

P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 52
2006/2

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



* 5 5 0 0 0 3 3 3 *

Biblioteca Centrală

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. Ōrs Nagy
Conf. dr. Klara Brānzaniuc
Prorectori

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

Prof. dr. Gyōngyi Dudutz
Prof. dr. Galaftion Oltean
Prof. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Șef lucr. dr. Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

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

Prof. dr. Angela Borda
Prof. dr. Radu Deac
Conf. dr. Dan Dobreanu
Conf. dr. Grigore Dogaru
Prof. dr. Imre Egyed
Prof. dr. Ștefan Hobai
Șef. lucr. dr. Silvia Imre
Conf. dr. Monica Monea Pop
Prof. dr. Ioan Muntean
Conf. dr. Béla Szabo
Conf. dr. Tibor Szilāgyi
Șef. lucr. dr. Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare Deák Vasile
Coperta MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Prevenirea și tratamentul cefaleei postpunție durală
Sanda-Maria Copotoiu, Klara Brānzaniuc, Ioana Ghițescu,
L. Azamfirei, I. Nemeș, Ruxandra Copotoiu 66

Teste actuale de investigație pentru diagnosticul
stenozei de arteră renală
R. Motoc, Crina Motoc, L. Cozlea 73

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Rolul pneumonectomiei extrapleurale în tratamentul cancerului
bronhopulmonar cu diseminare pleurală
A. Dobrică, P. Boțianu, V. Damian, Alexandra Butiurcă,
Ana Maria-Voichița Boțianu, M. Stoian, M. Pop, V. Căreianu,
I. Pribac, Eda Baubec 78

Rolul polimorfismelor genetice în patogeneza și tratamentul
nefropatiei diabetice
Melinda Kolcsar 84

ARTICOLE ORIGINALE

Studiul morfopatologic al țesuturilor dento-pulpare la
persoanele de vârstă a treia
Claudia Andreescu, A. Monea, S. Bocskay 88

Care of the patients with modified Eloesser open thoracic window
PV-H Boțianu, Anca Sin, M Turcu, A Dobrică, M Stoian, V Damian,
D Rediș, I Pribac, V Căreianu, Eda Gliga-Baubec, G Dogaru,
Mirela Gliga, A Frigy, L Mathe, Carmen Carașca,
Ana-Maria Stauder, CS Moldovan, O Cotoi,
Alexandra Butiurcă, M Pop 92

Evaluarea stării de salubritate a laptelui și derivatelor lactate din
Brașov în ultimii nouă ani
Lavinia Buvnariu, Ramona Ureche 98

Elemente ecocardiografice în evoluția bolnavilor cu
infarct miocardic acut și diabet zaharat
Mihaela Opriș, Voichița Sîrbu, Adriana Mitre, C. Georgescu 103

Doze repetate de corticosteroizi antenatal: rezultate neonatale
B. Szabó, JA. Kiss, F. Rozsnyai, L. Pușcașiu,
Katalin Bereczki, M. Căpîlnă 109

Estimarea influenței stresului social asupra stării de sănătăților din Târgu-Mureș Monica Tarcea, Felicia Toma, H. Moldovan, Cristina Goiea, M.....	112
Studiu privind efectul radiatiilor ionizante accidentale asupra județului Mureș Mariana Tilinca, M. Mărușteri, Klara Brânzaniuc	117

PREZENTARE DE CAZ

Ventilație mecanică prelungită (800 de zile) pentru distrofie progresivă – prezentare de caz L. Azamfirei, Sanda-Maria Copotoiu, Klara Brânzaniuc, J. Szeandra Copotoiu	123
Hemofiltrarea continuă veno-venoasă și drotrecogin alfa acti glonț magic în sepsis? Ioana Ghițescu, Sanda-Maria Copotoiu, Ruxandra Copotoiu, I. Klara Brânzaniuc, Maria Dogaru	125
Un caz complex O.R.L – oftalmo – neurochirurgical Gh. Mühlhay, A. Lupșa, Karin Horvath, R. Rob	129



Prevenirea și tratamentul cefaleei postpuncție durală

Sanda-Maria Copotoiu¹, Klara Brânzaniuc², Ioana Ghițescu¹, L. Azamfirei¹,
I. Nemeș¹, Ruxandra Copotoiu¹

Cefaleea postpuncție durală (PDPH) a devenit o problemă clinică de la instrumentarea spațiului intratecal în urmă cu 100 ani. Incidențele raportate variază între 1 și 40%. Există grupe cu risc crescut, diagnosticul este simplu. PDPH este explicată prin depleția LCR. Tratamentul este conservator în primele 2-3 zile, după care se recomandă EBP. Tratamentul conservator constă în: poziționare, analgezie, sedare, hidratare orală și/sau parenterală, cafeină. Pentru EBP se utilizează sângele venos autolog injectat în spațiul puncției durale sau cu un spațiu mai jos. Cantitatea sângelui injectat variază între 10 și 20ml. Contraindicațiile includ: refuzul pacientului, lipsa de experiență a medicului, tulburările coagulării, infecții locale sau sistemice, febra, anomalii anatomice care fac imposibilă localizarea spațiului vizat. Motive de îngrijorare: riscul însămânțării (bacterian, viral, oncologic), HIV. Complicațiile sunt predominant neurologice: tromboze ale sinusurilor durei postpartum, bloc nevralic extensiv dacă sângele a fost injectat în prezența unui bloc rezidual, hematom subdural, dureri lombare. Există două teorii ale eficienței EBP: teoria plombajului și ipoteza pachetului presional. Difuziunea sângelui injectat epidural poate fi vizualizată prin RMN. EBP se utilizează și pentru profilaxia PDPH. Alternative la injectarea sângelui: cristaloidele, substanțele coloidale și fibrina. Tendința actuală este de a nu se amâna EBP, utilizarea sa profilactică la grupele cu risc crescut, utilizarea acelor cu vârf de tip pencil-point pentru perforarea durei. Eficiența imediată a EBP este de 91%. În mai puțin de 40% din cazuri plombajul epidural necesită repetare. **Cuvinte cheie:** cefaleea postpuncție durală, plombaj cu sânge epidural

Postdural puncture headache has become a clinical problem since the clinical instrumentation of the epidural space. The reported incidences are variable: 1-40%. There are known risk groups, the diagnostic is quite simple. The mechanism attributed to PDPH is the spinal fluid depletion. The treatment is conservative for the first 2-3 days, then an EBP is advised. The conservative treatment consists of positioning, analgesia, sedation, oral and/or parenteral hydration, caffeine. EBP is performed using autologous blood injected either in the same intervertebral space or one space beneath the dural puncture site. The amount of injected blood varies between 10 and 20ml. Contraindications include: patient refusal, lack of experience, disorders of blood coagulation, local or systemic infections, fever, anatomical anomalies preventing localisation of the targeted space. Reasons of concern are: risk of seeding (bacterial, viral, oncological), HIV. The complications are predominantly neurological: dural sinus thrombosis post delivery, extensive neuraxial block when the blood was injected in the presence of a residual block, back pain. To explain the mechanisms of efficiency, two theories were advanced: the plug theory and the pressure patch hypothesis. Epidural blood diffusion can remarkably be visualised by MRI. EBP is also practiced for PDPH prophylaxis. The alternatives to EBP are the use of: cristalloids, colloids and fibrin glue. The actual trend is not to delay EBP, the prophylactic use of EBP to risk groups, restriction of needles to pencil-point ones to perforate the dura. Efficiency of EBP is immediately 91%. In less than 40% of the cases, EBP needs to be repeated.
Key words: PDPH, EBP

Cefaleea post puncție durală (PDPH) a devenit o problemă clinică de la instrumentarea spațiului intratecal în urmă cu 100 ani.²⁴

Incidențele raportate variază între 1 și 40%, cu un maxim de 85% pentru puncțiile accidentale raportate de Brownridge în 1983.²⁷ În spitalele universitare incidențele recunoscute sunt mai mici: 0,5-2,5%.²⁸ Un risc de 1%, dominant în peisajul anestezic actual este considerat un risc acceptabil.⁴⁸

Grupele cu risc crescut sunt:

-tinerii

-parturientele la care incidența ridicată este atribuită sexului și vârstei^{37,48} persoanele la care s-a practicat o mielografie – 76% Bridenbaugh în 1979

-femeile între 35-60 ani⁴²

Apar diferențe ale incidențelor atribuite scopului puncției: terapeutic sau accidental (în cursul abordului epidural, când utilizându-se ace de calibru mai mare, cu bizoul orientat cranial riscul PDPH crește). Există autori care recomandă inserția unui cateter spinal după puncțiile accidentale în ideea reducerii incidenței PDPH.²¹ Unele studii nu recunosc diferențe ale incidenței PDPH postpuncție spinală sau ca urmare a inserției unui cateter spinal³⁸, sau consideră că aceste diferențe nu apar dacă se inseră un cateter spinal pentru 12-24 ore - studiu în chirurgie ortopedică.³⁰

¹Disciplina ATI, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Disciplina de Anatomie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Dr. Sanda-Maria Copotoiu, Disciplina ATI, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

Diagnostic pozitiv

Cefaleea postdurală dependentă de postură, cu semne asociate: redoarea cefei, dureri scapulare, uneori tulburări auditive și vizuale.³⁷ Durerea este gradată ca fiind: ușoară, moderată, severă.¹⁶

Diagnostic diferențial

-meningita- puncția lombară elucidează diagnosticul (lichid aseptic în meningism, culturi pozitive la meningita de însămănțare)

-cefaleea permanentă independentă de postură sau care își pierde caracterul pe parcursul evoluției evocă o altă complicație neurologică, în special o hemoragie intracraniană.³³

-Crisa migrenoasă afișează antecedente de lateralizare și tulburări vasomotorii.

Diagnosticul pozitiv impune evaluarea imediată a intensității: severă, moderată sau slabă, în funcție de care se va face opțiunea terapeutică.

Etiologie

Mecanismul PDPH

-Cefaleea s-ar datora pierderii LCR. Are loc o fugă a LCR din spațiul subarahnoidian spre spațiul peridural prin orificiul puncției. Debitul pierderii depinde de diametrul orificiului și de variațiile de presiune dintre cele două spații. Consecința este redistribuția LCR cu deplasarea conținutului intracranian, tracționarea structurilor sensibile la durere, cu posibile implicări cerebro-vasculare.²⁴ Diminuarea LCR determină venodilatație compensatorie la nivel cerebral, ceea ce ar explica acțiunea terapeutică a cafeinei.⁴⁶ Fuga lombară durală se asociază cu ortostatismul.

Argumente pro: fistulele duro-cutanate (subarahnoid -cutanate) ca urmare a puncțiilor durale, mileografiilor, cateterelor lombare subarahnoidiene pentru drenajul lichidului cefalorahidian (LCR) (chirurgia pituitarei, traume, accidente chirurgicale) determină PDPH tipică care dispăre la EBP și cefaleea datorată hipotensiunii spontane a LCR – sindr Schaltenbrand.²⁴

-Se postulează chiar asocierea dintre scăderea producției de LCR, creșterea absorbției și pierderi de LCR prin *mici leziuni meningiene spontane*. Rezoluția naturală are loc în săptămâni, luni.

Importante sunt și detaliile tehnice, deseori incriminate:

-Diametrul acului de puncție- După Mihic, dimensiunea maximă inocentă a acului spinal este de 7 zecimi de mm, adică 22G.³⁵

-Orientarea bizoului este mai importantă pentru puncțiile accidentale. Astfel, la orientarea paralelă cu fibrele durei, incidența PDPH este de 0,24%, în timp ce pentru orientarea perpendiculară, ea crește la 16%.³⁶ Este de evaluat manevra de rotare a acului în spațiul epidural, riscurile puncției accidentale pe care le comportă.

-Morfologia acului – Un studiu clinic retrospectiv efectuat de Sprotte asupra 21 000 pacienți raportează o incidență a PDPH de 0,02% la utilizarea exclusivă a acelor Whitacre, dar din protocolul terapeutic postoperator nu au lipsit analgeticele.³⁰

-Pentru că dura și arahnoida pot aluneca una peste cealaltă pe distanțe inegale în pozițiile extreme ale coloanei, există recomandarea ca puncția să se efectueze cu capul în flexie maximă și apoi menținerea lui în hiperextensie câteva momente după scoaterea acului pentru a evita suprapunerea orificiilor dural și arahnoidian. Manevra a fost introdusă de Jones în 1974.²⁹ Există un singur studiu prospectiv aparținând lui Lassaniere care dovedește un oarecare interes.

-Valoarea duratei decubitului postpuncțional este disputată. Mobilizarea la 6 ore postpuncțional determină o incidență mai redusă a PDPH (2%) comparativ cu menținerea peste 24 ore a repausului la pat (incidența de până la 20%), conform unui studiu pe 80 paciente cezariate, urmărite doar 48 ore.³⁴

-Starea de hidratare este un factor care din cauza implicațiilor terapeutice nu poate fi izolat și studiat prospectiv.³⁷

-Natura anestezicului local utilizat rămâne de evaluat.

-Alți factori suspecionați ca fiind predispozanți: antecedentele de kinetoză, migrene sau PDPH, astenia, reluarea precoce a activității după artroscopii, cistoscopii.⁴²

Mijloace terapeutice

a. *Tratamentul conservativ* este medical și simptomatic

b. EBP - plombajul cu sânge autolog recunoaște intenții profilactice și curative.

a. *Tratamentul conservativ*

-Decubit dorsal – cu un minim recomandat de 6 ore

-Analgice – de obicei antiinflamatoare nesteroidiene

-Sedative

-Antiemetice la nevoie

-Creșterea producției de LCR prin hidratare orală și/sau parenterală

-Creșterea presiunii peridurale prin bandaje abdominale sau decubit ventral la care se poate asocia administrarea serului fiziologic în spațiul peridural. Cu această metodă, Rice și Dobbs realizează în 1950 un succes imediat de 99% cu o recurență de 54%.

-Succesul cafeinei (Setcher cu un studiu prospectiv⁴⁷ care administrată în două prize a 500mg/zi intravenos rezolva 70-75% din cefalei a fost minat de apariția convulsiilor după plombajul cu sânge asociat cu cafeină.⁹ Ca urmare, cafeina este evitată la pacienții cu antecedente convulsive sau în hipertensiunea de sarcină, chiar la valori moderate.

b. EBP (plombajul cu sânge epidural)

Indicații:

-Indicația primară- tratamentul PDPH de la moderată la severă

-La bolnavii la care tratamentul primar, conservativ a eșuat³⁷, dar în absența trialurilor controlate, recomandarea nu are suport

-Pentru profilaxia PDPH – indicație controversată, de discutat

Contraindicațiile EBP: sunt legate de plasarea acului în spațiul epidural și de injectarea sângelui autolog:

- refuzul pacientului
- lipsa experienței medicului
- prezența coagulopatiilor
- infecțiile locale sau sistemice
- febra
- anomaliile anatomice care fac imposibilă localizarea spațiului vizat

Motive de îngrijorare:

- riscul însămănțării (bacteriologice, virale, oncologice) spațiului epidural, ceea ce presupune amânarea manevrei până la dispariția febrei
- prezența infecției HIV – îngrijorare nejustificată, care poate fi evitată prin recurgerea la plombaje fără sânge.³⁴

Tehnica EBP

Descrisă de DiGiovani și Dunbar în 1970.³⁴ Inițial se localiza spațiul epidural cu un ac, după care se proceda la recoltarea sterilă a sângelui autolog. Locul injectării: la un spațiu de locul puncției precedente, pentru că dispersia are loc cranial, fapt demonstrat prin RMN.⁴

Momentul efectuării – timingul

EBP este mai puțin eficient dacă se efectuează în primele 24 ore postpuncțional. Pentru această afirmație singurul suport este studiul Loesler 1978.³¹

Tobias a sugerat că lidocaina restantă în spațiul epidural ar avea proprietăți anticoagulante, contribuind astfel la eșecul aplicării EBP imediat după instalarea cefalei. Totuși, nu există argumente suficiente pentru amânarea EBP dacă simptomele sunt prezente și incapacitante.³⁵

Un interval conservativ de 24 ore ar asigura timpul necesar confirmării diagnosticului, ar permite ameliorarea simptomelor. Se amână EBP până la dispariția completă a unui bloc major nevral.

Problemă: Bloc + PDPH?

Complicațiile sunt predominant neurologice:

-tromboze de sinus venos dural la EBP postpartum identificate prin: edem papilar, deficit neurologic, convulsii.¹⁰

-Injectarea sângelui în prezența unui bloc rezidual poate determina un bloc nevral extensiv prin interferarea anestezicului local cu coagularea sângelui injectat.

-Pot apare dureri lombare (de unde refractoritatea pacienților la propunerile de repetare a plombajului) probabil datorate difuziunii sângelui în țesutul adipos subcutanat.⁶

Volumul injectat - valoarea optimă este controversată, a crescut în timp. Crawford injecta inițial 6-15ml cu o rată de eșec de 30%, după care trecând la volume de 20ml a realizat succese în 96% din cazuri.

Volumul țintă a devenit cel de 20ml, deși s-a lansat ideea că volumul optim ar fi cel de 15ml.²⁰

Durata repausului post EBP este de aproximativ 2 ore (studiul Martin ^{ci de 24}), dar au fost studiate numai 3 grupe de pacienți de câte 10 persoane.

Mecanisme de acțiune ale EBP

Eficacitatea este atribuită efectului de *patch*, transmiterii presiunii crescute din spațiul epidural spre spațiul LCR (după Coeller BJA 1994 Observational Report). Paternitatea EBP este disputată. După Vodinh, tehnica ar fi fost propusă de Gormley încă în 1960.³⁷

Mecanismul de acțiune al EBP este de fapt incomplet descifrat și argumentat.

