Condițiile climatice favorabile din zona cercetată favorizează dezvoltarea unor specii sporadice în flora României, precum *Sarothamnus scoparius*, dar și a unor specii subtermofile, ca *Cotinus coggygia*, *Fraxinus ornus* și *Syringa vulgaris*, care alcătuiesc fitocenoză caracteristice pe substratul calcaros.

Cantitățile de produse vegetale propuse spre valorificare din pădurile și lizierele Munților Aninei, provenind de la specii utilizate atât în fitoterapie cât și în medicina tradițională locală, sunt prezentate în tabelul I.

CONCLUZII

Vegetația Munților Aninei este încadrată în etajele de vegetație: montan - premontan de fâgete, deluros de gorunete și goruneto-fâgete, precum și deluros de cvercete, de gorun, cer și gârniță. Suprafața majoritară a acestor munți (70%) este acoperită de păduri, în care fagul este specia predominantă (60%). Condițiile climatice favorabile din zona cercetată favorizează dezvoltarea unor specii sporadice în flora României, precum *Ruscus aculeatus*, *Sarothamnus scoparius*, dar și a unor specii subtermofile, ca *Cotinus coggygia*, *Fraxinus ornus* și *Syringa vulgaris*, care alcătuiesc fitocenoză caracteristice pe substratul calcaros.

În urma cercetării unei suprafețe de circa 500 km² de teren împădurit, au fost identificate 69 de specii de interes farmaceutic, utilizate în fitoterapie și în medicina tradițională locală, încadrate în 45 de familii botanice. Dintre aceste specii, cantități mari de produs vegetal pot furniza, respectând legile protecției naturii, *Corylus avellana*, *Allium ursinum*, *Asarum europaeum*,

Fraxinus excelsior, *Tilia tomentosa*, *Abies alba*, *Picea abies*, *Pinus sylvestris*, *Fraxinus ornus*, *Quercus sp.*, *Rubus idaeus*, *Rubus fruticosus*, *Asperula odorata*, *Urtica dioica*, *Hedera helix*, *Sambucus nigra*, *Viscum album*, *Fragaria vesca*. Cantități mai mici de produse vegetale, pot fi obținute de la specii precum *Atropa belladonna*, *Helleborus sp.*, *Primula sp.*, *Frangula alnus*, *Lysimachia nummularia*, *Aconitum moldavicum*.

BIBLIOGRAFIE

- ALEXAN M, BOJOR O, CRĂCIUN F - *Flora medicinală a României*, vol I, Ed Ceres, București, 1983, 10-90.
- BERGMEIER E - *Grundlagen und Methoden floristischer Kartierungen in Deutschland. Zeitschrift für floristische Geobotanik, Populationsökologie und Systematik, Floristische Rundbriefe, Beiheft 2, Göttingen*, 1992, 5-94.
- CIOCARLAN V - *Flora ilustrată a României. Pteridophyta et Spermatophyta*, Editura Ceres, București, 2000, 74-1078.
- CRĂCIUN F, BOJOR O, ALEXAN M - *Farmacia naturii*, vol I, II, Ed Ceres, București, 1976-1977, 20-55, 65-86.
- CSEDO C, FUZI I, KISGYÖRGY Z - *Cartarea plantelor medicinale din flora spontană a bazinului Ciuc*, Miercurea Ciuc, 1968, 5-30.
- HAEUPLER H - *Grundlagen und Arbeitsmethoden für die Kartierung der Flora Mitteleuropas*, 2 Auflage, Zentralstelle für die floristische Kartierung Weideutschland, Göttingen, 1981, 2-39.
- SAVULESCU T (ed) - *Flora Republicii Populare Române*, I-XII, București, 1952-1976.
- SCHONFELDER I, SCHONFELDER P - *Der neue Kosmos Heilpflanzenführer*, Franckh-Kosmos Verlags-GmbH&Co, Stuttgart, 2001, 38-352.
- SENCU V - *Munții Aninei*, in: Oancea D și Velcea V (eds): *Geografia României*, vol III, Carpații Românești și Depresiunea Transilvaniei, Editura Academiei, București, 1987, 384-392.
- STICHMANN W, STICHMANN-MARNY U - *Der neue Kosmos Pflanzenführer*, Franckh-Kosmos Verlags-GmbH&Co., Stuttgart, 1999, 32-382.
- *** - Regia Națională a Pădurilor, Institutul de Cercetări și Amenajări Silvice: *Amenajamentul Ocolului Silvic Anina: Studiu General*, 1997, 13-144.
- *** - Regia Națională a Pădurilor, Institutul de Cercetări și Amenajări Silvice: *Amenajamentul Ocolului Silvic Bozovici: Studiu general*, 1995, 8-56.
- *** - Regia Națională a Pădurilor, Institutul de Cercetări și Amenajări Silvice: *Amenajamentul Ocolului Silvic Sasca Montană: Studiu General*, 1997, 14-110.
- *** - Regia Națională a Pădurilor, Institutul de Cercetări și Amenajări Silvice: *Amenajamentul Ocolului Silvic Oravița: Studiu General*, 1998, 12-63.
- *** - Regia Națională a Pădurilor, Institutul de Cercetări și Amenajări Silvice: *Amenajamentul Ocolului Silvic Reșița: Studiu General*, 2002, 5 - 78.
- *** - Regia Națională a Pădurilor, Institutul de Cercetări și Amenajări Silvice: *Amenajamentul Ocolului Silvic Văluog: Studiu General*, 2004, 15-84.

Di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamida – sinteză și caracterizări fizico-chimice

Veronica Avrigeanu

Studiul de față, încadrat în preocupările noastre de a valorifica eventualele potențial analgezic al tereftaldiamidelor, își propune obținerea și caracterizarea unei noi amide a acidului tereftalic.

Di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamida s-a sintetizat prin condensarea tereftaloildiclorurii cu 3,5-dimetilpirazolul. Structura moleculară a diamidei s-a probat prin analiza spectrală în UV, IR, de ^1H -RMN și de masă.

Cuvinte cheie di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamida

The present study, part of our general research theme regarding terephthaldiamides with analgetic action, describes obtaining and characterization of new amides of terephthalic acid. By condensation of terephthaloyl dichloride with 3,5-dimethylpyrazole, di-(3,5-dimethylpyrazolo)terephthaldiamide was obtained. The molecular structure of diamide was demonstrated by UV, IR, ^1H -RMN and mass spectrometry

Key words: di-(3,5-dimethylpyrazolo)terephthaldiamide

Obiectivul unor programe de cercetare de mare actualitate este și obținerea unor compuși noi cu acțiune analgezică mai selectivă, care să nu prezinte efecte secundare nedorite, caracteristice opioidelor, precum obișnuința și dependența.

În continuarea unor cercetări anterioare din acest domeniu, cercetări care au relevat proprietăți analgezice și în clasa tereftaldiamidelor, ne-am propus sinteza și caracterizarea di-(3,5 -dimetilpirazolo) tereftaldiamidei.^{1,2,3}

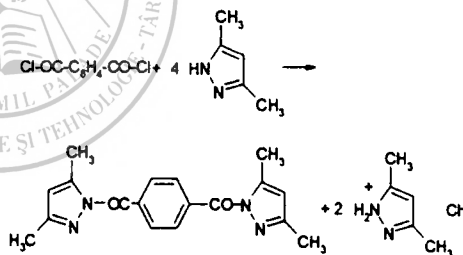
Pentru caracterizarea structurii moleculare a diamidei obținute am utilizat metode consacrate de analiză structurală organică: spectroscopia electronică (UV-VIS), spectroscopia vibrațională (IR), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și spectrometria de masă (MS).

MATERIALE ȘI METODE

Materii prime

Tereftaloildiclorură (sintetizată în laboratorul de Chimie organică al Facultății de Farmacie Tg.Mureș; $M=202,95$; $T.f.=82^\circ\text{C}$) și 3,5-dimetilpirazol (sintetizat în laboratorul de Chimie organică al Facultății de Farmacie București; $M=96,13$; $T.f.=107-108^\circ\text{C}$).

Obținerea di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei



Într-un balon de 250 ml, prevăzut cu refrigerent ascendent cu tub de CaCl_2 , se introduc 0,04 moli (8,12g) tereftaloildiclorură dizolvată în 30ml benzen anhidru. Se adaugă în porțiuni mici 0,16 moli (15,40g) 3,5-dimetilpirazol dizolvat în 50ml benzen anhidru. Balonul se agită într-un vas cu apă și gheață. După adăugarea întregii cantități de 3,5-dimetilpirazol, se lasă balonul cu amestecul de reacție în repaus, timp de 24 ore, pentru definitivarea reacției, agitând din când în când amestecul.

Produsul de reacție se filtrează și se spală pe filtru cu apă rece, pentru îndepărtarea clorhidratului aminei, până când apele de spălare nu mai dau reacția ionului clorură. Se usucă și se obțin 9,83g di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidă brută ($\eta=76,26\%$). Analiza IR a amidei brute arată foarte puține impurități din reactanți.

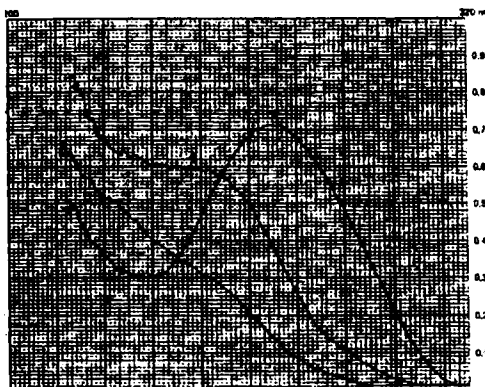


Figura 1. Spectrele UV ale di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei (3), di-(4-metilpiperidino)tereftaldiamidei (1) și N,N,N',N'-tetraizopropiltereftaldiamidei (2)

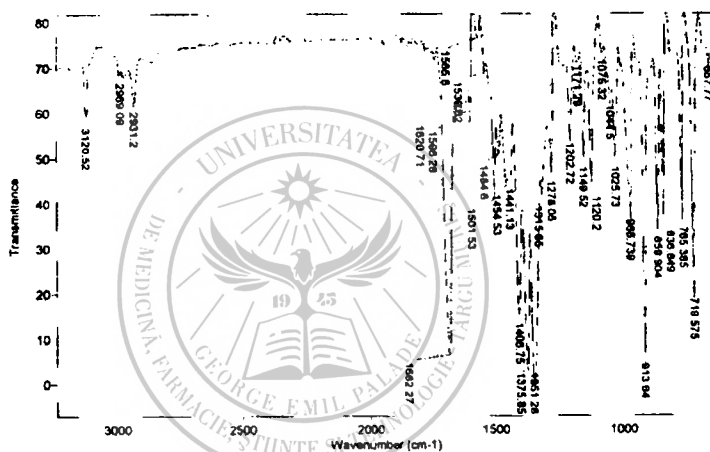


Figura 2. Spectrul IR al di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei

Analiza instrumentală

Temperatura de topire s-a determinat cu un aparat Boetius, cu microscop și placă de încălzire.

Controlul purității amidei s-a făcut prin tehnica cromatografiei în strat subțire. Am utilizat ca fază staționară o placă de silicagel 60F₂₅₄ (Merck) care are inclus un strat indicator de fluorescență sensibil la $\lambda=254\text{nm}$, iar ca fază mobilă un amestec de hexan:diclormetan:etanol (5:7:10).

Spectrul de absorbție în UV-VIS a fost înregistrat cu un spectrometru Specord UV M-40, în domeniul 200-320 nm în soluții de etanol absolut.

Spectrul de absorbție în IR a fost înregistrat cu un spectrometru Biorad FTS 135, în domeniul 4000-400 cm⁻¹, după comprimarea amidei cu bromură de potasiu.

Spectrul de ¹H-RMN a fost obținut cu un aparat Varian EM-360 L ce operează la 60 Mhz, în CDCl₃, folosind ca standard intern tetrametilsilanul.

Spectrul de masă s-a înregistrat cu spectrometrul de masă de tip MAT-311 cu dublă focalizare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamida sintetizată ($\eta=76,26\%$) s-a purificat prin recristalizare dintr-un amestec benzen:etanol (3:1), până la temperatură de topire constantă ($\eta_{\text{rec}}=91\%$). Controlul purității a fost efectuat prin cromatografie în strat subțire ($R_f=0,60$).

Tereftaldiamida pură este un compus alb, cristalin cu T.t.=211°C, solubilă în etanol și cloroform, puțin solubilă în benzen și tetraclorură de carbon, insolubilă în apă. Solubilitatea în apă prezintă importanță pentru testările farmacologice.

Di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamida a fost caracterizată spectral în UV, IR, ¹H-RMN și prin spectrometrie de masă, confirmându-se structura sa moleculară dedusă pe baza ecuației reacției chimice de sinteză.⁴⁻⁷

Spectrele de excitație electronică ale unor tereftaldiamide cu rest de amină secundară ciclică, pun în evidență existența nucleului benzenic substituit cu grupe amide și prezintă un maxim de absorbție între 238-240 nm.³

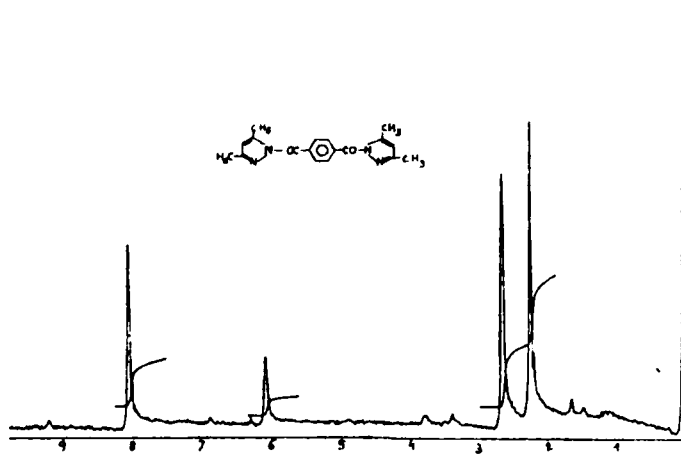
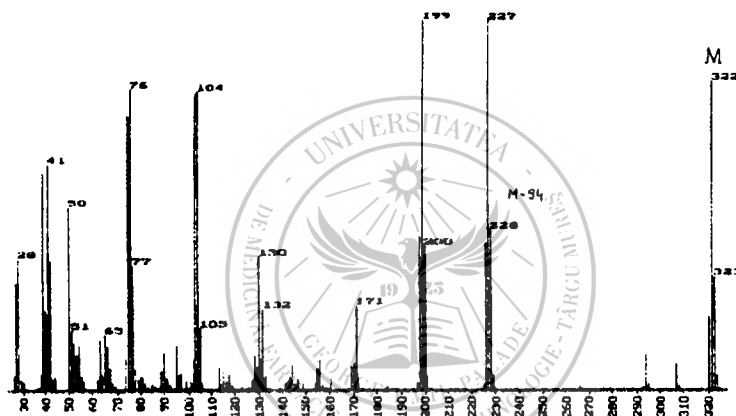
Figura 3. Spectrul ^1H -RMN al di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei

Figura 4. Spectrul de masă al di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei

Spre deosebire de spectrele diamidelor sintetizate anterior, în spectrul UV al di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei se observă o bandă intensă de absorbție la 258 nm, bandă datorată nucleului heterociclic care înglobează și banda B, mai slabă, deplasată batocrom (Figura 1).

Spectrul de absorbție în IR al di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei prezintă o bandă intensă atribuită vibrației de valență a grupeii carbonil (banda amidă I) din moleculă, la $1682,27\text{ cm}^{-1}$. Datorită conjugării $p-\pi$ din grupa funcțională, banda este deplasată spre numere de undă mai mici decât banda corespunzătoare din cetone (Figura 2).

Celelalte elemente structurale dau benzi de absorbție caracteristice, conform datelor din literatură.^{12,9}

Absorbția datorată vibrației de valență a legăturii C-H din nucleul aromatic este în regiunea 3120 cm^{-1} , o bandă de intensitate medie peste care se suprapun și benzile de absorbție datorate vibrațiilor de valență ale legăturilor C-H din nucleul pirazolic. Banda de

absorbție a vibrațiilor de deformare în afara planului ale legăturilor C-H aromatice din nucleul benzenic p-substituit este la $859,9\text{ cm}^{-1}$.

Vibrațiile de valență ale legăturilor C-H din grupele CH_3 apar sub forma a două benzi de absorbție, la 2931 cm^{-1} datorată vibrațiilor simetrice (bandă medie) și la 2969 cm^{-1} atribuită vibrațiilor antisimetrice (bandă slabă).

Analiza spectrului de ^1H -RMN (Figura 3) a adus date importante despre scheletul moleculei tereftaldiamidei sintetizate.

Astfel, spectrul di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei prezintă semnalul corespunzător protonilor aromatici la $\delta=8,33\text{ ppm}$, sub forma unui singlet, iar cel corespunzător protonilor aromatici de pe nucleele heterociclice pirazolice la $\delta=6,33\text{ ppm}$. Semnalele celor două tipuri de protoni ai grupelor metil se află sub formă de singlete la $\delta=2,65\text{ ppm}$ și respectiv $\delta=2,35\text{ ppm}$. Protonii cei mai dezecrași ai grupelor metil se află în pozițiile 5, iar cei mai puțin dezecrași în pozițiile 3, ale nucleelor pirazolice. Curba integrală

confirmă foarte bine structura moleculară a tereftaldiamidei și atribuirea semnalelor protonilor respectivi.

În comparație cu spectrele altor tereftaldiamide disubstituite la azot, în acest caz protonii aromatici din nucleul central sunt mult dezecranati de existența celor două nuclee pirazolice, valoarea lui δ depășind 8 ppm.²

Spectrometria de masă, cea mai sensibilă și precisă metodă de stabilire a masei moleculare, ne-a adus în plus, prin analiza ionilor de fragmentare, informații privind structura amidei și tăria legăturilor chimice.^{3,4}

În spectrul de masă al di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei (Figura 4) este prezent picul molecular M^+ , care indică masa moleculară, cu o abundență destul de mare (83,56%) și $M+1$ cu o abundență mai mică (31,51%). Ionul fragment cu $m/e=200$ (38,36%) și cel cu $m/e=199$ (100%), rezultat prin pierderea unui atom de hidrogen din primul, se obțin în urma fragmentării moleculei la nivelul legăturii σ dintre nucleul aromatic și grupa carbonil, cu eliminarea restului $CON_2C_6H_7$ (Figura 4).

Prezența picurilor de fragmentare cu $m/e=228$ (43,84%) și $m/e=227$ (100%), este datorată ruperii legăturii σ dintre carbonul grupei $C=O$ și azotul nucleului pirazolic, cu eliminarea restului $N_2C_6H_7$.

Cationul cu $m/e=77$ caracterizând ionul pozitiv C_6H_7 are o abundență de 34,24%, iar cel cu $m/e=76$ caracterizând ionul pozitiv C_6H_6 o abundență de 80,82%. Ultimul poate rezulta fie prin pierderea unui atom de hidrogen din primul dar și prin ruperea celor două legături σ dintre atomii de carbon aromatici și cele două grupe carbonil vecine.

Se mai observă picul cu $m/e=105$ datorat ionului fragment C_6H_5-CO (16,44%) și cel cu $m/e=104$ (80,82%), rezultat din primul prin pierderea unui atom de hidrogen.

Alături de acești ioni se pot distinge și alții, de rupere simplă, ca de exemplu cel cu $m/e=28$ (35,62%) ca urmare a scindării legăturilor σ de o parte și de alta a grupei carbonil și eliminarea de molecule neutre de CO .

CONCLUZII

S-a urmărit sinteza di-(3,5-dimetilpirazolo)tereftaldiamidei prin condensarea tereftaldiclorurii cu 3,5-dimetilpirazol și caracterizarea compusului.

S-au determinat unele constante fizico-chimice iar structura moleculară a tereftaldiamidei, dedusă din ecuația reacției chimice de sinteză, a fost probată de datele spectrometriei în UV, IR, de RMN și de masă.

BIBLIOGRAFIE

1. AVRIGEANU V, IOVU M, CUCUIET S et al – *Sinteza și studiul acțiunii analgezice a unor noi tereftaldiamide*, Farmacia, 2002, L(2):21-28.
2. AVRIGEANU V, IMRE S, MUNTEAN D – *Sinteze în clasa tereftaldiamidelor. II. Sinteza unor tereftaldiamide cu rest de amină secundară ciclică*, Farmacia, 2004, LII(3):23-27.
3. AVRIGEANU V, MUNTEAN D, IMRE S – *Cercetări spectrale în clasa tereftaldiamidelor. IV. Studiul spectral în IR și UV al unor tereftaldiamide cu rest de amină secundară ciclică*, Clujul Medical, 2004, LXX(1):152-156.
4. BALABAN AT, BANCUI M, POGANY I – *Aplicații ale metodelor fizice în chimia organică*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1983, 13-29.
5. BANCUI MD, SARAMEI I – *Hidrocarburi, Partea a II-a: Metode spectrometrice utilizate în caracterizarea compușilor organici*, Editura Tehnoplast Company, București, 1997, 442-507.
6. BOJITA M, ROMAN L, SANDULESCU R et al – *Analiza și controlul medicamentelor. Volumul II: Metode instrumentale în analiza și controlul medicamentelor*, Editura Intelcredo, Deva, 2003, 289-517.
7. HESSE M, MEIER H, ZECH B – *Spectroscopic methods in organic chemistry*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997, 1-28.
8. OPREAN I – *Spectrometria de masă a compușilor organici*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1974.
9. ZAHARIA V – *Chimie Organică Experimentală. Volumul I*, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2003, 79-82, 203-204.

Corelații între rezultatele monitorizării tensionale pe 24 ore și parametrii ecocardiografici în insuficiența renală cronică

G. Dogaru¹, Carmen Căldăraru², Kincső Mátyás³, Cristina Sârghe⁴

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pare a se corela mai bine cu modificările ventriculului stâng comparativ cu valorile obținute prin măsurarea clinică obișnuită a presiunii arteriale. Studiul își propune evaluarea prevalenței hipertrofiei ventriculare stângi și a hipertensiunii arteriale la un lot de 33 pacienți cu insuficiență renală cronică și compararea monitorizării pe 24 ore a tensiunii arteriale cu măsurarea clinică obișnuită în ceea ce privește corelația cu indexul masei ventriculului stâng. Hemoglobina, lipidele plasmatice, vârsta pacienților, sexul au fost studiați ca posibili determinanți ai hipertrofiei ventriculare stângi. Am demonstrat existența unei corelații între indexul masei ventriculare stângi și valorile sistolice ale tensiunii arteriale, atât cele obținute prin monitorizarea / 24 ore cât și cele rezultate din măsurarea clinică obișnuită. La pacienții non-dipper corelația dintre valorile sistolice ale TA și indexul masei VS este mai puternică decât la pacienții cu profil dipper nocturn. Cuvinte cheie: hipertrofie ventriculară stângă, monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, insuficiență renală cronică

Ambulatory blood pressure recordings have been shown to correlate better with target organ damage than have isolated clinic blood pressure readings. The study was designed to evaluate the prevalence and the relationships between left ventricular mass index and blood pressure recorded using two methods (24 hours continuous monitoring and usual clinical reading) in 33 patients with renal failure. Haemoglobin, creatinine clearance, plasma lipids, sex and age were studied as potential determinants of left ventricular hypertrophy in renal failure patients. Left ventricular mass index was positively correlated with clinic systolic blood pressure and ambulatory systolic blood pressure. Non dipper status is better correlated with LV index mass in our patients. There was no apparent correlation between other biochemical and morphological parameters and LV index mass.

Key words: left ventricular index mass, ambulatory blood pressure monitoring, chronic renal failure

Boala renală reprezintă un proces multifactorial determinat de influențe genetice, o multitudine de factori externi și agenți terapeutici. Comorbiditatea e frecventă și prezentă din stadiile precoce de boală iar boala cardiovasculară este principala cauză de morbiditate și mortalitate.²⁴

Indiferent de stadiul bolii renale suferința cardiovasculară este prezentă, existând studii care demonstrează o incidență mai mare a bolii cardiovasculare comparativ cu populația generală. Se apreciază că mortalitatea cardiovasculară la pacienții renali din grupa de vârstă 25-34 ani este de câteva sute de ori mai mare, iar pentru segmentul 45-55 ani aceasta este de 50 ori mai mare decât la populația generală.³

Hipertrofia ventriculară stângă este un predictor important de deces în insuficiența renală cronică, ea fiind prezentă de obicei mult înainte de începerea tratamentului de substituție. Mai mult, una din caracteristicile afecțiunii este faptul că momentul de debut al hipertrofiei ventriculare și factorii implicați în apariția acesteia sunt greu de precizat.

Unul din numeroșii factori cu rol în determinismul hipertrofiei ventriculare stângi este hipertensiunea arterială, la ora actuală existând o preocupare constată în încercarea de a defini componenta tensională mai importantă pentru cuantificarea riscului cardiovascular la pacienții cu insuficiență renală.