Postulat: Dacă se pierde o cantitate suficientă de LCR, în momentul ridicării în ortostatism creierul descinde în cutia craniană. Tracțiunea fibrelor dureroase localizate în sinusurile venoase și tributare, arterele durale și cerebrale și teritoriile durale ar determina durere.²⁶ Pierderea LCR și hipotensiunea intracraniană ar determina vasodilatație cerebrală compensatorie.²⁵ Vasodilatația arterială și arteriolară induce dilatația pasivă a venelor (perete subțire), ca adaptare la reducerea presiunilor exercitate din exterior asupra peretelui venos. Durerea este atribuită bogatei inervații a vascularizației cerebrale și a structurilor de suport.

Pentru explicarea mecanismului EBP au fost promovate două teorii:

1. teoria plombajului
2. teoria pachetului presional

1. **Teoria plombajului - plug theory.** Sângele injectat ar forma un dop gelatinos care sigilează orificiul durei (23) urmat de procese reparative naturale. Dopul gelatinos rezistă la presiuni de 40mmHg măsurate în spațiul subarahnoidian la persoane șezând. Teoria nu explică dispariția imediată a cefalei (gelifierea sângelui necesită timp), nici eficiența injectărilor de cristaloid sau coloide sau a cafeinei. Cicatrizarea prin infiltrație fibroblastică durează aproximativ 3 săptămâni.

2. **Ipoteza pachetului presional (pression patch)** exploatează transferul de presiuni sau impactul lichidului injectat asupra dinamicii presiunii LCR. Lichidul injectat determină creșterea presiunii epidurale, care va crește presiunea subarahnoidiană a LCR prin comprimarea durei. Ca urmare LCR va fi rapid deplasat în craniu, astfel restabilindu-se volumul și presiunea LCR intracranian. Cefalea dispare datorită reducerii tracțiunii exercitate asupra structurilor sensibile și a vasodilatației cerebrale. Se remarcă ideea că rezoluția cefalei este independentă de orice efect direct asupra durei, dar pentru stabilizarea rezultatului este necesară menținerea acestei creșteri de presiune. Mărimea creșterii de presiune depinde de volumul injectat, viteza, nivelul și natura substanței injectate.

Rezultate

Incidența PDPH este foarte mică dacă se utilizează ace cu lumen mic, cu vârful netăietor, când profilaxia nu este necesară.²⁷ Profilaxia se impune în cazul puncțiilor

accidentale, cu ace groase, în special în anestezia obstericală și la alte grupe cu risc crescut.

Profilaxia PDPH

Pentru că PDPH este o suferință autolimitantă, profilaxia poate fi nesatisfăcătoare, inefficientă sau riscantă, ceea ce impune investigarea oricărei măsuri profilactice, în intenția reducerii costurilor legate de insatisfacția pacienților, manifestată în justiție.⁴⁸

a. cu cristaloide

Injectarea profilactică de ser fiziologic (SF) sau sânge reduce incidența cefaleei severe postdurale. Astfel, Craft administrează 2 bolusuri a 60ml SF, primul imediat postpartum, al doilea la 24 ore. Incidența PDPH este în acest context de 12,5% (16 pacienți) comparativ cu grupul de control.¹⁷ Crawford perfuzează continuu SF timp de 24-36 ore postdelivrență cu rezultate similare.¹⁹ Stride obține rezultate mai puțin bune, în timp ce Trivedi, Brownridge nu găsesc diferențe semnificative statistic.^{11,51,56} Totuși, administrarea profilactică a cristaloidelor epidurale reduce incidența PDPH după puncția accidentală a durei.

b. cu plombaj de sânge autolog -EBP

Rezultatele sunt divergente. Palahniuk acuză lipsa efectului la 11 pacienți cărora li s-a efectuat plumbaj sanghin epidural imediat după delivrență comparativ cu un grup de control de 75 pacienți.⁴⁰

Contrar acestor rezultate, la administrarea a 15ml sânge pe cateter in situ postdelivrență, Trivedi și Colonna-Romano demonstrează reducerea incidenței PDPH¹⁴ comparativ cu tratamentul conservativ sau cu SF epidural.

În concluzie, profilaxia cu plumbaj sanguin este eficientă și necesară după puncția accidentală a durei cu ace cu lumen mare. Eficiența depinde de volumul injectat, deși 15ml pare să fie volumul preferat. Măsurată procentual, eficiența profilaxiei cu EBPH pare a fi de 90% (în primele rapoarte). Recurențele apar în 15-30% din cazuri după un EBP.⁵³ Repetarea EBP ameliorează cu încă 20% PDPH. Ne se recomandă mai mult de două EBP.⁴⁴

În ceea ce privește impactul profilaxiei cu cristaloide sau sânge epidural asupra necesității ulterioare a plombajului sanguin, acesta este greu de apreciat, pentru că deseori pacienții care teoretic ar fi beneficiat de EBP, l-au refuzat.⁵⁶

c. cu fibrină (20).

Terapia PDPH

Evaluarea EBP

Eficacitatea EBP în terapia cefaleei 61-75% dacă se utilizează ace cu lumen mare, chiar dacă inițial era de >90%.²⁴

EBP cu alte substanțe decât sânge- imediat eficientă, recurență cu incidență crescută a cefaleei.

Potențialul de profilaxie sau reversare a complicațiilor asociate puncției durale

Pe lângă cefalee, puncția durei se asociază și cu alte sechele. Se remarcă faptul că în general după aplicarea

EBP nu se raportează complicații postpuncționale, de unde aserțiunea că EBP ar asigura și profilaxia eficientă a altor complicații decât cefalea.

Complicațiile minore asociate primelor 24 ore citate sunt: crampele abdominale, durerile dorsale și creșterea temperaturii. Dacă pentru crampele abdominale explicațiile sunt inconsistente, durerile dorsale (cu o incidență de 25%) sunt atribuite sângelui administrat, care declanșează cascada coagulării și fibrinolizei secundare (se eliberează bradikinină și alți mediatori ai durerii și inflamației). Odată complicațiile instalate, eficiența EBP nu mai este uniformă.

Exemple:

-Paraliziile nervilor cranieni manifestate cu vedere tulbură, diplopie, cecitate (abducens), dar și nervilor III, IV, VII, VIII atribuite deplasării structurilor intracraniene prin pierderea LCR. Când EBP nu restabilește la normal funcția nervilor cranieni simultan cu dispariția cefalei, înseamnă că s-a instalat neuropraxia, simptomele persistând până la rezolvarea leziunii.

-Tulburările auditive - hipoacuzia tranzitoie, tinnitusul - efectul EBP la 16 pacienți cu PDDH după anestezie spinală sau mielografie.³² Mecanism incriminat: pierderea LCR. Există o legătură directă între periferimfă și LCR prin apeductul cohlear. Variațiile presiunii LCR determină modificări ale presiunii periferimfei în cohlee, de unde dezechilibrul dintre peri și endolimfă, alterarea relațiilor dintre celulele păroase și membrana bazală cu atenuarea răspunsului la input-ul auditiv.

-Convulsiile apar la 1% din cazurile de PDPH⁴⁷ la 1-7 zile postpuncțional - maximum 22 zile.⁴³ Etiologie: alterarea circulației cerebrale. Este incriminată utilizarea concomitentă a cafeinei în geneza convulsiilor postdurale. Întrucât oricum convulsiile nu au tendință la recurență, rolul EBP în profilaxia convulsiilor este enecelar.

-Hematoamele subdurale și hemoragia intracraniană prin ruptură de anevrism intracerebral. Orice intervenție la pacienți care au suferit complicații severe de SNC postdurale trebuie ținută specific. Nu există date care să susțină rolul terapeutic al EBP în acest context, dimpotrivă, creșterea presiunii LCR ar putea precipita deteriorarea ulterioară.⁴⁹

Efectul de masă al EBP durează aproximativ 7 ore.⁶ Sunt citate complicații pe termen lung a EBP: compresii și dureri radiculare cu durată >2 săptămâni, meningita chimică și hematoamele subdurale (excepționale), dar și creșterea dificultății reușitei unor infiltrații peridurale subsecvente.¹⁹ Aceste complicații pot apare în momentul efectuării EBP, dar și ulterior: cefalee severă postpneumoencefal, bradicardie tranzitorie.^{13,9}

În lumina acestor rezultate, se nasc argumente favorabile teoriei pachetului presional:

-Răspunsul presional la fluidele administrate epidural este neliniar, valorile de vârf se disipează în platou în mai puțin de 1 minut.⁴¹

-Presiunile de vârf cresc odată cu injectarea unor volume mai mari și mai rapid. De exemplu, la

injectarea a 20 ml SF, presiunea din spațiul epidural devine egală cu 85cm H₂O.

-Durata menținerii efectului presional ridicat este de câteva minute pentru toate injectările de cristaloide.

-La injectarea sângelui efectul de creștere a presiunii este mai durabil: 15ml sânge determină o creștere de 3 ori a presiunii LCR, care se menține la 70% din valoarea presiunii de vârf la 15 minute postinjecțional.¹⁵

-S-a demonstrat prin rezonanță magnetică nucleară (MRI) că EBP exercită un efect de masă comprimând sacul tecal, efect prezent la 30 minute, 3 ore, dar care la 7 ore a dispărut.⁶ Explicația trebuie căutată și în alte mecanisme de rezoluție a cefaleei postdurale prin EBP, insuficient explorate.

Efectele la distanță ale EBP suscită controverse:

-Puncția durală are potențialul de a afecta viitorul anestezic epidural indiferent dacă s-a efectuat sau nu EBP pentru PDPH, susține Ong ca urmare a unui studiu efectuat pe 46 parturiente cu antecedente de puncție durală după tentative eșuate de localizare a spațiului peridural.³⁹ Din cele 46 parturiente, 63% au avut și EBP, la 24% analgezia a fost de slabă calitate prin răspândirea restrictivă a anesteziei sau ratarea segmentului, 6,5% au necesitat doze mai mari și în 17% din cazuri s-a impus conversia la anestezie generală. Se remarcă faptul că existența antecedentelor epidurale necomplicate presupune o rată de succes de 90% la anesteziile ulterioare epidurale, în timp ce antecedente de puncție durală antrenează o rată ulterioară de succes (înțeles ca anestezie epidurală necomplicată) de 59%.

Blanche în schimb are opinii contrare, derivate dintr-un studiu efectuat asupra unui număr de 47 parturiente cu antecedente de puncție durală, care au avut anestezie epidurală pentru secțiune cezariană. Din acestea, 40% avuseseră cefalee postdurală care a impus EBP în 19% din cazuri. Acest lot a fost comparat cu 500 epidurale consecutive și un lot de control asortat de 44 femei. Anesteziile epidurale ulterioare au avut succes în 93% din cazurile cu antecedente de EBP, dar riscul puncționării durei a fost mai ridicat la pacientele care au avut puncții durale în antecedente (4%) comparativ cu cele 500 cazuri consecutive la care riscul puncției inadvertente a durei a fost nul. Blanche concluzionează că utilizarea EBP este lipsită de consecințe asupra anesteziilor epidurale ulterioare⁸, idee susținută de Hebl. Hebl este autorul unui studiu retrospectiv pe 12 ani pe 29 parturiente care având în antecedente EBP, au beneficiat de anestezii sau analgezii epidurale efectuate la 1 nivel distanță de locul EBP, cu o rată de succes de 96,6%.²⁸

Aparent discordanțele pot fi atribuite performanțelor tehnice diferențiate, în ciuda experienței similare.

Alternative la administrarea în scop terapeutic a sângelui epidural: *cristaloidele* (mai ales serul fiziologic) și *coloidele*.

Substanțele cristaloide

Sajid și Berger depun în spațiul epidural ser fiziologic în scop profilactic sau curativ.^{7,44} Ei observă că pentru rezoluția cefaleei sunt necesare mai multe intervenții, nu există dovezi care să sugereze reducerea numărului complicațiilor, iar riscul recurenței cefaleei este mai mare comparativ cu EBP.^{19,51} Administrarea epidurală a serului fiziologic nu reduce necesarul plombajului cu sânge. Avantajul depunerii cristaloizilor în spațiul peridural se limitează la evitarea sângelui în cazul în care administrarea sa s-ar lavi de contraindicații.

Plombajul cu ser fiziologic nu este lipsit de complicații: lombalgii, cefalee legate de viteza de perfuzie și presiunile ridicate produse. Se citează chiar hemoragii intraoculare la un bolus de 120ml ser fiziologic administrat epidural și parapareză flască după 4 ml SF care conținea alcool benzolic drept conservant.^{12,18}

Substanțele coloidale

Barrios-Alacron administrează 20-30ml dextran 40 în 2 minute la 56 paciente cu cefalee postdurală la care mijloacele terapeutice anterioare au fost ineficiente (inclusiv plombajul epidural cu sânge). Rezoluția cefaleei este definitivă, cu interval de latență diferit: imediat în 68% din cazuri, dar 6 paciente acuză disestezie, arsuri la locul injectării.⁵

Un studiu ulterior al lui Aldrete pe un lot de 10 paciente la care administrează dextran 40 20ml în bolus, urmat de perfuzia a 3ml/h până la dispariția cefaleei constată dispariția cefaleei într-un interval mediu de 9,5h (cu limite între 1 și 14 ore), fără complicații sau recurențe.²

Rezultă că substanțele cristaloide depuse epidural asigură dispariția cefaleei pe o perioadă limitată de timp, necesitând deseori plombajul cu sânge pentru stabilizarea efectului.

Nu există date asupra securității administrării unor volume mari de cristaloide în nevraxul uman, de unde necesitatea unor studii edificatoare.

Fibrin glue (Tissucol, duo 500) este un preparat de plasmă umană obținut prin plasmafereză.²⁰ El rezultă din amestecul a două soluții:

- una care conține fibrinogen, factorul XIII, fibronectină, aprotinină, plasminogen
- una conținând trombină și Ca.

La amestecare, fibrinogenul se transformă în monomeri de fibrină, care agregă sub forma unui gel.⁴⁵ Cheagul de fibrină are putere tensilă mare, tolerează mediile cu umiditate mare și prezintă avantajul că nu se retrage fiind lipsit de componente corpusculare. Fibrina din cheag are afinitate specială pentru fibrele de collagen, dar nu apar semne de răspuns inflamator. Nu a putut fi demonstrată transmiterea infecțiilor virale pe această cale, deși teoretic potențialul este prezent, pentru că fabricantul utilizează tehnica ADN

recombinant pentru identificarea contaminării virale, ceea ce permite detectarea unor încărcături virale foarte mici.

Tendențe

Exista în urmă cu zece ani tendința de a amâna tratamentul cu plombaj până la 72 ore (oricum peste 24 ore) dând prioritate tratamentului conservativ (repaus la pat, rehidratare, analgetice, antiinflamatoare, corticoizi, ACTH). În prezent se recomandă EBP curativ cât mai precoce, deși cefalea poate apare și după 24 ore. La grupele cu risc crescut există tendința utilizării profilactice de rutină a EBP. Fibrin glue pare a-și crește piața aderenților.

Opinii

Collier raportează două cazuri anecdotice în care a utilizat ACTH 20Uim sau tetracosactin (Synacthen) 1mg im pentru tratamentul PDPH, cu rezultate spectaculoase.¹³

Pentru explicarea mecanismului de acțiune s-au speculat următoarele:

- stimularea debitului LCR
- stimularea producției de beta endorfine
- valul de presiune indus de injectarea unui volum de sânge în spațiul lombar extradural ar stimula eliberarea de ACTH din corticosuprarenală sau ar induce un debit de endorfine în SNC.

Întrucât nu avem date suficiente în sprijinul acestor aserțiuni, ele au fost inserate ca având valoarea unor opinii deocamdată lipsite de acoperire.

CONCLUZII

În anul 1999 nu se recomandă ferm amânarea peste 24 ore a EBP. Cantitatea de EBP eficientă pare a fi de 10-15 ml sânge autolog. EBP se efectuează de elecție la locul puncției sau subiacent, pentru că sângele difuzează preferențial cefalic.³² Durata optimă a repausului la pat post EBP este de 2 ore.

Administrarea pe cateter in situ profilactic fie de SF, fie de sânge reduce incidența atât a cefaleei postdurale, cât și a severității ei, dar și necesarul de EBP ulterior.

Reușita EBP manifestată ca dispariție persistentă a cefaleei vine în proporție de 61-75%, deși în 91% din cazuri efectele sunt imediate.