Unele studii au atras atenția că profilul tensional la monitorizarea ambulatorie pe 24 ore diferă la pacientul cu insuficiență renală (supus sau nu terapiei de substituție) față de cei cu hipertensiune esențială, în special prin absența scăderilor nocturne (non-dipper), subliniind importanța monitorizării tensionale / 24 ore la pacienții cu insuficiență renală.^{11,29}

Prezentul studiu își propune să examineze prevalența și determinanții potențiali ai hipertrofiei ventriculare stângi la un lot de pacienți cu insuficiență

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

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

³Clinica Medicală IV, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

⁴Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

renală cronică care nu au început tratamentul de substituție renală și interrelația cu profilul tensiional rezultat după monitorizare pe 24 ore comparativ cu datele furnizate de măsurarea clinică obișnuită a valorilor tensionale.

MATERIAL SI METODA

Pacienți studiați

Studiul s-a realizat pe un lot de 33 pacienți cu insuficiență renală cronică internați în Secția Clinică de Nefrologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Târgu-Mureș în perioada ianuarie 2004- aprilie 2005.

Au fost incluși în studiu toți pacienții cu insuficiență renală cronică la care s-a putut realiza monitorizarea tensiională / 24 ore.

Pentru fiecare pacient au fost menționate boala renală care a determinat insuficiența renală cronică, statusul de fumător (actual sau anterior – da/nu), medicația antihipertensivă administrată.

Determinări de laborator

Determinările de laborator au fost efectuate din sânge recoltat a jeune, în clinostatism. Parametrii biologici urmăriti au fost: hemoglobina, hematocritul, viteza de sedimentare a hematiilor, ureea, creatinina serică, acidul uric, calciul total, fibrinogenul, colesterolul total, trigliceridele serice, colesterolul HDL, ionograma, albuminemia.

Determinarea clearance-ului creatininei a fost realizată cu ajutorul formulei Cockcroft-Gault.

Anterior examinării fost determinate greutatea și înălțimea pacienților, suprafața coporală fiind determinată folosind nomograma pentru determinarea acesteia la adulți, iar indexul masei corporale (IMC).

Evaluare ecocardiografică

Evaluarea ecocardiografică s-a realizat anterior monitorizării tensionale / 24 ore, de același examinator, fără ca acesta să aibă alte informații medicale despre pacient (valorile tensionale, parametri biologici, medicație administrată).

Protocolul de studiu a cuprins determinarea în mod M și 2D și Doppler, cu evaluarea următorilor parametri ecocardiografici: sept interventricular- dimensiuni sistolice și diastolice (SIVs, SIVd), perete posterior ventricul stâng- dimensiuni sistolice și diastolice (PPVSs, PPVSd), ventricul stâng- dimensiuni sistolice și enddiastolice (VSs, VSd), fracție de ejeție (Fej), raport E/A.

Ulterior au fost calculați următorii parametri:

-masa ventriculului stâng conform formulei

$$\text{Masa VS} = 0,8 \times 1,04 [(SIV + VSd + PPVS)^3 - VSd^3] + 0,6$$

-indexul masei ventriculului stâng (IMVS) – masa ventriculului stâng raportată la suprafața coporală. Valori ale indexului masei ventriculului stâng peste 100 g/m² la femei și mai mari decât 131 g/m² la bărbați au fost considerate criterii de hipertrofie ventriculară stângă (HVS), ele reprezentând limitele superioare ale normalului la participanții sănătoși ai studiului Framingham.

Măsurarea tensiunii arteriale

Măsurarea clinică a valorilor tensiunii arteriale a fost realizată de același examinator, între orele 6 și 22, cu pacientul în poziție șezândă, după o perioadă de repaus de 15 minute, folosind un sfigmomanometru cu mercur. La fiecare măsurătoare, valorile tensionale au fost determinate de 2 ori la interval de 3 minute. În studiu a fost folosită media aritmetică a determinărilor din 3 zile consecutive.

Măsurarea /24 ore a valorilor tensionale a fost realizată cu un aparat Meditech ABPM-04; înregistrările au fost efectuate la interval de 15 minute în perioada activă (orele 6-22) și la interval de 60 minute în cursul perioadei pasive (22-6).

Monitorizarea s-a realizat la pacienți spitalizați, aceștia fiind sfătuiți ca, pe parcursul perioadei active să efectueze activitate fizică moderată. Toți pacienții au fost instruiți în vederea realizării unor măsurători corecte (relaxarea brațului în timpul măsurătorilor, evitarea mișcărilor în timpul măsurătorii, evitarea eforturilor fizice mari pe perioada monitorizării).

Au fost folosiți în calcul următorii parametri: valoarea maximă și media valorilor sistolice și diastolice din cele 24 ore în care s-a realizat monitorizarea, valoarea sistolică și diastolică maximă în perioada activă și pasivă (TAs max activ, TAd max activ, TAs max pasiv, TAd max pasiv), valorile medii sistolice (TAS med activ, respectiv pasiv) și diastolice (TAd med activ, respectiv pasiv) în perioadele menționate, valorile medii sistolice și diastolice pe parcursul celor 24 ore, presiunea pulsului - valorile maxime (max PP) și medii (med PP) pe 24 ore.

Am definit hipertensiunea arterială ca prezența unor valori sistolice mai mari sau egale cu 140 mmHg sau diastolice mai mari sau egale cu 90 mmHg.

Am considerat ca aparținând profilului dipper pacienții care au prezentat o reducere a valorilor medii ale tensiunii arteriale în timpul perioadei pasive (noapte) cu peste 10% față de cele din timpul perioadei active (zi), non-dipperii fiind pacienții cu reducerea valorilor nocturne sub 10%.

În scopul analizei statistice, lotul studiat a fost divizat și în funcție de prezența hipertrofiei ventriculare stângi (grup cu HVS și fără HVS).

Analiza statistică a datelor

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

Variabilele continue au fost exprimate ca medii ± deviația standard, iar în cazul distribuției non-normale ca mediana cu procentele distribuției non-normale, compararea fiind realizată cu testul t-Student în cazul distribuției normale sau prin testul Mann-Whitney în absența acesteia.

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

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

Tabelul 1. Etiologia insuficienței renale la lotul de pacienți studiat

Boală renală	Număr cazuri	Procente
Glomerulonefrită cronică primitivă	8	24.24
Nefropatie glomerulară secundară diabetului zaharat	1	3.03
Alte nefropatie glomerulară secundare	3	9.09
Nefropatii tubulo-interstițiale cronice	7	21.21
Nefropatie vasculară	3	9.09
Boală chistică renală	10	30.31
Alte cauze	1	3.03
Total	33	100,00

Pragul de semnificație acceptat a fost $p < 0,05$ ³¹.

REZULTATE

Studiul a fost efectuat pe un lot de 33 pacienți cu insuficiență renală cronică, 15 femei (45,45%) și 18 bărbați.

Insuficiența renală cronică a avut la bază în 30,31% din cazuri boala polichistică renală a adultului, în 24,24% din cazuri glomerulonefrita cronică primitivă și în 21,21% din cazuri nefropatii tubulo-interstițiale cronice (Tabelul 1).

Pe baza datelor rezultate în urma monitorizării tensionale pe 24 ore și conform definiției hipertensiunii arteriale luate în considerare, 93,93% din pacienții grupului studiat au fost hipertensivi. Valorile tensionale obținute prin măsurarea directă, clinică a tensiunii

arteriale au împărțit lotul studiat în 78,78% hipertensivi ($p > 0,05$).

Pe baza datelor rezultate în urma monitorizării tensionale 60,60% din pacienții grupului studiat au prezentat un profil nocturn non-dipper.

Hipertrofia ventriculară stângă a fost prezentă la 13 femei (39,39%) și 13 bărbați (39,39%).

După împărțirea lotului studiat în funcție de prezența sau absența hipertrofiei ventriculare, am demonstrat că nu există diferențe statistice semnificative între vârsta pacienților, valorile ureei, creatininei, acidului uric și albuminemiei la cele două grupuri create.

La pacienții cu hipertrofie ventriculară am demonstrat valori statistice semnificativ scăzute ale hemoglobinei.

Tabelul 2. Principalii parametri biochimici, hemodinamici și ecocardiografici la pacienți cu și fără HVS

	Grup cu HVS n = 26	Grup fără HVS n = 7	p
Vârsta pacienților (ani)	53,50 ± 14,26	50,90 ± 8,01	NS
F / B	13 / 12	2 / 6	NS
Hemoglobina (g/dl)	9,44 ± 2,17	11,46 ± 2,29	<0,05
Uree (mg/dl)	141,40 ± 81,50	96,70 ± 59,20	NS
Creatinină (mg/dl)	4,86 ± 3,01	2,86 ± 1,39	NS
Acid uric (mg/dl)	7,07 ± 1,92	7,60 ± 2,05	NS
Fibrinogen (mg/dl)	593,6 ± 240,4	395,0 ± 93,0	NS
Colesterol (mg/dl)	191,80 ± 61,80	208,30 ± 40,10	NS
HDL colesterol (mg/dl)	37,3 ± 9,59	40,7 ± 5,86	NS
Trigliceride (mg/dl)	204,20 ± 220,0	151,90 ± 28,90	NS
Albuminemie (g/l)	24,90 ± 11,55	30,20 ± 9,33	NS
Proteinurie (g/24 ore)	1,69 ± 1,69	2,31 ± 4,17	NS
TAs (mmHg)	161,10 ± 33,10	146,70 ± 15,10	NS
TAd (mmHg)	95,40 ± 12,96	93,30 ± 8,16	NS
TAs max / 24 ore (mmHg)	177,60 ± 27,22	158,30 ± 4,68	NS
TAs med / 24 ore (mmHg)	139,40 ± 16,40	125,80 ± 4,26	<0,05
TAd max / 24 ore (mmHg)	110,70 ± 18,86	98,30 ± 6,34	NS
TAd med / 24 ore (mmHg)	80,60 ± 13,07	78,80 ± 5,37	NS
Med PP / 24 ore (mmHg)	59,90 ± 16,19	47,0 ± 6,74	<0,05
Max PP / 24 ore (mmHg)	87,0 ± 21,70	71,60 ± 10,50	NS
TAs max pasiv (mmHg)	158,1 ± 20,60	137,7 ± 9,05	<0,05
TAd max pasiv (mmHg)	92,2 ± 14,85	87,1 ± 9,70	NS
TAs max activ (mmHg)	179,5 ± 28,52	158,3 ± 4,68	NS
TAd max activ (mmHg)	109,2 ± 19,02	98,3 ± 6,34	NS
TAs med pasiv (mmHg)	133,5 ± 18,01	119,3 ± 5,31	NS
TAd med pasiv (mmHg)	78,7 ± 18,44	73,5 ± 8,04	NS
TAs med activ (mmHg)	144,8 ± 19,36	128,2 ± 4,86	<0,05
TAd med activ (mmHg)	84,1 ± 13,89	80,6 ± 6,07	NS
Dipperi (%)	9	3	NS

Valorile TA sistolice medii obținute prin monitorizarea / 24 ore a tensiunii arteriale și cele din perioada activă au fost statistic semnificativ crescute la grupul cu hipertrofie ventriculară.

Valorile medii ale presiunii pulsului au prezentat creșteri semnificative la grupul cu hipertrofie ventriculară stângă. La aceiași pacienți valorile sistolice ale tensiunii arteriale rezultate prin măsurare clinică au fost statistic semnificativ crescute, la fel și valorile maxime sistolice ale tensiunii arteriale din perioada pasivă obținute prin monitorizarea / 24 ore (Tabelul 2).

Prin analiza liniară univariată am demonstrat existența unei corelații liniare între indexul masei ventriculului stâng și valorile sistolice medii ale TA (Figura 1).

IMVS s-a corelat liniar și cu valorile sistolice și cele diastolice tensionale rezultate prin măsurare clinică ($R=0.417$, $P=0.0158$).

Am pus în evidență la lotul studiat existența unei corelații liniare între valorile maxime sistolice din perioada activă ($R=0.426$, $P=0.0136$), respectiv pasivă ($R=0.376$, $P=0.0337$) și indexul masei ventriculului stâng, corelația părând să fie mai puternică pentru valorile tensionale din perioada activă.

Valorile medii și maxime diastolice / 24 ore sau înregistrate în cursul perioadelor activă sau pasivă nu au prezentat corelații cu indexul masei ventriculului stâng la lotul studiat.

La grupul de pacienți non-dipper, indexul masei VS s-a corelat liniar cu valorile TAs maxime ($R=0.506$, $P=0.0227$) și medii ($R=0.582$, $P=0.0071$), iar dimensiunile septului interventricular și ale peretelui posterior al ventriculului stâng au prezentat corelații liniare cu valorile maxime ale TAs din perioada pasivă ($R=0.678$, $P=0.0014$, respectiv $R=0.462$, $P=0.0464$).

Nu am evidențiat nici o corelație între grosimea relativă a pereților ventriculari și parametri rezultați prin monitorizarea TA / 24 ore la grupul studiat.

Analiza liniară multivariată folosind ca variabilă dependentă indicele masei ventriculului stâng și ca

variabile independente TAs medie / 24 ore și TAs maximă în perioada activă ($R=0.456$, $P=0.032$) a demonstrat că parametrul cu capacitatea predictivă cea mai mare este TAs medie / 24 ore.

DISCUȚII

Incidența HTA la pacienții cu IRC este apreciată ca fiind cuprinsă între 60-100%, cu mari variații în funcție de tipul de nefropatie care stă la baza insuficienței renale și de valorile sistolice și diastolice avute în vedere în definirea hipertensiunii ^{4,31}.

Prevalența hipertensiunii arteriale la lotul studiat este de 78,78% dacă avem în vedere valorile tensionale apreciate prin măsurare clinică și de 93,93% pe baza valorilor furnizate de monitorizarea tensională / 24 ore și folosind definiția hipertensiunii prezentată la capitolul material și metodă, valori care se încadrează în limitele oferite de literatura de specialitate³; ne aflăm deci în fața unui lot de pacienți cu prevalență mare a hipertensiunii arteriale, și asta în ciuda faptului că la majoritatea pacienților s-a păstrat, pe perioada studiului, tratamentul antihipertensiv.

În ceea ce privește etiologia insuficienței renale cronice, lotul studiat a fost alcătuit în 30,31% din pacienți cu boală polichistică renală, pacienți la care hipertensiunea arterială are prevalență mare, apreciată de unii autori la 74%.³¹ La acești pacienți și hipertrofia ventriculară stângă pare a fi mai frecventă, atât la hipertensivi cât și la normotensivi.⁴

Considerăm că o altă particularitate a lotului studiat este numărul mic de pacienți cu diabet zaharat, situație în care nu a fost necesară reajustarea calculelor în scopul eliminării diabetului ca factor de risc cardiovascular.

Considerați factori de risc cardiovasculari tradiționali, vârsta și sexul pacienților reprezintă încă subiect de controversă în ceea ce privește fiziopatologia afectării cardiace ^{24,27}; la pacienții cu insuficiență renală lucrurile sunt complicate și mai mult prin spectrul larg de modificări endocrine și cardiovasculare determinate de prezența toxinelor uremice, care se accentuează cu vârsta și cu creșterea stadiului insuficienței renale.

Un număr mare de studii sunt adresate astăzi examinării relației dintre vârstă și ceilalți factori de risc cardiovascular la pacienții cu insuficiență renală. Rezultatele sunt însă contradictorii: dacă unii autori demonstrează că vârsta pacienților e un predictor independent pentru alți factori de risc (calcificări cardiovasculare, hipertrofie ventriculară stângă),^{6,36} alții arată că nu există corelații între vârstă și HVS la uremici.¹²

În actualul studiu, majoritatea pacienților au aparținut grupelor de vârstă 41-50 și 51-60 ani, vârsta pacienților necorelându-se cu nici una din componentele studiate ale tensiunii arteriale și nereprezentând un determinant al hipertrofiei ventriculare.

Deși arată existența unei asocieri între valorile creatininei și indexul masei VS ($p < 0,01$, $r=0,28$), Tucker și colab. nu pot trage concluzii asupra efectului

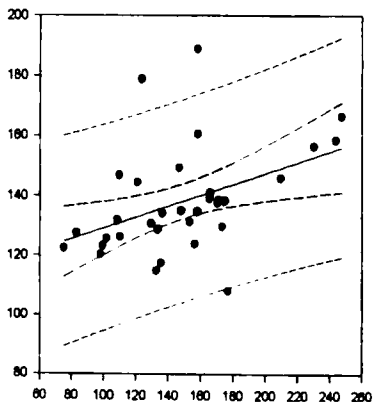


Figura 1. Corelația liniară dintre IMVS și valorile medii ale TAs rezultate în urma monitorizării / 24 ore ($R=0.433$, $P=0.0118$)

creatininei în sine ca și contribuție independentă asupra modificărilor anatomiei cordului³⁷, iar Manjunath și colab. demonstrează că reducerea funcției renale, exprimată prin RFG, mai degrabă decât nivelul creatininei, reprezintă un factor de risc pentru evenimente cardiovasculare, explicația fiind probabil multitudinea de factori de risc netradiționali ce se suprapun pe măsura declinului funcției renale.²⁹

Nu am pus însă în evidență, la lotul studiat, corelații ale grosimii relative a pereților ventriculari, cu gradul insuficienței renale și nici cu valorile tensiunii arteriale, deși ele sunt evidențiate de o serie de autori.¹²

Anemia este considerată factor de risc independent pentru boala cardiovasculară atât la populația generală cât și la pacienții cu afectare renală, prevalența ei fiind extrem de ridicată la această categorie de pacienți.^{1,7,33} Scăderea hemoglobinei apare încă din stadii precoce ale insuficienței renale, pacienții fiind expuși unei perioade îndelungate la anemie.¹⁷ Considerată la ora actuală un factor de risc reversibil, ca și hipertensiunea arterială, anemia stă azi în atenția majorității nefrologilor, încercându-se evaluarea valorilor minime ale hemoglobinei și hematocritului care trebuie menținute pentru prevenirea, eventual regresia hipertrofiei ventriculare.²⁶

Un studiu multicentric canadian demonstrează că scăderea Hb și valorile sistolice ale TA reprezintă predictorii independenți ai dimensiunii VS la pacienții cu insuficiență renală²³

Studiul de față, deși demonstrează scăderea statistic semnificativă a valorilor hemoglobinei în prezența hipertrofiei ventriculare, fapt care sugerează posibila implicare a anemiei în apariția hipertrofiei ventriculare la lotul studiat, nu pune în evidență existența unei corelații între valorile hemoglobinei și indexul masei VS, rezultate asemănătoare cu cele ale lui McMahon și colab.²⁶ la un grup de pacienți hemodializați.

Deși o serie de rezultate clinice demonstrează că subiecții cu IMVS crescut au prezentat scăderi semnificative ale colesterolului HDL și creșteri semnificative ale indexului masei corporale³⁰, la lotul studiat hipertrofia ventriculară nu pare a fi legată de modificările metabolismului lipidic.

Hipertrofia ventriculară stângă este prezentă frecvent la bolnavii uremici înaintea inițierii dializei¹⁶, prevalența acestora fiind diferită în funcție de metoda de diagnostic folosită.^{34,35}

La lotul studiat se constată o prevalență mare a hipertrofiei ventriculare stângi (78,78%), asemănătoare cu cea raportată de Foley (74%)¹⁹, atât dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng cât și indicele masei ventriculului stâng prezentând creșteri semnificative la grade mai mare de afectare renală deși nu am putut demonstra corelații, în analiza univariată, între IMVS și parametrii de retenție azotată.

Levin, într-un studiu efectuat pe o perioadă de un an la pacienți cu insuficiență renală cronică în stadii precoce, observă că o creștere a valorilor sistolice ale tensiunii arteriale, chiar în limite apropiate hipertensiunii arteriale convenționale, este asociată

independent cu progresia hipertrofiei ventriculare stângi.²³

Importanța variabilității circadiene ca marker dar și ca factor patogenic al leziunilor renale este obiectul de studiu al unui număr mare de autori. Scăderea declinului fiziologic nocturn, patternul non-dipper, a fost observat frecvent la pacienții cu insuficiență renală înainte de inițierea sau în timpul terapiei de substituție renală, observându-se un declin nocturn cu atât mai redus al valorilor tensionale cu cât rata filtrării glomerulare este mai scăzută.^{14,36,37}

Deși în literatură dispunem de date conform cărora profilul dipper este dependent de funcția renală și proteinurie³⁸, la grupul studiat nu au existat diferențe statistice semnificative legate de parametrii tensionali studiați, iar analiza liniară univariată a demonstrat lipsa corelațiilor statistice semnificative între valorile TA și creatinina serică sau clearance-ul la creatinină.

De asemenea, la pacienții studiați hipertrofia ventriculară nu s-a corelat semnificativ cu prezența profilului non-dipper, fapt care sugerează probabilitatea redusă a implicării lipsei scăderii nocturne a TA în geneza modificărilor structurale ale VS.

Deși un număr mare de studii asociază insuficiența renală avansată cu scăderea valorilor TAd (ca expresie a insuficienței cardiace) și un risc crescut de mortalitate²¹, grupul nostru de pacienți cu insuficiență renală nu a prezentat modificări semnificative ale valorilor tensionale (măsurate clinic sau prin monitorizare / 24 ore) în funcție de stadiul insuficienței renale.

Rolul presiunii pulsului ca factor de risc cardiovascular este larg evaluat în ultima perioadă, considerându-se că valorile crescute ale PP sunt implicate în dezvoltarea bolii coronariene și a aterosclerozei, componenta pulsatilă și cea sistolică fiind predictorii mai buni ai bolii cardiovasculare comparativ cu componenta diastolică.¹³

La pacienții studiați media valorilor PP / 24 ore a fost statistic semnificativ crescută la grupul cu hipertrofie ventriculară, fapt care sugerează o posibilă implicare a componentei pulsatile în dezvoltarea modificărilor structurale ventriculare.

Deși HTA este considerată un factor de risc pentru HVS, unii autori, în studii efectuate la pacienți hemodializați, nu găsesc corelații semnificative între HVS și HTA; explicând absența acestei corelații prin modul defectuos de monitorizare a presiunii arteriale la pacienții hemodializați.^{19,22}

Într-un studiu prospectiv la pacienți cu insuficiență renală încă nedializați, Tucker și colab. găsesc o corelație semnificativă între valorile medii și diastolice ale tensiunii arteriale și indexul masei ventriculului stâng.³⁷

La lotul studiat indexul masei VS se corelează cu valorile tensionale, în special cele sistolice (atât cele rezultate prin monitorizare / 24 ore cât și cele obținute prin simpla măsurare clinică).

De asemenea, valorile sistolice maxime din perioada activă și valorile sistolice medii și maxime din perioada pasivă au prezentat corelații liniare cu indexul

masei ventriculului stâng. Așadar, la lotul studiat, indexul masei VS s-a corelat cu datele furnizate de monitorizarea / 24 ore (TAs maximă / 24 ore) la fel de bine ca și cu datele furnizate de măsurarea obișnuită a TA (TAs), deși unii autori dovedesc superioritatea monitorizării / 24 ore.¹²

Prevalența profilului non-dipper la pacienții noștri este de 60,60%, sub valorile raportate de alte studii în insuficiența renală (80%)^{10,14}, explicația acestor diferențe putând fi dată de faptul că, spre deosebire de studiul nostru, majoritatea evaluărilor sunt realizate la pacienții hemodializați.

La pacienții cu profil non-dipper corelația dintre valorile tensionale sistolice și IMVS este mai puternică, în special pentru valorile TAs medii, iar valorile maxime sistolice din perioada pasivă se corelează liniar atât cu dimensiunile septului interventricular cât și cu dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng sugerând implicarea acestui parametru în evoluția modificărilor structurale ale VS.

În concluzie, la un lot de pacienți în diferite stadii de insuficiență renală la care nu a fost inițiată terapia de substituție, am demonstrat că determinanții principali al hipertrofiei ventriculare stângi sunt valorile sistolice ale tensiunii arteriale.

Monitorizarea pe 24 ore a valorilor tensiunii arteriale pare a fi o metodă mai bună de apreciere a profilului hipertensiv în insuficiența renală cronică (acesta oferind o prevalență a HTA de 93,93% comparativ cu prevalența de 78,78% rezultată în urma măsurării obișnuite, clinice, a tensiunii arteriale).

Probabil că factorii descriși nu explică în întregime variabilitatea masei ventriculului stâng observată la pacienții studiați.

Considerăm că limitele actualului studiu sunt impuse de numărul mic de pacienți și de imposibilitatea studierii altor parametri considerați factori de risc cardiovascular în insuficiența renală (parametrii metabolismului fosfo-calcic, durata insuficienței renale).

Deși o astfel de analiză oferă posibilitatea unui număr limitat de concluzii referitoare la morbiditatea și mortalitatea asociată unui anumit factor de risc, ea evidențiază prezența prematură a afectării cardiovasculare chiar în stadiile inițiale de boală la pacienții cu insuficiență renală și legătura dintre progresia afectării renale și prezența unor factori de risc cardiovascular. Pe de altă parte, astfel de analize ne permit evidențierea, din numărul mare de factori de risc, pe aceia care sunt modificabili¹² în așa fel încât să se permită intervenția terapeutică precoce, pentru a limita morbiditatea și mortalitatea în insuficiența renală.

BIBLIOGRAFIE

1. AL AMAD A, RAND WM, MANJUNATH G, ET AL - *Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol 2001, 38:955-961.
2. ASHTON WD, NANCHAHAL K, WOOD DA - *Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women*. Eur Heart J 2001, 22:46-55.
3. BAIGENT C, BURBURY K, WHEELER D - *Premature cardiovascular disease in chronic renal failure*. Lancet 2000, 356:147-152.
4. BIANCHI G - *Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant 2000, 15, Suppl 5:105-110.
5. BUCHALEW WMJ, BERG RL, WANG SR - *Prevalence of hypertension in 1795 subjects with chronic renal disease: The modification of diet in renal disease study baseline cohort*. Am J Kidney Dis 1996, 28:1811-1821.
6. CALDARARU C, BARB I, DOGARU GA, HOSU I, ROMAN V, POPESCU G - *Hipertrofia ventriculara stinga si determinantii ei la pacientii dializati*. Revista de Medicina si Farmacie Targu-Mures 2003, 49:82-87.
7. CALDARARU C, MATYAS K, MATHE L, GLIGA M, FRIGY A, DOGARU GA - *Epidemiologia factorilor de risc cardiovascular la pacientii cu insuficienta renala*. Revista de Medicina si Farmacie Targu-Mures 2003, 49:123-127.
8. CHAPMAN AB, JOHNSON AM, RAINGUET S, ET AL - *Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol 1997, 8:1292-1297.
9. CHRISTENSEN HB - *Statistics step by step*. Boston: Houghton Mifflin Company; 1977.
10. COCCHI R, DEGLI EE, FABBRI A, ET AL - *Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study*. Nephrol Dial Transplant 1999, 14:1536-1540.
11. COVIC A, GOLDSMITH D - *Ambulatory blood pressure monitoring: an essential tool for blood pressure assessment in uraemic patients*. Nephrol Dial Transplant 2002, 17:1737-1741.
12. ERTURK S, ERTUG AE, ATEŞ K, ET AL - *Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant 1996, 11:2050-2054.
13. FAGARD RH, PARDAENS K, STAESSEN JA, THijs L - *The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events in uncomplicated hypertension*. J Am Coll Cardiol 2001, 38:227-231.
14. FARMER CK, GOLDSMITH DJ, COX J, ET AL - *An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability*. Nephrol Dial Transplant 1997, 12:2301-2307.
15. FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, ET AL - *Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy*. Kidney Int 1995, 47:186-192.
16. GREAVES SC, GAMBLE GD, COLLINS JF, ET AL - *Determinants of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis*. Am J Kidney Dis 1994, 24:768-776.
17. HSU CY, MCCULLOCH CE, CURHAN GC - *Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. J Am Soc Nephrol 2002, 13:504-510.
18. KATZ MH - *Multivariable analysis: a primer for readers of medical research*. Ann Intern Med 2003, 138:644-650.
19. KUNZ K, DIMITROV Y, MULLER S, ET AL - *Uremic cardiomyopathy*. Nephrol Dial Transplant 1998, 13, Suppl. 4:39-43.
20. LEDOUX M, LAMBERT J, REEDER BA, DESPRES JP - *Correlation between cardiovascular disease risk factors and simple anthropometric measures*. Canadian Heart Health Surveys Research Group. CMAJ 1997, 157 Suppl 1:S46-S53.
21. LEVIN A, DJURDJEV O, BARRETT B, ET AL - *Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of matter*. Am J Kidney Dis 2001, 38:1389-1407.
22. Levin A, Levin I - *Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease - evaluating risk factors and therapeutic strategies*. Nephrol Dial Transplant 2001, 16, Suppl 7:57-60.

23. LEVIN A, THOMPSON CR, ETHIER J, ET AL - *Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin*. Am J Kidney Dis 1999, 34:125-134.
24. LOCATELLI F, BOMMER J, LONDON GM - *Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment*. Nephrol Dial Transplant 2001, 16:459-468.
25. MANJUNATH S, TIGHIOUART H, IBRAHIM H, ET AL - *Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community*. J Am Coll Cardiol 2003, 41:47-55.
26. MCMAHON LP, MASON K, SKINNER SL - *Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure*. Nephrol Dial Transplant 2000, 15:1425-1430.
27. MERCURO G, ZONCU S, DRAGONI F - *Gender differences in cardiovascular risk factors*. Ital Heart J 2003, 4:363-366.
28. MIDDLETON RJ, PARFREY PS, FOLEY D - *Left ventricular hypertrophy in the renal patient*. J Am Soc Nephrol 2001, 12:1079-1084.
29. O'BRIEN E - *Ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension*. Heart 2003;89:571-576.
30. PALMIERI V, DE SG, ROMAN MJ, ET AL - *Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass*. Circulation 1999, 34:1032-1040.
31. RIDAO N, LUNO J, GARCIA DE VINUESA S, ET AL - *Prevalence of hypertension in renal disease*. Nephrol Dial Transplant 2001, 16, Suppl 1:70-73.
32. RODBY RA, VONESH EF, KORBET SMK - *Blood pressures in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring*. Am J Kidney Dis 1994, 23:401-411.
33. SARNAK MJ, TIGHIOUART H, MANJUNATH G, ET AL - *Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. J Am Coll Cardiol 2002, 40:27-33.
34. SIGURDSSON E, THORGEIRSSON G, SIGVALDASON H, SIGFUSSON N - *Prognostic role of cardiovascular risk factors for men with cardiomegaly (the Reykjavik Study)*. Am J Cardiol 1996, 78:1355-1361.
35. STEWART GA, FOSTER J, COWAN M, ET AL - *Ecocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging*. Kidney Int 1999, 56:2248-2253.
36. TIMIO M, VENANZI S, LOLLI S, ET AL - *"Non dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3 year longitudinal study*. Clin Nephrol 1995, 43:382-387.
37. TUCKER B, FABBIAN F, GILES M, ET AL - *Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure*. Nephrol Dial Transplant 1997, 12:724-728.
38. WUHL E, HADTSTEIN C, MEHLIS O, ET AL - *Ultradian but not circadian blood pressure rhythms correlate with renal dysfunction in children with chronic renal failure*. J Am Soc Nephrol 2005, 16:746-754.



Factori predictivi ai severității fibrozei hepatice în hepatita cronică virală C

D. Georgescu¹, Simona Bătagă¹, Ligia Bancu², Anca Sin³, Anca Georgescu⁴

Istoria naturală a hepatitei cronice virale C este studiată potrivit conceptului existenței unei fibroze hepatice cu caracter progresiv. Scopul lucrării este identificarea și evaluarea factorilor demografici, biologici, histologici și virologici asociați cu severitatea fibrozei în hepatita cronică virală C. Au fost luați în studiu 91 pacienți cu hepatită cronică virală C nesușiți tratamentului antiviral. Au fost efectuate determinări biochimice, încărcătura virală și biopsia hepatică. Leziunile histologice au fost evaluate după scorul Knodell. Datele indică lipsa unei corelații a severității fibrozei hepatice cu vârsta pacienților ($p=0,139$), sexul ($p=0,06$), severitatea leziunilor steatozice ($p=0,2$) și o corelație pozitivă cu nivelurile transaminazelor serice ($p=0,046$ pentru ALAT și $p=0,0028$ pentru ASAT), indicele de activitate histologică crescut ($p<0,0001$), modificările distrofice nucleare ($p=0,0487$), infiltratul inflamator portal folicular ($p=0,0127$) și încărcătura virală ($p=0,0042$).

Cuvinte cheie: hepatită, C, fibroză

The natural history of hepatitis C virus infection has been studied according to the concept of liver fibrosis progression. The aim of the work is to identify and assess the demographic, biological, histological and virological factors associated with the severity of liver fibrosis in chronic C hepatitis. We studied 91 patients with untreated chronic hepatitis C. Biological tests, viral load and liver biopsy were performed, and the histological lesions were assessed using the Knodell score. Data shows no correlation between age ($p=0,139$), sex ($p=0,06$), severity of steatosis ($p=0,2$) and liver fibrosis, and positive correlation of severity of fibrosis with serum aminotransferases levels ($p=0,046$ for ALAT and $p=0,0028$ for ASAT), high histological activity ($p<0,0001$), nuclear dystrophic changes ($p=0,0487$), follicular portal inflammation ($p=0,0127$) and viral load ($p=0,0042$).

Key words: hepatitis, C, fibrosis

Hepatita cronică virală C ocupă un rol central în practica hepatologică actuală, atât prin frecvență cât și prin problemele diagnostice, terapeutice și prognostice care le ridică. Introducerea terapiei antivirale a modificat major prognosticul afecțiunii, oferind șansa eradicării virusului, vindecării hepatitei și opririi progresiei spre ciroza hepatică. Cu toate acestea, global, folosind cele mai moderne mijloace terapeutice, doar 50% din pacienți prezintă răspuns la terapia antiretrovirală, motiv pentru care sunt depuse eforturi pentru identificarea unor factori predictivi ai unui răspuns pozitiv sau negativ.⁷ Severitatea fibrozei hepatice este unul dintre cei mai importanți factori prognostici, aceasta reflectând cel mai bine acțiunea conjugată a factorilor de agresiune hepatică, care țin atât de virus cât și de gazdă.⁸ Fibroza hepatică este cea mai importantă leziune histologică în hepatitele cronice, fiind responsabilă de progresiunea spre ciroză.

Severitatea fibrozei hepatice și viteza de progresie a acesteia sunt principalii factori de prognostic cu privire la evoluția spre ciroză hepatică.^{9,10} În lumina acestei idei, analiza factorilor care influențează severitatea fibrozei hepatice în hepatita cronică virală C este foarte importantă și reprezintă obiectul studiului care l-am efectuat.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu între anii 1999-2004 un eșantion de 91 bolnavi cu hepatită cronică virală C.

Diagnosticul hepatitei cronice virale C a fost pus pe baza prezenței Ac HVC, ARN VHC și leziunilor de hepatită cronică la biopsia hepatică.

Criteriile de includere în acest eșantion au fost vârsta între 25 și 65 de ani, prezența unui scor necroticoinflamator (Knodell) de minimum 3, Ac HVC prezenți și ARN VHC detectabil, un consum de alcool sub 20 grame/zi atât la bărbați cât și la femei. Criteriile de excludere din acest lot au fost consumul de alcool mai mare decât 20 g/zi, atât la bărbați cât și la femei, vârsta sub 25 și peste 65 de ani, leziuni induse de alcool la biopsia hepatică, existența altei patologii hepatice decât virale C: virală B, B+D, autoimună, biliară primitivă sau secundară, diabetul zaharat, obezitatea

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

²Clinica Medicală 2, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

Adresa pentru corespondență: Dr. Dan Georgescu, Str. Spitalul Vechi 16, Târgu-Mureș, cod 540089, mail: dan_g@rodslink.ro

(IMC peste 25), bolile care evoluează cu ficat de stază, teaurismozele hepatice, icterele congenitale.

Anticorpii HVC au fost determinați metoda ELISA de generația II sau III în două laboratoare independente; ARN VHC a fost determinat prin reacția de polimerizare în lanț rPCR, metoda Amplicor Monitor, cu o limită inferioară a detecției de 600 copii/ml. Am considerat esențială excluderea consumatorilor de alcool din lotul de studiu. Consumul de alcool a fost evaluat pe baza anamnezei, heteroanamnezei, valorilor gamaglutamil-transpeptidazei, completarea chestionarelor MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) și ESPAD. Primul test a avut drept scop documentarea unui consum patologic de alcool și a fost parcurs de toți pacienții; testul ESPAD a fost folosit pentru cuantificarea cantității de alcool consumate la cei cu peste 3 răspunsuri pozitive la testul MAST, în coroborare cu datele anamnestice și heteroanamnestice. La toți pacienții au fost consemnate principalele date demografice și au fost determinate valorile transaminazelor serice. La toți pacienții a fost efectuată biopsia hepatică iar leziunile necroticoinflamatorii și fibrotice au fost cuantificate cu ajutorul scorului Knodell. Au fost consemnate aspecte histologice întâlnite în hepatita cronică virală C cum sunt steatoza hepatică, nucleii nisipoși, foliculii limfatici portalii, leziunile epiteliale ale căilor biliare, proliferările căilor biliare și leziunile colestatice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Vârsta medie în lotul studiat a fost de 47,58 ani ($\pm 3,82$ ani), 20,83% din pacienți fiind bărbați iar 79,16% fiind femei. Această discrepantă mare cu privire la raportul dintre sexe se datorește excluderii din lotul de studiu a unui număr mare de bărbați din cauza consumului de alcool, realizându-se la aceștia o hepatopatie cu etiologie mixtă, alcoolică și virală C, leziunile fibrotice fiind secundare unei duble concurențe etiologice.

Analiza vârstei medii a pacienților încadrați în cele trei grade de severitate ale fibrozei hepatice după scorul Knodell indică o vârstă medie de $42,3 \pm 5,39$ ani la cei cu fibroză 1; $47,52 \pm 3,12$ ani la cei cu fibroză 2 și $47,58 \pm 3,82$ ani la cei cu fibroză 3 ($p=0,139$). Datele sunt asemănătoare cu cele din literatură^{2,11}; lipsa unei diferențe semnificative a severității fibrozei în funcție de vârstă se explică prin omogenitatea lotului dar și prin momentul foarte diferit al infecției la diferiți subiecți, precum și concurența etiologică a altor factori, analizați mai jos.

Analiza distribuției pe sexe a gradelor succesive de severitate ale fibrozei indică date interesante. Astfel, în lotul cu fibroză ușoară femeile sunt dominante (84,61% femei și 15,38% bărbați). Acest lucru se explică prin mai marea susceptibilitate a bărbaților de a dezvolta leziuni hepatice severe în evoluția naturală a hepatitei C pe de o parte, iar pe de altă parte prin excluderea din lotul de studiu a unui număr mare de bărbați tineri cu fibroză ușoară datorită consumului de alcool.

Analizând distribuția pe sexe a leziunilor fibrotice de severitate medie (scorul 2 Knodell) se constată o distribuție mult mai echilibrată (40% bărbați, 60% femei). Explicația cea mai probabilă a fenomenului este faptul că leziunile în hepatita virală C sunt cumulative, iar după o evoluție de ani sau chiar zeci de ani diferențele între subiecți cu privire la susceptibilitatea individuală se șterg. În lotul cu fibroză severă (scorul 3 Knodell), analiza distribuției pe sexe relevă 20,8% bărbați și 79,2% femei. Numărul aparent mic de bărbați este explicat prin excluderea a numeroși pacienți datorită consumului de alcool, cunoscut fiind faptul că infecția cu virus hepatitic C este frecvent asociată cu alcoolismul, apanaj al bărbaților. Diferențele între loturi sunt la limita semnificației statistice ($p=0,06$), aspect care confirmă datele din literatura de specialitate, potrivit cărora sexul, în condițiile excluderii consumului de alcool, nu influențează semnificativ severitatea fibrozei hepatice.^{2,11}

Datele din literatura de specialitate indică de obicei o slabă corelație între sindromul citolitic și severitatea leziunilor hepatice subiecente.^{3,11} Totuși, analiza valorilor ale GOT în cele trei loturi de severitate ale fibrozei indică o valoare medie de $62,31 \pm 11,02$ UI/l în lotul cu fibroză 1; o valoare medie de $66,12 \pm 11,66$ UI/l în lotul cu fibroză 2 și o valoare medie de $98,76 \pm 21,62$ UI/l în lotul cu fibroză 3, diferențele dintre loturi fiind foarte semnificative din punct de vedere statistic ($p=0,0028$). Explicația constă în faptul că în spatele leziunilor fibrotice stau leziunile necroticoinflamatorii, ori acestea duc la creșterea transaminazelor serice.

Cu privire la pacienții cu fibroză 3 cu valori medii de două ori valoarea normală a transaminazelor, este de remarcat dispersia foarte mare a lotului (intervalul de confidență $\pm 21,62$). Aceasta reflectă existența unui număr mare de pacienți cu fibroză 3 cu pusee citolitice severe, care grăbesc evoluția spre ciroză sau, dimpotrivă, a unui număr relativ mare de pacienți cu fibroză severă și transaminaze normale. De aici tragem concluzia că extrapolarea datelor biologice în date morfologice trebuie făcută cu foarte multă prudență.⁶

Dacă există rezerve cu privire la sensibilitatea și specificitatea valorilor GOT în caracterizarea severității unei boli hepatice, cu privire la GPT se poate spune că este înalt specifică ficatului.

Analiza valorilor medii ale GPT în cele trei loturi de fibroză studiate indică o valoare medie de $89,21 \pm 19,93$ UI/l în lotul cu fibroză 1; $98,26 \pm 19,83$ UI/l în lotul cu fibroză 2 și $130,44 \pm 26,08$ UI/l în lotul cu fibroză 3. Diferențele între aceste loturi sunt statistice semnificative ($p=0,046$). Datele întăresc considerentele de mai sus și anume existența la o analiză globală a unei corelații între severitatea sindromului citolitic și severitatea leziunilor fibrotice.

Analiza severității leziunilor fibrotice în funcție de scorul necroticoinflamator după Knodell relevă în cele trei loturi de studiu o creștere progresivă a severității fibrozei: $6,46 \pm 0,95$ în lotul cu fibroză 1; $8,4 \pm 0,75$ în

lotul cu fibroză 2 și $12,25 \pm 1,20$ în lotul cu fibroză 3. ($p < 0,0001$). Putem aprecia că o valoare mare a scorului necroinflamator se asociază cu fibroză mai severă, fiind vorba de o relație de cauzalitate directă și nemijlocită. Trebuie să păstrăm însă o anumită rezervă cu privire la această afirmație, știind că leziunile fibrotice sunt cumulative în timp și putem avea subiecți cu leziuni necroinflamatorii deosebit de severe și fibroză minimă, mai ales dacă se află în faze incipiente de evoluție a bolii.¹¹

Unul dintre markerii histologici ai virusului hepatitic C este încărcarea grasă a hepatocitelor, care îmbracă cel mai adesea aspectul distrofiei macrovacuolare. Analizând prezența sau absența steatozei în cele trei loturi de studiu, am obținut diferențe nesemnificative statistic, datele din literatură în acest sens fiind contradictorii.^{12,13} Deși steatoza caracterizează hepatita cronică virală C, aceasta nu e un indicator de gravitate, necorelându-se cu severitatea fibrozei. Absența unor leziuni steatozice mai severe în loturile cu fibroză avansată indică de asemenea o bună excludere a pacienților care consumă alcool.

Nucleii nisipoși sunt un termen morfopatologic care reflectă un aspect neregulat al cromatinei nucleare prin depleția rezervelor de glicogen hepatocitar. Leziunea, la fel ca și steatoza macrovacuolară, reflectă efectul metabolic al virusului hepatitic C asupra hepatocitului. Spre deosebire de analiza leziunilor steatozice, care nu au crescut în severitate în cele trei grupuri de studiu, prezența nucleilor nisipoși este tot mai frecventă pe măsura avansării fibrozei (30,76% în lotul cu fibroză 1, 30% în lotul cu fibroză 2 și 58,33% în lotul cu fibroză 3 - chi pătrat-trend- $p=0,0487$). Diferența este mai marcată în ceea ce privește stadiile de severitate maximă a fibrozei. O explicație ar putea fi nu doar citopatogenicitatea virusului hepatitic C ci și tulburările metabolice hepatocitare nespecifice care însoțesc stadiile premergătoare cirozei hepatice.

Analiza severității fibrozei hepatice în funcție de severitatea scorului necroinflamator indică o corelație pozitivă, confirmată și de datele din literatură.⁹ Se observă în cele trei loturi de studiu o creștere progresivă a severității necroinflamației: $6,46 \pm 0,95$ în lotul cu fibroză 1; $8,4 \pm 0,75$ în lotul cu fibroză 2 și $12,25 \pm 1,20$ în lotul cu fibroză 3. Analiza statistică arată creșterea ca fiind semnificativă ($p < 0,0001$). Putem aprecia că o valoare mare a scorului necroinflamator se asociază cu fibroză mai severă, fiind vorba de o relație de cauzalitate directă și nemijlocită.

O leziune histologică caracteristică hepatitei cronice virale C, care se și cuantifică în bilanțul necroinflamator (atât după scorul Knodell - folosit de noi, cât și după scorurile Ishak și Metavir) este infiltratul inflamator portal, organizat sub formă de adevărați foliculi limfatici. Astfel, este izbitoare creșterea frecvenței foliculilor limfocitari portali la pacienții cu fibroză severă (53,84% în lotul cu fibroză 1, 70% în lotul cu fibroză 2 și 91,67% în lotul cu fibroză 3 - $p=0,0127$).

Analizând valorile medii ale încărcăturii virale în funcție de severitatea fibrozei am obținut o valoare medie de 0,04925 MUI/ml în lotul cu fibroză 1, 0,193909 MUI/ml în lotul cu fibroză 2 și 0,376 MUI/ml în lotul cu fibroză 3 - $p=0,0042$. Acesta indică o creștere progresivă a încărcăturii virale paralel cu severitatea fibrozei. Semnificația rezultatelor obținute este dublă: pe de o parte există o corelație între severitatea fibrozei și încărcătura virală și pe de altă parte se identifică un lot de pacienți foarte greu de tratat, cei cu viremii mari și fibroză severă.

CONCLUZII

1. În hepatita cronică virală C nu există o corelație statistic semnificativă între vârsta pacienților și severitatea fibrozei hepatice ($p=0,139$).

2. Nu există o corelație între sexul pacienților și severitatea leziunilor fibrotice, în condițiile unei bune excluderi a consumului de alcool ($p=0,06$).

3. În hepatita cronică virală C există o corelație statistic semnificativă între severitatea sindromului citolitic și severitatea fibrozei, atât la analiza valorilor GOT ($p=0,0028$), cât și la analiza valorilor GPT ($p=0,046$).

4. Analiza severității leziunilor fibrotice în funcție de activitatea histologică indică o creștere progresivă a severității fibrozei cu necroinflamația ($p < 0,0001$).

5. Nu există o corelație semnificativă între severitatea leziunilor fibrotice și leziunile steatozice din hepatita cronică virală C ($p < 0,05$).

6. Leziuni distrofice hepatocitare cum sunt prezența de nucleu „nisipoși” se corelează pozitiv cu severitatea fibrozei hepatice ($p=0,0487$).

7. În hepatita cronică virală C există o puternică corelație între severitatea fibrozei hepatice și a scorului necroinflamator ($p < 0,0001$).

8. Prezența infiltratului inflamator portal organizat folicular se corelează pozitiv cu severitatea leziunilor fibrotice hepatice ($p=0,0127$).

9. În hepatita cronică virală C există o corelație pozitivă între mărimea încărcăturii virale și severitatea fibrozei hepatice ($p=0,0042$).

BIBLIOGRAFIE

1. ASSELAH T, BOYER N, GUIDMONT MC et al - *Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C*, Gut, 2003, 52:1638-1643.
2. CASTERA L, HEZODE C, ROUDOT-THORAVAL F et al - *Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired biopsies*, Gut, 2003, 52:288-292.
3. CHOLET F, NOUSBAUM JB, RICHECOEUR M et al - *Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients*, Gastroenterologie Clinique et Biologique, 2003, 28:272-278.
4. CLOUSTON AD, JONSSON JR, PURDIE DM et al - *Steatosis and chronic hepatitis C: Analysis of fibrosis and stellate cell activation*, Journal of Hepatology, 2001, 34:314-320.
5. FONTAINE H, NALPAS B, POULET B et al - *Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C*, Human Pathology, 2001, 32:904-909.

6. GEBO KA, HERLONG HF, TORBENSON MS et al – *Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systematic review*, Hepatology, 2002, 36:S161-S172
7. MYERS RP, HILSDEN RJ, LEE SS – *Historical features are poor predictors of liver fibrosis in Canadian patients with chronic hepatitis C*, Journal of Viral Hepatitis, 2001, 8:249-255.
8. POYNARD T, RATZIU V, BENMANOV Y et al – *Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Detection and significance*, Seminars in Liver Disease, 2000, 20:47-55
9. POYNARD T, YUEN MF, RATZIU V et al – *Viral hepatitis C*, Lancet, 2003, 362:2095-2100.
10. RYDER SD – *Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study*, Gut, 2004, 53:451-455.
11. TOYODA H, KUMADA T, KIRIYAMA S et al – *Influence of age, sex, and degree of liver fibrosis on the association between serum alanine aminotransferase levels and liver inflammation in patients with chronic hepatitis C*, Digestive Diseases and Sciences, 2004, 49:295-299.
12. WYATT J, BAKER H, PRASAD P et al – *Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C*, Journal of Clinical Pathology, 2004, 57:402-406.



Accesibilitatea la serviciile psihiatrice din Târgu-Mureș

Adriana Mihai¹, A. Nireștean², Romana Cherecheș²

Scopul acestui studiu este acela de a înțelege posibilitățile de acces la serviciile de psihiatrie a pacienților "cazuri noi".