Injectările profilactice de SF sau sânge în spațiul peridural reduc incidența cefaleei postdurale, dar impun continuarea cercetării privind mecanismul și profilaxia.²⁴

BIBLIOGRAFIE

1. ABULEISH E, DE LA VEGA S, BLENDINGER I et al - *Long term follow-up of epidural blood patch*, Anesth Analg, 54:459-463.
2. ALDRETE JA - *Epidural Dextran for PDPH* (Letter), Reg Anesth, 1993, 18:325-326.
3. ANDREWS PLD, ACKERMAN VE, JUNEJA M et al - *Transient bradycardia associated with extradural blood patch after inadvertent dural puncture in parturients*, Br J Anaesth, 1992, 69:401-403.
4. AZEINSFELD M, IHMEDIAN IH, MOSER MM et al - *Epidural blood patch: Evaluation of the volume and spread of blood injected into the epidural space*, Anesthesiology, 1986, 64:820-822.
5. BARRIOS-ALACRON J, ALDRETE JA, PARAGAS-TAPIA D - *Relief of post-lumbar puncture headache with epidural Dextran 40: a preliminary report*, Reg Anesth, 1989, 14:78-80.
6. BEARDS SC, JACKSON A, GRIFFITH AG et al - *Magnetic resonance imaging of extradural blood patches: appearances from 30 min to 18 h*, Br J Anesth, 1993, 71:182-188.
7. BERGER CW, CROSBY ET, GRODECKI W - *North American survey of the management of dural puncture occurring during labour epidural analgesia*, Can J Anaesth, 1998, 45:110-114.
8. BLANCHE R, EISENACH JC, TUTTLE R et al - *Previous wet tap does not reduce success rate of labour epidural analgesia*, Anesth Analg, 1994, 79:291-294.
9. BOLTON VE, LEICHT C, SCANLON TS - *Post-partum seizure after epidural blood patch and intravenous caffeine sodium benzoate*, Anesthesiology, 1989, 70:146-149.
10. BORUM SE, NAUL LG, McLESKEY CH - *Postpartum dural venous sinus thrombosis after postdural puncture headache and epidural blood patch*, Anesthesiology, 1997, 86:487-490.
11. BROWNRIDGE P - *The management of headache following accidental dural puncture in obstetric patients*, Anaesth Intens Care, 1983, 11.
12. CLARK CJ, WHITWELL J - *Intraocular hemorrhage after epidural injection*, BMJ, 1961, 2:1612-1613.
13. COLLIER BB - *Treatment for postdural puncture headache*, BJA, 1994, 72, 3:66.
14. COLLONA-ROMANO P, SHAPIRO BE - *Unintentional dural puncture and prophylactic epidural blood patch in obstetrics*, Anesth Analg, 1989, 69:522-523.
15. COOMBS DW, HOOVER D - *Subarachnoid pressure with epidural blood 'patch'*, Reg Anesth, 1979, 4:3-6.
16. CORBEY MP, BACH AB, LECH K et al - *Grading of severity of postdural puncture headache after 27 gauge Quincke and Whitacre needles*, Acta Anesthesiol Scand, 1997, 6:779-784.
17. CRAFT JB, EPSTEIN BS, COAKLEY CS - *Prophylaxis of dural puncture headache with epidural saline*, Anesth Analg, 1973, 53:228-231.
18. CRAIG DB, HABIB GG - *Flaccid paraparesis following osterical epidural anesthesia: possible role of benzyl alcohol*, Anesth Analg, 1977, 56:219-221.
19. CRAWFORD JS - *Experiences with the epidural blood patch*, Anesthesia, 1980, 35:513-515.
20. CRUL BJP, GERRITSE BM, DONGEN RTM - *Epidural fibrin glue injection stops persistent postdural puncture headache*, Anesthesiology, 1999, 91:576-581.
21. DENNEHY KC, ROSAEG OP - *Insertion of unrathecal catheter during labour reduces the risk of postdural puncture headache*, Can J Anaesth, 1997, 44:42-45.
22. DIGIOVANNI AJ, DUNBAR BS - *Epidural injections of autologous blood for postlumbar-puncture headache*, Anesth Analg, 1970, 49:268-271.
23. DIGIOVANNI AJ, GALBERT MW, WAHLE WM - *Epidural injection of autologous blood for postlumbar-puncture headache II. Additional clinical experiences and laboratory investigation*, Anesth Analg, 1972, 51:226-232.
24. DUFFY, PJ, CROSBY ET - *The epidural blood patch. Resolving the controversies*, Can J Anesth, 1999, 46:878-886.

25. FERNANDEZ E - *Headaches associated with low spinal fluid pressure*, Headache, 1990, 30:122-128.
26. GILBERT JJ, BENSON DF, PATTERN DH - *Some observations concerning the post lumbar puncture headache*, Anesth Analg, 1971, 11:107-109.
27. HALPERN S, PRESTON R - *Postdural puncture headache and spinal needle design. Metaanalyses*, Anesthesiology, 1994, 81:1376-1383.
28. HEBL J, HORLOCKER TT, CHANTIGIAN RC et al - *Epidural anesthesia and analgesia are not impaired after dural puncture with or without epidural blood patch*, Anesth and Analg, 1999, 89:390-394.
29. JONES RV - *The role of rhombencephalic in the prevention and treatment of postspinal headache*, Anesth Analg, 1974, 53:788-796.
30. LIU N, MONTEFIORE A, RAUSS A et al - *Prolonged placement of spinal catheters does not prevent postdural puncture headache*, Reg Anesth, 1993, 18:110-113.
31. LOESER EA, HILL GE, BENNETT GM et al - *Time vs success rate for epidural blood patch*, Anesthesiology, 1978, 49:147-148.
32. LYBECKER H, ANDERSEN T, HELBO-HANSEN HS - *The effect of epidural blood patch on hearing loss in patients with severe postdural puncture headache*, J Clin Anesth, 1995, 7:457-464.
33. MANTIA AM - *Clinical report of the occurrence of an intracerebral hemorrhage following postlumbal puncture headache*, Anesthesiology, 1981, 55:684-685.
34. MIGUEL R, BEHRMANN H, DIAZ AP et al - *Postdural puncture headaches in special patient populations*, Anesth Analg, 1999, 89:264.
35. MIHIC DN - *Cepheales postpunction lombaire (PPL)*. Etiologie et Physiopathologie, MAPAR, Vie reunion annuelle, 1987.
36. MIHIC DN - *Postspinal headache and relationship of needle bevel to longitudinal dural fibers*, Regional Anesth, 1985, 10:76-81.
37. MOREWOOD GH - *A rational approach to the cause, prevention and treatment of postdural puncture headache*, Can Med Assoc J, 1993, 149:1087-1093.
38. NORRIS MC, LEIGHTON BL - *Continuous spinal anesthesia after unintentional dural puncture in parturients*, Reg Anesth, 1990, 15:285-287.
39. ONG BY, GRAHAM CR, RINGAERT KR et al - *Impaired epidural analgesia after dural puncture with or without subsequent blood patch*, Anesth Analg, 1990, 70:76-79.
40. PALAHNIUK RJ, CUMMING M - *Prophylactic blood patch does not prevent postlumbal puncture headache*, Can Anaesth Soc J, 1979, 26:132-133.
41. PAUL DL, WILDSMITH JAW - *Extradural pressure following the injection of two volumes of bupivacaine*, Br J Anesth, 1989, 62:368-372.
42. POUKKULA E - *The problem of postspinal headache*, Annales Chirurgiae and Gynecologiae, 1984, 73:139-142.
43. ROSENOW F, HUBER M, SCHEIDT W et al - *Neurological cause of late postpartum seizures*, Arch Gynecol Obstet, 1991, 248:151-155.
44. SAJJAD T, RYAN TDR - *Current management of inadvertent dural taps occurring during the siting of epidurals for pain relief in labour. A survey of maternity units in the united Kingdom*, Anesthesia, 1995, 50:156-161.
45. SALTZ R, SIERRA D, FELDMAN D et al - *Experimental and clinical applications of fibrin glue*, Plast Reconstr Surg, 1991, 88:1005-1015.
46. SECHZER P - *Postspinal anesthesia headache treated with caffeine. Intracranial vascular distension, a key factor*, Curr Ther Resp, 1979, 26:440-448.
47. SHEARER VE, JHAVERI HS, CUNNINGHAM FJ - *Puerperal seizures after postdural puncture headache*, Obst Gynecol, 1995, 85:255-260.
48. SMESTAD KARI - *Dealing with post-dural puncture headache- is it different in obstetrics?*, Can J Anaesth, 1998, 45:6-9.
49. SPERRY R, GARTRELL A, JOHNSON J - *Epidural blood patch can cause acute neurologic deterioration*, Anesthesiology, 1995, 82:303-305.
50. SPROTTE G, SHEDEL R, PAJUNK H - *Eine atraumatische universalkanule fir einzige regional anaesthesien*, Regional Anesthesia, 1987, 10:104-108.
51. STRIDE PC, COOPER GM - *Dural taps revisited. A 20-year survey from Birgmingham Maternity Hospital*, Anesthesia, 1993, 48:247-255.
52. SZEINFELD M - *EBP: evaluation of the volume and spread of the blood injected into the epidural space*, Anesthesiology, 1986, 64:820-822.
53. TAIVAINEN T, PITKANEN M, TUOMINEN M et al - *Efficacy of epidural blood patch for postdural puncture headache*, Acta Anaesthesiol Scan, 1993, 71:182-188.
54. THORNBERRY EA, THOMAS TA - *Posture and postspinal headache*, Br J Anesth, 1988, 60:195-197.
55. TOBIAS MD, PILLA MA, ROGERS C et al - *Lidocaine inhibits blood coagulation: implications for epidural blood patch*, Anesth Analg, 1996, 82:766-769.
56. TRIVEDI NS, EDDI D, SHEVDE K - *Headache prevention following accidental dural puncture in obstetric patients*, J Clin Anesth, 1993, 5:42-45.
57. VODINH J, BONNET F - *Prevention et traitement des cepheales postpunction sous-duremerienne*, Actuar, 1989, 11:31-35.

Teste actuale de investigație pentru diagnosticul stenozei de arteră renală

R. Motoc, Crina Motoc, L. Cozlea

Stenoza de arteră renală, principală cauză de hipertensiune renovasculară, este relativ frecventă, (până la 10% din etiologia hipertensiunii sistemice), dar datorită evolutivității crescute și potențialului "malign" asupra funcției renale, necesită o diagnosticare rapidă, deoarece are un răspuns relativ bun la tratament (medicamentos și/sau chirurgical). Diagnosticul necesită parcurgerea unui algoritm, la care pe lângă elementele clinice sugestive, testele specifice de investigație (urografia, nefroscintigrafia renală, ecografia Doppler renală, computer tomografia, angiografia RMN și arteriografia renală digitală cu substracție) au un rol primordial.

Cuvinte cheie: stenoză de arteră renală, teste specifice de investigație, hipertensiune renovasculară

The renal artery stenosis, the main cause for the renovascular hypertension, is relatively frequent (up to 10% of the etiology of the systemic hypertension), but due to the high evolutivity and "malign" potential over the renal function, it needs a quick diagnostic, because it has a relatively good response to treatment (medical and/or surgical). This diagnosis needs the follow of an algorithm, in which besides the suggestive clinical data, the investigation specific data (urography, renal nefroscintigraphy, renal Doppler ultrasonography, computed tomography, MRI angiography and digital subtraction renal arteriography) have a primordial role.

Key words: renal artery stenosis, investigation specific tests, renovascular hypertension

Explorarea unui pacient cu hipertensiune arterială presupusă a fi renovasculară, pe lângă suspiciunea clinică¹³, va începe cu o serie de investigații considerate obligatorii în orice hipertensiune arterială și va continua cu cele speciale pentru hipertensiunea renovasculară.

Ca investigații obligatorii ar trebui să fie efectuate³: hemoleucograma, examene de urină (sediment urinar cantitativ și calitativ, uroculturi repetate, examen de urină/24h: cantitate, densitate, proteine, produși azotați, electroliți), dozarea produșilor azotați în sânge, ionograma sangvină, rezerva alcalină, glicemia, lipidograma (lipide totale, trigliceride, colesterol, cu fracțiunile sale, înaltă, joasă), electrocardiograma, examen radiologic cardio-pulmonar.

Dozarea activității reninice a plasmiei(ARP) în sângele venos periferic

Existența unor circumstanțe capabile să influențeze semnificativ rezultatele a condus la precizarea condițiilor bazale de determinare și a posibilităților de sensibilizare a metodei. Astfel, cunoscând faptul că sistemul Renină - Angiotensină - Aldosteron este influențat de numeroși factori (vârstă, poziție, ciclul menstrual, perioada de zi în care se face măsurarea,

aportul de sodiu și unele medicamente), anterior prelevării se vor lua anumite măsuri: suprimarea oricărui medicament cu acțiune pe axa Renină - Angiotensină - Aldosteron cu săptămâni sau chiar luni, anterior determinării (diuretice, inhibitori ai sistemului Renină - Angiotensină - Aldosteron) regim dietetic standard timp de 3 zile (aproximativ 100-150 mEq Na⁺ și 90-100 mEq K⁺/zi), repaus în clinostatism 10 ore. Valorile normale sunt cuprinse între 105-325 mmg/dl, în prezent determinându-se cu metode radio-imunologice³⁶, rezultatele fiind net superioare, în special prin posibilitatea mărită de reproductibilitate.

Nivelul reninei plasmatice periferice este influențat, nu numai de secreție, dar și de spațiul de distribuție și ritmul de utilizare. O metodă de sensibilizare propusă este inducerea cu nitroprusiat de Na sau de preferat cu hidralazină, a unei hipotensiuni, condiție în care reninemia înregistrează creșteri mai mari în hipertensiunea renovasculară comparativ cu HTA esențială sau la normotensivi.²⁸ De asemenea, se utilizează în scop prognostic pentru rezultatele chirurgicale valorile reninei plasmatice periferice determinate în condiții bazale dar apreciind foarte exact balanța sodiului fie prin simpla măsurare a natriurezei pe 24h, fie prin determinarea concomitentă. Frecvența mare a rezultatelor fals negative a condus la sensibilizarea metodei prin stimulare ortostatică, fără însă ca aceasta să fie specifică hipertensiunii renovasculare.

Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
Adresa pentru corespondență: Radu Motoc, Clinica Medicală III, str. Revoluției, nr. 35, Târgu Mureș, Tel.: 0723306694

Dozarea activității reninei plasmatice(ARP) în venele renale

Dozarea activității reninei din sângele venos periferic are o valoare prognostică destul de redusă; în orice caz specificitatea redusă în absența determinării concomitente riguroase a balanței sodiului (care să recunoaștem este destul de dificil de efectuat și de respectat de pacient), au condus la dozări directe în sângele venos renal recoltat prin cateterism retrograd al cavei inferioare. Există posibilitatea contaminării cu sânge provenit din vena cavă inferioară, iar în stânga cu sânge din vena spermatică sau utero-ovariană. S-a încercat folosirea mai multor rapoarte, în care s-a determinat valorile activității reninei plasmatică din efluentul venos comparativ stânga – dreapta, precum și din vena cavă, dar rezultatele sunt influențate de numeroși factori: aportul de sodiu, de postură, de secreția de estrogeni, de graviditate, de ischemia intrarenală (boală parenchimatooasă), de numeroase medicamente antihipertensive.

Se consideră un indiciu pozitiv pentru relația stenoza de arteră renală renale – hipertensiune arterială, când depășește 4,1 ng/ml.^{15,33} În profida anumitor opinii exprimate, acest test nu a întrunit o specificitate și o sensibilitate acceptabile (cu destul de multe rezultate fals pozitive și negative) și deci nu poate fi recomandat ca procedeu screening.

Urografia intravenoasă

În stenoza de arteră renală, principala cauză de hipertensiune renovasculară²¹, modificările radiourogafice sunt în funcție de alterările hemodinamice consecutive gradului stenozei: întârzierea apariției substanței de contrast și hiperconcentrarea ei ulterioară.

Semne morfologice:

- *Asimetria de lungime a rinichilor* – o diferență mai mare de 1,5cm indică suspiciunea unei stenoze unilaterale de arteră renală.

- *Incizurile pielouretrale de origine vasculară* imprimare de circulația colaterală de supleere pe marginea bazinetului sau a 1/3 superioare a ureterului; nu dispar la aplicarea compresiei ureterale, ceea ce le diferențiază de cele datorate hipotoniei căilor excretorii.

- *Rinichiul mut urografic* asociat cu aspect normal al căilor excretorii la pielografie retrogradă constituie un valoros element diagnostic.

- *Atrofia corticală segmentară* consecutivă microinfarctelor

Semne funcționale:

- *Întârzierea timpului de apariție pielocaliceală* a substanței de contrast care este semnificativă când depășește un minut. *Hiperconcentrarea substanței de contrast* de partea stenozei. Această pielogramă mai frumoasă (mai fină, dar mai densă) de partea afectată apare mai târziu, (începe după minutul 8 și culminează cu minutul 20 al urografiei) și reprezintă un semn important pentru diagnostic și prognostic, cu condiția aprecierii corecte a cauzelor de eroare: un bazinet gros,

un rinichi în profil, suprapunerea de gaze pe bazinetul de partea opusă.¹⁶

Testul Amplatz: inducerea unei diureze osmotice cu 40mg Furosemid (în trecut au fost folosite ureea sau manitolul), furnizează rezultate ceva mai bune. Ușurinta efectuării, prețul relativ modest, o indică ca un prim test de selecție în diagnosticul stenozei de arteră renală. Sensibilitatea și specificitatea acestei metode este medie.

Ecografia Doppler renală în sistem duplex (doppler color+pulsat), s-a dovedit în ultimii ani un instrument util în diagnosticul stenozei de arteră renală. Este neinvazivă, este relativ ieftină, permite monitorizarea pacienților, inclusiv a celor stentați^{19,24}, dar principalul rol este de screening.

Parametrii calitativi utilizați în depistarea stenozei de arteră renală sunt:

- Creșterea bruscă și localizată a vitezei în artera renală, la locul stenozei, determină aspectul franjurat al curbei Doppler, cu limita superioară a traseului spectral imprecis trasată. La nivelul stenozei apare fenomenul de aliasing, cu inversarea culorilor. Turbulența intravasculară determină, în aval de stenoză, îngroșarea marcată a liniei spectrale și umplerea ferestrei de sub curba Doppler. În cursul examinării color se observă aspectul de mozaic al fluxului poststenotic. Atenuarea și turtirea traseului Doppler este întâlnită în stenozele severe și se manifestă în aval de locul stenozei.²⁶ Curba are aspect turtit, neregulat, cu lărgire spectrală și vârful rotunjit sau indistinct. VmaxS (viteza maximă sistolică) este mică, iar accelerația protosistolică este redusă. Acest aspect a fost denumit aspectul de „*pulsus tardus et parvus*” Administrarea de captopril accentuează turtirea curbei și o face mai ușor de identificat.²⁵

Parametrii cantitativi utilizați pentru diagnosticul pozitiv al stenozelor arteriale renale semnificative (mai mare de 60% reducerea diametrului) pot fi măsurați doar cu ajutorul reprezentării spectrale a semnalului Doppler, măsurându-se la nivelul emergenței arterelor renale, în hil, precum și la nivelul arterelor interlobare.⁷ Acești parametri sunt: Creșterea vitezei maxime sistolice (VmaxS) la valori mai mari de 1,8-2 m/sec, determinarea fiind făcută cu unghiul de abord corectat și insonare a vasului sub un unghi mai mic de 60 grd, este caracteristică oricărei stenoze semnificative.^{23,26} Din această cauză este preferat raportul vitezelor sistolice $RVS = VmaxS \text{ a. renală} / VmaxS \text{ aorta abdominală}$. Valoarea RVS mai mare de 3,5 indică stenoza mai severă de 60%.²⁶ Viteza din aortă se măsoară la nivelul la care emerg arterele renale.

-IR (indice de rezistență) cu valori mai mici de 0,6

-IP (indice de pulsilitate) sub 0,85.^{20,23}

Dintre avantajele examinării fluxului intrarenal constau din durata foarte scurtă a explorării – doar 20-30 min. pentru ambii rinichi -, rata mică de insuccese tehnice (5-6%). Posibilitatea repetabilității, prețul relativ mic, informațiile abundente furnizate indică această metodă (după cum am mai menționat) ca o

metodă screening în diagnosticul stenozei de arteră renală.

Dezavantajele acestui mod de a aborda stenoza arterei renale nu sunt neglijabile. Examinarea este dificil de efectuat la pacienții care nu pot realiza în mod constant 20 - 30 secunde de apnee în inspir profund, obezi, cu stenoze calcificate. De asemenea este destul de dificil de apreciat stenozele pe vasele accesorii.

Specificitatea și sensibilitatea se situează în jur de 95%²⁷, necesitând totuși un aparat performant și un investigator experimentat.

Nefroscintigrafia izotopică

Metoda constă în urmărirea cu ajutorul unui aparat de detecție - camera de scintilație cel mai frecvent, a progresiei radiotrasorului injectat, acumularea lui la nivelul renal și excreția lui.²²

O serie de aspecte sugestive pentru stenoza de arteră renală sunt: reducerea înălțimii segmentului lent ascendent, scăderea amplitudinii, cu tendința de aplatizare a curbei, întârzierea timpului de maximă radioactivitate, precum și întârzierea dispariției substanței de contrast ($T_{1/2}$); se consideră ca posibilă stenoză când vârful curbei apare cu o întârziere mai mare de 90 de secunde față de rinichiul sănătos.¹¹ Sensibilitatea și specificitatea se îmbunătățește după administrarea de inhibitor de enzimă de conversie.¹⁴ Se determină clearance ^{99m}Tc DTPA (acid dietilentriamino-pentaacetic) și timpul mediu de tranzit (MTT) parenchimatous înainte și după administrarea orală a 50 mg Captopril.¹ Captoprilul scăzând rezistența vasculară în arteriola eferentă, va reduce filtratul glomerular la nivelul rinichiului perfuzat de arteră renală stenozată. Importanța stenozei poate fi cuantificată în funcție de aspectul curbelor: *gradul 0* corespunde unei renograme normale; în *gradul 1* rata captării este ușor redusă, $T_{\max}$ între 6-11min.; în *gradul 2* captarea este întârziată, amplitudinea maximă este redusă, iar $T_{\max}$ întârziat peste 11min, cu excreție prelungită 30 - 40min (*grad 2A*), sau fără excreție (*grad 2B*); iar *gradul 3* captarea este mult redusă sau abolită.³² Limitele sunt legate de prezența unei stenoze renale bilaterale, precum și de diferențierea mai dificilă în caz de stenoză segmentară sau boală renală obstructivă.

Computer tomografia

Este bazată pe capacitatea unui computer de a sesiza toate nuanțele unei largi palete heterogene de absorbție a razelor X de către diversele structuri normale sau patologice. Computerul va calcula densitatea fiecărui element al secțiunii în funcție de coeficientul de absorbție al fasciculului de raze X și reconstruiește imaginea secțiunii transversale pe un ecran Tv, ulterior putându-se capta informația și reproduce pe diferite suporturi.

De actualitate este computer tomografia helicoidală (în care secțiunile sunt contigue)³¹ cu sensibilitate și specificitate mult crescută în diagnosticul stenozei arterei renale, rezultatele

ajungând să se compare cu angiografia cu substrație digitală i.v. și intraarterială.^{10,12,37} Este o metodă foarte bună de vizualizare atât a ostiului cât și a vaselor principale. Rezultate mai modeste sunt legate de dimensiunea redusă a arterelor segmentare, precum și de slaba diferențiere a contrastului cu parenchimul renal, deși substanța de contrast anulează în parte acest handicap. Arterele accesorii sunt mai dificil de examinat. Rezultatele cele mai bune sunt date de secțiuni de cca 2mm precum și de o viteză de 2 mm/sec a mesei de CT.² Tehnicile de postprocesare a imaginii asistate de calculator (referitor la intensitatea proiecției) îmbunătățește imaginea și scad artefactele.

CT helicoidală vizualizează bine stenturile intravasculare și identifică calcificările vaselor și localizarea lor la nivelul peretelui, precum și extensia lor la nivelul aortei. Se poate monitoriza în timp rezultatele angioplastiei. Limitele metodei sunt legate de calcificările vaselor, de prețul destul de ridicat al examinării în sine, expunerea la radiații ionizante un anumit interval de timp, precum și nefrotoxicitatea substanței de contrast, care ridică o serie de probleme. Hidratarea prealabilă, și administrarea de teofilină și/ sau acetilcisteină cu scop de nefroprotecție pot preîntâmpina accidente nefrotoxice ale substanței de contrast iodate administrate.

Sensibilitatea și specificitatea sunt în jur de 85-95%, în special în caz de stenoză de arteră renală semnificativ hemodinamic, cu scăderea diametrului peste 50-60%.

Rezonanța magnetică angiografică

În rezonanța magnetică nucleară pacientul este supus unui câmp magnetic intens și uniform ce provoacă magnetizarea diferitelor țesuturi, precum și acțiunii unei unde de radio-frecvență care permite obținerea fenomenului de rezonanță. În funcție de densitatea nucleilor de hidrogen, de timpul ce descrie variația magnetizării, precum și de fluxul circulator apare imaginea RMN., imaginile fiind obținute în toate planurile.³⁰ Tehnica se îmbunătățește când se folosesc produși de contrast paramagnetici: Gadolinium Magnevist.

Examinarea performanțelor rezonanței magnetice la studiul arterelor renale⁴ cu confirmare angiografică convențională demonstrează o sensibilitate și specificitate ce se apropie de 86 - 98%.^{9,17} Tehnica angiografiei RMN tridimensionale de contrast cu gadolinium în apnee începe să devină una din metodele preferate de diagnostic a hipertensiunii renovasculare, fiind considerată una dintre metodele cele mai sigure și mai fidele în evidențierea stenozei de arteră renală. Gadolinium are, din păcate, el însuși un potențial nefrotoxic, dar cantitatea folosită le RMN este foarte mică, neproducând leziuni renale. S-a încercat găsirea unui algoritm pentru cuantificarea pierderii semnalului poststenotic în angiografia RMN cu agent de contrast.³⁵ S-a luat în calcul atât lungimea cât și gradul pierderii semnalului pentru a calcula cât mai exact gradul

stenozei. Rezultatele comunicate^{9,14} au fost statistic semnificative cu parametrii obținuți prin arteriografie renală cu substrație digitală. Tehnica este superioară în determinarea stenozei aflate la nivelul arterelor renale accesorii.

Se încearcă noi tehnici de postprocesare a datelor oferite de angiografia RMN: interpretarea 3D tridimensională a volumului și examinarea îmbunătățită multiplanară. Rezultatele sânt încurajatoare, dar sunt consumatoare de timp. De asemenea, s-a subliniat că rezultatele sunt îmbunătățite dacă se folosește proiecția cu intensitate maximă.¹⁴

Ca dezavantaje, am menționa efectuarea doar în centre specializate, aparatura fiind destul de costisitoare.

Arteriografia renală

Este singurul mijloc de a evidenția o leziune a arterei renale și de a-i preciza caracterele. Practicată pe cale transcutanată, femurală, în tehnica Seldinger, cu posibilitatea vizualizării selective a circulației din rinichiul drept și stâng, cu clișee în oblic sau de profil, arteriografia este indispensabilă în cazurile care vor fi supuse intervenției chirurgicale.²⁹

Rămâne *standardul de aur* pentru detectarea stenozei de arteră renală. Acuratețea metodei se apropie de 100%, evidențiind leziunea arterială și diferențiază leziunea arterosclerotică³ de cea prin displazie de arteră renală⁴, dar prezintă dezavantajul cost și morbiditate destul de mari. Totuși, nu este suficientă pentru evaluarea hipertensiunii renovasculare, întrucât circa 30% dintre pacienții normotensivi și un procent mai mare dintre hipertensivi prezintă un oarecare grad de stenoză a arterei renale. În consecință, coexistența stenoză de arteră renală – hipertensiune renovasculară nu implică o relație cauză – efect, decât dacă este semnificativă funcțional hemodinamic (stenoză mai mare de 60% a calibrului vascular) și, deci, nu permite precizarea șanselor de vindecare chirurgicală.¹¹

Actualmente de rutină, se prefera efectuarea directă a arteriografiei selective cu substrație digitală⁹, calitatea imaginii angiografice îmbunătățindu-se considerabil.

Dintre complicații amintim tromboza arterei renale, embolii, perforații vasculare, false anevrisme, hematoame masive, febră, urticarie. Dintre elementele care pot spori riscul arteriografiei renale trebuie amintită starea patului vascular în general care, atunci când este deficitară facilitează apariția trombozelor, emboliilor. De evitat examenele de lungă durată și cu o cantitate mare de substanță de contrast din cursul arteriografiei globale, care pot fi cauze de oligurie sau insuficiență renală acută; li se va prefera în anumite cazuri efectuarea directă a arteriografiei selective cu substrație digitală.

Este unanim acceptat că angiografia se efectuează de primă intenție, doar dacă pacientul este supus investigării angiografice a altor teritorii, la pacienți cu boală aterosclerotică coronariană, aortică sau periferică.

Arteriografia furnizează informații morfologice (tipul leziunii, localizarea, uni sau bilaterală, uni sau multifocală) și funcționale (diametrul stenozei, încetinirea fluxului substanței de contrast de partea afectată, cu întârzierea apariției nefrogramei precoce (peste 3 secunde); nefrograma tardivă (peste 10 secunde) este mai persistentă și mai palidă de partea stenozei). Altă clasificare distinge două categorii de semne arteriografice:

-*directe* (stenozarea în grad variabil a lumenului arterial)

-*indirecte* (dilatția poststenotică, întârzierea circulatorie, circulația colaterală, diferența de intensitate a angiografiilor celor doi rinichi, scăderea dimensiunilor rinichiului).

Folosirea angiografiei cu dioxid de carbon (nefiind nefrotoxic), la pacienții cu insuficiență renală, dă rezultate încurajatoare, dar nu a ajuns o metodă de rutină.

Stenoza de arteră renală reprezintă cea mai importantă cauză de HTA renovasculară (a doua ca frecvență dintre hipertensiunile secundare).¹⁴ Diagnosticarea ei cât mai rapidă, împiedică apariția insuficienței renale și ameliorează sau chiar vindecă hipertensiunea arterială.

BIBLIOGRAFIE

1. ACOSTA GOMEZ MJ, MUROS DE FUENTES MA et al - *Diagnosis of renovascular hypertension on by pre- and post- captopril renal scintigraphy with 99mTc DTPA*, Rev Med Nucl, 2001, 20:537-543.
2. AITCHISON F, PAGE A - *Diagnostic imaging of renal artery stenosis*, J Hum Hypertens, 1999,13:595-603.
3. BHALLA A, SANJAY D, CRUZ, LEHL SS et al - *Renovascular hypertension - its evaluation and management*, JIACM, 2003, 4:139-146.
4. BLOCH MJ, PICKERING TG - *Diagnostic strategies in renovascular hypertension*, in: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL(eds): Hypertension, London, McGraw Hill International, 2001, 87-97.
5. CARMICHAEL P et al - *Atherosclerotic renal artery stenosis: from diagnosis to treatment*, Postgraduate Med J, 1999, 75(87):527-536.
6. CIKRIĆ DF et al - *Comparison of spiral CT scan and arteriography for evaluation of renal and visceral arteries*, Ann Vasc Surg, 1996, 10:109-116.
7. CONKBAYIR I, YUCESÖY C et al - *Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters*, Clin Imaging, 2003, 27:256-260.
8. DELCOUR C, BAILLY JM, VAN WILDER F et al - *Spiral computed tomography of the renal arteries*, Rev Med Bruxelles, 1999, 20:345-347.
9. FAIN SB, KING BF, BREEN JF et al - *High-spatial resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison with digital subtraction angiography*, Radiology, 2001, 218:481-490.
10. FARRIS MT et al - *Spiral computed tomographic angiography of the renal arteries: a prospective comparison with intravenous and intraarterial digital subtraction angiography*, Cardiovasc Interv Radiol, 1996, 19:101-106.
11. FINE EJ et al - *Interventions in renal scintigraphy*, Sem Nucl Med, 1999, 29:128-145.
12. GRABOWSKA DERLATKA L et al - *Efficacy of spiral computed tomography in evaluation of renal arteries in patients with renovascular hypertension*, Polskie Arch Med, 2000, 104:547-553.

13. KRIJNEN P et al - *A clinical prediction rule for renal artery stenosis*, Ann Intern Med, 1998, 129:705-711.
14. KRIJNEN P, OEI HJ, CLAESSENS RA et al - *Interobserver agreement on captopril renography for assessing renal vascular disease*, J Nucl Med, 2002, 43:330-337.
15. LAROCHELLE P, GENEST J et al - *Effect of captopril (SQ 14225) on blood pressure, plasma renin activity and angiotensin I converting enzyme activity*, Can Med Assoc J, 1979, 121:309-316.
16. LOHMAN FW et al - *Significance of intravenous pyelography in the functional diagnosis of hypertension with renal artery stenosis*, Verh Dtsch Ges Inn Med, 1974, 80:301-303.
17. MITTAL TK, EVANS C, PERKINS T et al - *Renal arteriography using gadolinium enhanced 3D MR angiography - clinical experience with the technique, its limitations and pitfalls*, Br J Radiology, 2001, 74:495-502.
18. NALLY JV, BARTON DP - *Contemporary aproach to diagnosis and evaluation of renovascular hypertension*, Urol Clin North Amer, 2001, 28:781-791.
19. NAPOLI V, PINTO S, BARGELLINI et al - *Duplex ultrasonographic study of the renal arteries before and after renal artery stenting*, Eur Radiol, 2002, 12:796-803.
20. NEEDLEMAN L - *Renal arterial stenosis. The leading edge in diagnostic ultrasound*, Thomas Jefferson University, Philadelphia, 1999, 259-268.
21. ONUSKO E - *Diagnosing secondary hypertension*, Am Fam Physician, 2003, 67:67-74.
22. OPARIL S - *Arterial hypertension*, in: Cecil RL, Goldman L, Bennett JC(eds): Cecil textbook of medicine, 21st ed, Philadelphia, Saunders, 2000, 258-273.
23. PAINFOSSE MCH, GRATALOUP C, BEYLUNE-MANARDI C et al - *Exploration echo-doppler des reins*, in: Plainfosse MCH (eds): L'echo-Doppler couleur en pratique viscerale et periferique, Ed Masson, Paris, 1995, 169-182.
24. RADERMARCHER J, CHAVAN A, BLECK J et al - *Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for the renal artery stenosis*, N Engl J Med, 2001, 344:410-417.
25. RENE PC, OLIVA VL, BUI BT et al - *Renal arterial stenosis: Evaluation of Doppler US after inhibition of angiotensin-converting enzyme with captopril*, Radiology, 1995, 196:675-679.
26. RICHARDSON D, FOSTER J, DAVISON AM et al - *Parvus tardus wave form suggestion renal artery stenosis - remember the more proximal stenosis*, Nephrol Dial Transplantation, 2000, 15:539-543.
27. RIGSBY CM, BURNS PN, TAYLOR KJW et al - *Renal Duplex sonography*, in: Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT(eds): Clinical applications of Doppler ultrasound, Raven Press, New York, 1988, 201-245.
28. SETARO JF - *An update on the diagnostic evaluation of the hypertensive patient*, J Clin Hypertens, 2000, 2:25-32.
29. SIMON G - *What is critical renal artery stenosis? Implication for the treatment*, Am J Hypertens, 2000, 13:1189-1193.
30. TAN KT, VAN BEEK EJ, BROWN PW et al - *Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis*, Clin Radiol, 2002, 57(7):617-624.
31. URBAN BA, RATNER LE et al - *Three - dimensional volume - rendered CT angiography of the renal and veins*, Radiographics, 2001, 21:373-386.
32. VASBINDER BGC, NELEMANS PJ, KESSELS AGH et al - *Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis*, Ann Intern Med, 2001, 135:401-411.
33. VAUGLAN ED et al - *Renovascular hypertension: renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow and score for surgical curability*, Am J Med, 1973, 55:402-444.
34. WEHRSCHUETZ M, ASCHAUER M, PORTUGALLER H et al - *Review of source images is necessary for the evaluation of Gadolinium - Enhanced MR angiography for renal artery stenosis*, Cardiovasc Intervent Radiol, 2004, 27:441-446.
35. WESTENBERG JJ, VAN DER GEEST RJ, WASSER M - *Stenosis quantification from post-stenotic signal loss in phase-contrast MRA datasets of flow phantoms and renal arteries*, International Journal of Cardiac Imaging, 1999, 15:483-493.
36. WILCOX CS - *Functional testing: rennin studies*, Semin Nephrol, 2000, 2:432-436.
37. WITTENBERG G, KEN W et al - *Spiral Ct angiography of renal arteries: comparison with angiography*, Eur Radiology, 1999, 9:546-551.
38. WOLFORD MR, KING DS - *Secondary hypertension: detection and management for the primary care provider*, J Clin Hypertens, 2000, 2:124-131.