Metodă: 50 de pacienți „cazuri noi” din centrul universitar Târgu- Mureș, ce au apelat la serviciile Clinicii de Psihiatrie II au fost intervievați pe baza formularului de evidență a rutei de acces și pe baza răspunsurilor a fost construită diagrama ce prezintă modul de acces la serviciul psihiatric luat în studiu. Durata și tratamentul anterior au fost comparate în cazul fiecărui grup de diagnostic ICD-10.

Rezultate: Medicii de medicină generală au un rol limitat în tratamentul afecțiunilor psihiatrice. Familiile și prietenii sunt frecvent implicați în solicitarea inițierii tratamentului psihiatric, prin acces direct.

Concluzii: Rezultatele găsite subliniază rolul îngrijirii primare pentru sănătatea mintală, rolul în detecția și managementul afecțiunilor psihiatrice. Accesibilitatea la serviciile psihiatrice necesită un interes suplimentar pentru realizarea aspirațiilor de orientare spre comunitate a sănătății mintale și a includerii acesteia în îngrijirea primară.

Cuvinte cheie: servicii de psihiatrie, accesibilitate

The aim of this study is to understand the possibilities of prior care seeking and treatment of new patients at mental health services.

Method: 50 new patients from the II. Psychiatric Clinic, Târgu- Mures were given a Pathways Encounter Form. The Pathways Diagram was drawn showing the main routes of care seeking. Patterns of care seeking, durations and previous treatments were compared within ICD-10 diagnostic groups.

Results: General practitioners have a limited role in the treatment of mental disorders. Family and friends are frequently involved in initiating psychiatric treatment by direct access.

Conclusions: Findings highlight the role of primary care in mental health in the detection and management of psychiatric diseases. Accessibility to psychiatric services require further attention if aspirations for community-oriented mental health care are to be realized, particularly the integration of mental health care into primary care.

Key words: accessibility to psychiatric services, psychiatric pathways

Studierea modalităților prin care pacienții au acces la serviciile psihiatrice disponibile ocupă un loc din ce în ce mai important în cercetarea din sistemul de sănătate publică. Importanța acestor studii se remarcă atât în planificarea serviciilor psihiatrice, cât și în perfecționarea metodelor de instruire a cadrelor medicale în special referitor la mecanismele de trimitere în și din alte sectoare ale serviciilor de sănătate sau de asistență socială.

Studiul de față face parte dintr-un studiu european multicentric organizat de E-EPSI (Eastern European Psychiatric Scientific Initiative) utilizând metodologia recomandată și utilizată de OMS în „WHO Study of Pathways to Care”.^{1,2}

Scopul studiului este acela de a colecta date despre posibilitățile de acces la serviciile psihiatrice disponibile, date pe care forurile competente să le

utilizeze în organizarea serviciilor de sănătate mintală și să formuleze recomandări pentru instruirea în cadrul rezidențiatului de psihiatrie.

MATERIAL ȘI METODĂ

În acest studiu au fost incluși 50 de pacienți din centrul universitar Târgu-Mureș care au apelat la serviciile Clinicii de Psihiatrie II Târgu- Mureș. Studiul s-a desfășurat în perioada februarie - martie 2003. Toți pacienții nou trimiși în acest serviciu de psihiatrie, dacă au acceptat participarea la acest studiu, au fost incluși până la atingerea numărului țintă de 50 de pacienți. „Pacient nou trimis” a fost considerat pacientul care nu a apelat la servicii de sănătate mintală în anul anterior studiului.

Pacienții acceptați în studiu au fost intervievați pe baza „Formularului de includere”, recomandat de OMS¹, tradus în limba română. Psihiatrul care consultă pacientul completează chestionarul, care durează 5-10 minute. Acesta ne oferă informații despre caracteristicile socio-demografice ale pacientului, precum și despre alte încercări terapeutice utilizate

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, ²Clinica de Psihiatrie II Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Dr. Adriana Mihai, Muncii 46/10, Tg. Mureș 540474
Tel 0745604875, E-mail ammihai@rdstlink.ro

înainte de a fi consultat în serviciul de sănătate mintală respectiv. Profesia fiecărei persoane implicate în ruta terapeutică, durata perioadei parcurse de la apariția simptomelor până la fiecare consultație, cele mai importante simptome clinic manifeste, tratamentul oferit și perioada de timp necesară accesului la serviciile respective au fost înregistrate.^{13,14,15} Diagnosticul psihiatric conform ICD-10.⁹ a fost pus de un medic specialist psihiatru la includerea în studiu.

„Căile de acces” urmate de pacienți au fost combinate și s-a efectuat o diagramă ce reprezintă rutele urmate de pacienți în decursul demersului efectuat pentru rezolvarea problemei lor de sănătate mintală. Au fost evaluate procentul pacienților care a urmat fiecare rută în parte precum și durata intervalului de timp de la debutul afecțiunii psihice și până la accesul într-un serviciu psihiatric. Întârzierea în diagnosticare și în instituirea a tratamentului de specialitate a fost analizată comparativ în funcție de diagnostic și simptomele prezentate. Analiza statistică a fost efectuată utilizând SPSS.⁹

REZULTATE

Au fost colectate datele de la 50 de „noi pacienți” consecutivi. Lotul studiat are aproximativ 58% femei și o vârstă medie de 46 de ani. Cel mai frecvent statut marital a fost cel de „căsătorit” 48%. Sub media nivelului social s-au situat 36% din totalul pacienților. (Tabelul I)

Cele mai frecvente diagnostice au fost tulburările afective și cele cauzate de consumul de substanțe psihoactive fiecare cu câte 26 și respectiv 22%, urmate de schizofrenie cu 4% și alte tulburări psihotice 10% (Figura 1). Distribuția finală nu poate fi interpretată ca prevalența bolilor psihice, studiul fiind efectuat pe un

număr mic de cazuri pentru o evaluare epidemiologică și pe o durată limitată de timp, două luni. Jumătate (46%) dintre „noi pacienți” au avut antecedente psihiatrice personale.

Membrii familiei au fost cei care au sugerat pentru prima dată consultul psihiatric, mult mai frecvent decât pacientul însuși sau decât oricare alte grupe de persoane implicate în îngrijirea acestuia, pentru toate tipurile de diagnostic. Sugestia primului consult a venit mult mai frecvent de la alții (în 70% din cazuri) pentru pacienții care au prezentat simptome psihotice, în 100% din cazuri pentru cei cu agresivitate fizică sau verbală sau alte tulburări de comportament și în 90% din cazuri pentru cei cu tentativă autolitică. Pentru celelalte simptome sugestia tratamentului a venit cel puțin la fel de frecvent de la alții ca și de la pacient. La aproximativ 75% dintre cei cu schizofrenie sugestia inițială de tratament a venit de la alții și în 60% din cazuri pentru celelalte grupe diagnostice.

Medicii de familie, medici specialiști de medicină generală, joacă un rol deosebit de important pentru pacienții din Târgu-Mureș unde 70% dintre pacienții consultă pentru prima dată un astfel de cadru medical, restul pacienților apelând în procente aproape egale 16% și respectiv 14% fie direct la serviciile psihiatrice, fie la medici de alte specialitate din Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș. Se constată un număr important de trimiteri de la medicii de medicină generală la specialiști de alte specialități și invers. Se observă ca numai 70% dintre pacienții consultați de medici de alte specialități primesc trimiteri la serviciile de psihiatrie restul fiind trimiși la medicii de medicină generală sau la alte specialități fără să le fie recunoscută afecțiunea psihiatrică sau evitându-se trimiterea lor în serviciile de asistență psihiatrică (Figura 2).

Tabelul I. Date demografice privind pacienții

Femei (%)	Vârsta medie	Necăsătorit	Statut marital (%)		Sub media poziției sociale (%)
			Căsătorit sau în concubinaj	Separat, divorțat, văduv	
58	46	24	48	28	36

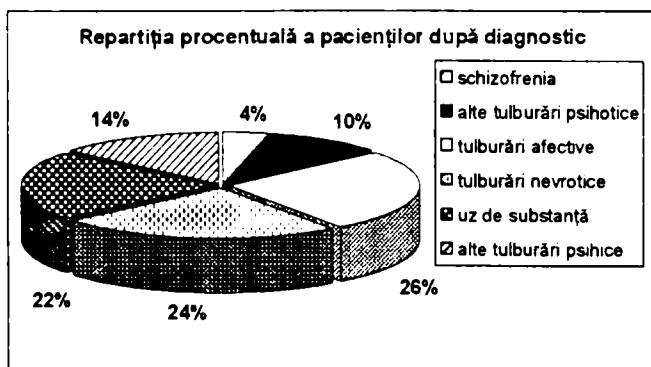


Figura 1. Date privind repartiția procentuală a pacienților după diagnostic

Tabelul II. Tipuri de simptome evidențiate la pacienți

Tip de simptome evidențiate	Psihotice	Depresive	Somatice	Anxioase	Probleme interpersonale	Comportament agresiv	Comportament bizar	Tentativă de suicid
Medicul de familie	10	12	30	8	2	6	12	2
Medic specialist psihiatru	12	17	17	12	0	14	7	2

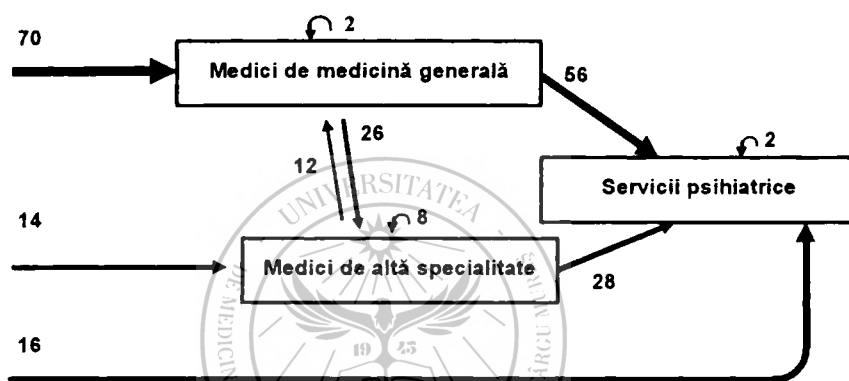


Figura 2. Posibilități de acces la Clinica Psihiatrie II Tg. Mureș exprimate prin procentul pacienților ce urmează o anumită cale de acces

Cifrele indică procentul pacienților care utilizează o anumită cale de acces. Săgețile curbe indică căile recurente unde pacientul merge de la un medic la altul de aceeași specialitate în căutarea satisfacției serviciului oferit.

Mai mult de jumătate dintre pacienții cu diagnosticul de schizofrenie au accesat direct serviciile psihiatrice și mai puțin de un sfert au fost văzuți mai întâi de medicul de familie. Accesul direct a fost mai puțin frecvent pentru alte tulburări psihice. Mai mulți pacienți cu schizofrenie au avut antecedente psihiatrice comparativ cu celelalte categorii diagnostice, dar prezența antecedentelor psihiatrice nu s-a dovedit semnificativ statistic în alegerea modului de acces la serviciile psihiatrice. „Noii pacienți” cu tulburări afective și nevrotice sunt mai frecvent trimiși la serviciile psihiatrice de către medicii de familie sau cei de alte specialități, mult mai rar se prezintă direct.

Durata medie de la debutul simptomelor până la accesul la serviciile psihiatrice a fost relativ scurtă pentru toate grupurile de diagnostic: 5 săptămâni pentru schizofrenie, 6 pentru alte tulburări psihotice, 7,5 pentru tulburări afective, 12 pentru tulburări nevrotice

și 9 săptămâni pentru uz de substanță. Timpul parcurs între primul consult și sosirea la serviciul psihiatric studiat a fost de 3 săptămâni sau mai puțin pentru toate tipurile de diagnostic.

Cele mai frecvente simptome pentru care pacienții au solicitat consultul au fost cele psihotice, depresive, somatice, anxioase și tentativele de suicid. Modul cum aceste simptome au fost evidențiate de medicul de familie sau psihiatru este redat în tabelul II.

Aproximativ jumătate dintre pacienți au primit tratament de la medicii de familie, cel mai frecvent cu preparate sedative sau hipnotice (Figura 3). Pacienții cu schizofrenie au fost tratați mult mai frecvent comparativ cu celelalte grupe diagnostice, tratament reprezentat de antipsihotice în 24% din cazuri sau sedative în 20%, iar 40% dintre cei consultați de medicul de familie nu au primit nici un tratament. Jumătate dintre pacienții cu tulburări afective, nevrotice sau cu uz de substanță nu au primit nici un tratament de la medicul de familie, iar 20-30% au primit sedative sau hipnotice. Antidepresivele au fost prescrise la 6% dintre aceste cazuri.

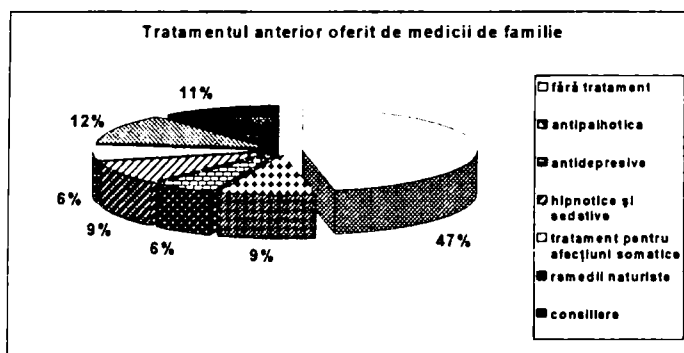


Figura 3. Tratamentul anterior oferit de medicii de familie

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Acest studiu nu are pretenția de a fi un studiu epidemiologic, dar poate oferi rapid informații semnificative despre funcționarea serviciilor de sănătate mintală.

Studiul demonstrează că principalele căi de acces sunt reprezentate de trimerile de la medicii de familie, medicii de alte specialități și accesul direct la serviciile de psihiatrie. Se remarcă rolul limitat pe care îl joacă medicii de medicină generală în tratamentul psihiatric – majoritatea pacienților neprimind nici un tratament. Mai mulți factori ar putea fi cauza acestei situații: limitarea autonomiei medicilor de medicină generală în management-ul bolilor psihice de către normele actuale sanitare, disponibilitatea medicației psihotrope, lipsa instruirii și experienței în administrarea preparatelor psihotrope, absența inițiativei, lipsa de comunicare între medicul de medicină generală și psihiatru.²

Măsurile educative sunt una din posibilitățile prin care sănătatea mintală ar putea deveni o componentă a îngrijirii primare precum și implementarea unor programe naționale de sănătate mintală. Factorii care limitează introducerea sănătății mintale în cadrul îngrijirii sănătății în general și intervențiile necesare au fost descrise de Sartorius în 1999.⁸

Familiiile și prietenii sunt frecvent implicați în solicitarea inițierii tratamentului psihiatric, în special atunci când tulburările psihotice și de comportament prezintă risc pentru sine și pentru cei din jur.

Cei mai mulți pacienți cu schizofrenie sau tulburări schizoafective au accesat direct serviciile de psihiatrie indiferent dacă episodul prezentat era primul sau dacă au mai prezentat în antecedente episoade similare.

Nivelul de stigmatizare ridicat este evidențiat de colaborarea relativ redusă cu medicul de familie. Chiar dacă 70% dintre pacienți apelează pentru primul consult la medical de familie acesta tergiversează trimiterea pacientului în serviciile de psihiatrie în multe din cazuri solicitând mai frecvent consult neurologic decât psihiatric.

Durata de timp dintre apariția simptomelor până la accesul la serviciile psihiatrice este relativ scurtă, tratamentul oferit de medicii de familie fiind frecvent

reprezentat de sedative și hipnotice. Aceste modalități de abordare terapeutică sunt impuse și de constrângerile impuse de regulile de prescriere și de listele de medicamente pe care medicul de familie le poate prescrie, precum și de reținerile pe care medicii de medicină generală le au în prescrierea medicamentelor „tari” precum antidepresivele și antipsihoticele care sunt frecvent asociate cu afecțiuni psihiatrice severe și preferința pentru medicamentele așa numite „ușoare” precum sedative și hipnotice. Aceste pattern-uri de prescriere sunt asemănătoare cu cele descrise de Gater et al în 1991.¹

Depășirea acestor inconveniente s-ar putea rezolva printr-o colaborare mai strânsă cu medicii de familie și prin managementul comun al celor mai frecvente tipuri de tulburări psihice. Astfel la recomandarea psihiatrului paleta psiho-farmacologică a medicului de familie s-ar putea extinde cu neuroleptice atipice și antidepresive de ultimă generație monitorizate periodic în serviciile psihiatrice.

Lotul studiat, deși modest, oferă posibilitatea de a reprezenta grafic modul de acces la serviciul de psihiatrie luat în studiu. Dimensiunea lotului restricționează posibilitatea obținerii unor concluzii ferme, dar ridică întrebări referitoare la rolul îngrijirii primare pentru sănătatea mintală, rolul în detecția și managementul afecțiunilor psihiatrice. Studiul subliniază de asemenea rolul pe care îl au prietenii și familia în stigmatizarea afecțiunilor psihice.

BIBLIOGRAFIE

1. GATER R, DE ALMEIDA E SOUSA B, BARRIENTOS G et al - *The Pathways to Psychiatric Care: A Cross-cultural Study*, Psychol Med, 1991, 21:761-774.
2. GATER R, JORDANOVA V, MARIC N et al - *Pathways to Psychiatric Care in Eastern Europe*. British J Psychiatry, 2004, in press.
3. GUREJE O, ACHA RA AND ODEJIDE OA - *Pathways to psychiatric care in Ibadan, Nigeria*, Trop Geogr Med, 1995, 47:125-129.
4. LINDEN M, GOTHE H AND ORMEL J - *Pathways to care and psychological problems of general practice patients in a "gate keeper" and an "open access" health care system: a comparison of Germany and the Netherlands*, Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2003, 38:690-697.

5. LUNGU O - *Ghid introductiv pentru SPSS10.0*, Ed Psihologie Experimentală și Aplicată, Iași, 2000, 54-133.
6. PATEL V, SIMUNYU E AND GWANZURA F - *The pathways to primary mental health care in high-density suburbs in Harare, Zimbabwe*, Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1997, 32:97-103.
7. RAZALI SM, NAJIB MA - *Help-seeking pathways among Malay psychiatric patients*, Int J Soc Psychiatry, 2000, 46:281-289.
8. SARTORIUS N - *The Limits of Mental Health Care in General Medical Services*, in: *Common Mental Disorders in Primary Care*, edited by M Tansella and G Thornicroft, London and New York, Routledge, 1999, 211-221.
9. World Health Organization - *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders*, Geneva: WHO, 1992, 58-269.



Studiul vaccinării limitate cu vaccin tifoidic pe eșantioane de populație în România între anii 1985 - 1999

Alexandra Dana Panait¹, M. Neguț², Gh. Dimache², Felicia Toma³

Vasta familie *Enterobacteriaceae* cuprinde genuri, specii și serotipuri cu implicare deosebită în patologia umană și animală în România. Dintre genurile principale ale acestei familii, *Salmonella* reprezintă o entitate taxonomică cu o mare răspândire și importanță în patologia umană, dintre bacilii gram negativi, *Salmonella* depășește în agresivitate alte genuri de enterobacterii și produc salmonelozelor cu evoluții clinice severe așa cum este febra tifoidă.

De aceea, în ultimii 25 de ani s-au efectuat studii minuțioase legate de febra tifoidă și de măsurile profilactice de prevenire a acestui tip de îmbolnăvire. Studiul de față se referă la controlul vaccinării limitate cu vaccin tifoidic în București între anii 1985-2000, iar rezultatele obținute sunt foarte importante în evaluarea gradului de protecție al acestui vaccin. La cele 121 de persoane vaccinate de diferite vârste (5-60 ani), cu imunitate naturală variabilă, s-a constatat un grad de protecție de 100% față de febra tifoidă.

Cuvinte cheie: *Enterobacteriaceae*, *Salmonella*, febra tifoidă, vaccinare

The family *Enterobacteriaceae* comprises genus, species and serotypes with an important involvement in human and animal pathology in Romania. Among the main genus of this family, *Salmonella* is a taxonomic entity ubiquitous and very important in human pathology; among the gram negative bacilli *Salmonella* exceeds in aggressiveness other genus of *Enterobacteria* and generates salmonellosis with a serious clinical evolution like the typhoid fever.

Thus, in the last 25 years many studies have been performed in typhoid fever and in the prevention measures of this disease.

The current study presents the control of limited vaccination with typhoid vaccine in Bucharest between 1985-2000 and the results gathered are very important in the assessment of the quality of protection provided by this vaccine. At the 121 subjects vaccinated, of various ages (5-60 years old) with different natural immunity, a 100% protection against typhoid fever has been shown.

Key words: *Enterobacteriaceae*, *Salmonella*, typhoid fever, vaccination

Vasta familie *Enterobacteriaceae* cuprinde genuri, specii și serotipuri cu implicare deosebită în patologia umană și animală în România. Dintre genurile principale ale acestei familii, *Salmonella* reprezintă o entitate taxonomică cu o mare răspândire și importanță în patologia umană.

De aceea, în ultimii 25 de ani s-au efectuat studii minuțioase legate de febra tifoidă și de măsurile profilactice de prevenire a acestui tip de îmbolnăvire.

Vaccinurile tifoidice sunt preparate, în mod obișnuit, pe medii de cultură bazate pe macerat de carne de vișel, la care sunt adăugate diverse peptone. Pentru producția uzuală sunt necesare anual sute sau chiar mii de litri de medii de cultură. Prețul de cost al acestor medii este ridicat, iar procurarea unor peptone, cel mai adesea din import, poate crea dificultăți.

Din aceste motive, s-a inițiat cercetarea de față în încercarea de a înlocui preparatele de carne și peptonele cu ingrediente de origine vegetală, care sunt mai ieftine și mai accesibile.

Am preparat astfel trei loturi de vaccin tifoidic din culturi obținute pe medii cu extracte din porumb sau din soia, pe care le-am studiat comparativ cu un vaccin obținut din culturi pe medii cu macerat de carne și peptonă Martin.

Studiul de față se referă la controlul vaccinării limitate cu vaccin tifoidic în București între anii 1985-2000, iar rezultatele obținute sunt foarte importante în evaluarea gradului de protecție al acestui vaccin. La cele 121 de persoane vaccinate de diferite vârste (5-60 ani), cu imunitate naturală variabilă, s-a constatat un grad de protecție de 100% față de febra tifoidă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prepararea vaccinului tifoidic

S-au utilizat tulpini de *Salmonella typhi* (3 tulpini pe culturi de 18 h pe geloză nutritivă 2% înclinată, spălate cu ser fiziologic și aduse la o concentrație egală) a fost însămânțată (5ml suspensie/placă) pe câte 9 plăci

¹Agencia Națională a Medicamentului, Departamentul Evaluare și Control Produse Biologice

²Institutul Național de Cercetare Dezvoltare de Microbiologie și Imunologie Cantacuzino

³Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Alexandra Dana Panait, Agenția Națională a Medicamentului, Departamentul Evaluare și Control Produse Biologice, Str. Splaiul Independenței 103, sector 5, București, 021-411 21 78/24; 0720 048 00

Roux: 3 plăci cu mediul Porumb, 3 plăci cu mediul Soia și 3 plăci cu mediul Martin. S-au incubat 18 ore la 37°C, apoi s-au spălat culturile cu 20 ml ser fiziologic pe fiecare placă și s-a făcut recoltarea în 3 recipiente, fiecare recipient primind culturile a 9 plăci Roux – respectiv culturile celor 3 tulpini de *Salmonella typhi* de pe fiecare tip de mediu (Porumb, Soia sau Martin). Suspensiile de germeni s-au inactivat la 56°C timp de 1 oră, după care au fost controlate pentru puritate și inactivare. Au rezultat loturile de vaccin Porumb, Soia și Martin. Vaccinurile astfel obținute au fost supuse în paralel următoarelor teste de control:

1. **Randamentul** (numărul de germeni/ml de suspensie) a fost cercetat nefelometric;

2. **Toxicitatea** a fost controlată pe șoareci albi de 18-20g prin administrarea pe cale intraperitoneală la grupe de 5 animale a unor doze gradate de germeni inactivați care au permis calcularea DL₅₀ după metoda lui Reed și Muench (8).

3. **Aglutinabilitatea** vaccinurilor s-a testat față de serurile DO(9,12), H(d) și Vi.

4. **Testele de protecție activă** s-au efectuat pe șoareci albi de 14-16g care au primit pe cale subcutană câte două doze de vaccin (100X16⁴ germeni inactivați/0,5ml pe doză) la interval de o săptămână. După 11 zile, șoarecii imunizați împreună cu cei din lotul martor nevaccinat, au fost infectați pe cale intraperitoneală cu o doză dintr-o cultură de *Salmonella typhi* Ty2.

Letalitatea s-a înregistrat timp de trei zile, iar semnificația diferenței dintre procentajele de supraviețuire a șoarecilor a fost apreciată prin testul X².