Rolul pneumonectomiei extrapleurale în tratamentul cancerului bronhopulmonar cu diseminare pleurală

A.Dobrică¹, P.Boțianu¹, V.Damian¹, Alexandra Butiurcă¹, Ana Maria-Voichița Boțianu¹, M.Stoian², M.Pop¹, V.Căreianu³, I.Pribac⁴, Eda Baubec³

Prognosticul cancerului bronhopulmonar cu carcinomatoză pleurală este extrem de slab iar tratamentul convențional prin chimioterapie oferă în multe cazuri doar paliativ. Folosită ca și instrument chirurgical în tratamentul mezoteliomului malign al pleurei, pneumonectomia extrapleurală este un procedeu extrem de solicitant, care a devenit o opțiune în tratamentul chirurgical al cancerului pulmonar cu carcinomatoză pleurală (cu sau fără revărsat pleural). În unele cazuri, perfuzia intrapleurală folosind chimioterapia hipertermică urmată de pneumonectomia extrapleurală au oferit un prognostic mai bun decât tratamentul convențional. Sunt necesare multe alte studii pentru a determina mai bine care subgrup de pacienți cu carcinomatoză pleurală pot beneficia cel mai bine de tratamentul chirurgical.

Cuvinte cheie: pneumonectomie extrapleurală, cancer pulmonar, carcinomatoză pleurală

The prognosis of a bronchogenic carcinoma with pleural carcinomatosis is extremely poor and conventional treatment by chemotherapy offers in many cases only palliation. Used as a surgical tool in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, extrapleural pneumonectomy is a highly demanding procedure, which became an option in the surgical treatment of lung cancer with carcinomatous pleuritis (with or without pleural effusion). In some cases intrapleural perfusion using hyperthermo-chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy showed better prognosis than conventional treatment. Many other studies are required to better determine which subgroup of patients with pleural carcinomatosis can most benefit from surgical therapy.

Key words: extrapleural pneumonectomy, lung cancer, pleural carcinomatosis

Cancerul bronhopulmonar cu diseminare pleurală și revărsat pleural malign are un prognostic foarte prost și multe încercări de a trata boala au fost sortite eșecului. Din punctul de vedere al stadializării TNM, în absența metastazelor la distanță, cancerule bronhopulmonare cu diseminare pleurală sunt încadrate în stadiul IIIB, afectarea pleurală fiind considerată ca și tumoră T4.¹⁴ Supraviețuirea în aceste cazuri se încadrează între 2 luni și 1 an, cu o medie de 6-9 luni. Din acest motiv, s-a sugerat că neoplazia pulmonară cu diseminare pleurală ar trebui încadrată în stadiul IV, datorită ratelor de supraviețuire similare.^{14,17}

Tratamentul convențional al cancerului bronhopulmonar cu diseminare pleurală este reprezentat de chimioterapie. Tratamentul chirurgical este de obicei limitat la gesturi paliative adresate revărsatului pleural malign, deseori asociat carcinomatozei pleurale.^{1,16,18}

În ideea de a îmbunătăți semnificativ prognosticul, s-au încercat procedee chirurgicale extensive, cum ar fi pneumonectomia extrapleurală/ pleuropneumonectomia (asociată cu chimioterapie adjuvantă) sau pleurectomia/ decorticarea.

Primul chirurg care a descris tehnica pneumonectomiei extrapleurale a fost Sarot în anul 1949, ca și modalitate terapeutică a empiemului tuberculos.²² În ultimii 30 de ani, pe măsură ce afecțiunile supurative ale toracelui au scăzut ca incidență, pneumonectomia extrapleurală a fost folosită aproape exclusiv în tratamentul mezoteliomului malign pleural. În ultima perioadă, odată cu scăderea ratei mortalității acestei operații (de la 31% în statistica prezentată în 1976 de către Butchart și colab.⁴ la 3,4% în statistica prezentată de către Sugarbaker și colab. în 2004²⁴), există articole care descriu folosirea acestei tehnici în tratamentul altor neoplazii, cum ar fi cancerul bronhopulmonar avansat sau cancerule timusului.^{3,6,8,20}

Cu toate că mortalitatea operatorie a pneumonectomiei extrapleurale a scăzut pe parcursul timpului, aceasta a rămas încă una dintre cele mai invazive operații din chirurgia toracică.

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

²Clinica ATI II Târgu-Mureș

³Clinica de Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Clinica de Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr A. Dobrică, Clinica Chirurgie IV, Str. Ghe. Marinescu, Nr. 1, 540103 Târgu-Mureș, e-mail: adriandobrica@yahoo.com

Criteriile generale de selecție ale pacienților sunt următoarele^{1,5,7,8}:

- Scorul de performanță Karnofsky = 70;
- VEMS postoperator (valoare predictibilă) > 1,0 L;
- PaO₂ arterial > 65 mmHg;
- PaCO₂ arterial < 45 mm Hg;
- Fracția de ejeție > 40%;
- Presiunea medie din artera pulmonară < 30 mm Hg;
- Creatinină < 1,5;
- GOT < 80 UI/l;
- Bilirubina totală < 1,9 mg/dl;
- Fără N₂ sau implicarea ganglionilor extrapleurali;
- Fără boală la distanță sau contralaterală;
- Posibilitatea de a efectua un tratament oncologic complet.

Tehnica pneumonectomiei extrapleurale^{5,7,8}

Pneumonectomia extrapleurală dreaptă. După efectuarea anesteziei generale cu intubare oro-traheală selectivă este instalată o sondă nazo-gastrică pentru a facilita palparea esofagului în timpul disecției extrapleurale posterioare și pentru a preveni distensia gastrică postoperator. Pacientul este monitorizat continuu printr-o linie arterială, oximetrie continuă, linie venoasă centrală și sondă urinară. De asemenea, preoperator este instalat un cateter toracic epidural pentru controlul durerii intra- și postoperator.

Pacientul este plasat în decubit lateral stâng.

Tehnica pneumonectomiei extrapleurale constă din 5 pași esențiali:

1. Incizie;
2. Disecția extrapleurală;
3. Disecția vaselor pulmonare și a bronșiei;
4. Îndepărtarea în bloc a structurilor rezecate;
5. Reconstrucția.

Se execută o toracotomie posterolaterală standard. Accesul se face de obicei prin spațiul intercostal 6; coasta a 6-a poate fi rezecată dacă operatorul preferă abordul printr-o singură incizie. Se mai poate efectua o a 2-a toracotomie mai joasă pentru a facilita rezecția și reconstrucția diafragmului. După secționarea mușchilor intercostali, un plan extrapleural este creat superior și inferior față de incizia toracotomiei. Trebuie avut grijă în timpul disecției extrapleurale pentru a nu pătrunde în cavitatea pleurală și pentru a preveni astfel diseminarea celulelor maligne în câmpul operator.

Se continuă apoi cu disecția combinată: boantă, ascuțită și cu ajutorul electrocauterului. Disecția se efectuează pe o direcție caudo-cranială, urmată apoi de o disecție dinspre lateral spre medial.

Reperle anatomice ale hemitoracelui drept sunt:

- vena cavă superioară,
- vasele subclavii,
- vena azygos,
- vasele mamare interne,
- esofagul
- vena cavă inferioară.

La nivelul triunghiului brachial, artera și vena subclavia sunt descoperite cu atenție pentru a nu fi

smulse. Este foarte important ca în timpul disecției anterioare să nu se lezeze artera și vena mamară internă pentru a preveni astfel o hemoragie considerabilă din vena cavă superioară sau artera subclavia.

Pleura mediastinală este apoi disecată liber, mobilizând cu atenție țesuturile extrapleurale de pe vena cavă superioară și vena azygos. De îndată ce bronșia principală dreaptă și bronșia lobară superioară au fost identificate, planul de disecție devine intrapleural. La nivelul venei azygos, se deschide pericardul pentru a se constata o eventuală invazie directă cardiacă sau metastaze intrapericardice. Palparea spațiului pericardic posterior permite identificarea unei eventuale extensii tumorale către aortă și esofag. În cazul în care miocardul este indemn, atunci pericardiotomia este extinsă anterior și inferior pentru a înconjura tumora. Plasarea mâinii stângi a operatorului intrapericardic ajută la determinarea suprafeței de pericard care trebuie rezecată. Intrapericardic artera pulmonară este eliberată prin disecție, la fel procedându-se și pentru vena cavă superioară, vena cavă inferioară și venele pulmonare superioară și inferioară.

Disecția pericardului este completată la nivelul zonei de joncțiune pericardopleurale, la joncțiunea venei cave inferioare și venelor hepatice.

Diafragul este excizat pornind de la marginea sa anterioară, circumferențial către posterior.

Dacă este posibil, peritoneul nu este deschis, evitându-se astfel însămânțarea peritoneală. Posterior, peritoneul este separat de diafragm către inferior prin disecție boantă, cu ajutorul unui burete sau tampon montat într-o pensă.

Totuși, dacă invazia tumorală este prea mare pentru a evita deschiderea peritoneului, se pătrunde atunci în cavitatea peritoneală ușurându-se astfel disecția la nivelul venei cave inferioare și venelor hepatice. Dacă este necesar se mai poate efectua o toracotomie de utilitate plasată mai jos pentru a facilita îndepărtarea diafragmului. Diafragul este secționat peste vena cavă inferioară, disecția mergând către posterior și lăsând o ramă de țesut dacă acesta nu este invadat tumoral, pentru a asigura reconstrucția. După această manevră, disecția diafragmului este completă.

Plămânul este tracționat medial și se efectuează limfadenectomia mediastinală completă, ligaturându-se și ductul toracic pentru a preveni chilotoraxul postoperator.

După terminarea disecției în bloc, pacientului i se administrează intravenos cortizon. După aproximativ 10 minute, artera pulmonară dreaptă, venele pulmonare superioară și inferioară sunt ligaturate și secționate intrapericardic. După secționarea vaselor, pericardul este deschis posterior către hilul pulmonar, gest care completează rezecția pericardică. Piesa operatorie este apoi tracționată spre anterior. Bronșia principală dreaptă este eliberată de țesutul peribronșic și suturată. Piesa operatorie este îndepărtată și trimisă anatomo-patologului pentru verificarea marginilor de rezecție,

evaluarea ganglionilor limfatici și examenul histopatologic al tumorii. Piesa operatorie trebuie să conțină plămânul, pleurele viscerală și parietală, pericardul și diafragul.

După efectuarea hemostazei, se prepară un lambou tisular pentru a acoperi bontul bronșic. Astfel, pot fi folosite țesuturi din mușchiul dințat, mușchi intercostal, grăsime timică sau venă azygos. De obicei grăsimea pericardică nu este disponibilă datorită suprafeței largi de rezecție pericardică. Atunci când folosim vena azygos, aceasta este ligaturată și secționată la nivelul venei cave superioare și doar ligaturată fără a fi secționată, la originea sa, lângă coloana vertebrală și apoi decupată obținându-se astfel lamboul de venă azygos necesar pentru a acoperi bontul bronșic.

Pe partea dreaptă, pericardul trebuie întotdeauna reconstruit cu un petic, pentru a preveni hernierea inimii. Acest lucru poate fi realizat cu pericard bovin suplutilizând sutura cu fir continuu întrerupt, tip polypropylene 2-0, pentru a preveni dehiscența peticului.

Mai pot fi folosite diferite materiale sintetice, de exemplu GoreTex. Dacă nu există țesut diafragmatic suficient, atunci suturile circumscriu coastele inferioare. Medial, peticulul poate fi suturat la pericardul rămas, pentru a nu jena întoarcerea venoasă prin vena cavă inferioară.

Este extrem de important să ne asigurăm că reconstrucția diafragmului respectă poziția anatomică normală, pentru a preveni migrarea organelor intraabdominale în cavitatea toracică. Folosind toracotomia joasă de utilitate se poate obține o expunere excelentă pentru plasarea peticului diafragmatic. Trebuie avut în vedere ca la sutura anterioară a peticului să existe țesutul necesar pentru a preveni dehiscența acestuia. Diafragul poate fi reconstruit folosind un petic sintetic (GoreTex), suturat circumferențial de țesutul diafragmatic restant- posterior, de peretele toracic- anterior și de musculatura hiatală- medial.

Se asigură încă o dată hemostaza, se plasează un tub de dren și cavitatea toracică este închisă. Postoperator se solicită o radiografie pentru a verifica poziția cordului și a organelor mediastinale.

Grondin și Sugarbaker⁸ recomandă inițierea operației, prin efectuarea unei incizii subcostale limitate efectuate prin spațiul 6 intercostal pentru a elimina o posibilă extensie tumorală transdiafragmatică, care duce la abandonarea operației. În același scop poate fi folosită și laparoscopia. În cazul în care leziunea pare rezecabilă, incizia este prelungită posterior până aproape de articulația costo-vertebrală și anterior până la articulația condrocostală, de-a lungul patului coastei a 6-a.

În ceea ce privește succesiunea timpilor operatorii cei doi autori încep rezecția diafragmului prin incizia marginii laterale a acestuia circumferențial către marginea anterioară a pericardului.

După ce se efectuează disecția anterioară a diafragmului de-a lungul pericardului, diafragul este incizat de-a lungul hiatusului cavo-esofagian. Palparea

sondei nazogastrice previne lezarea accidentală a esofagului și ajută la mobilizarea tumorii de pe aortă. La sfârșit se secționează partea posterioară a diafragmului.

Se trece apoi la rezecarea pericardului. Incizia pericardului este mai întâi completată antero-medial între nervul frenic și structurile hilare. În acest fel, artera pulmonară poate fi izolată folosind tehnica "endo-leader". De îndată ce artera pulmonară este secționată intrapericardic, venele pulmonare superioare pot fi izolate și staplate în aceeași manieră.

Disecția pericardului este completată prin secționarea pericardului posterior, permițând astfel piesei operatorii să fie mobilizată anterior. Această manevră permite izolarea bronșiei primitive drepte proximal de carină și disecția ganglionilor limfatici subcarinali. După care, bronșia este suturată mecanic în aceeași manieră ca cea descrisă anterior.

În ceea ce privește protezarea pericardului, autorii recomandă fenestrarea protezei, pentru a preveni acumularea de lichid intrapericardic, lucru care ar conduce la tamponadă.

În același timp, proteza diafragmatică trebuie să fie impermeabilă, pentru a preveni pătrunderea de lichid peritoneal în loja după pneumonectomie.

Pneumonectomia extrapleură stângă. Tehnica pneumonectomiei extrapleurale stângi este asemănătoare celei drepte, însă din punct de vedere chirurgical, disecția este mai puțin solicitantă.

În timpul disecției zonei posterioare a piesei operatorii, este foarte important ca operatorul să fie în planul corect la nivelul regiunii periaortice (capătul posteromedial al hiatusului aortodiafragmatic), pentru a evita smulgerea vaselor intercostale din aortă sau lezarea aortei. De asemenea este important de a determina invazia tumorală a aortei, deoarece invazia directă a acesteia contraindică rezecția. Esofagul trebuie identificat și protejat.

Artera pulmonară stângă este disecată și secționată extrapericardic, dacă este posibil folosind staplere vasculare endoscopice, pentru a preveni lezarea trunchiului principal al arterei pulmonare. Venele pulmonare sunt eliberate și secționate intrapericardic. Bronșia primitivă stângă este eliberată la nivelul carinei pentru a asigura un bont bronșic scurt și apoi suturată mecanic în aceeași manieră ca și în partea dreaptă.

De obicei, bontul bronșic nu se asigură cu lambou. Pericardul pe partea stângă poate fi lăsat deschis, datorită riscului scăzut de herniere cardiacă, sau poate fi protezat în maniera descrisă anterior. Defectul diafragmatic este reconstruit folosind un petic fin de polytetrafluorethylene cu grosimea de 2 mm, având foarte mare grijă de reconstrucția hiatusului esofagian.

Dacă acesta este calibrat prea larg, se poate produce hernierea intratoracică a stomacului, în timp ce, dacă hiatusul este prea strâmt, postoperator bolnavul poate acuza diafragie. Dacă nu există țesut suficient pentru a ancora peticul la hiatus, atunci sunt folosite

suturi cu polyprolene 3-0 sau 4-0, asigurând peticul la țesutul periaortic și/sau la pericard sau peticul pericardic.

Ca variantă a toracotomiei posterolaterale ca și cale de abord pentru pneumonectomia extrapleurală, Kameyama și colab.¹¹ au descris toracotomia posterolaterală- subcostală extinsă, considerând că operația este dificil de efectuat printr-o toracotomie postero-laterală standard, deoarece marginea diafragmului este localizată în unghiul mort al cavității pleurale. În tehnica descrisă de acești autori, incizia posterolaterală standard este prelungită de-a lungul arcului costal anterior.

Se începe o disecție boantă extrapleural la nivelul spațiului intercostal 5 iar pleura este desprinsă de pe peretele toracic. După ce disecția ajunge la nivelul peretelui toracic anterior, cartilajele costale al 6-lea și al 7-lea sunt secționate. Mușchii rectus abdominis, oblicul extern, oblicul intern și transversus abdominis sunt disecați de arcul costal și peritoneul este expus. Cu ajutorul disecției boante se separă peritoneul de mușchiul diafragmatic. După care se trece la rezecția radicală cu îndepărtarea în bloc a plămânului, pleurei parietale, pericardului și diafragmului. Reconstrucția diafragmului și a pericardului este făcută folosind proteze sintetice impermeabile. La sfârșitul intervenției, cartilajele costale 6 și 7 secționate sunt suturate cu fire de oțel.

Rezultatele obținute folosind tehnica pneumonectomiei extrapleurale în cancerul bronhopulmonar cu diseminare pleurală sunt variabile și unele chiar încurajatoare, cu toată amploarea operației.