Capacitatea vaccinurilor de a produce anticorpi aglutinanți și protectori a fost cercetată pe grupe de câte 4 iepuri care nu aveau aglutinine specifice O, H și Vi. Aceștia au primit pe cale intravenoasă 5 doze de vaccin (500X10⁶ germeni inactivați/2ml pe doză) la intervale de 5 zile, iar la 18 zile după ultima administrare de vaccin s-a recoltat sânge prin puncție cardiacă.

Din eșantioanele individuale de ser au fost obținute 3 amestecuri corespunzătoare vaccinurilor Porumb, Soia și Martin. Din aceste amestecuri de ser au fost titrați anticorpii aglutinanți și protectori pentru șoarece și embrionul de găină.

I. **Titrare aglutininelor** DO(9,12), H(d) și Vi s-a făcut cu ajutorul antigenelor standard corespunzătoare preparate de Institutul Cantacuzino prin tehnica Widal pentru aglutinine O și H și prin diluții binare pentru aglutinine Vi.

II. **Testele de seroprotecție pe șoarece și embrionul de găină** au fost efectuate prin administrarea unor amestecuri de ser în diluții finale de 1/10 și doze gradate de *Salmonella typhi* Ty2, după tehnici expuse în lucrări anterioare.²

Am efectuat controlul național al tulpinilor de *Salmonella typhi* pentru prepararea vaccinului tifoidic între anii 1987-1989, făcând constatările din tabelul I.

Vaccinurile anti-salmonelozice se utilizează în profilaxia febrei tifoide.

Se injectează în regiunea deltoidiană strict în țesutul subcutanat (0,25ml la copii sub 12 ani și 0,5ml la

persoane peste 12 ani). Firolele trebuie bine agitate înainte de întrebuințare pentru omogenizarea produsului. Grupele de vârstă și ritmul inoculărilor se stabilesc de Ministerul Sănătății. După vaccinuri pot surveni reacții generale sau locale care încep la circa 3-5 ore după inoculare, atingând un maxim la 10-14 ore și se atenuază după 24-48 ore.^{1,2,10}

Medii de cultură

1. Geloză 4% cu extract de porumb (corn steep) (mediul Porumb). Acest mediu conține un extract acid al principiilor nutritive solubile din porumb(9).

2. Geloză 4% cu extract din făină de soia (mediul Soia). Extractul a fost obținut prin digestia papainică a făinii de soia, menținându-se 24 de ore la 37°C, urmată de filtrare și autoclavare.¹

3. Geloză 4% cu macerat de carne și peptonă peptică (mediul Martin). Acest mediu se utilizează ca martor ca și peptonă peptică obținută prin autoliza stomacului de porc și s-a preparat după formula indicată de Martin.⁷

Fiecare tip de mediu s-a repartizat în 9 plăci Roux (câte 100 ml/placă), iar însămânțarea celor 3 tulpini de *Salmonella typhi* (3 plăci pentru fiecare tip de mediu) s-a făcut după un control de 24 de ore al plăcilor cu mediu la termostat la 37°C.

Tulpini: s-au folosit 3 tulpini de *Salmonella typhi*, tulpina internațională Ty2 și două tulpini indigene – Ty3292 și Ty21475 – cu structură antigenică completă, izolate prin hemocultură de la bolnavi de febră tifoidă.

Indicațiile vaccinării antifebră tifoidă, în general, se referă la persoanele din anturajul purtătorilor de *Salmonella typhi*: cei cu risc ocupațional (personalul laboratoarelor de microbiologie, din secțiile sau spitalele de boli infecțioase), din instituțiile pentru asistența medico-socială (neuropsihice, boli cronice), mai ales din zonele endemice sau calamitate, vaccinarea preventivă putându-se adresa și unor grupuri populaționale mai largi precum și persoanelor care călătoresc în zonele endemice. Vaccinul poate fi administrat concomitent, dar în altă regiune anatomică, cu vaccinul antipoliomelită, antitetanos, antidifteric, antiinfecție cu meningococ.^{4,5}

Am efectuat în perioada 1985-1986 controlul caracterelor culturale, serologice, de toxicitate și de capacitate imunogenă (testul protecției active pe șoarece) la tulpinile de *Salmonella typhi* Ty₂ SUA comparativ cu *Salmonella typhi* 340 Targu-Mureș constatând compatibilitatea caracterelor acestor tulpini după cum e prezentat în tabelul I.

Am efectuat un recontrol național al tulpinilor de *Salmonella typhi* (tulpini S. typhi 340 Targu-Mureș, românească și S. typhi Ty2, SUA) pentru prepararea vaccinului tifoidic și între anii 1987-1989, constatând rezultate compatibile ambelor tulpini (Tabelul II).

În perioadele 1985-1989 și 1995-2000 am efectuat controlul caracterelor biochimice al tulpinilor de *Salmonella typhi* Ty₂ SUA comparativ cu *Salmonella typhi* 340, Targu-Mureș (Tabelul III).^{1,2,7,12,14}

Tabel I. Controlul tulpinilor de *Salmonella typhi* pentru prepararea vaccinului tifoidic între anii 1985-1986

Tulpini S typhi (originale)	Caractere morfologice			Caractere serologice			Tip bacteriofag	Virulenta (șoarece)	Toxicitate (șoarece)		Capacitate imunogenă (testul protecției active pe șoarece)					
	Aspect colonii pe mediu solid	Aspect culturi în bulion	Colorația Gram	Antigen "O"	Antigen "H"	Antigen "Vi"			Nr. germ. morfi inoculați i.p.	Morfi \ inoculați	Nr. șoareci inoculați		Tulpina infectantă	% supraviețuire (3 zile)		
											Vaccinați	Martori		Vaccinați	Martori	Diferența
S. typhi Ty ₂ (SUA)	Col. "S"	Tulb unif.	Bacili Gram - caracteristici	1 / 800	1 / 2000	1 / 600	E ₁₄	30	500	0/5	26	30	Ty ₂ SUA 125 x10 ⁶	88,4	10	78
S. typhi 340 (Tg. Mures 1976)	Col. "S"	Tulb unif.	Bacili Gram - caracteristici	1 / 800	1 / 2000	1 / 600	E ₁₄	66	500	0/5	26	30	Ty ₂ SUA 125 x10 ⁶	73	10	63

 Tabel II. Control tulpini de *Salmonella typhi* pentru prepararea vaccinului tifoidic între anii 1987-1989

Tulp. S. typhi (originea)	Caractere morfologice		Caractere serologice			Tip bacteriofag	Virulenta (șoarece)	Toxicitate (șoarece)		Capacitate imunogenă (testul protecției active pe șoarece)						
	Aspect colonii pe mediu solid	Aspect culturi în bulion	Colorația Gram	Antigen "O"	Antigen "H"			Antigen "Vi"	Nr. germ. morți inoculați i.p.	Morți \ Inoculato	Nr. șoareci inoculați		% supraviețuire (3 zile)			
											Vaccinați	Martori	Tulpina infectantă "	Vaccinați	Martori	Diferența
S. typhi Ty ₂ (SUA)	Col. "S"	Tulb. unif.	Bacili Gram - caracteristici	1 / 800	1 / 500	1 / 400	E ₁₄	29	500	0/5	30	28	Ty ₂ SUA 125 x10 ⁶	63,4	0	63,4
S. typhi 340	Col. "S"	Tulb. unif.	Bacili Gram - caracteristici	1 / 800	1 / 500	1 / 400	E ₁₄	45	500	0/5	25	28	Ty ₂ SUA 125 x10 ⁶	84	0	84

Tabelul III. Control tulpini de *Salmonella typhi* pentru prepararea vaccinului tifoidic între anii 1985-1989 și 1995-2000

Caractere biochimice	<i>S. typhi</i> Ty ₂ SUA	<i>S. typhi</i> 340
Indol	-	-
Rosu metil	+	+
Voges-Proskauer	-	-
Citrat Simmons	-	-
H ₂ S	+	+
Ureaza	-	-
KCN	-	-
Mobilitate	+	+
Gelatina	-	-
Lizin-decarboxilaza	+	+
Arginin-dehidrolaza	+	+
Ornitin-decarboxilaza	-	-
Fenilalanin-dezaminaza	-	-
Malonat	-	-
Glucosa	+(-)	+(-)
Lactoză	-	-
Zaharoza	-	-
Manitol	+	+
Dulcitol	-	-
Salicina	-	-
Adonitol	-	-
Inozitol	-	-
Sorbitol	+	+
Arabinoza	-	-
Raffinoza	-	-
Rhamnoza	-	-
Trehaloza	+	+
Xiloza	+	+

Între anii 1995-2000 am efectuat controlul național al tulpinilor de *Salmonella typhi* pentru prepararea vaccinului tifoidic (Tabelul IV)^{1,2,14,15}.

Prezentăm scheme recomandate de Organizația Mondială a Sănătății pentru vaccinarea antifebră tifoidă (Tabelul V) și schema orientativă pentru administrarea vaccinurilor antifebră tifoidă în România (A. Ivan, D. Azoică, 1995) (Tabelul VI).

REZULTATE

Între anii 1985-1990, 1995-2000 am efectuat controlul vaccinării limitate cu vaccin tifoidic (subcutanat și intradermic) în colaborare cu Laboratorul Vaccinuri Bacteriene – Vaccin Tifoidic din Institutul Cantacuzino pe diverse grupe de pacienți, de sexe și vârstă diferită, cu ocupații profesionale diferite și cu o stare de sănătate foarte diversă, constatând următoarele aspecte. (Tabelul VII).

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Vasta familie *Enterobacteriaceae* cuprinde genuri, specii și serotipuri cu implicare deosebită în patologia umană și animală în România. De aceea, în ultimii 25 de ani s-au efectuat studii minuțioase legate de febra tifoidă și de măsurile profilactice de prevenire a acestui tip de îmbolnăvire.

Vaccinurile tifoidice sunt preparate, în mod obișnuit, pe medii de cultură bazate pe macerat de carne de vițel, la care sunt adăugate diverse peptone. Pentru producția uzuală sunt necesare anual sute sau chiar mii de litri de medii de cultură. Prețul de cost al acestor medii este ridicat, iar procurarea unor peptone, cel mai adesea din import, poate crea dificultăți.

Din aceste motive, s-a inițiat încercarea de a înlocui preparatele de carne și peptonele cu ingrediente de origine vegetală, care sunt mai ieftine și mai accesibile.

Tabelul IV. Control tulpini de *Salmonella typhi* pentru prepararea vaccinului tifoidic între anii 1995-2000

Tulp. <i>S. typhi</i> (originea)	Caractere morfologice			Caractere serologice			Tip bacteriologic	Virulenta (șoarece)	Toxicitate (șoarece)			Capacitate imunogenă (testul protecției active pe șoarece)			
	Aspect colonii pe mediu solid	Aspect culturi în bulion	Colorația Gram	Antigen "O"	Antigen "H"	Antigen "Vi"			Nr. germ. morți inoculați i.p.	Morți \ Inoculato	Nr. șoareci inoculați	Nr. șoareci infectați	% supraviețuire (3 zile)		
<i>S. typhi</i> Ty ₂ (SUA)	Col. "S"	Tul b unif	Bacili Gram - caracteristici	1/800	1/3200	1/400	Ei ₁₄	23	500	0/5	27	29	Ty ₂ SUA 150 x10 ⁶	70,3	0 70,3
<i>S. typhi</i> 340	Col. "S"	Tul b unif	Bacili Gram - caracteristici	1/400	1/3200	1/400	Ei ₁₄	44	500	0/5	29	29	Ty ₂ SUA 150 x10 ⁶	62	0 62

Tabelul V. Una din schemele recomandate pentru vaccinarea împotriva febrei tifoide (MMWR, 1996, 39, RR-10)

Etapa	Tipul de vaccin	Doza și calea de administrare	
		Adulți	Copii de 10 ani
	Ty21a viu atenuat	1-4 capsule	1-4 capsule
			Oral
Vaccinarea	Corpuscular omorât parenteral	0,5ml s.c.	0,25ml s.c.
		3 ani consecutiv	
Revaccinarea	Corpuscular omorât parenteral	0,5ml s.c.	0,25ml s.c.
		0,1 ml i.d.	0,1ml i.d.

Tabelul VI. Schema orientativă pentru administrarea vaccinurilor antifebră tifoidă disponibile (A. Ivan, D. Azoicai, 1995)

Tipul de vaccin	Vaccinare (V) Revaccinare (R)	Doza		Calea de administrare
		Adulți Peste 20 ani	Copii 6-10 ani	
		0,5ml	0,25ml	
	V (3 ani consecutiv)	3 inoculări	3 inoculări	Subcutanat
		30 zile interval	30 zile interval	
Corpuscular omorât (monovalent sau TAB)		Dupa 3 ani de la vaccinare		
	R	1 inocul 0,25 ml	1 inocul 0,25 ml	Subcutanat
		0,1ml		Intradermic
		1-4 capsule (2 administrări, 2 zile interval)		
	V	1g bicarbonat de sodiu		
		1 ora înaintea ingestiei de alimente		
Viu atenuat		lichid 37°C		Oral
	R	Dupa 5 ani de la vaccinare,		
		aceeași schema		
	V	5-44 ani - 0,5 ml		
Polizaharidic Vi	R	Dupa 3 ani de la vaccinare 0,5 ml		Subcutanat

Studiul de față se referă la controlul vaccinării limitate cu vaccin tifoidic obținut pe diverse tipuri de medii de cultură conținând peptone de origine vegetală. În București între anii 1985-2000 s-a efectuat vaccinarea limitată pe diverse grupe de populații cu imunitate relativ scăzută, iar rezultatele obținute sunt foarte importante în evaluarea gradului de protecție al acestui vaccin.

În cadrul vaccinării limitate efectuate și studiate de mine în perioada 1985-1990 și 1995-1999 pe un număr de 191 de pacienți (121 de sex feminin și 70 de sex masculin) din diverse medii sociale, de vârste și sexe diferite, s-au constatat următoarele aspecte:

- modificări în parametrii analizați - creșterea febrei cu oscilații între 36-38°C
- variații ale stării de sănătate cum ar fi: voma, dureri locale, cefalee, amețeli.
- prezenta unui eritem de 10-80 mm însoțit de cefalee și chiar de amețeli.
- nu s-au înregistrat modificări semnificative în starea de sănătate generală a pacienților examinați, acestea unde apar, ne reprezentând valori anormale

Protecția specifică postvaccinală este diferită de la un preparat la altul, înregistrând la școlarii în vârstă de peste 10 ani și la tinerii adulți, o seroconversie de 50-90% după 2-3 inoculări, pe cale subcutanată, în doze de

0,5 ml, la 30 zile interval. Pentru copiii de 6-10 ani, doza este de 0,25 ml.

Revaccinarea se va practica după 3 ani de la vaccinare, cu o singură doză de 0,5 ml și respectiv 0,25 ml, pe cale subcutanată sau în doză unică, intradermică, de 0,1 ml, indiferent de vârstă. Deși s-a folosit mult vaccinul antifebră tifoidă și paratifoidea A și B (TAB), valoarea imunogenă incertă pentru componentele salmonelilor paratifoice A și B, în cazul în care riscul de îmbolnăvire cu acești agenți este redus, se va utiliza vaccinul monovalent antifebră tifoidă.

Eficacitatea vaccinului este de aproximativ 96% pentru o durată de 5 ani, dar aceasta sporește dacă se administrează de două ori câte 4 capsule, la două zile interval. Rezultatele vaccinării depind, în mare măsură, de modul de conservare și administrare al vaccinului de către persoana în cauză. Tulpina Ty21a se liofilizează cu dificultate.

Indicațiile vaccinării antifebră tifoidă, în general, se referă la persoanele din anturajul purtătorilor de *Salmonella typhi*: cei cu risc ocupațional, din instituțiile pentru asistență medico-socială, mai ales din zonele endemice sau calamitate, vaccinarea preventivă putându-se adresa și unor grupuri populaționale mai largi precum și persoanelor care călătoresc în zonele endemice.

Tabelul VII. Controlul vaccinării limitate cu vaccin tifoidic în perioada 1985-1989 și între anii 1995-2000

Nr crt	Anul de studiu	Tip vaccin tifoidic	Nr subiecți studiați	Vârsta	Sex	Parametrii studiați										Observații
						Temperatura medie				Curbatură						
						Febră 37-38°C		Febră 38-39°C	T° medie	Dureri	Indu- rație	Fleg mon	Fenomene locale			
						M	F									
1	1985	intra-dermic	24	10-53	-	24	3	1	37,1°C	3	1	-	Eritem 41,25 mm	Fără reacții generale		
2	1985	sub-cutanat	12	17-54	-	12	2	-	37,3°C	2	-	-	Eritem 41,25 mm	1 persoană cu cefalee și senzațe de voma		
3	1986	sub-cutanat	65	5-39	15	50	2	-	37,3°C	2	-	-	Entem palid 36,70 mm	2 cazuri cefalee		
4	1987	sub-cutanat	6	22-56	6	-	1	-	36,5°C	-	-	-	Eritem 25 mm	Fără reacții generale		
5	1988	intra-dermic	19	18-40	16	3	1	-	37,2°C	-	-	-	Eritem 42,7/18,75mm	Fără reacții generale		
6	1988	sub-cutanat	6	28-54	5	1	2	-	37,2°C	-	-	-	Eritem 43,33 mm	Fără reacții generale		
7	1989	intra-dermic	10	16-26	9	1	1	-	37,1°C	-	-	-	Eritem 44/46 mm	Fără reacții generale		
8	1995	sub-cutanat	23	10-54	15	8	3	-	37,2°C	8	-	-	Eritem 29,66/37,66mm	8 testați acuza dureri locale		
9	1996	sub-cutanat	12	16-18	4	8	1	-	37°C	2	6	-	Eritem 58,8 mm	6 testați cu reacții locale și 2 cu reacții generale, dureri de cap și ameteți		
10	1997	intra-dermic	14	19-48	8	6	1	-	37,3°C	2	1	-	Eritem 24,93 mm	1 testat a prezentat dureri locale și 2 cefalee și ameteți		
11	1998	sub-cutanat	6	21-50	1	5	-	-	36,5°C	5	-	-	Eritem 41,66 mm	1 testat a prezentat reacții generale, cefalee și 5 testați cu dureri locale		
12	1999	sub-cutanat	6	18-51	3	3	-	-	36,3°C	6	6	-	Eritem 41,7 mm	Toți cei 6 testați au prezentat dureri locale și 1 dureri de cap		
Total/ medie	-	-	203	5-54	82	121	17	1	37°C	30	14	-	Eritem 39,24 mm	-		

La cele 121 de persoane vaccinate de diferite vârste (5-60 ani), cu imunitate naturală variabilă, s-a constatat un grad de protecție de 100% față de febra tifoidă.

BIBLIOGRAFIE

- ABBOTT SL, JANDA JM - *Bacterial gastroenteritis - I. Incidence and etiological agents*, Clin Microbiol Newsl, 1992, 14:17-21.
- ABBOTT SL, JANDA JM - *Bacterial gastroenteritis - II. Pathogenesis and laboratory identification*, Clin Microbiol Newsl, 1992, 14:25-28.
- ALOUF JE - *Bacterial Antigens Unit*, Institut Pasteur, Paris, France, Freer J.H. - Department of Microbiology, University of Glasgow, UK. Source book of Bacterial Protein Toxins. Academic Press Limited, oval road, London NW. 7DX, 1991, 117.
- BREWER PH - *Bacterial study*, J Bacteriol, 1943, 46:395.
- DIMACHE GH și colab - *Bacterial study unit*, Ann Inst Pasteur, 1971, 120:819.
- DIMACHE GH și DIMACHE V - *Proc Symposium on Bacterial Vaccines*, Zagreb, 1971, 263.
- DIMACHE GH, TEODORESCU GH, CROITORU M et al - *Studiul comparativ al unor vaccinuri tifoide preparate pe diferite medii de cultura*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1983, 2:187-191.
- DIMACHE G, CROITORU M, DIMACHE V et al - *An experimental study of a typhoid vaccine inactivated with β -propiolactone*, Archives Roumaines de Pathologie Experim et de Microbiol, 1985, 40:355-361.
- DIMACHE G, BURLACU D, CROITORU M et al - *Studiul unor produse biologice și al unor reactivi de laborator deshidratați prin metoda rapidă de desicare directă in vid*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1992, 3-4:33-34.
- DIMACHE G, CROITORU M, DIMACHE V et al - *An experimental study of a typhoid vaccine inactivated with β -propiolactone*, Archives Roumaines de Pathologie Experim et de Microbiol, 1985, 40:355-361.
- DIMACHE G, BURLACU D, CROITORU M et al - *Studiul unor produse biologice și al unor reactivi de laborator deshidratați prin metoda rapidă de desicare directă in vid*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1992, 3-4:33-34.

12. SANSONETTI PJ - *Vaccination against the enterobacteriaceae, responsible for enteric infections*, Bulletin de l'Academie Nationale de Medicine, 1993, 177:1401-1407, 1408.
13. SHIGEI J - *Test methods used in the identification of common by isolated aerobic gram-negative bacteria*, in HD Isenberg - *Clinical Microbiology Procedures Handbook* American Society for Microbiology, Washington DC, 1992, 119100-119111.
14. SOUMET C, ERMEL G, BOUTIN P et al - *Chemiluminescent and colorimetric enzymatic assaya for the detection of Salmonella sp. products in microplates*, Biotechniques, 1995, 19:792-796.
15. ZHU Q, LIM CK, CHAN YN - *Detection of Salmonella typhi by polymerase chain reaction*, Journal of Applied Bacteriology, 1996, 80:244-251.



Fibroadenomul mamar: corelații mamografice și ultrasonografice

Maria Daniela Podeanu¹, M. Buruiian¹, Andrada Treaba¹, I.P.Simu¹, B. Tivadar¹,
Beata Baroti¹, Nina Ioana Sincu¹

Fibroadenomul este o tumora mamara benigna, cu etiologie necunoscuta, întâlnită de obicei la vârstele tinere. Frecvent sunt unice, dar uneori pot fi multiple sau bilaterale. Tind să rămână la aceleași dimensiuni sau să crească ușor. Uneori devin voluminoase (în timpul sarcinii) sau își reduc dimensiunile (după menopauză). Se asociază cu un risc scăzut de cancer mamar. Riscul crește la femeile cu fibroadenom complex, boala proliferativă benignă în parenchimul mamar adiacent fibroadenomului sau în cazul prezenței istoricului familial de cancer mamar. Evaluarea complexă (clinică, mamografică, ultrasonografică și punctia biopsie tisulară) conduce la un diagnostic corect. Prezentul studiu și-a propus să analizeze retrospectiv (aprilie 2004 - martie 2005) un număr de 535 cazuri (vârsta > 35 ani) examinate mamografic și ecografic care au prezentat, conform criteriilor de clasificare BI-RADS (Sistem de Standardizare a Imaginilor mamografice în funcție de gradul de suspiciune), opacități mamografice cu caracteristici tipice de benignitate sau foarte probabil benigne; din acestea, au fost selectate 117 cazuri cu leziuni nodulare solide. În plus, au fost evaluate numai ultrasonografic, în același interval de timp, 37 de cazuri (vârsta < 35 ani) cu leziuni nodulare solide sugestive pentru benignitate. Am constatat o foarte bună corelație între aspectele mamografice și/sau ecografice și rezultatele histopatologice.

Cuvinte cheie: fibroadenom, imagistica sânelui, cancer mamar

Fibroadenoma is a benign breast tumor that usually occur in young woman. In most cases fibroadenomas are solitary, but sometimes they can be multiple or occur in both breasts. They tend to remain at the same size or to increase their volume. Some fibroadenomas get bigger (during pregnancy) or get smaller (after menopause). The cause of fibroadenoma is not known. The risk of developing breast cancer is low. It increase in women with complex fibroadenomas, benign proliferative disease in the parenchyma adjacent to the fibroadenoma or a family history of breast cancer. A multidisciplinary approach involving clinical examination, mammography, ultrasound and fine needle aspiration cytology or core biopsy can result in a confident diagnosis of fibroadenoma. In our study we have retrospectively evaluated breast masses, from april 2004 to march 2005, using mammography and ultrasonography in 535 cases classified according to BI-RADS (The Breast Imaging Reporting and Data System) as category 2 (benign) and 3 (probable benign); moreover, we have evaluated only by ultrasonography 37 cases (<35 years) with probable benign nodules. We have assessed the correlation between mammographic and/or ultrasonographic findings and the histologic features of these lesions. We concluded that the imaging results were highly correlated with the histopathologic ones.

Keys words: breast fibroadenoma, breast imaging, breast cancer

Fibroadenomul mamar (adenom, adenofibrom) este cea mai frecvent întâlnită leziune benignă la femeile tinere: 20 - 40 ani^{2,3,6,10}; poate apare oricând după pubertate, dar se dezvoltă rareori în postmenopauză.

Este o tumoră benignă fibro-epitelială cu origine în unitatea ducto-lobulară terminală (UDLT), reprezentând un proces proliferativ hiperplazic de cauza necunoscută (cel mai probabil estrogenic indusă), frecvent nodulară.⁹

Este cea mai întâlnită tumoră sub vârsta de 30 ani! Apare rareori la femei vârstnice, unde prevalența este apreciată la cca 8-10% peste 40 ani.⁷ După menopauză

fibroadenomul regresează frecvent și dezvoltă calcificări. Orice nouă leziune solidă decelată la o femeie vârstnică ar trebui considerată suspectă înainte de a demonstra contrariul; carcinomul este cea mai frecventă leziune solidă întâlnită în postmenopauză!

Poate fi unic sau multiplu (7- 15 % din cazuri) și se poate dezvolta oriunde în sân, unilateral (frecvent) sau bilateral.^{4,12}

Din punct de vedere clinic, la femeile tinere fibroadenomul este frecvent palpabil: nodul ferm-elastic, mobil, cu contur regulat. În cazul femeilor vârstnice poate fi palpabil sau nu se palpează; după vârsta de 40 de ani, decelarea este, în general, incidentală: mamografică și/sau ecografică efectuate pentru un alt motiv.^{4,6,13}

¹Clinica de Radiologie și Imagistica, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica de Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Daniela Podeanu, Clinica de Radiologie și Imagistica, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș

Exista unele aspecte particulare ale fibroadenomului mamar:

- *la vârsta adolescenței: fibroadenomul juvenil*, fara a fi considerat o entitate histologica specifica; este mai frecvent întâlnit tipul pericanalicular^{2,3}

- *în timpul sarcinii și lactației*: preexistent sau aparut în timpul sarcinii, fibroadenomul este cea mai întâlnita leziune decelata în timpul lactației; în general se reduce în dimensiuni dupa sistarea lactației.

Diagnosticul și conduita terapeutică se bazează pe un trepid diagnostic:

- clinic
- *imagistic*
 - *puncție citologica- FNAC/puncție biopsie tisulara-NCB**

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul este retrospectiv și cuprinde doua grupuri de paciente. Primul grup a fost alcatuit din 2760 paciente cu vârsta >35 ani, examinate în perioada aprilie 2004-martie 2005 în cadrul laboratorului de mamografie al Clinicii de Radiologie și Imagistica Medicala a Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș. Din acestea, un numar de 535 au prezentat opacități mamografice cu caractere tipice de *benignitate* sau *foarte probabil benigne*, îndeplinind criteriile de încadrare în clasificarea internațională BIRADS – Breast Imaging Reporting and Data System). Toate aceste cazuri au beneficiat și de evaluare ecografică. Cel de-al doilea grup a fost reprezentat de un numar de 208 paciente cu vârsta <35 de ani (din ambulator și internate în Clinicile de Chirurgie I și II ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș), examinate exclusiv ecografic în același interval de timp (12 luni).

Investigațiile au fost realizate cu un mamograf performant (Senograph DMR+) și două ecografe (Hitachi EUB 515 A și Aloka) dotate cu transductori de 7,5 și 8 MHz, examinările fiind realizate în modul B și în timp real.

Au fost analizați următorii parametri:

- prezența caracterelor mamografice și ultrasonografice tipice de benignitate
- repartiția fibroadenoamelor:
 - pe grupe de vârstă
 - dupa sediu (uni- / bilaterale)
 - în funcție de număr (unice/multiple)
- criterii de diagnostic diferențial
- asocierea fibroadenomului cu alte leziuni benigne/maligne
- aspecte particulare (sarcină, lactație)
- conduita terapeutică.

REZULTATE

Cele 535 de paciente (vârsta > 35 ani) care au prezentat opacități mamografice cu caractere tipice de benignitate (Figurile 1, 2 și 3) sau foarte probabil benigne au fost examinate ecografic, selectându-se un numar de 117 cazuri cu leziuni nodulare solide, din care, 110 s-au încadrat în criteriile tipice de benignitate sugestive pentru fibroadenom (mamografic și US).

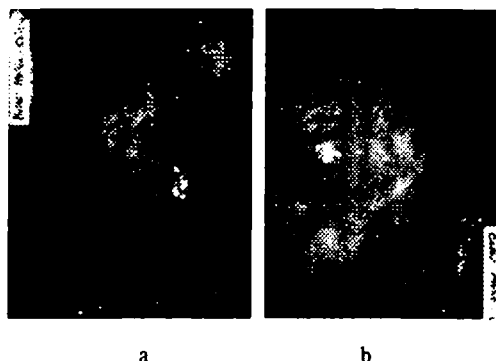


Figura 1 (a,b): fibroadenom mamar cu calcificari "tipice pop corn"(mamografie)

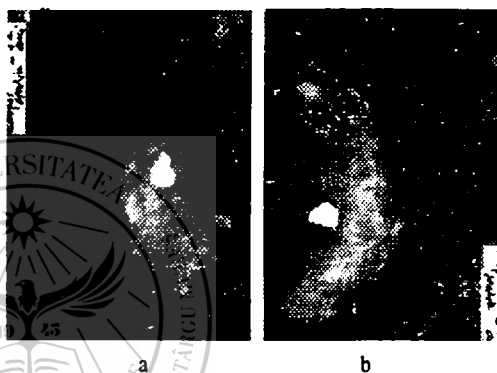


Figura 2 (a,b): fibroadenom mamar calcificat în integime (mamografie)

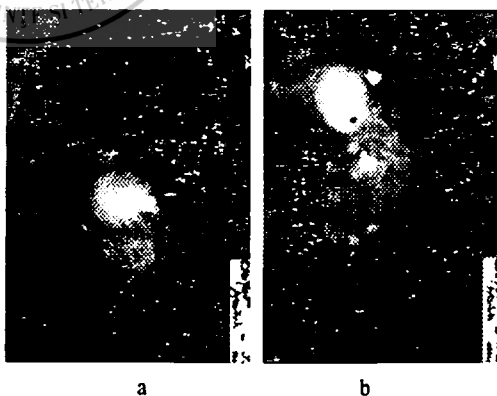


Figura 3 (a,b): fibroadenoame (cu macrocalcificari tipice) și chist mamar omolateral(mamografie)

Din cele 208 paciente examinate exclusiv ecografic (vârsta <35 de ani), 37 au avut leziuni nodulare solide cu caractere tipice de benignitate (Figura 4 și 5).

Per global, vârstele tinere (15 – 40 ani) au fost interesate cu preponderență: 97(66,43%) cazuri de fibroadenoame (Tabelul I).

Tabel 1. Repartiția pe grupe de vârstă a cazurilor de fibroadenoame

Grupa de vârstă	Nr. cazuri	%
Sub 30 ani	43	29,45
31-40 ani	54	36,98
41-50 ani	27	18,49
51-60 ani	16	10,95
Peste 61 ani	6	4,10

Distribuția fibroadenoamelor după număr a semnalat prevalența leziunilor *unice*, în 117 din totalul de cazuri investigate mamografic și / sau ecografic.

După sediu, cele mai multe fibroadenoame au fost *unilaterale* (124-84,93%) și numai 22 (15,06%) bilaterale.

Cele mai multe fibroadenoame (118) au avut dimensiuni cuprinse între 15-25 cm.

În 71 (64,54%) din cele 110 cazuri cu caractere tipice de benigneitate pacientele au optat pentru *conduta chirurgicală*, examenul histopatologic confirmând diagnosticul de fibroadenom (nici unul fibroadenom complex).

Un număr de 39 paciente sunt monitorizate în prezent (clinic, mamografic și ecografic).

La 6 paciente, cu leziuni mai mari, circumscrise dar heterogene ecografic (septuri ecogene sau arii fluide/chistice incluse) examenul histopatologic a stabilit diagnostic cert de fibroadenom în 3 cazuri și de tumora phyllodes în alte 3 cazuri.

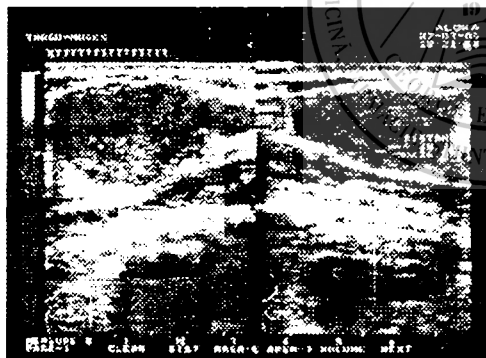


Figura 4. Fibroadenom mamar unic (ecografie)

La nici una din tumorile phyllodes nu s-a constatat degenerare sarcomatoasă.

Într-un singur caz (pacienta în vârstă de 50 ani, cu anomalie palpabilă) mamografia a evidențiat o leziune macronodulară de 34 cm diametru, rotund-ovalară, circumscrisă, polilobată și fără calcificări incluse, iar ecografia a decelat structura inhomogenă a nodulului hipoecogen și lipsa de compresibilitate a acestuia cu transductorul. S-a impus diagnostic diferențial între fibroadenomul complex, tumora phyllodes și carcinom. Histopatologic s-a precizat diagnosticul de carcinom medular.

Numai în 5 cazuri, din cele 535, fibroadenoamele au fost asociate cu leziuni chistice și doar în 2 cazuri cu carcinom (sân controlateral) (Figura 7).

- un caz, carcinom ductal invaziv
- alt caz, carcinom lobular invaziv

Referitor la cel de-al doilea grup de paciente, examinate exclusiv ecografic, am constatat ca 37 de cazuri au avut leziuni nodulare solide cu *caractere tipice de benigneitate*:

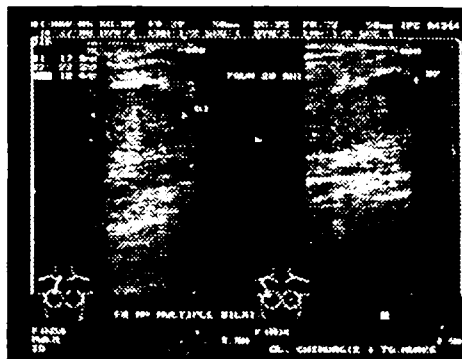


Figura 5. Fibroadenoame multiple, bilateral (ecografie)

- 27 au fost confirmate histopatologic (postoperator) ca fibroadenoame
 - într-un caz s-a stabilit diagnosticul histopatologic de tumora phyllodes
 - 9 sunt urmarite în prezent (clinic și ecografic)
- Asocierea fibroadenomului cu sarcina am întâlnit-o în 2 cazuri (0,96%) din cele 208 examinate US:

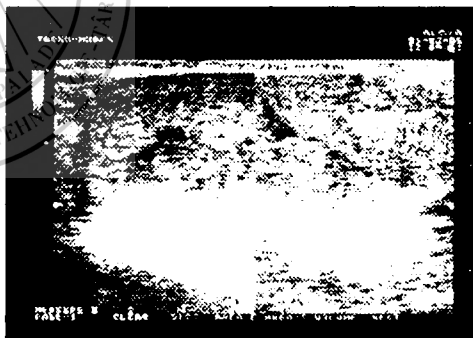


Figura 6. Fibroadenom mamar gigant, sarcina (ecografie)



Figura 7. Fibroadenom mamar calcificat în întregime, situat în cadranul supero-extern al sânelui drept și carcinom mamar lobular invaziv - opacitate spiculată - în cadranul infero-intern al sânelui stâng

• un caz de fibroadenom de mari dimensiuni (>6 cm), cu creștere rapidă, inomogen și dureros la palpare → exereza chirurgicală (Figura 6)

• un caz → staționar postpartum (în prezent monitorizat)

DISCUȚII

În prezent, în țara noastră sunt larg accesibile două tehnici imagistice: mamografia și ultrasonografia.

Mamografia este considerată la ora actuală tehnica de elecție (gold standard) pentru screening (vârsta >40 ani), reprezentând singura metoda eficientă de depistare a cancerului mamar în stadiul infraclinic.^{1,10} La rândul său, ultrasonografia are avantaje majore: este neiradiantă, larg accesibilă (cost redus în comparație cu alte tehnici imagistice), cu sensibilitate crescută, diferențiază structurile solide de cele chistice, permite evaluarea sânilor denși (<35 ani, terapie hormonală de substituție în postmenopauză), evaluează structura maselor tumorale după ce au fost localizate mamografic (sâni mari, vârstă >40 ani).^{10,13,14}

Tehnica de examinare se stabilește în funcție de vârsta pacientei:

• ultrasonografie (US):

- masa palpabilă
- vârsta < 35 ani
- sarcina

• mamografie și US:

- masa palpabilă / nepalpabilă (varsta > 35 ani)
- pacienta nu este însărcinată

Caracterele mamografice tipice de benignitate sunt:

- opacitate circumscripă, ovalară, densitate omogenă

• contur net, uneori discret polilobat (macrolobulații)

- uneori cu calcificări grosolane ("popcorn")

Aspectele ultrasonografice tipice de benignitate pentru fibroadenoame sunt următoarele:

- nodul solid ovalar
- axul lung paralel cu tegumentul
- hipocogen, omogen
- circumscrip, contur net (pseudocapsula fină ecogenă)

- macrolobulații fine (tipice < 4)

Ținând cont de aceste considerente am constatat ca 110 din cazurile primului grup de paciente luate în studiu s-au încadrat în criteriile enunțate mai sus. Un număr de 27 din cazurile care au prezentat caractere ecografice tipice de benignitate au fost confirmate histopatologic ca fibroadenoame.

Se apreciază că fibroadenomul poate prezenta dimensiuni de la sub 10 mm până la cca 8-15 cm (fibroadenom "gigant"), cu o medie de 10-30 mm. Este important de reținut faptul că dimensiunile mari ale unui fibroadenom nu reprezintă un criteriu de malignitate.⁵

Majoritatea fibroadenoamelor rămân la 2-3 cm după ce ating aceste dimensiuni, dar este posibilă regresia spontană (cca 10% cazuri anual). La cele două

grupuri studiate cele mai multe fibroadenoame nu au depășit 25 mm.

Pot involucra în postmenopauză și pot crește rapid în dimensiuni:

- sarcina, lactație
- terapie hormonală de substituție (în general femei vârstnice)

• paciente cu imunodeficiență - etiologia pare a fi asociată cu infecția cu virus Epstein-Barr.¹¹

Într-un singur caz din cele două asociate cu sarcina, fibroadenomul a evoluat rapid în dimensiuni atingând peste 6cm, devenind inomogen și dureros.

În prezența unui fibroadenom riscul de a dezvolta un cancer mamar nu este mai mare în comparație cu femeile care nu au fibroadenom.^{1,4,5,10} Fibroadenomul asociază risc scăzut de transformare malignă (elemente epiteliale!): sub 0,1%, de obicei carcinom lobular in situ (cca 50% din cazuri) și rareori carcinom invaziv sau carcinom ductal in situ. Se ridică suspiciunea de malignizare a unui fibroadenom dacă se constată creșterea în dimensiuni, arii chistice incluse, ștergerea marginilor, dezvoltarea microcalcificărilor pleomorfe.^{1,4,12}

Riscul de malignizare crește de 2-4 ori pentru:

• fibroadenomul "complex" (cca 20-33% din toate fibroadenoamele), care asociază:

- componentă chistică (chisturi > 3 mm)
- adenoza sclerozantă
- calcificări epiteliale
- modificări papilare apocrine

• prezența modificărilor proliferative benigne în parenchimul mamar adiacent fibroadenomului

• asocierea fibroadenomului complex cu istoric familial pentru cancer mamar

Nu am decelat situații de transformare malignă la nici unul din cazurile studiate.

În ceea ce privește diagnosticul diferențial se iau în considerare următoarele aspecte:

1. *chist simplu (mamografic) / cu conținut vâscos (US)*
2. *tumora phyllodes (fibroadenom phyllodes, cystosarcoma phyllodes):*

- 0,3% din toate tumorile mamare
- vârsta medie ≈ 45 ani
- foarte mici diferențe față de fibroadenom

(diagnostic cert = histopatologic):

- în general, dimensiuni mai mari decât

fibroadenomul (3-6cm)

- contur policiclic net / șters = infiltrativ = sarcom!

- spații chistice incluse = necroze (orientează spre malignizare)

- sarcomul ← creștere rapidă în dimensiuni!

3. *hamartom (fibroadenolipom):*

- tumora disembrionoplazică ("sân în sân") rar întâlnită
- vârsta medie ≈ 45 ani

- inomogen (conține arii radiotransparente de țesut adipos)

- dg. histopatologic: amestec heterogen de structuri normale ale sânilui

4. *carcinom medular* (cca 2-10% din cancerele mamare):

- vârsta mijlocie (45-50 ani)

-tumora circumscriasă ce mimează leziuni benigne (mamografic și US)!

-are rata de creștere cea mai rapidă din toate cancerele mamare, tumorile mari prezentând necroza centrală

5. *carcinom mucinos coloid* (3% din cancerele mamare):

-femei vârstnice (≈ 70 ani)

-circumscriș → poate mima o leziune benignă

-crește lent

În studiul de față în 4 cazuri s-a stabilit diagnosticul histopatologic de tumora phyllodes, nici una degenerată sarcomatos. Un singur caz s-a încadrat histopatologic în diagnosticul de carcinom medular.

La femeile tinere (sub 30 ani) nu se recomandă îndepărtarea chirurgicală, de rutină, a fibroadenomului înaintea diagnosticului histopatologic (FNAC/NCB); dacă este monitorizat: poate dispărea (rareori), rămâne nemodificat sau crește ușor în dimensiuni. Totuși, într-un milion de cazuri din cele 10% decelate (2004) în Statele Unite ale Americii (adolescente și tinere sub 30 ani) s-a procedat la îndepărtarea fibroadenomelor, argumentată de dimensiunea, creșterea continuă a tumorii sau din motive estetice.

Crioterapia, tehnica terapeutică eco-ghidată eficientă în cazul leziunilor mamare benigne, ar putea fi practică cu succes datorită avantajelor evidente: anestezie locală, puțin dureroasă, nu alterează structura sânului, fără complicații sau cicatrici semnificative.

În general, în majoritatea cazurilor se practică exereza chirurgicală înaintea unui diagnostic histopatologic cert (puncție - biopsie).

CONCLUZII

1. În prezentul studiu, aportul investigațiilor mamografice și/sau ecografice a constat în posibilitatea aprecierii caracterelor de benignitate ale leziunilor examinate. Atât mamografia cât și ecografia permit urmărirea pe termen scurt a anomaliilor foarte probabil benigne. Orice abatere de la aceste criterii orientează spre investigații alternative cu scopul stabilirii corecte a diagnosticului și a conduitei terapeutice.

2. Cele mai multe leziuni nodulare solide cu caractere tipice de benignitate (mamografic și/sau ecografic) au fost fibroadenoame, demonstrându-se o strânsă corelație între aspectele imagistice (mamografice și ecografice) și rezultatele histopatologice.

3. Majoritatea fibroadenomelor au fost depistate la paciente tinere (15-45 ani).

4. În numai două cazuri fibroadenoamele au fost decelate ecografic în timpul sarcinii, unul atingând dimensiuni apreciabile și prezentând structura profund inomogena, soldându-se cu exereza chirurgicală.

5. Trei leziuni nodulare circumscrișe mamografic și ecografic, dar heterogene ecografic au fost tumori phyllodes și una carcinom medular. Un singur caz de tumoră phyllodes a prezentat aspecte mamografice și ecografice similare unui fibroadenom.

6. Fibroadenomul mamar se poate asocia cu alte leziuni benigne sau maligne (omo- sau controlaterale): două cazuri din loturile studiate.

7. În cele mai multe cazuri conduita terapeutică a fost reprezentată de exereza chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

1. ABE H, HANASOWA K, NAITOH H et al – *Invasive ductal carcinoma within a fibroadenoma of the breast*, Int J Clin Oncol, 2004, 9:344-348.
2. AGARWAL P, SPANOM A – *Benign breast lesions in adolescent girls: an overview with a case report*, Pediatric Surg Int, 2005, 21:381-382.
3. AHUJA A, SETH A – *Juvenile fibroadenoma of breast*, Indian Pediatr, 2005, 42:72.
4. BADHE BA, IYENGAR KP, ALVA N – *A study of fibroepithelial tumors of the breast*, Indian J Cancer, 2002, 39:91-96.
5. DUPONT WD, PAGE DL, PORL FF et al – *Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma*, New Engl J Med, 1994, 331:10-15.
6. ESSERMAN LJ – *New Approaches to the Imaging, Diagnosis, and Biopsy of Breast Lesions*, Cancer J, 2002, 8:1-14.
7. GREENBERG R, SKORNIC Y, KOPLAN O – *Management of breast fibroadenomas*, J Gen Intern Med, 1998, 13:640-645.
8. GUNDRY KR, BERG WA – *Treatment Issue and Core Needle Breast Biopsy: Clinical Context*, Am J Roentgenol, 1998, 171:41-49.
9. HAMED H, FENTINES IS – *Benign breast disease*, Int J Clin Pract, 2001, 55:461-464.
10. HOUSAMI H, IRWIN L, SIMPSON JM et al – *Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms*, Am J Roentgenol, 2003, 180:935-940.
11. KLEER CG, TSENG MD, GUTSCH DE et al – *Detection of Epstein-Barr virus in rapidly growing fibroadenomas of the breast in immunosuppressed hosts*, Med Pathol, 2002, 15:759-764.
12. LEVSHIN V, PIKHUT P, YAKOVLEVA I et al – *Benign lesions and cancer of the breast*, Eur J Cancer Prev, 1998, 7:S37-S40.
13. MADJAR H – *Advantages and Limitations of Breast Ultrasound*, Gynaekol Geburtshilfliche Rundsch, 2002, 42:185-190.
14. RIZZATTO GJ – *Towards a More Sophisticated Use of Breast Ultrasound*, Eur Radiol, 2001, 11:2425-2435.
15. WILKENS TH, BURKE BJ, CANCELADA DA et al – *Evolution of Palpable Breast Masses with Color Doppler Sonography and Gray Scale Imaging*, J Ultrasound Med, 1998, 17:109-115.

Complicațiile endocraniene ale otitelor medii supurate cronice - studiu retrospectiv pe 10 ani -

M.S. Sabău, Claudia Boldea

În acest studiu retrospectiv sunt incluși pacienții cu complicații endocraniene ale otitei medii supurate, operați în Clinica ORL Targu-Mureș în ultimii 10 ani.

Complicațiile endocraniene ale otitelor constituie o patologie gravă care pune în pericol viața bolnavului. Cele mai frecvente complicații sunt abcesul extradural și meningita, urmate apoi de abcesul cerebral.

Diagnosticul precoce este esențial pentru un tratament chirurgical și antimicrobian adecvat.

Imagistica medicală modernă, antibioticele eficiente și îmbunătățirea procedurilor chirurgicale au redus morbiditatea și mortalitatea prin complicații endocraniene ale otitelor.

Cu toate acestea mortalitatea în cazul acestor complicații se menține ridicată.

Este subliniată necesitatea unei strânse colaborări între otorinolaringolog, neurolog, radiolog și neurochirurg.

Cuvinte cheie: colesteatom, meningită, abces cerebral

This retrospective research included patients operated for chronic suppurative otitis media with intracranial complications during the last ten years.

Otogenic intracranial complications are potentially life threatening conditions. Extradural abscess and meningitis are the most frequent complications, followed by cerebral abscess.

Early diagnosis is essential to allow appropriate antimicrobial and surgical treatment.

High- imaging modalities, antibiotics and improved surgical procedures have decreased morbidity and mortality of intracranial otogenic complications. However mortality due to these complications is still high. The necessity of close cooperation between otorhinolaryngologists, neurologists, radiologists and neurosurgeons is stressed.

Key words: cholesteatoma, meningitis, cerebral abscess

Complicațiile otitei medii supurate apar când infecția din urechea medie se propagă spre structuri de care în mod normal este separată prin țesut osos. Frecvența mare a acestor complicații în era preantibiotică, în special ale otitei supurate acute, s-a redus mult prin folosirea corectă a unor antibiotice tot mai eficiente. În prezent, marea majoritate a complicațiilor endocraniene este dată de supurația auriculară cronică, iar complicațiile supurației auriculare acute apar în special la copii. Cu toate progresele antibioterapiei, mortalitatea în cazul complicațiilor endocraniene constituite se menține la valori apropiate celor înregistrate în urmă cu 30 de ani.

În ultimii ani, descrierea unor cazuri de complicații endocraniene ale supurației cronice auriculare apare foarte rar în literatura de specialitate din țările dezvoltate socio-economic. La noi în țară, însă se observă o prezență constantă a comunicărilor referitoare la astfel de cazuri, care au uneori un sfârșit letal.

Complicațiile endocraniene se manifestă printr-o simptomatologie complexă (așa numitele sindroame Bergmann) grupată în: sindromul de supurație, sindromul de localizare, sindromul de hipertensiune intracraniană.²

Entitățile clinice descrise în cadrul complicațiilor endocraniene sunt: abcesul extradural, abcesul subdural, meningita și encefalita, abcesele encefalice (cerebral și cerebelos), tromboflebita de sinus lateral, hidrocefalia otitică.^{2,4}

MATERIAL ȘI METODĂ

Materialul studiat este reprezentat de 741 de cazuri internate și operate în clinica ORL Targu-Mureș, pentru supurații auriculare în perioada 1994-2003. Studiul prezent este retrospectiv și se referă la incidența complicațiilor endocraniene în cadrul supurațiilor auriculare cronice tratate în clinică, incidența și rolul colesteatomului în această patologie.