Astfel, în anul 1992, Dobashi și colab.⁶ au prezentat o serie de 12 pacienți cu carcinomatoză pleurală (cu sau fără revărsat pleural), operați folosind tehnica panpleuropneumonectomiei, cu o supraviețuire medie de 13 luni. Ratele de supraviețuire la 1 an și respectiv 3 ani au fost de 52%, respectiv 26%, supraviețuirea cea mai mare avînd-o pacienții cu carcinomatoză fără revărsat pleural (2 cazuri cu supraviețuire de 51 luni, respectiv 45 luni), motiv pentru care autorii indică panpleuropneumonectomia numai pentru aceste cazuri.

În anul 1996, Yokoi și Miyazawa²⁵ au prezentat cazul unui pacient care a supraviețuit 5 ani după o pneumonectomie extrapleurală pentru un cancer al lobului superior drept cu metastaze pleurale.

Shimizu și colab., citați de Rusch²⁰, au revăzut retrospectiv experiența lor, și au găsit că 9 din cei 10 pacienți care au fost supuși la o pneumonectomie extrapleurală au decedat până în 18 luni de la operație, în timp ce în cazul a 38 pacienți care au suferit doar o pleurectomie, ratele de supraviețuire la 5 ani au fost de 19,4%. Cei 14 pacienți care au suferit o rezecție a tumorii primare și în plus pleurectomie parietală au avut cele mai bune rate de supraviețuire (35,5% supraviețuire la 5 ani postoperator).

Același Yokoi a prezentat, în anul 2002, o serie de 11 pacienți operați între 1988 și 1999, avînd

carcinomatoză pleurală pentru care au fost supuși la pneumonectomie extrapleurală cu disecția ganglionilor limfatici. Lotul a cuprins pacienți care aveau diseminare pleurală carcinomatoasă cu revărsat (cantitate până la 300 ml) sau fără revărsat pleural, cu o rezervă cardio-pulmonară corespunzătoare. Pacienții cu revărsat pleural malign masiv au fost excluși de la tratamentul chirurgical. Toți pacienții au suferit excizia pericardului și îndepărtarea completă a diafragmului urmate de reconstrucția cu materiale sintetice. Autorul calculează o durată medie a operației de $464,5 \pm 51,7$ minute cu o pierdere sangvină intraoperatorie medie de $690,6 \pm 300,3$ ml. În lotul studiat, supraviețuirea la 5 și 10 ani a fost de 54,5% respectiv de 36,4%, în momentul publicării articolului existînd 5 pacienți în viață, cu supraviețuiri cuprinse între 20 și 146 luni de la operație.²⁷

În anul 1993, Kodama și colab.¹² au prezentat rezultate bune folosind o combinație dintre chimioterapia hipertermică intrapleurală și rezecția pulmonară, la pacienții a căror diseminare pleurală fără revărsat malign a fost pentru prima dată detectată în timpul toracotomiei. Interesul a devenit astfel concentrat asupra utilității chimioterapiei hipertermice intrapleurale ca și un nou tip de terapie adjuvantă pleurală.

La pacienții cu NSCLC și carcinomatoză pleurală, Matsuzaki și colab.¹³ au raportat o supraviețuire medie de 20 luni folosind combinația dintre rezecția pulmonară și chimioterapia hipertermică și de doar 6 luni fără tratament combinat. Totuși, în studiul acestor autori, tratamentele combinate au fost folosite doar la pacienții cu cancer bronhopulmonar diseminat pleural aflat într-un stadiu fără revărsat sau cu un revărsat pleural minor și cu o diseminare relativ timpurie, detectată pentru prima dată în momentul toracotomiei.

În anul 2003, Shigemura și colab.²³ au prezentat rezultatele obținute printr-o metodă de tratament agresiv locoregional, cu abord în 2 etape și care combină chimioterapia hipertermică cu perfuzie intrapleurală și panpleuropneumonectomia.

-Prima etapă: Chimioterapia hipertermică cu perfuzie intrapleurală prin toracoscopie (TIPHC)

Obiectivele TIPHC (după Shigemura²³):

1. reducerea cât mai mult posibil sau eradicarea leziunilor diseminate;
2. prevenirea, în cazul chirurgiei radicale, re-diseminării leziunilor intraoperator;
3. ameliorarea prognosticului global.

Chimioterapia hipertermică cu perfuzie intrapleurală a fost executată folosind modelul prezentat în anul 1995 de către Matsuzaki și colab.¹³, însă toate procedurile au fost executate complet sub ghidaj toracoscopic, fără a folosi chirurgia deschisă.

TIPHC este inițiată prin plasarea a 3 porturi pentru trocare.

După ce este executată biopsia pleurală, un termometru se instalează sub pleura intercostală. Apoi, 2 tuburi pentru irigație intrapleurală și drenaj extrapleural sunt inserate și conectate la un dispozitiv

special, alcătuit dintr-un schimbător de căldură, o pompă-rotor și un rezervor tip CP FOUR BCP. O soluție- 2000 cmc- de ser fiziologic este apoi perfuzată, și, în momentul în care este confirmată o temperatură intratoracică de 43 °C, este injectată cisplatina (CDDP) în doză de 200 mg/m² și perfuzată prin circuit timp de 2 ore. În plus, pentru a completa procedeul, se plasează un dren intratoracic.

Înainte de a doua operație, examinarea citologică pentru celulele tumorale din revărsatul pleural obținut pe drenul intratoracic se execută de cel puțin 2 ori, pentru a se confirma un rezultat negativ.

Apoi, la aproximativ 2 săptămâni de la TIPIHC, este programată panpleuropneumonectomia, ca și operație radicală locală.

-A doua etapă: Panpleuropneumonectomia (Full-thoracotomy approach)

Pacientul este plasat în decubit lateral. Se execută o incizie posterioară mai lungă, după care de-a lungul liniei medio-axilare sunt îndepărtate 4 coaste și mușchii intercostali. Sunt executate de asemeni o incizie dorsală, la nivelul spațiului 4 intercostal și una ventrală, la nivelul spațiului 9 intercostal. După care, sunt poziționate 2 depărtătoare.

Acest abord a fost folosit de către autori pentru toți pacienții cu panpleuropneumonectomii cu rezecție de pericard și diafragm.

Întinderea inciziilor tegumentare și rezecțiilor musculare și osoase implicate în acest abord fac din acesta un procedeu extrem de invaziv, însă accesul larg cu vizualizarea apexului toracic alături de diafragm și zona din jurul pericardului este foarte avantajos pentru chirurg.

În 2004, Suzuki și colab.²⁵ și-au prezentat experiența în ceea ce privește asocierea chimioterapiei hipertermice cu pneumonectomia extrapleurală pe un lot de 8 bolnavi cu cancer bronhopulmonar N0 sau N1, fără metastaze la distanță. Toți pacienții au supraviețuit mai mult de 1 an, supraviețuirea maximă fiind de 3 ani și 3 luni. Autorii concluzionează că pneumonectomia extrapleurală după chimioterapie hipertermică reprezintă o opțiune terapeutică valoroasă numai după excluderea bolii N2, a pericarditei și a invaziei extrapleurale a cancerului bronhopulmonar.

Există autori care cred că panpleuropneumonectomia este dificil de executat în fazele avansate ale bolii, deoarece leziunile diseminate sunt dificil de îndepărtat complet, existând astfel o recurență locală postoperatorie ridicată, iar datorită diseminării avansate, implicând pericardul și diafragmul, operația este extrem de riscantă datorită invazității, prin pierderile sangvine intraoperatorii crescute rezultând o mortalitate chirurgicală mare.²²¹ De aceea, acești autori consideră că, deși anumiți pacienți pot avea supraviețuiri îndelungate după pneumonectomia extrapleurală, datele existente în literatură sunt prea puține pentru a susține această operație ca și tratament de rutină și de aceea, pneumonectomia extrapleurală

trebuie rezervată pentru pacienți aflați în condiții speciale (având un risc operator mic și cu o boală neoplazică lent evolutivă).^{9,10,15,19}

Deși rezultatele obținute prin folosirea pneumonectomiei extrapleurale în tratamentul cancerului bronhopulmonar avansat sunt controversate, mai ales atunci când chimioterapia nu este asociată operației, tehnica pare să câștige tot mai mult interes, în special în centrele cu experiență în chirurgia mezoteliomului. Foarte bine stabilit este faptul că pacienții trebuie selectați extrem de atent selectați, selecția bazându-se pe natura refractară la tratamentul conservativ al revărsatului pleural și pe statusul de performanță, care trebuie să sugereze o speranță de viață peste medie.

BIBLIOGRAFIE

1. AKAOGI H, MITSUI K - *Evaluation of surgical management in the treatment of lung cancer with pleural dissemination*, Nihon Kyobu Rinsho, 1992, 51:363-369.
2. ALBAIN KS, HOFFMAN PC, LITTLE AG - *Pleural involvement in stage III M0 non-small cell bronchogenic carcinoma*, Am J Clin Oncol, 1986, 9:255-261.
3. DE BREE E, VAN RUTH S, BAAS P et al - *Cytoreductive Surgery and Intraoperative Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma or Pleural Metastases of Thymoma*, Chest, 2002, 121:480-487.
4. BUTCHART E - *Contemporary Management of Malignant Pleural Mesothelioma*, The Oncologist, 1999, 6:488-500.
5. CHANG M, SUGARBAKER D - *Technique of extra-pleural pneumonectomy for diffuse mesothelioma*, in: Shields T, LoCicero JL, Ponn R, Rusch V (eds) - *General Thoracic Surgery*, Vol 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004, 922-929.
6. DOBASHI K, NAKAHASHI H, MAEO S et al - *Panpleuropneumonectomy for primary lung cancer patients with pleural dissemination*, Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1992, 40:885-890.
7. GARCIA JR, RICHARDS WG, SUGARBAKER DJ - *Surgical treatment of malignant mesothelioma*, in: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds) - *Mastery of cardiothoracic surgery*, 1997, Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 230-236.
8. GRONDIN SC, SUGARBAKER DJ - *Pleuropneumonectomy in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma*, Chest, 1999, 116:450S-454S.
9. ICHINOSE Y, TSUCHIYA R, KOIKE T et al - *Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease*, Lung Cancer, 2001, 32:55-60.
10. ICHINOSE Y, HARA N, OHTA M et al - *Hypotonic cisplatin treatment for carcinomatous pleuritis found at thoracotomy in patients with lung cancer*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 105:1041-1046.
11. KAMEYAMA K, HUANG C-I, HAYASHI E et al - *Extended posterolateral-subcostal thoracotomy for extrapleural pneumonectomy: a surgical approach for radical operation of pleural mesothelioma*, Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2004, 3:201-203.
12. KODAMA K, DOI O, HIGASHIYAMA M - *Long-term results of postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination*, Cancer, 1993, 72:426-431.
13. MATSUZAKI Y, SHIBATA K, YOSHIOKA M - *Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion*, Ann Thorac Surg, 1995, 59:127-131.
14. MOUNTAIN CF - *Revisions in the international system for staging lung cancer*, Chest, 1997, 111:1710-1717.

15. REFAELY Y, SIMANSKY DA, PALEY M et al - *Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread*, Ann Thorac Surg, 2001, 72:366-370.
16. REYES L, PARVEZ Z, REGAL A-M et al - *Neoadjuvant chemotherapy and operations in the treatment of lung cancer with pleural effusion (letter)*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1991, 101:946-947.
17. RIQUET M, FOUCAULT C, SOUILAMAS F - *Lung cancer with pleural dissemination: Why not operation?* Ann Thorac Surg, 2002, 74:1750-1751.
18. ROSELL R, GOMEZ-CODINA J, CAMPS C et al - *A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer*, N Engl J Med, 1994, 330:153-158.
19. RUSCH VW, ALBAIN KS, CROWLEY JJ et al - *Neoadjuvant therapy: a novel and effective treatment for stage IIIb non-small cell lung cancer*, Ann Thorac Surg, 1994, 58:290-295.
20. RUSCH VW - *Surgical management of advanced lung cancer*, in: Franco/Putnam - Advanced Therapy in Thoracic Surgery, 1999, Philadelphia, Lippincott, 93-99.
21. SAKAI T, IKEDA T, KIKUCHI K - *Panpleuropneumonectomy for carcinomatous pleuritis due to lung cancer*, J Jpn Lung Cancer Soc, 1986, 26:637-641.
22. SÄROT I - *Extrapleural pneumonectomy and pleurectomy in pulmonary tuberculosis*. Thorax, 1949, 4:173-223.
23. SHIGEMURA N, AKASHI A, OHTA M - *Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumonectomy for lung cancer with advanced pleural spread: a pilot study*, Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2003, 2:671-675.
24. SUGARBAKER DJ, JAKLITSCH MT, BUENO R et al - *Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies*, J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 128:138-146.
25. SUZUKI K, FUNAI K, SHUNDO Y et al - *Extrapleural pneumonectomy after hyperthermo-chemotherapy for the lung cancer patients with malignant pleural effusion*, Kyobu Geka, 2004, 57:1023-1027.
26. YOKOI K, MIYAZAWA N - *Pleuropneumonectomy and postoperative adjuvant chemotherapy for carcinomatous pleuritis in primary lung cancer: a case report of long-term survival*, Eur J Cardiothorac Surg, 1996, 10:141-143.
27. YOKOI K, MATSUGUMA H, ANRAKU M - *Extrapleural pneumonectomy for lung cancer with carcinomatous pleuritis*, J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 123:184-185.



Rolul polimorfismelor genetice în patogeneza și tratamentul nefropatiei diabetice

Melinda Kolcsar

Boala renală diabetică (BRD) este o complicație importantă a diabetului zaharat de tip 1 și 2. Mecanismele care declanșează BRD nu sunt pe deplin elucidate, cu toate că dezechilibrul homeostaziei glucidice și hipertensiunea arterială sunt recunoscute ca factori de risc majori. Acești factori de risc numai într-o treime a cazurilor explică pierderea capacității filtrării glomerulare renale, astfel încât identificarea noilor factori de risc este esențială pentru prevenirea/întărirea bolii renale terminale la cei cu nefropatie diabetică. Generarea sistemică și locală a angiotensinei II este de importanță majoră în procesul de inițiere și pierdere a puterii de filtrare la cei cu nefropatie diabetică, de aceea variațiile genetice ale sistemului renină-angiotensină sunt factori de risc potențiali în progresia bolii. Polimorfismele genelor angiotensinogenului (AGT T174M), enzimei de conversie a angiotensinei (ECA I/D) și receptorului AT1 al angiotensinei II (AT, A1166C) prezintă un interes sporit în cercetările farmacogenomice pentru că s-au observat că variațiile în răspunsul terapeutic cu inhibitorii ECA și cu antagoniștii receptorilor AT, se asociază cu aceste polimorfisme.

Cuvinte cheie: nefropatie diabetică, polimorfism genetic, farmacogenomică, sistem renină-angiotensină

Diabetic renal disease is still an extremely important and common complication in diabetic patients. Detailed mechanisms for development of diabetic renal disease remain unclear, whereas it is well established that the major risk factors for development of nephropathy are poor glycemic control and elevated blood pressure. These risk factors are important for only approximately one third of the variability in loss of glomerular filtration rate, so identification of new risk factors for progression of diabetic nephropathy is crucial to delay/prevent end stage renal disease. Systemic and local generation of angiotensin II is of major importance in the processes that initiate and eventually lead to loss of filtration power in diabetic nephropathy. Therefore, genetic variations in the renin-angiotensin system are potential risk factors for progression of the disease. The angiotensinogen (AGT T174M) - , the angiotensin converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) - and the angiotensin II receptor (AT, A1166C) - to polymorphism was paid much attention in the pharmacogenetics research, because the observed variations in response to ACE-inhibitors or AT₁-receptor antagonists might be associated with these polymorphisms.

Key words: diabetic nephropathy, genetic polymorphism, pharmacogenomics, renin-angiotensin system

Farmacogenetica este partea geneticii medicale care studiază variațiile individuale determinate genetic la acțiunea unor medicamente. Substratul genetic al variabilității este reprezentat în primul rând de *polimorfismul genetic* al unor loci care prezintă diferite variante alelice (la mai mult de 1% din populație), unele dintre ele asociindu-se cu un risc crescut de boală.

Cu toate că cercetările în acest domeniu au revoluționat mai multe ramuri ale medicinei, ca oncologia, pulmonologia și cardiologia, în practica de fiecare zi nu sunt încă utilizate. Costurile actuale pentru „*screeninguri farmacogenomice*” sunt mari, dar cu siguranță tehnologia microcipurilor („*microarray*”) se va dezvolta, iar beneficiile reducerii frecvenței reacțiilor adverse și ale creșterii eficienței terapeutice vor justifica investițiile. Medicina preventivă și individualizată, personalizată în funcție de genotipul

individului afectat și tratat va fi realmente posibilă într-un viitor apropiat.

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni, fiind caracterizat prin hiperglicemie cronică. Are o etiologie complexă și neclară, care implică acțiunea concomitentă a unor gene multiple – ce determină susceptibilitatea la diabet – și a unor factori de mediu care declanșează apariția bolii la cei susceptibili. DZ este un prototip de boală multifactorială și un factor major de risc pentru boli cardiovasculare și renale. Cel puțin 20 de gene au fost asociate cu DZ de tip 1, dar cu excepția genelor HLA celelalte asociații sunt slabe; de menționat totuși *polimorfismul genei pentru insulină*, localizată pe brațul scurt al cromosomului 11. În DZ de tip 2 există o vulnerabilitate genetică mai importantă decât în DZ de tip 1, totodată fiind demonstrată o susceptibilitate individuală clară la anumite complicații: *nefropatie diabetică*, neuropatii, retinopatii sau boli cardiovasculare.

În continuare vor fi prezentate diferitele *polimorfisme genetice* implicate patogeneza *nefropatiei diabetice*.

Polimorfismul genetic al sistemului renină-angiotensină aldosteron (SRAA):

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron are un rol important în menținerea homeostaziei organismului. Hiperactivitatea acestui sistem a fost descrisă în multe boli cardiovasculare. Factorul central, care participă în procesele de lezare a organelor țintă, în procesele de remodelare, în agravarea disfuncției endoteliale sau în apariția nefroangiosclerozei este *angiotensina II (AT II)*. Ea se poate forma prin calea *enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)*, însă date recente subliniază importanța căii alternante de sinteză a AT II, prin calea chimazei. Formarea fracțiunii circulante a AT II are loc rapid și reprezintă cca 10% din AT II totală, iar cea tisulară se formează mai lent reprezentând cca 90% din AT II totală. AT II acționează prin receptori angiotensinici, dintre care cei mai importanți sunt subtipurile 1 și 2, adică R-AT₁ și R-AT₂. Cascada SRAA este prezentată în figura 1.

Teoretic ar exista patru căi de influență activitatea SRAA:

- blocarea formării reninei și a angiotensinogenului
- inhibarea activității reninei – inhibitorii reninici
- inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)
- blocarea receptorilor R-AT₁, sau antagoniștii R-AT₁ (ARAT).

Variațiile individuale ale răspunsului terapeutic la blocanții SRAA au focalizat cercetările asupra unor aspecte farmacogenetice în cea ce privește acest sistem.

La nivelul SRAA au fost descrise diferite polimorfisme: al genei angiotensinogenului, al enzimei de conversie a angiotensinei, al receptorilor de tip 1 și 2 al angiotensinei II și al aldosteronului (Figura 2).

Angiotensinogenul (AGT) circulant este secretat în mod constitutiv la nivelul hepatocitelor. Studii genetice la animale de experiență evidențiază un nivel de crescut de presiune arterială la animalele cu expresie în număr mai mare a genei AGT^{12,18} și hipotensiune arterială la cei cu deficit de AGT.²² La om, *polimorfismul genei AGT*, în special *M235T* este în corelație cu hipertensiunea arterială^{13,21} și cu nefropatia diabetică la pacienții cu DZ de tip 2.²⁴

Renina catalizează formarea AT I, fiind enzima rate-limiting în sinteza AT II. Activitatea reninei plasmatice este folosită ca un indice în privința formării AT II endogene. În condiții de hipotensiune și de depleție sodică secreția ei crește la nivelul aparatului juxtaglomerular renal. Celulele acestui aparat sunt inervate simpatic, astfel stimularea beta-adrenergică crește nivelul de renină. Studiile efectuate până acum^{7,10} nu evidențiază o asociere evidentă între gena reninei și hipertensiunea arterială și nici cu nefropatia diabetică.

Angiotensina I (inactivă) este convertită în octapeptida activă – *angiotensina II*, de către *enzima de conversie a angiotensinei (ECA)*. Expresia ECA este de două feluri: constitutivă, la nivelul suprafeței endoteliale, și inducibilă, la nivelul musculaturii netede al peretelui vascular, precum și la nivelul altor celule.

Nivelul ECA circulante prezintă o variabilitate interindividuală marcată. Aproximativ 50% a acestei variabilități se datorește modificărilor genetice.² *Polimorfismul inserției/deleției* a perechii de bază 287 alu la nivelul intronei 16 este asociat atât cu nivelul plasmatic al ECA¹⁶, cât și cu nivelul tisular de ECA³. Acest polimorfism a fost larg investigat pentru a vedea implicațiile clinice asupra tensiunii arteriale, dar conform datelor din literatură.^{14,24} precum și a metaanalizelor efectuate^{17,21} nu există o asociere evidentă între polimorfismul genei ECA și hipertensiunea arterială.

Date recente însă subliniază rolul acestui polimorfism în alte modificări fenotipice cum ar fi riscul apariției hipertrofiei ventriculare stângi la hipertensivii netratați¹⁴ și riscul crescut de apariție a nefropatiei diabetice la cei cu diabet zaharat.⁴ Jacobsen și colab.⁹ au conchis după urmărirea timp de 6 ani a pacienților cu DZ tip 1 și ND, că polimorfismul ECA I/D singur și în asociere cu alte polimorfisme ale SRA joacă un rol în progresia ND, iar eficacitatea tratamentului cu IECA este deasemenea în corelație cu acest polimorfism.

Receptorul de tip 1 al AT II (R-AT₁) mediază majoritatea efectelor AT II – vasoconstricția, stimularea resorbției de sodiu, stimularea biosintezei de aldosteron, creșterea și hipertrofia celulară și facilitarea neurotransmisiei simpatice. *Polimorfismul A1166C al R-AT1* este asociat cu hipertensiune arterială¹¹, precum și cu răspuns crescut la AT II la nivelul altor celule.¹⁹ Astfel poate fi implicat în patogenia nefropatiei diabetice la cei care prezintă acest polimorfism. Unii autori¹⁵ au găsit corelație între polimorfismul A1166C al R-AT1 și ND la pacienții cu DZ de tip1, alții²³ infirmă rolul acestui polimorfism în patogenia bolii.

Receptorul de tip 2 al AT II (R-AT₂) mediază efecte antagonice cu R-AT₁. După unii autori expresia genei R-AT2 ar fi scăzută la pacienții diabetici care sunt predispuși la ND, sau ar exista un dezechilibru între R-AT1/R-AT2 la nivel renal.⁶

Cercetările continue în domeniul farmacogenomicii au analizat o serie de polimorfisme care pot fi asociate cu nefropatia diabetică, și care pot fi influențate prin farmacia specifică. Astfel au fost studiate polimorfismele genei *receptorului-gama activat de proliferator peroxisomal (PPAR-gama)*, genei *peptidei natriuretice atriale*, genei *inhibitorului de tip 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1)* care în asociere cu polimorfismul genei R-AT1 participă în patogeneza ND. De asemenea, interacțiunea între polimorfismele genei *ECA-AGT-TNF-alfa* și *aldoo-reductază*, precum și asocierea polimorfismelor genetice amintite cu cele ale sistemelor *pro-oxidante/antioxidante* prezintă susceptibilitate crescută la ND la pacienții cu DZ de tip2. Genele sistemelor pro-oxidante/antioxidante studiate au fost: glixosalaza I (GLY A111E), paraoxonaza (PON R192Q și M55L), quinon-oxidoreductaza (NQO1 P187S) și metil-tetrahidrofolat-reductaza (MTHFR 677C/T) [*].

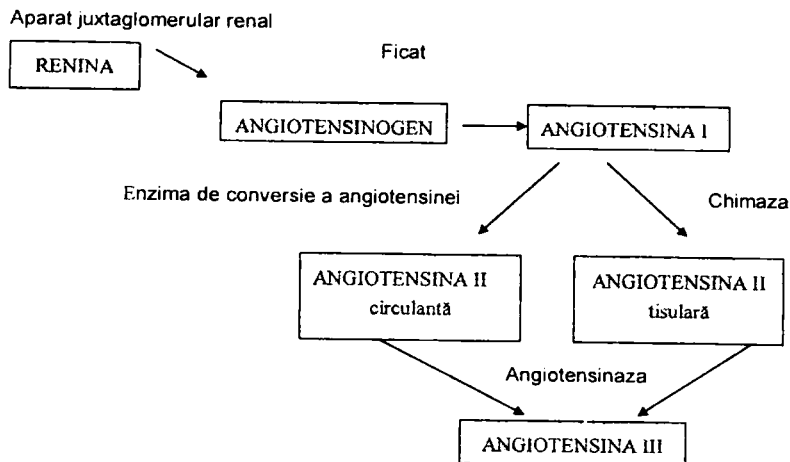


Figura 1. Cascada sistemului renină-angiotensină

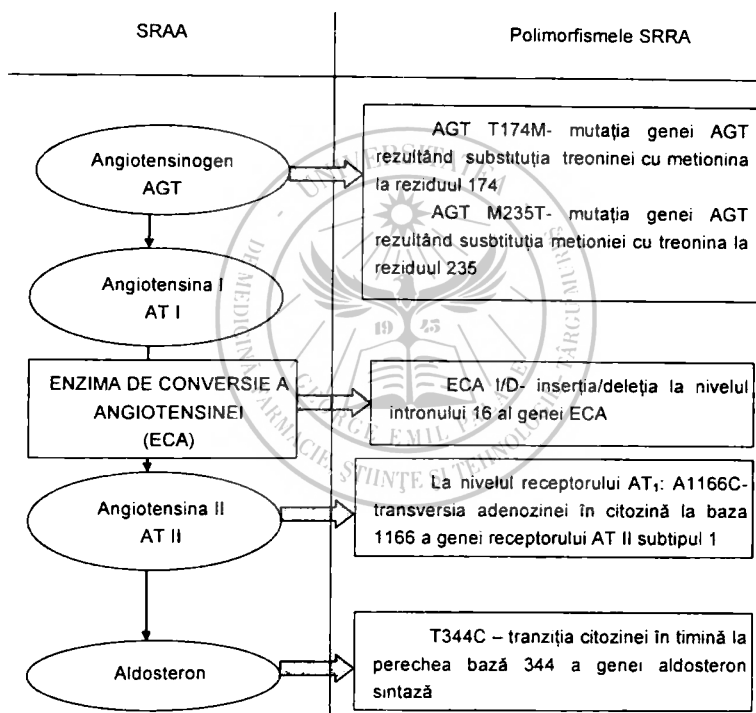


Figura 2. Polimorfismul genetic al SRAA

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt de primă alegere în tratamentul HTA la cei cu DZ tip 1, precum și la cei cu nefropatie diabetică, chiar în absența HTA. În timp ce antagoniștii receptorului AT₁ sunt de preferat la cei cu DZ tip 2.

Mai nou se subliniază importanța unui tratament antihipertensiv agresiv (valorile țintă fiind de 120/70 mmHg) la cei care prezintă agravarea nefropatiei diabetice în ciuda absenței dezechilibrelor metabolice,

atât la cei cu DZ de tip 1, cât și la cei cu tip 2. În aceste cazuri se presupune că polimorfismele genetice ale SRA ar predispute la evoluția trenantă a bolii.

Asocierea *IECA* cu *ARAT* are beneficii dovedite în privința ameliorării albuminuriei^{5,6} mai ales la pacienții care prezintă asociat mai mulți factori de risc: dezechilibrări metabolice, hipertensiune arterială și polimorfisme genetice ale SRA.

Farmacogenomica este menită deci să descopere variațiile genetice discrete interindividuale care joacă rol important în răspunsul terapeutic. Genetica moleculară aplicată în domeniul farmacologiei va permite optimizarea terapiei și personalizarea administrării medicației prin alegerea tipului corespunzător de farmakon, a dozei potrivite și cu evitarea reacțiilor adverse. Statisticile evidențiază că doar o treime a pacienților obțin ținta terapeutică dorită după medicamentele prescrise, în timp ce la două treimi eficacitatea este scăzută sau medicamentul nu este bine tolerat.

Diferența individuală de numai 0,1% al genomului uman predispune la peste 3 milioane de polimorfisme, dintre care o mică parte atinge sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Totuși, datorită frecvenței bolilor (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat) care merg cu hiperactivitatea acestui sistem studierea acestor polimorfisme a dobândit o importanță deosebită și sperăm în curând și utilitate practică în alegerea antihipertensivului ideal la pacientul diabetic.

BIBLIOGRAFIE

1. BUTLER R, MORRIS AD, STRUTHERS AD - *Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease*, Clin Sci, 1997, 93:391-400.
2. CAMBIEN F, ALHENC-GELAS F, HERBETH B et al - *Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study*, Am J Hum Genet, 1988, 43:774-780.
3. DANSER AH, SCHALEKAMP MA, BAX WA et al - *Angiotensin-converting-enzyme in the human heart. Effect of deletion/insertion polymorphism*, Circulation, 1995, 92:1387-1388.
4. DANSER AH, SCHUNKERT H - *Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases*, Eur J Pharmacol, 2000, 410:300-316.
5. DEFERRARI G, RAVERA M, DEFERRARI LUCA et al - *Renal and Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetes Mellitus: Angiotensin II Receptor Blockers*, J Am Soc Nephrol, 2002, 13:224-229.
6. FONSECA FAH, RELVAS WGM, IZAR M - *Effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on diabetic patients*, Current Enzyme Inhibition, 2005, 1:239-252.
7. FROSSARD PM, MALLOY MJ, LESTRINGANT GG et al - *Haplotypes of the human renin gene associated with essential hypertension and stroke*, J Hum Hypertens, 2001, 15: 49-55.
8. FUJISAWA T, IKEGAMI H, KAWAGUCHI Y et al - *Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy*, Diabetologia, 1998, 41:47-53.
9. JACOBSEN P, TARNOW LISE, CARSTENSEN B et al - *Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy*, J Am Soc Nephrol, 2003, 14:2843-2850.
10. JEUNEMAITRE X, RIGAT B, CHARRU A et al - *Sib pair linkage analysis of renin gene haplotypes in human essential hypertension*, Hum Genet, 1991, 88:301-306.
11. KAINULEINEN K, PEROLA M, TERWILLIGER J et al - *Evidence for involvement of type 1 angiotensin II receptor locus in essential hypertension*, Hypertension, 1999, 33:844-849.
12. KIM HS, KREGE JH, KLUCKMAN KD - *Genetic control of blood pressure and the angiotensin locus*, Proc Nat Acad Sci USA, 1995, 92:2735-2739.
13. KUNZ R, KREUTZ R, BEIGE J et al - *Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal*, Hypertension, 1997, 30:1331-1337.
14. KUZNETSOVA T, STAESSEN JA, WANG JG et al - *Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis*, J Hum Hypertens, 2000, 14:447-454.
15. MARRE M, JEUNEMAITRE X, GALLOIS Y et al - *Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes*, J Clin Invest, 1997, 99:1585-1595.
16. RIGAT B, HUBERT C, ALHENC GELAS F et al - *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels*, J Clin Invest, 1990, 86:1343-1346.
17. SAMANI NJ, THOMPSON JR, OTOOLE L et al - *A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction*, Circulation, 1996, 94:708-712.
18. SMITHIES O, COOPER TH - *Memorial Lecture: A mouse view of hypertension*, Hypertension, 1997, 30:1318-1324.
19. SPIERING W, KROON AA, FUSS-LEJEUNE MM et al - *Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A1166 T polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet*, Hypertension, 2000, 36:411-416.
20. STAESSEN JA, KUZNETSOVA T, WANG JG et al - *M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk*, J Hypertens, 1999, 17:9-17.
21. STAESSEN JA, WANG JG, GINOCCHIO G et al - *The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk*, J Hypertens, 1997, 15:1579-1592.
22. TANIMOTO K, SUGIYAMA F, GOTO Y et al - *Angiotensinogen-deficient mice with hypotension*, J Biol Chem, 1994, 269:31334-31337.
23. TARNOW L, KJELD T, KNUDSEN E et al - *Glycemic control and genetic determinants of type 1 diabetic nephropathy*, Diabetologia, 2000, 43:794-799.
24. WANG JG, STAESSEN JA - *Genetic polymorphism in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease*, Eur J Pharmacol, 2000, 410:289-302.
25. *** - 18th International Diabetes Federation Congress - Abstract Book, 2003, Aug 24 - 29, Paris, 967-975.

Studiul morfolopatologic al țesuturilor dento-pulpare la persoanele de vârstă a treia

Claudia Andreescu¹, A. Monea², S. Bocskay²

Morfologia cavității pulpare variază odată cu înaintarea în vârstă, fiind constatată diminuarea pulpei dentare și modificarea tridimensională a formei cavității pulpare. La vârstnici, țesutul pulpar prezintă aceleași modificări cu ale țesutului conjunctiv: procese de involuție ale fibroblaștilor, fibrelor colagene și substanței fundamentale, însoțite de modificări ale vaselor sanguine. Scăderea celularității și creșterea numărului și grosimii fibrelor de colagen sunt mai accentuate în pulpa radiculară, iar bandelele conjunctive pot servi ca focare de calcificare pulpară. În ceea ce privește fenomenul de senescență și calcificarea pulpară, la ora actuală se recunoaște faptul că reacția de calcificare pulpară este direct influențată și precedată de modificările degenerative care caracterizează îmbătrânirea organului pulpar.

Cuvinte cheie: țesuturi dento-pulpare, îmbătrânire, modificări histologice

Morphology of pulp cavity varies with age: reduced pulp and three-dimensional modification of pulp cavity. Senescence alterations in dental pulp are: odontoblasts are arranged in multiple layers and due to dystrophic modifications loose the property of maintaining dentine vitality. Pulpal alterations are similar with those in connective tissue: involutive process of fibroblasts, collagen fibers and ground substance in the company of blood vessels changes. From histological standpoint pulp is fibroses as a result of growing collagen bundles. It is difficult to separate histologically pulp calcification caused by traumatic agents or caused by aging process. On the subject of senescence process and pulp calcification, it is recognized that pulp calcification is directly influenced and preceded by degenerative alterations which characterized pulp-aging.

Key words: dentino-pulpal complex, aging, histological alteration

Structura normală a organelor dento-parodontale suferă modificări importante odată cu înaintarea în vârstă. În pulpa îmbătrânită apare odontoblaștul de tranziție și îmbătrânit. Celulele își diminuează treptat volumul, iar spațiul dintre ele se mărește, iar leziunile degenerative sunt extrem de frecvente.

Obiectivul acestui studiu este analiza morfolopatologică a țesuturilor dento-pulpare la persoanele de vârstă a treia, în comparație cu aspectul histopatologic al acestor țesuturi la persoanele adulte.

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost recoltat material sub anestezie locală, fără vasoconstrictor, de la pacienți adulți și seniori, aparținând grupelor de vârstă 25-45, respectiv peste 60 de ani.