Datele analizate au fost obținute din foile de observație, protocoalele operatorii, precum și prin participarea directă la un număr mare de intervenții chirurgicale.

Este analizată incidența complicațiilor endocraniene în funcție de vârstă, sex, mediul de proveniență, tipul supurației auriculare.

O atenție deosebită este acordată mecanismelor de dezvoltare ale complicațiilor, metodelor diagnostice folosite și posibilităților terapeutice.

Se face comparație cu datele din literatura de specialitate.

REZULTATE

Între anii 1994-2003, în Clinica O.R.L. Targu Mureș s-au efectuat 741 de intervenții chirurgicale pentru otite medii cronice.

Din cele 741 de intervenții chirurgicale, în 146 (19,70%) a fost pusă în evidență prezența colesteatomului. Repartiția pe sexe a cazurilor cu colesteatom a fost: 82 bărbați (56,16%) și 64 de femei (43,84%). Repartiția cazurilor cu colesteatom pe grupe de vârstă este redată în figura 1.

În perioada 1994-2003 au fost internați în clinica O.R.L. 29 de pacienți prezentând complicații endocraniene ale supurației auriculare cronice (Tabelul I).

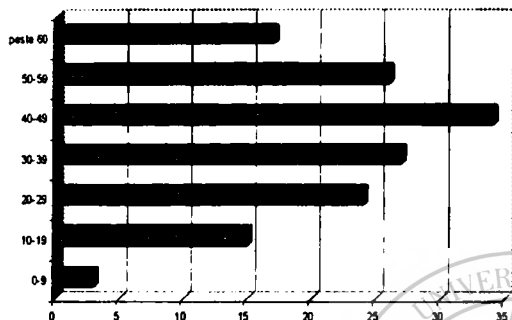


Figura 1. Repartiția cazurilor de colesteatom pe grupe de vârstă

Tabelul I. Complicațiile endocraniene

Complicația endocraniană	Nr. cazuri
abces extradural	13
Meningită	12
abces cerebral	3
Abces cerebelos	1

Incidența complicațiilor endocraniene în lotul de 741 de cazuri este de 3,91%.

În tabelul I este trecută complicația cea mai gravă, dar două cazuri cu meningită au prezentat și abces extradural; deci abcesul extradural a fost prezent în 15 dintre cele 29 de cazuri.

De asemenea, trebuie precizat faptul că un număr de pacienți cu complicații endocraniene prezentau și complicații extracraniene (Tabelul II).

Tabelul II. Complicațiile endocraniene și extracraniene prezente la același pacient

Complicații endocraniene și extracraniene	Nr. cazuri
abces extradural	2
abces subperiosteal	
abces extradural	3
fistulă labirintică	
abces extradural	1
abces subperiosteal	
fistulă labirintică	
meningită	2
fistulă labirintică	
meningită	1
paralizie facială	
abces cerebral	1
paralizie facială	

Prezența colesteatomului a fost pusă în evidență în 26 dintre cele 29 de cazuri cu complicații endocraniene (89,65%). În numeroase cazuri a fost descoperit țesut inflamator de granulație extins în antru, aditus și casa medie, uneori aderent de dura denudată prin necroză osoasă.

În lotul cu complicații endocraniene predomină sexul masculin cu 16 cazuri (55%) față de sexul feminin cu 13 cazuri (45%).

Dintre cei 29 de pacienți cu complicații endocraniene, 9 proveneau din mediul urban (31%), iar 20 din mediul rural (69%).

Repartiția acestor cazuri pe grupe de vârstă este redată în figura 2.

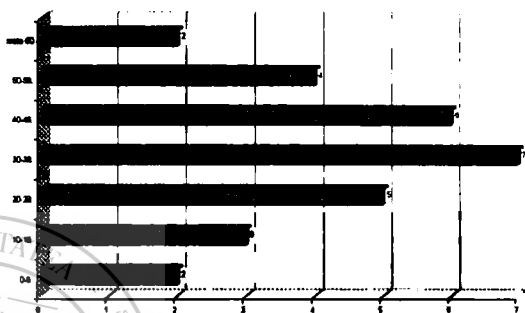


Figura 2. Repartiția pe grupe de vârstă a cazurilor cu complicații endocraniene

La toți pacienții cu complicații endocraniene s-a efectuat examen CT, iar în 11 cazuri s-a efectuat și examen RMN.

Tratamentul otocirurgical aplicat celor 29 de cazuri cu complicații endocraniene a constat în mastoidectomie radicală în 17 cazuri (59%) și mastoidectomie radicală modificată în 12 cazuri (41%). Toți pacienții au urmat tratament antibiotic complex. Atât în etapa de diagnostic cât și în cea terapeutică, aceste cazuri au beneficiat și de aportul unor medici cu experiență din alte specialități, în funcție de situație: neurologie, neurochirurgie, boli infecțioase, ATI, pediatrie, radiologie – imagistică medicală.

Cu toate că toți pacienții au urmat un tratament complex, evoluția a fost spre deces în 4 cazuri (13,79%): două cazuri cu abcese cerebrale și două cazuri cu meningită. În toate cazurile cu sfârșit letal se poate spune cu certitudine că eșecul terapeutic s-a datorat stadiului avansat al bolii în momentul prezentării la medic (2 pacienți au ajuns în Clinica O.R.L. în stare de comă). Toți pacienții decedați proveneau din mediul rural.

DISCUȚII

După cum reiese și din cazuistica noastră, de cele mai multe ori cauza complicațiilor endocraniene este colesteatomul. Acesta, în dezvoltarea sa produce eroziune osoasă prin demineralizare, urmată de degradarea collagenului, procese patologice inițiate de compresiunea asupra osului. Un important factor în

acest proces de distrucție osoasă este interacțiunea epitelial-mezenchimatoasă cu intensificarea activității proteolitice a colagenazelor și a unor fosfataze.

Colesteatoamele neinfectate pot expune dura și o pot acoperi cu matricea fără reacție inflamatorie, dar mai frecvent un răspuns inflamator produce țesut de granulație pe suprafața durei. Datorită rezistenței crescute a durei la invazie și distrucție, de cele mai multe ori rezultatul infecției care prinde suprafața sa externă, este o colecție purulentă între dură și cel mai superficial os: abcesul extradural. Aceste abcese sunt frecvent asimptomatice, fiind descoperite accidental în timpul mastoidectomiilor. Colecția epidurală este frecvent în continuitatea procesului supurativ al celulelor mastoidiene.² Fără examen CT sau RMN diagnosticul de abces extradural nu poate fi confirmat preoperator.

Uneori localizarea abcesului extradural la nivelul fosei cerebrale medii poate produce o dezlipire extinsă a durei de pe suprafața internă a scuamei temporalului. Se poate ajunge astfel la constituirea unei mase endocraniene suficient de mare pentru a produce hipertensiune endocraniană, iar uneori pot apărea chiar semne neurologice de focar și edem papilar. Cele mai multe abcese extradurale ale fosei cerebrale medii sunt limitate la suprafața superioară a tegmen timpani. Acestea au o evoluție mai puțin dramatică deoarece aderența fermă a durei la eminența arcuată previne separarea durei de os pe o suprafață mare și împiedică dezvoltarea unui volum mare de puroi. Mai rar, un abces extradural se poate dezvolta medial de eminența arcuată spre vârful stâncii, putând produce iritația ganglionului lui Gasser al trigemenului, și a nervului oculomotor extern cu apariția sindromului Gradenigo: durere facială, diplopie, otoree. Abcesele extradurale se pot dezvolta și în jurul sinusului sigmoid putând contribui la apariția unei tromboflebite a sinusului sigmoid și a sinusului transvers.^{7,13,14}

Abcesele cerebrale otogene se dezvoltă, aproape întotdeauna în lobul temporal sau în cerebel de aceeași parte cu urechea bolnavă. La copii 1/4 dintre abcesele cerebrale sunt otogene, iar la adulți jumătate. În cazul abcesului cerebral calea cea mai comună de propagare a infecției este cea directă printr-un tegmen timpani osteitic lezat cu formarea mai întâi a unui abces extradural al fosei cerebrale medii. Cu toate că dura este foarte rezistentă la invazia microbiană, pahimeningita locală care apare poate fi urmată de tromboflebita sinusului pietros superficial cu penetrarea cortexului cerebral al lobului temporal. Abcesele cerebeloase sunt precedate frecvent de tromboflebita sinusului lateral. Extinderea infecției se poate face și de-a lungul spațiilor periarteriole Virchow-Robin în substanța cerebrală albă. Aceste căi de propagare cu implicarea progresivă a diferitelor structuri anatomice explică prezența frecventă a complicațiilor multiple la același bolnav.^{5,8,10,15}

Granulațiile arahnoidiene Pacchioni au rolul de a drena LCR în sistemul venos. Granulații aberante pot să

apară lângă sistemul pneumatic al osului temporal ca mici hernieri ale țesutului arahnoidian printr-un defect dural congenital. Aceste granulații se dezvoltă în timp și pot eroda osul. Manifestarea clinică la adulții fără afectare otică anterioară este un revărsat neinflamator al urechii medii. În cazul apariției unei otite medii acute există posibilitatea dezvoltării unei meningite septice. La pacienții cu supurație auriculară cronică poate să apară extensia intracraniană printr-un defect dural asociat granulațiilor arahnoidiene.¹⁷

Colesteatomul posteromarginal sau atical este considerat a fi un indicator prognostic prost pentru urechea respectivă, putând provoca în timp complicații grave.⁴ Cu toate acestea Browning (1984) a arătat într-un studiu clinic că un abces cerebral poate apărea și de la o ureche cu boală mucoasă, precum și de la urechi tratate anterior prin mastoidectomie radicală modificată; de asemenea a indicat că riscul oricărui pacient cu otită medie cronică de a dezvolta un abces cerebral este de 1 la 3500.¹⁹

Meyerhoff, Kim și Paparella într-un studiu anatomo-patologic pe 800 de oase temporale descoperă leziuni de otită medie cronică în 123 de cazuri, țesutul de granulație fiind de 6 ori mai frecvent întâlnit decât colesteatomul. Țesutul de granulație este considerat un indicator de necroză osoasă subiacentă, de obicei progresivă, care în final poate duce la complicații endocraniene.¹⁶

Tendința de extindere a infecției și dezvoltarea complicațiilor depinde de eficacitatea tratamentului bolii de bază a urechii medii, caracteristicile imunobiologice ale pacientului și de caracteristicile bacteriei (virulență și susceptibilitate de eliminare chemoterapeutică).

În diagnosticul precoce al unei complicații endocraniene trebuie ținut cont de faptul că otalgia nu este caracteristică pentru colesteatomul necomplicat; durerile severe în regiunea temporo-parietală sugerează iritația durală.

Tomografia computerizată a revoluționat tehnicile de investigație ale osului temporal și ale complicațiilor endocraniene din supurațiile otice. Ultimele generații de scannere cu înaltă rezoluție oferă posibilitatea reconstrucției imaginii în diferite planuri și pot decela defecte osoase de dimensiuni foarte mici. De asemenea este posibilă localizarea precisă, evaluarea exactă, a dimensiunilor și a evoluției maselor endocraniene. Toate aceste avantaje se obțin cu o reducere substanțială a iradierii față de metodele Röntgen clasice. După unii autori, introducerea examenului CT ca metodă uzuală în diagnosticul abceselor cerebrale a redus rata mortalității de la 29% la 10%.^{14,22}

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) se dovedește superioară tomografiei computerizate în diagnosticul maselor endocraniene, prin rezoluție superioară (fără substanță de contrast), absența artefactelor și posibilitatea imaginilor tridimensionale. RMN nu poate investiga structurile osoase dar poate demonstra o scurgere de LCR printr-o comunicație între

spațiul subarahnoidian și compartimentele aerate ale urechii medii.

Pentru diagnosticul meningitei analiza LCR rămâne investigația principală, care trebuie efectuată fiecărui pacient cu o infecție a urechii medii, cefalee și redarea cefei. Culturile din LCR pot evidenția germeni implicați și pot astfel individualiza tratamentul, rezultatele terapeutice fiind îmbunătățite.

Principiile generale de tratament valabile pentru toate complicațiile includ antibioterapia sistemică, supraveghere neurochirurgicală, și tratamentul leziunilor urechii. Tratamentul trebuie început cât mai timpuriu, fără a aștepta rezultatele complete ale investigațiilor, evoluția leziunilor endocraniene putând fi rapidă cu depășirea în scurt timp a posibilităților terapeutice.^{4,9}

Antibioticele au redus în mod evident incidența complicațiilor, dar nu au putut influența prea mult rata mortalității în complicațiile deja constituite. Nu se pot recomanda scheme terapeutice rigide deoarece antibioticele sunt într-o continuă perfecționare, iar bacteriile implicate și rezistența lor diferă în timp și spațiu geografic. Este sigur însă că antibioticele trebuie administrate în doze mari, de preferință intravenos, fiind alese inițial după criteriul de probabilitate fără a aștepta rezultatele bacteriologice.^{20,3} O pîntă a tratamentului antimicrobian trebuie să fie *Haemophilus influenzae* prezent mai ales în complicațiile supurației acute și în special în meningită.²⁰ Prima alegere trebuie să fie Cloramfenicolul în combinație cu Ampicilină, sau Penicilină. Recent s-a dovedit că Rifampicina este activă față de *Haemophilus influenzae* tip B care nu a răspuns favorabil la un tratament anterior cu Cloramfenicol. În complicațiile date de supurația auriculară cronică trebuie avute în vedere bacteriile Gram negative și în special *Pseudomonas aeruginosa*. În aceste cazuri Carbenicilina a fost înlocuită de antibiotice mai eficiente ca Azlocilina și Ticarcilina. Aminoglicozidele continuă să fie eficiente asupra aerobilor Gram negativi.¹¹ Cefalosporine ca Cefotaximă și Ceftriaxonă sunt bactericide pentru coci producători de betalactamază și pentru bacili Gram negativi, iar toxicitatea lor este mai redusă decât a Gentamicinei. Pentru germeni Gram negativi anaerobi, ca *Bacteroides fragilis*, Metronidazolul rămâne antibioticul de elecție.

Inflecțiile meningiene favorizează pătrunderea Penicilinei și a altor antibiotice în LCR în concentrații eficiente. De asemenea s-a demonstrat că Penicilina, Cloramfenicolul și Metronidazolul penetrează abcesele încapsulate, în doză suficient de mare.

Cu toate avantajele ei incontestabile, antibioterapia are și neajunsuri, utilizarea ei irațională putând altera tabloul clinic, ridicând dificultăți de diagnostic. În otitele vechi continuarea unei antibioterapii masive poate masca o complicație gravă prin atenuarea simptomelor de debut, ceea ce împiedică aplicarea precoce a unui tratament adecvat.

În momentul în care am stabilit existența unei complicații endocraniene, cazul devine o dublă urgență,

atât ORL cât și neuro-chirurgicală, fiind necesar și aportul specialistului în boli infecțioase. Există însă cazuri în care cu toate măsurile terapeutice de urgență atât ORL cât și neurochirurgicale, corect efectuate, bolnavul nu poate fi salvat. Acest lucru ne îndreptățește și mai mult să spunem că în supurațiile auriculare cronice, abuzul antibioterapiei maschează posibile complicații. Așadar, în loc de antibioterapie irațională continuată, va trebui să recurgem mai frecvent la tratamentul chirurgical al supurației auriculare cronice.

Metodele moderne de investigație imagistică, antibioterapia modernă și îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale au dus la reducerea mortalității prin complicații endocraniene. Astfel, în epoca preantibiotică mortalitatea era de 75-80% (Kafka), în perioada 1924-1941 scăzuse la 50% (Bergmann), pentru ca în intervalul 1983-1999 să ajungă la 25% (Bemansour), 18,6% (Kangsamarak), 16,7% (Pop) și chiar 5,5% (Albu).⁴

CONCLUZII

1. Majoritatea complicațiilor otitelor se datorează otitei medii supurate cronice colestomatatoase.

2. În cazul colestatomului auricular de multe ori se constată o discrepanță între simptomatologia clinică și constatările intraoperatorii, nefiind rare cazurile când colestatomul evoluează în absența oricărui semn clinic până la complicații grave.

3. Antibioterapia modernă a scăzut considerabil numărul complicațiilor supurației auriculare, dar are și neajunsuri, utilizarea ei irațională putând altera tabloul clinic îngreunând diagnosticul.

4. Principala cauză a instalării complicațiilor endocraniene este întârzierea instituirii tratamentului chirurgical corect al supurației auriculare.

5. La cea mai mică bănuială de complicație endocraniană, pacientul trebuie îndrumat de urgență spre centre medicale în care este posibilă efectuarea investigațiilor complexe: analiza LCR, CT, RMN, arteriografie, Doppler etc.

6. Tratamentul acestor complicații impune o colaborare strânsă interdisciplinară: ORL, neurochirurgie, boli infecțioase, neurologie, terapie intensivă.

7. Mortalitatea se menține ridicată în cazul complicațiilor endocraniene ale supurației auriculare.

8. Medicul de medicină generală trebuie să fie bine informat despre acest capitol de patologie, diagnosticul precoce și îndrumarea corectă a pacientului fiind foarte importante pentru prognosticul bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAMSON M, SUGITA T, HUANG CC - *The natural history of cholesteatoma*, in: Alberti PW, Ruben RJ (eds): *Otologic Medicine and Surgery*, Churchill Livingstone, NY, 1988, 803-812.
2. ATAMAN T - *Otologie*, Editura Tehnică, București, 2002, 451-521.
3. CHOLE RA, FADDIS BT - *Evidence for microbial biofilms in cholesteatomas*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128:1129-1133.

4. CIUCHI V - *Patologia inflamatorie cronică a urechii medii. Sechele postotitice*, Editura Medicală, București, 2004, 102 - 230.
5. COTULBEA S, LOVĂNESCU GH, MARIN A et al - *Complicațiile intra și extracraniene ale colestatomului auricular*, Oto-Rino-Laringologie, 1998, vol 19, 75-78.
6. DRAȘOVEANU C, MUICA L, SABĂU S et al - *Abces extradural otogen stafilococic*, Revista Societății de ORL, 1993, 37:65-69.
7. DRAȘOVEANU C - *Patologie ORL*, University Press. Tg. Mureș, 2000, 81-92.
8. FRIEDLI A, SOHAAD HJ, STURZENEGGER M et al - *Otogene meningitis*, Schweiz Rundsch Med Prax, 1998, 87:839-844.
9. GOLDSTEIN NA, CASSELBRANT ML, BLUESTONE CD et al - *Intratemporal complications of acute otitis media in infants and children*, Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 119:445-454.
10. IONESCU N, NIȚU L, PLENICEANU D et al - *Complicațiile intracraniene ale supurațiilor auriculare*, Oto-Rino-Laringologie, 1999, 1-2:22-27.
11. JULIEN N, PERIE S - *Epidemiologie bacterienne de l'otite chronique. Deductions prophylactique et therapeutique*, Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 1993, 110:81-85.
12. KAFTAN H, DRAF W - *Otogene endokranielle komplikationen: trotz aller fortschritte weiterhin ein ernst zu nehmendes problem*, Laryngo-rhino-otologie, 2000, 79:609-615.
13. KERR A - *Scott-Brown's Otolaryngology*, Fifth Edition, vol 3, Otology, Butterworths, London, 1987, 268-293.
14. KUMAR R, SHARMA R, TYAGI I - *Spontaneous evacuation of cerebellar abcess through the middle ear. A case report*, Neurosurg Rev, 1998, 21:66-68.
15. KURIEN M, JOB A, MATHEW J et al - *Otogenic intracranial abcess: concurrent craniotomy and mastoidectomy - changing trends in a developing country*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg Dec, 1998, 124:1353-1356.
16. MEYERHOFF WL, KIM CS, PAPARELLA MM - *Pathology of cronic otitis media*, Arch Otolaryngol, 1991, 94:397-401.
17. RICHARD R, GACEK RR - *Evaluation and management of temporal bone arachnoid granulations*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992, 118:215-220.
18. SENNAROGU L, SOZERİ B - *Otogenic brain abcess: review of 41 cases*, Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 123:751-755.
19. TOS M - *Tympanomastoiditis: management and treatment*, in: Alberti PW, Ruben RJ (eds): *Otologic Medicine and Surgery*, Churchill Livingstone, NY, 1988, 1203-1240.
20. ZAPALAC JS, BILLINGS KR, SCHWADE ND et al - *Suppurative complications of acute otitis media in the era of antibiotic resistance*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128:660-663.



Farmacorezistența izolatelor clinice de *Streptococcus pneumoniae* în Târgu-Mureș, în perioada 2002-2004

Felicia Toma¹, Monica Dănilă Tarcea²

Streptococcus pneumoniae rămâne agentul etiologic major al bacteriemiei, pneumoniei, bronșitei, otitei medii și sinusitei. În întreaga lume au fost izolate cu frecvență ridicată tulpini de *S.pneumoniae* multirezistente la antibiotice. Obiectivul acestui studiu a fost acela de a stabili pattern-urile de rezistență ale tulpinilor de *S.pneumoniae* izolate în Târgu-Mureș. În perioada ianuarie 2002-ianuarie 2004 au fost izolate 95 tulpini de *S.pneumoniae* de la pacienți spitalizați. Au fost testate prin antibiogramă difuzimetrică 95 tulpini. Dintre acestea, 32 tulpini au fost testate concomitent prin antibiogramă difuzimetrică și prin metoda diluțiilor în agar (CMI), respectând normele NCCLS. Pentru tulpinile testate prin metoda difuzimetrică rezultatele au fost următoarele: tulpini rezistente la penicilină 48,8%, la amoxicilină-acid clavulanic, cefalotin și vancomicină 0%, eritromicină 26,3%, tetraciclină 25,3%, rifampicină 63,2%. Pentru tulpinile testate prin ambele metode rata de rezistență a fost de 50% pentru metoda difuzimetrică și de 68,8% pentru metoda diluțiilor în agar (62,5% fiind intermediar rezistente cu CMI 0,12-1 µg/ml și 6,2% rezistente cu CMI 2-4 µg/ml).

Cuvinte cheie: *Streptococcus pneumoniae*, penicilino-rezistență, antibiogramă

Streptococcus pneumoniae remains a major cause of bacteremia, pneumonia, bronchitis, otitis media, sinusitis. Multiple-antibiotic-resistant strains of *S.pneumoniae* are isolated all over the world. This study aimed establishment of the resistance pattern of *S.pneumoniae* isolated in Târgu-Mureș. A total of 95 clinical isolates of *S.pneumoniae* were collected from hospitalized patients during January 2002-January 2004. In vitro susceptibility testing was performed by disk diffusion according to NCCLS guidelines (95 strains) and also by disk diffusion and agar dilution (MIC) for 32 strains. Resistant rates among antimicrobial agents, tested by disk diffusion, were following: penicillin 48.8%, amoxicillin-clavulanic acid, cephalotin and vancomycin 0%, erythromycin 26.3%, tetracycline 25.3%, rifampicin 63.2%. Among the 32 strains tested by both methods 50% were penicillin resistant by disk diffusion and 68.8% by agar dilution test (62.5% fell in the intermediate category MIC 0.12-1 µg/ml and 6.2% were resistant MIC 2-4 µg/ml).

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, penicillin resistant, susceptibility test

Streptococcus pneumoniae determină frecvent otite medii, sinusite, meningite, endocardite, pericardite, osteomielite, abcese etc., afecțiunile atingând mai ales vârstele cu risc crescut. Este principalul agent etiologic al pneumoniei lobare acute și al puseelor de acutizare ale bronșitelor cronice. La copii este implicat în etiologia peritonitelor pneumococice primare. Autorii din SUA raportează anual aproximativ 500 000 de cazuri de pneumonii datorate pneumococului,^{1,4,22} cu o mortalitate de 5-30% în cazurile complicate cu septicemie.^{3,14,18}

La noi în țară, Spineanu și colaboratorii, într-un studiu retrospectiv asupra etiologiei pleuro-pneumoniei la sugar și la copil mic, pe o perioadă de 20 de ani (1975-1994), împărțită sub raport etiologic în 4 intervale distincte, comunică predominanța etiologiei

stafilococice în perioada 1979-1979, 1985-1989 și 1990-1994, doar în intervalul 1980-1984 *Streptococcus pneumoniae* situându-se pe primul loc. În celelalte intervale studiate, *Streptococcus pneumoniae* era al doilea ca agent etiologic al pleuro-pnemoniilor.²⁴

Pe lângă severitatea infecțiilor pneumococice, o problemă care preocupă deopotrivă clinicienii și microbiologii, este creșterea rezistenței la peniciline și apariția fenomenului de multirezistență la antibiotice în ultimii 20 de ani. În ultimii zece ani frecvența tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la peniciline, cefalosporine și antibiotice non-beta-lactamice a atins rate îngrijorătoare.^{1,22,13}

Tulpinile care prezintă rezistență la peste 3 clase de antibiotice au fost denumite tulpini multirezistente și au fost semnalate pentru prima dată în Africa de Sud¹¹, fiind în prezent endemice în numeroase țări.^{4,7,20,27}

În România, la nivelul Centrului Național de Referință pentru Streptococi, există o preocupare pentru supravegherea infecțiilor pneumococice și a

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

²Disciplina Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Felicia Toma, Disciplina Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gh. Marincescu 38, 540139 Târgu-Mureș

evoluției sensibilității la penicilină a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* izolate la noi în țară. Din fericire majoritatea tulpinilor multirezistente de pneumococ sunt încă sensibile la acțiunea fluorochinolonei de ultimă generație^{1,4,16,26} (levofloxacină, sparfloxacină, trovafloxacină etc.) și a carbapenemelor (imipenem, meropenem), toate tulpinile fiind sensibile la vancomicină.¹³

Rezistența pneumococului la penicilină asociată cu rezistența față de alte antibiotice constituie azi o problemă de sănătate publică în toată lumea.

Rezistența sa la antibiotice nu este uniformă, ceea ce impune efectuarea de studii microbiologice și urmărirea epidemiologică constantă a nivelului de rezistență al tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* circulante într-un areal geografic. În felul acesta se poate stabili o conduită terapeutică adecvată în raport cu situația concretă din teritoriu.

Scopul acestei lucrări a fost acela de a determina nivelul de rezistență al pneumococului izolat pe teritoriul municipiului Tg. Mureș în perioada ianuarie 2002 - ianuarie 2004.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost studiate 95 de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* izolate din lichid cefalorahidian, hemoculturi, lichid pleural, secreție otică.

Distribuția tulpinilor pneumococice după produsul de proveniență arată predominanța celor din hemoculturi (37,9%) și din secreția otică a persoanelor cu otită acută medie (35,8%) față de cele din lichidul cefalorahidian și din lichidul pleural care aveau o pondere aproximativ egală (Figura 1).

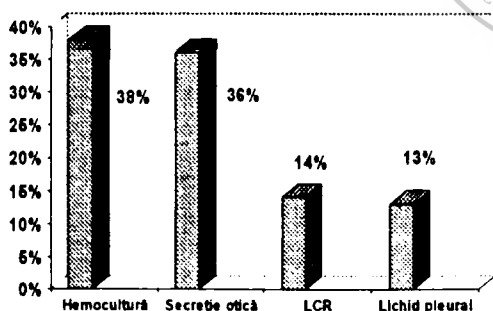


Figura 1. Distribuția tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* după produsul de proveniență

Pe ani de studiu, au fost izolate și testate 95 de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* după cum urmează: 65 de tulpini în intervalul ianuarie 2002 - ianuarie 2003 și 30 de tulpini în perioada februarie 2003 - ianuarie 2004 (Figura 2).

Produsele patologice primite în laborator (sânge, lichid cefalorahidian, lichid pleural, secreție otică) au fost prelucrate conform metodelor bacteriologice uzuale.

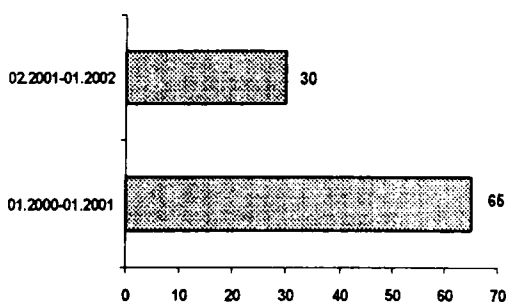


Figura 2. Repartiția pe ani a pneumococilor izolați din diferite produse patologice

Identificarea pneumococului a avut la bază următoarele aspecte: coloniile gri-opace, 1mm diametru, a-hemolitice. Pe frotiu, coci Gram-pozitivi, ovali sau lanceolați, în perechi sau lanțuri scurte. Catalaza negativă, sensibile la optochină, testul bilolizei, testul cu bilă esculină. Identificarea definitivă a fost făcută cu reacții de latex aglutinare cu seruri anti-*Streptococcus pneumoniae* din trusa Pastorex meningitidis.

S-a efectuat testarea prin antibiogramă difuzimetrică, conform standardelor NCCLS²⁷ pe mediul Mueller-Hinton îmbogățit cu 5% sânge defibrinat de berbec. Ca martor s-a folosit tulpina standard de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Am utilizat microcomprimat livrate de firma Oxoid după cum urmează: oxacilină, amoxicilină + acid clavulanic, cefalotin, eritromicină, tetraciclină, vancomicină, rifampicină, sulfametoxazol/trimetoprim.

Pentru a aprecia corelația dintre rezultatele obținute prin metoda difuzimetrică cu discuri de oxacilină și metoda CMI (concentrație minimă inhibitoare) prin diluții în agar am testat prin această ultimă metodă un număr de 32 de tulpini de *Streptococcus pneumoniae*. Pentru aceasta am utilizat: agar Mueller-Hinton topit și răcit la 50°C + 5% sânge defibrinat de berbec; soluție stoc de penicilină obținută de la Fabrica de medicamente din Tg. Mureș.

Soluția stoc de penicilină a conținut 2000 mg/ml. Într-un tub am amestecat 6,4 ml soluție stoc cu 3,6 ml apă distilată sterilă rezultând 10 ml amestec cu concentrația 1280 mg/ml din care am efectuat diluții de penicilină conform schemei din Tabelul I.

În agarul Mueller-Hinton topit și răcit la 50°C, adăugat cu 5% sânge defibrinat de berbec s-au diluat 1:10 concentrațiile intermediare ale penicilinei obținând concentrația finală necesară testării. După omogenizarea amestecului s-au turnat 20 ml mediu / placă cu diametrul de 12 mm.

Din cultura de 24 de ore a tulpinii de testat am efectuat o suspensie în bulion Mueller-Hinton ajustată la densitatea etalonului 0,5 McFarland ($1-2 \times 10^8$ UFC/ml). Inoculul a fost apoi diluat 1:10 cu ser fiziologic steril după care, cu ansa calibrată, am depus câte un spot pe fiecare placă cu gradienti de concentrație de

Tabelul I. Prepararea soluției de penicilină pentru testarea CMI prin metoda diluțiilor în agar

Nr. tub	Soluția stoc de penicilină		Apă distilată sterilă (ml)	Diluția soluției finale (μg/ml)	Diluția 1:10 în agar		Agar Mueller-Hinton	
	ml	concentrație (μg/ml)			soluție P (ml)	agar M.-H. (ml)	ml	conc. P (μg/ml)
1	6,4	2000	3,6	1280	-	-	-	-
2	1 ml tub 1	1280	7	320	-	-	-	-
3	8 ml tub 2	320	56	40	10 ml tub 3	90	100	4 μg/ml
4	20 ml tub 3	40	20	20	10 ml tub 4	90	100	2 μg/ml
5	10 ml tub 3	40	30	10	10 ml tub 5	90	100	1 μg/ml
6	10 ml tub 3	40	70	5	-	-	-	-
7	10 ml tub 6	5	10	2,5	10 ml tub 7	90	100	0,25 μg/ml
8	10 ml tub 6	5	30	1,25	10 ml tub 8	90	100	0,125 μg/ml
9	10 ml tub 6	5	70	0,6	10 ml tub 9	90	100	0,06 μg/ml

Legendă: Conc =concentrație; agar M.-H.=agar Mueller-Hinton; P=penicilină

Tabelul II. Streptococcus pneumoniae - categorii de sensibilitate la penicilină după valorile CMI și diametrul zonei de inhibiție la oxacilină

CMI	Sensibil	Intermediar	Rezistent
	≤ 0,06 μg/ml	0,1-1 μg/ml	≥ 2 μg/ml
Diametrul zonei de inhibiție la oxacilină (mm)	< 20 mm	-	≥ 20 mm

Tabelul III. Comportamentul față de antibiotice a pneumococului izolat din diferite produse patologice (n = 95 tulpini)

Antibioticul	R		Tulpini IR		S	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Oxacilină	46	48,8	-	-	49	51,6
Amoxicilină/ acid clavulanic	-	-	-	-	95	100
Cefalotin	-	-	10	10,5	85	89,5
Eritromicină	25	26,3	9	9,5	61	64,2
Tetracilină	24	25,3	32	33,7	39	41,1
Vancomicină	-	-	-	-	95	100
Rifampicină	4	4,2	-	-	91	95,8
Sulfametoxazol/trimetoprim	60	63,2	24	25,3	11	11,6

Legendă: R=rezistent; S=sensibil; IR=intermediar rezistent

penicilină. Pe o placă am testat 8 tulpini. Plăcile însămânțate au rămas la temperatura camerei până la absorbirea inoculului apoi au fost incubate 24 de ore la 37°C. Pe fiecare placă a gradientului de concentrații am inoculat și tulpina de referință. Am inoculat cu toate tulpinile de testat și cu tulpina de referință și o placă cu agar Mueller-Hinton+5% sânge de berbec fără antibiotic, ca martor al creșterii.

După incubare am examinat plăcile înregistrând ca CMI cea mai mică concentrație de penicilină care inhibă complet creșterea sau permite o umbră abia vizibilă de cultură ori o singură colonie. Am verificat dacă CMI a tulpinii de referință se încadrează în valorile cunoscute și dacă tulpinile testate au crescut pe

mediul fără penicilină. Am raportat CMI obținut la categoria de sensibilitate din tabelele de referință.

La tulpinile testate prin CMI la penicilină am făcut comparație între categoria de sensibilitate a tulpinii testate obținută prin metoda diluțiilor în agar și prin metoda difuzimetrică la oxacilină, datele fiind comparate cu standardele NCCLS (Tabelul II).

Supravegherea tulpinilor de Streptococcus pneumoniae rezistente la penicilină și la alte antibiotice este necesară pentru o terapie empirică adecvată aplicată până la obținerea rezultatelor antibiogrammei, aspect deosebit de important pentru pacient și în egală măsură pentru medic în cazul unor infecții pneumococice invazive.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Cele mai active antibiotice au fost amoxicilina/acid clavulanic și vancomicina față de care toate tulpinile testate au fost sensibile. În ordinea eficienței urmează rifampicina cu 95,8% tulpini sensibile, cefalotul (89,5%). Un procent de 64,2% tulpini au prezentat un nivel de sensibilitate față de eritromicină și 51,6% față de oxacilină (penicilină). Antibioticele cu activitate mai scăzută au fost sulfametoxazol/trimetoprim (63,2% tulpini rezistente și 25,3% tulpini moderat rezistente). Oxacilina s-a dovedit ineficientă pe aproximativ 48% din tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* urmărite. Doar 5 tulpini de *Streptococcus pneumoniae* (5,3%) au fost sensibile la toate antibioticele testate (Tabelul III).

În studiul nostru 45,3% din pneumococii testați au prezentat fenomenul de multirezistență (Tabelul IV). Un procent de 49,5% din tulpini erau rezistente la 1 sau 2 antibiotice.

Tabelul IV. Multirezistența tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* față de antibiotice

Număr de antibiotice	Tulpini		Tulpini polirezistente
	Nr.	%	
5	10	10,5	
4	15	15,8	45,3%
3	18	18,9	
2	23	24,2	49,5%
1	24	25,3	
0	5	5,3	5,3%

Tulpinile luate în studiu au prezentat 10 antibiotipuri (pattern-e) de rezistență (Tabelul V) care se constituie în markeri epidemiologici importanți. Cele mai frecvente antibiotipuri au fost TE,SXT (22,2% tulpini), P,E,TE SXT (16,7% tulpini) și P,E,CF,TE,SXT (11,1% tulpini).

Tabelul V. Rezistotipurile tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* testate

Pattern de rezistență	Tulpini	
	Nr.	%
P,E,CF,TE,SXT	10	11,1
P,E,TE,SXT	15	16,7
P,TE,SXT	9	10
P,E,SXT	9	10
P,TE	2	2,2
P,SXT	1	1,1
TE,SXT	20	22,2
SXT	20	22,2
RF	4	4,4
Total rezistente	90	94,7
Sensibile la toate antibioticele	5	5,3

Legendă: P = penicilină; E = eritromicină; CF = cefalotin; TE = tetraciclina; SXT = sulfametoxazol/trimetoprim; RF = rifampicină

Prin metoda diluțiilor în agar au fost testate 32 de tulpini față de acțiunea penicilinei pentru a determina CMI față de acest antibiotic. Rezultatele sunt redată în tabelul VI. CMI la penicilină a relevat un procent de

68,7% tulpini rezistente din care 6,3% au fost înalt rezistente (CMI > 2 mg/ml) și 62,4% intermediar rezistente (CMI 0,125 - 1 mg/ml). Restul de 31,3% tulpini au fost sensibile față de penicilină (CMI 0,03 - 0,06 mg/ml).

Tabelul VI. Concentrația minimă inhibitoare la penicilina G a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* testate

CMI la penicilină	Tulpini		Categoria de sensibilitate
	Nr.	%	
0,03	7	21,9	sensibil
0,06	3	9,4	(31,3%)
0,125	5	15,6	intermediar
0,25	6	18,8	rezistent
1	9	28	(62,4%)
2	-	-	rezistent
4	2	6,3	(6,3%)

Rezultatele obținute prin metoda difuzimetrică aplicată la cele 32 de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* a indicat un nivel de rezistență de 50% (Tabelul VII).

Tabelul VII. Comportamentul față de oxacilină a 32 tulpini de *Streptococcus pneumoniae*

Diametrul zonei de inhibiție (mm)	Tulpini	
	Nr.	%
< 20 mm	16	50
≥ 20 mm	16	50

Prin metoda diluțiilor în agar aplicată la aceleași 32 de tulpini procentul de tulpini rezistente crește la 68,8%, fără ca această diferență să fie statistic semnificativă.

Coroborând diametrul zonei de inhibiție cu CMI rezultă datele din tabelul VIII. Aceste date relevă o bună corelație între CMI la penicilină și diametrul zonei de inhibiție la oxacilină care confirmă faptul că sensibilitatea la penicilină poate fi stabilită prin testarea difuzimetrică la oxacilină.

Tabelul VIII. Relația dintre sensibilitatea la oxacilină și CMI la penicilina G

CMI (μg/ml)	Diametrul zonei de inhibiție	Rezistente	Sensibile	Nr. tulpini
		< 20 mm	≥ 20 mm	(prin CMI)
0,03	-	-	7	sensibile
0,06	-	-	3	10
0,125	4	1		intermediar
0,25	4	2		rezistente
1	6	3		20
2	-	-		rezistente
4	2	-		2

Întrucât pneumococul ocupă un loc important în patologia infecțioasă și cum în ultima perioadă s-au semnalat tot mai frecvent tulpini rezistente la acțiunea antibioticelor, un număr mare de cercetători sunt

preocupați de fenomenul de multirezistență al acestei bacterii.

Rezultatele obținute de noi sunt apropiate de cele comunicate de alți autori din România.

Astfel, Ungureanu și colab. studii 45 de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* izolate din otite medii acute comunică un procent de 4,45% pneumococi rezistenți la penicilina G, 62,22% intermediar rezistenți și 33,33% sensibili prin metoda CMI. Prin metoda difuzimetrică procentul de tulpini rezistente era de 55,55%. Fenotipul de rezistență cel mai frecvent întâlnit de autori a fost P,E,TE,SXT,K,S (21% din cazuri). În urma studiului autorii consemnează o scădere a sensibilității pneumococului la acțiunea penicilinei. Dintre antibioticele testate cele mai eficiente au fost vancomicina, rifampicina, amoxicilina / acid clavulanic urmate de ceftriaxon, amoxicilina, cefalotin.²

Podani și colab., într-un studiu retrospectiv a rezultatelor antibiogramelor a 237 de pneumococi izolați în București între 1994-1998 arată creșterea importantă a rezistenței la rifampicină (de la 5,4 la 14,8%), spre deosebire de rezultatele studiului nostru în care am izolat doar 4,2% tulpini rifampicino-rezistente. Pe parcursul studiului autorii au înregistrat o menținere a sensibilității pneumococului față de cloramfenicol și cefalosporinele de generația a 3-a. În ceea ce privește rezistența față de penicilină Podani identifică 47,6% tulpini rezistente prin CMI (14,7% intermediar rezistente și 32,9% rezistente) și 30,4% prin metoda difuzimetrică la oxacilină.²⁰ Procentele de tulpini rezistente depistate de noi sunt mai mari prin ambele metode decât cele raportate de Podani.

Problema farmacorezistenței pneumococului preocupă cercetătorii din întreaga lume. Rezultatele noastre coincid cu unele studii efectuate în alte țări.

Un studiu prospectiv recent pe 101 pacienți spitalizați cu pneumonie pneumococică a evidențiat 49% tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină, 31% rezistente la cefalosporine și 27% la macrolide.⁴

Alte studii însă relevă procente mai mari de tulpini rezistente decât cele găsite de noi. Deeks a efectuat împreună cu colaboratorii săi un studiu retrospectiv care a cuprins copii sub 6 ani spitalizați cu infecții pneumococice invazive. Din 274 izolate 99 (36%) erau penicilino-rezistenți, din care 46 intermediar-rezistenți și 53 cu nivel înalt de rezistență.⁷ În Coreea de Sud, Choi și colab. semnalează creșterea procentului de pneumococi penicilino-rezistenți. Un studiu retrospectiv a 106 cazuri de infecții pneumococice invazive apărute la 99 copii a semnalat primele tulpini penicilino-rezistente în 1989, procentul lor crescând dramatic în 1995 la 89%.³ Tot în Coreea de Sud, Lee și colab.¹³ semnalează aceeași creștere alarmantă a tulpinilor de *Streptococcus pneumoniae* penicilino-rezistent de la 1,7% în intervalul 1985-1986 la 25% în 1990.

Alți autori semnalează procente mai mici de tulpini rezistente la penicilină decât cele găsite de noi. În Spania, autori care au studiat 504 cazuri de pneumonii pneumococice pe durata a 10 ani, au evidențiat un procent de 29% tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină și 6% rezistent la cefalosporine.¹⁸ Block, investigând 246 copii cu otită medie acută, au evidențiat faptul că 17% din tulpinile de pneumococ izolate erau penicilino-rezistente, incluzând în acest procent deopotrivă tulpini intermediar rezistente și cele cu nivel înalt de rezistență.² Aceste tulpini erau concomitent rezistente la majoritatea antibioticelor beta-lactamice, o treime având rezistență de înalt nivel față de ceftriaxon. Autorii scot în evidență, însă, paradoxul situației în sensul că, în ciuda faptului că pneumococii izolați prezentau rezistență "in vitro", "in vivo" s-au obținut rezultate favorabile în peste 70% din cazurile tratate cu antibiotice beta-lactamice.²

Tan și colab., în urma unui studiu prospectiv pe o perioadă de 3 ani au urmărit 254 copii cu pneumonie pneumococică. Din 257 izolate doar 22 (9%) au fost intermediar rezistente și 14 (6%) cu nivel înalt de rezistență la penicilină iar 12 tulpini manifestau rezistență la ceftriaxon.²⁵

Parry și colaboratorii au studiat caracteristicile clinice și microbiologice a 100 pacienți internați la Centrul de Boli Tropicale din orașul Ho Chi Minh, Vietnam, în perioada 1993-2002, cu afecțiuni pneumococice invazive. Pneumococi rezistenți la penicilină (CMI $\geq 0,1$ $\mu\text{g/ml}$) au fost izolați din sânge sau lichid cefalo-rahidian de la 8% din pacienți (2 din 24) între 1993-1998 și la 56% (20 din 36) în perioada 1999-2002 ($p < 0,0001$). Izolatele de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la penicilină (MIC $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$) au crescut de la 0% la 28% ($p=0,002$). Numai un izolat a fost rezistent la ceftriaxon (MIC $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$). *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină a fost izolat de la 78% din copii sub 15 ani (28 din 36) comparativ cu 25% din adulți (16 din 64) ($p=0,0001$).¹⁹

Interpretarea datelor din acest studiu a fost dificilă pentru că tulpinile studiate nu au fost selectate după criterii unitare conform unui protocol menit să înlăture erorile de eșantionaj.

Cu toate acestea, coroborând datele obținute de noi cu datele altor autori ne permitem să tragem următoarele concluzii:

1. Antibioticele cele mai active pe tulpinile de pneumococ studiate au fost vancomicina și amoxicilina / acid clavulanic urmate de rifampicină și cefalotin;

2. 68,8% din tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* au prezentat rezistență la penicilină din care 62,4% au fost intermediar rezistente și 6,3% înalt rezistente;

3. Antibiotipul cel mai frecvent a fost TE,SXT;

Aprecierea rezistenței la penicilină prin metoda difuzimetrică cu microcomprimate de oxacilină de 1 μg este o metodă eficientă.

BIBLIOGRAFIE

1. BARRY AL - Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America, *Am J Med*, 1999, 107:385-335.
2. BLOCK SL, HARRISON CJ, HEDRICK JA et al - Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management, *Pediatr Infect Dis J*, 1995;14:751-759.
3. BLONDEAU JM - A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new 'respiratory quinolones', *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43:1-11.
4. CASELLAS JM, GILARDONI M, TIOME G et al - Comparative in-vitro activity of levofloxacin against isolates of bacteria from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43:37-42.
5. CHOI EH, LEE HJ - Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean Children, *Clin Infect Dis*, 1998, 26:1346-1354.
6. CORSO A, SEVERINA EP, PETRUK VF et al - Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States, *Microbiol Drug Resist*, 1998, 4:325-337.
7. DEEKS SL, PALACIO R, RUVINSKY R et al - Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatrics*, 1999, 103:409-413.
8. EWIG S, RUZ M, TORRES A et al - Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159:1835-1842.
9. JONES R, LOW D, PFALLER M - Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999, 33:101-112.
10. JONES R, PFALLER M - Bacterial resistance: a worldwide problem, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998, 31:379-388.
11. KOORNHOF HJ, WASAS A, KLUGMAN K - Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: a South African perspective, *Clin Infect Dis*, 1992, 15:84-94.
12. LEACH AJ, MORRIS PS, SMITH-VAUGHAN H et al - In vivo penicillin MIC drift to extremely high resistance in serotype 14 *Streptococcus pneumoniae* persistently colonizing the nasopharynx of an infant with chronic suppurative lung disease: a case study, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:3648-3649.
13. LEE HJ, PARK JY, JANG SH et al - High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a University Hospital in Korea, *Clin Infect Dis*, 1995, 20:826-835.
14. MARSTON BJ, PLOUFFE JF, FILE TM et al - Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio, *JAMA*, 1997, 157:1709-1718.
15. MCGEE L, KLUGMAN KP, FRIEDLAND D et al - Spread of the Spanish multi-resistant serotype 23F clone of *Streptococcus pneumoniae* to Seoul, Korea *Microb Drug Resist*, 1997, 3:253-257.
16. ODLAND BA, JONES RN, VERHOEF J et al - Antimicrobial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG5501), and four other fluoroquinolones tested against 2,284 recent clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Europe, Latin America, Canada, and the United States, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999, 34:315-320.
17. ORTQVIST A - Pneumococcal disease in Sweden: experiences and current situation, *Am J Med*, 1999, 107: 44S-49S.
18. PALLARES R, LINARES J, VADILLO M et al - Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain, *N Engl J Med*, 1995, 333:474-480.
19. PARRY CM, DUONG NM, MAI NTH et al - Emergence in Vietnam of *Streptococcus pneumoniae* resistant to multiple antimicrobial agents as a result of dissemination of the multiresistant Spain^{23F}-1 clone, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:3512-3514.
20. PODANI M, DOROBAT O, MITACHE E et al - Rezistența la antibiotice a pneumococului. Rezistența la antibiotice a pneumococilor invazivi (PI) în București - 1994 - 1998: implicații terapeutice, *Terapeutică, Farmacologie și Toxicologie clinică*, 1999, III(4):42-44.
21. RAHAV G, TOLEDANO Y, ENGELHARD D et al - Invasive pneumococcal infections: a comparison between adults and children, *Medicine*, 1997, 76:295-303.
22. RUIZ-GONZALES A, FALGUERA M, NOGUES A et al - Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia, *Am J Med*, 1999, 106:385-390.
23. SONG J-H, LEE NY, ICHTAYAMA S et al - Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study, *Clin Infect Dis*, 1999, 28:1206-1211.
24. SPINEANU R, VAIDA T, CHERAGI S et al - Etiologia pleuropneumoniilor la sugar și copilul mic, *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*, 1996, 41:47-50.
25. TAN TQ, MASON EO, BARSON WJ et al - Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatrics*, 1998, 102:1369-1375.
26. THOMSON KS, CHARTRAND SA, SANDERS CC et al - In vitro activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with various levels of penicillin resistance, *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43:15-19.
27. UNGUREANU V, NISTOR I, GHEORGHE M - Studiul unor tulpini de *Streptococcus pneumoniae* izolate din otita medie acută la copil, *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*, 1996, 41:51-55.
28. *** - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Ninth Informational Supplement; NCCLS document M100-S₉, January 1999

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. dacă 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 MANUSCRIBELOR 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 tabelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplu:

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

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

Exemplu:

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

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

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

CONTROLUL MANUSCRISELOR

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