Dinții permanenți cu apexul închis, în ocluzie funcțională, au fost extrași ca urmare a complicațiilor bolii carioase sau parodontale (dar fără semne de pulpită), ori în scop protetic, în cursul tratamentelor stomatologice de rutină.

Materialul recoltat a fost spălat cu soluție sterilă de ser fiziologic. Au fost utilizate discuri diamantate și freze cilindrice la turație redusă pentru a secționa apexul dinților înainte de imersia în formol pentru a permite fixarea materialului.

Tehnica de lucru: materialul recoltat este fixat în formol diluat în proporție de 1:10 neutralizat cu carbonat de calciu, spălare în apă curgătoare, dinții au fost secționați longitudinal cu ajutorul discurilor diamantate, decalcifiere acidă timp de 48-72 ore sub control permanent, neutralizare cu soluție tampon de fosfați, dehidratare, clarificare, parafinare, obținerea secțiunilor de 5-7 μ , colorarea preparatelor, folosindu-se următoarele metode: hematoxilină-eozină, albastru toluidină și van Gieson, studiul la microscopul optic al preparatelor histologice cu obiectiv 20x, 40x și 100x, interpretare.

REZULTATE

Cercetările histopatologice realizate pe dinții extrași de la pacienții cu vârstă cuprinse între 25 și 45 de ani, au pus în evidență următoarele aspecte (Figura 1 și 2):

-La adulții tineri a fost evidențiată pulpa dentară cu aspect normal: echilibru între numărul celulelor și numărul fibrelor colagenice, prezența unui număr mai mare al fibroblaștilor comparativ cu fibrocitele.

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Constanța

²Catedra de Odontologie, Parodontologie și Patologie Orală, Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Claudia Andreescu, Bd. Ferdinand nr. 33, bl. R 7, sc. B, ap. 12, Constanța, cod 900721. Tel. 0745062025, e-mail: claudia_andreescu@yahoo.com



Figura 1. Preparat histologic, colorație hematoxilină-eozină, obiectiv 40x. Aspectul pulpei dentare la o persoană tânără, unde este un echilibru între numărul celulelor mezenchimale și trama colagenică.



Figura 2. Preparat histologic, colorație van Gieson, obiectiv 100x. Aspectul normal complexului pulpo-dentinar la o persoană tânără: stratul odontoblastic fără modificări, activitate dentino-genetică indicată de prezența stratului de predentină

-Cele mai numeroase celule sunt reprezentate de fibroblaști, celule de formă rotundă și cu citoplasmă bine reprezentată.

-Activitatea dentinogenetică este indicată prin prezența stratului de predentină și a stratului de odontoblaști, de aspect normal, așezați sub formă de palisadă.

-Odontoblaștii se prezintă sub forma de odontoblast secretor, celulă înalt polarizată, cu două părți componente: corpul celular și prelungirea celulară (procesul odontoblastic) extinsă în predentină și dentină, fiind situată într-un canalicul dentinar. Corpul celular este alungit, iar nucleul este localizat în poziție bazală, citoplasmă bazofilă.



Figura 3. Preparat histologic dintr-un molar, colorație hematoxilină-eozină, obiectiv 20x. Calcificări pulpare difuze, se observă apariția în camera pulpară a unor perle calcice denumite și denticoli falși. La nivel celular se observă întreruperea palisadei odontoblastice și scăderea numărului de celule (paucelularitate)



Figura 4. Același preparat histologic dintr-un molar, colorație hematoxilină-eozină, obiectiv 40x. Înmulțirea fibrelor colagenice în detrimentul elementelor celulare, trama colagenică fiind foarte bine reprezentată. Apariția distrofiilor la nivelul odontoblaștilor



Figura 5. Preparat histologic dintr-un molar, colorație albastru de toluidină, obiectiv 20x. Proces distructiv carios la nivelul dentinei radiculare. Se observă calcificări pulpare înconjurată de un material metacromatic, ceea ce ne permite să presupunem că nucleul de calcifiere este reprezentat de mucopolizaharide neutre



Figura 6. Același preparat histologic, colorație albastru de toluidină, obiectiv 40x. Extravazat de ser în jurul pulpolitului, ceea ce indică fragmentarea pereților capilarelor. Vacuolizarea odontoblaștilor

Cercetările histopatologice realizate pe dinții extrași de la pacienții cu vârste cuprinse între 60 și 80 de ani, au pus în evidență următoarele modificări (Figura 3, 4, 5 și 6):

-Țesutul pulpar este un țesut conjunctiv lax, în care fibrele de collagen sunt slab reprezentate. Odată cu înaintarea în vârstă crește frecvența și grosimea fibrelor collagenice, dispărând aspectul rețea fină, reticulară, acesta fiind înlocuit cu mănunchiuri groase de fibre conjunctive. Fibrele conjunctive sunt mai numeroase, în contrast cu scăderea numărului celulelor, apare o fibroză difuză coronară asociată cu formarea de fascicule de collagen în pulpa radiculară.

-Simultan cu condensarea macromoleculilor de țesut conjunctiv, crește frecvența denticulilor în pulpa dentară, precum și frecvența calcificărilor difuze.

-Celulele pulpare suferă modificări importante în fenomenul de senescență, cele mai afectate fiind celulele înalt specializate, odontoblaștii. Se remarcă scăderea numerică a odontoblaștilor asociată cu degenerescența vacuolară a celulelor, în final apărând atrofia fibrilară completă. Odontoblaștii dispar pe alocuri, iar în locul lor rămân vacuole pline cu o masă plasmatică, apărând întreruperea șirului de odontoblaști.

-Odontoblaștii se prezintă sub forma de odontoblast de tranziție și îmbătrânit. Celulele își diminuează treptat volumul, iar spațiul dintre ele se mărește. Nucleul devine mic și compact, iar citoplasma acidofilă.

-Scăderea numărului de celule este observată la toate tipurile de celule pulpare, aspectul general al țesutului fiind paucicelular. În pulpa îmbătrânită se întâlnesc celule mature, fibrocite, recunoscute după forma lor aplatizată, dimensiunea redusă, citoplasmă în cantitate mai mică și prelungiri citoplasmice lungi și subțiri.

-Apar modificări la nivelul vaselor sangvine manifestate prin îngustare, aplatizare și fragmentare, exprimată prin apariția extravazatului seros în pulpa dentară.

DISCUȚII

Morfologia cavității pulpare variază odată cu înaintarea în vârstă, se constată diminuarea pulpei dentare și modificarea tridimensională a formei cavității pulpare.¹

Țesutul pulpar al vârstnicilor prezintă modificări consecutive vârstei, prin apariția unor transformări ale odontoblaștilor care, dispuși pe mai multe straturi își pierd capacitatea de a iniția și a menține vitalitatea dentinei. Scade numărul și dimensiunea odontoblaștilor, aceștia putând dispărea din anumite zone ale pulpei, mai ales la nivelul bi- sau trifurcației radiculare.⁴ Massler M. citat de Bäckman Tuula¹, evidențiază reacțiile diferite ale odontoblaștilor în funcție de vârsta dinților și rata de progresiune a cariei dentare.

La vârstnici, țesutul pulpar prezintă aceleași modificări cu ale țesutului conjunctiv: procese de involuție ale fibroblaștilor, fibrelor collagenice și substanței fundamentale, însoțite de modificări ale vaselor sangvine. Scăderea celularității și creșterea numărului și grosimii fibrelor de collagen sunt mai accentuate în pulpa radiculară, iar bandelelele conjunctive pot servi ca focare de calcificare pulpară. Cu vârsta există o progresivă reducere a numărului fibrelor nervoase și a vaselor sangvine.²

Cercetările histopatologice realizate de Schneider Solanji¹⁰, pe un lot de 48 de persoane, cu vârste cuprinse între 60 și 80 de ani, au pus în evidență următoarele modificări:

-nivele diferite de collagenizare și fibrozare a pulpei dentare,

-apariția de-a lungul mănunchiurilor de fibre de collagen și printre acestea a zonelor de mineralizare,

-după 70 de ani predominanța collagenizării pronunțate a pulpei și prezența zonelor cu foarte scăzută celularitate, matrice extracelulară de aspect mucoid în vecinătatea unor zone formate din mănunchiuri groase de collagen, cu rari fibrociti fuziformi printre acestea,

-pulpa dentară cu aspect fibros și infiltrat polimorf (limfocite, macrofage și rare polimorfonucleare) în jurul unei arii cavitate centrale, arteriolele prezintă modificări de la simple îngroșări ale tunicii medii, până la hialinizarea acesteia, însoțită de tumefieri endoteliale, collagenizări ale epi- și perinervului la nivelul unor fibre nervoase vegetative mielinice și amielinice.

Din punct de vedere histologic pulpa dentară la vârstnici este fibroasă, ca urmare a creșterii bandelelelor conjunctive. La persoanele vârstnice se remarcă prezența calcificărilor pulpare într-un procentaj mai mare decât la tineri. Un studiu realizat pe 52 canini incluși la persoane cu vârste cuprinse între 11 și 76 ani arată că prezența denticulilor este constantă la toate grupele de vârstă, nefiind legată de fenomenul de îmbătrânire, în schimb calcificarea difuză prezintă o creștere constantă după 25 de ani.⁷

Cercetările actuale au evidențiat două tipare de calcificare pulpară: denticuli (pulpolit, calcul pulpar) și calcificare difuză. Există două forme principale de

concrețiiuni calcaroase pulpare: denticuli adevărați și falși. Cei reali dețin o structură care se aseamănă cu dentina, fiind mai frecvent situați în camera pulpară decât în canalele radiculare. Ei pot fi prezenți și în interiorul țesutului pulpar ca „denticuli liberi”. Concrețiunile false pulpare sunt constituite dintr-un material calcificat care pare să fie depus în straturi concentrice în jurul unui cuib central.

Distincția netă între calcificările pulpare apărute ca urmare a bolii carioase sau a traumatismelor din cursul procedurilor terapeutice ori a vârstei înaintate este greu de făcut histologic.

În plus, există o corelație între prezența leziunilor parodontale și statusul pulpar, precum și între boala parodontală și formarea nodulilor pulpari³, iar la seniori crește numărul dinților cu afectare parodontală. Un studiu histologic efectuat pe dinți cu pungi parodontale, arată un număr mic de dinți cu pulpă intactă, neinflamată și aparent sănătoasă.⁶ Leziunile parodontale au efecte degenerative asupra pulpei dinților implicați: se produc leziuni degenerative, inflamatorii și necrotice. Atrofia pulpară este prezentă la mulți dinți cu afectare parodontală, fiind caracteristică scăderea numărului celulelor în pulpa coronară și radiculară.

Calcificarea difuză este o altă modificare pulpară întâlnită la persoanele vârstnice, de obicei la nivelul canalelor radiculare. La examenul histologic se remarcă niște benzi liniare neorganizate de material amorf evidențiable prin colorarea preparatului cu hematoxilină-eozină, însoțind vasele sanguine ale pulpei dentare care sunt îngroșate. Calcificarea difuză la nivelul pulpei radiculare, urmează traiectul vaselor și filetelor nervoase principale, situându-se paralel cu acestea. Inițial, calcificarea urmărește un tipar linear, ca ulterior zonele calcificate să fuzioneze, conferind aspectul difuz.

În ceea ce privește fenomenul de senescență și calcificarea pulpară, la ora actuală se recunoaște faptul că reacția de calcificare pulpară este direct influențată și precedată de modificările degenerative care caracterizează îmbătrânirea organului pulpar, ritmul de calcificare pulpară fiind de 10 ori mai mare la vârstnici ca la tineri.³

Din punct de vedere clinic degenerescența pulpei dentare, determină: evoluție a proceselor carioase fără fenomene inflamatorii zgomotoase, puțin dureroase, dar spre necroză lentă; scăderea răspunsul la stimuli și agenții iritanți; reducerea capacității de vindecare pulpară.

Datorită diminuării capacității de vindecare pulpară la vârsta a treia este contraindicat coafajul direct. După Gafar M. și Iliescu A.⁵ coafajul direct se efectuează la pacienți de până la 30 de ani, vârstă la care

încep, în general, metaplaziile regresive ale pulpei dentare și la pacienți clinic sănătoși.

CONCLUZII

1. Îmbătrânirea pulpei dentare este un proces fiziologic complex, care interesează toate componentele structurale, în funcție și de condițiile la care este expus dintel de-a lungul vieții pe arcadă. Din acest motiv sunt dificil de delimitat modificările pulpare determinate strict de fenomenul de îmbătrânire și cele induse de factori externi.

2. În esență, îmbătrânirea pulpei este similară îmbătrânirii unui țesut conjunctiv, care evoluează spre scleroză și atrofie progresivă, cu pierderea rolului său de nutriție și apărare.

3. Aspect paucicelular prin scăderea numărului de celule și creșterea numărului fibrelor de colagen.

4. Fibroblastele se transformă în fibrocite, celulele au mai puțină citoplasmă, mai puține prelungiri și organite citoplasmice. Numărul fibrocitelor scade progresiv odată cu înaintarea în vârstă.

5. La nivelul odontoblaștilor s-a constatat reducerea numerică, apariția modificărilor distrofice și întreruperea „palisadei”. Celulele își diminuează volumul, nucleul devine mic și compact și crește spațiul intercelular.

6. Apar modificări la nivelul vaselor sanguine pulpare manifestate prin îngustare, aplatizare și fragmentare.

BIBLIOGRAFIE

1. BACKMAN TUULA - *Acid-base balance, dentinogenesis and dental caries. Experimental studies in rats*, Academic dissertation, Faculty of Medicine, University of Oulu, Finland, sept 1999.
2. BERNICK S, NEDELMAN C - *Effect of aging in human pulp*, J Endo, 1975, 1:88.
3. BODNAR CRISTINA - *Odontologie geriatrică. Vol 1. Noțiuni de odonto-gerontologie*, Ed Tehnoplast Company SRL, București, 1999, 17-38.
4. COHEN S, BURNS RC - *Pathways of the pulp*. 7th edition, CV Mosby Company, 1998, 759-790.
5. GAFAR M, ILIESCU A - *Endononție clinică și practică*, Ed Medicală București, 2002, 139-141.
6. HARGREAVES KM, GOODIS HE - *Seltzer and Bender's Dental Pulp*, Chicago, Quintessence Pub Co, 2002, 199-211.
7. NITZAN DW - *The effect of aging on tooth morphology: a study on impacted teeth*, Oral Surg, 1986, 61: 54.
8. OI T, SAKA H, IDE Y - *Three-dimensional observation of pulp cavities in the maxillary first premolar tooth using micro-CT*, Int Endod J, 2004, 37: 46-51.
9. OLIVARES HML, OVALLE CJW - *Relación radiográfica de nódulos pulpares y periodontitis*, Revista ADM, 2002, 59(1):10-15.
10. SCHNEIDER SOLANJ - *Cercetări privind modificările complexului pulpo-dentinar la vârstă înaintată*, Teză de doctorat, UMF „Gr T Popa” Iași, 1998

Care of the patients with modified Eloesser open thoracic window

PV-H Boțianu¹, Anca Sin², M Turcu², A Dobrică¹, M Stoian³, V Damian¹, D Rediș¹, I Pribac⁴, V Căreianu⁵, Eda Gliga-Baubec⁵, G Dogaru⁶, Mirela Gliga⁶, A Frigy⁶, L Mathe⁶, Carmen Carașca², Ana-Maria Stauder², CS Moldovan², O Cotoi², Alexandra Butiurcă¹, M Pop¹

Introducere: Fereastră pleurală Eloesser este o procedură rar efectuată în zilele noastre, unul din dezavantaje fiind tocmai îngrijirea postoperatorie lungă și dificilă.

Material și metodă: Lucrarea analizează un lot de 6 pacienți la care s-au efectuat un număr de 8 ferestre pleurale în Clinica Chirurgie 4 a Universității de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș în perioada noiembrie 2004-noiembrie 2005, insistând pe problemele legate de îngrijirea lor și complicațiile apărute postoperator.

Rezultate: Am înregistrat un deces prin bronhopneumonie pe plămân unic postchirurgical. Complicațiile locale întâlnite au fost: hemoragii din plagă - 5 episoade/3 pacienți, 3 episoade de inundatie bronșică, drenaj defectuos al unui fund de sac, închidere spontană precoce a stomei și o infecție cutanată. Toate episoadele hemoragice au apărut în primele 2 săptămâni postoperator, 4 dintre ele fiind legate de smulgerea intempestivă a pansamentelor consecutiv unor episoade de agitație extremă (sevraj alcoolic + epilepsie).

Concluzii: Îngrijirea bolnavilor cu fereastră pleurală implică un volum mare de muncă, un personal specializat (chirurg + asistentă) și o urmărire atentă, considerăm că îngrijirea locală trebuie făcută în sala de operație de către același chirurg care cunoaște particularitățile fiecărui caz.

Cuvinte cheie: fereastră pleurală Eloesser, empiem

Introduction: The Eloesser open thoracic window is rarely used in our days, one of the reasons being the long and difficult postoperative care.

Material and method: The paper analyses a group of 6 patients with 8 open thoracic window procedures performed in Surgical Clinic 4 UMFH Târgu-Mureș between november 2004-november 2005, emphasizing the problems raised by the postoperative care and complications.

Results: We encountered one postoperative death through bronchopneumonia on single lung (after pneumonectomy). Local complications were: wound hemorrhage - 5 episodes/3 patients, 3 episodes of bronchial inundation, bad drainage of a cul-de-sac, early spontaneous stoma closure and skin infection. All the hemorrhagic episodes occurred in the first 2 weeks after surgery, 4 of them being related to intempestive self-removal of the bandages following extreme agitation (alcohol withdrawal + epilepsy).

Conclusions: Care of patients with open thoracic window requires a huge volume of work, trained personnel (surgeon + nurse) and a careful follow-up; we consider that the local care should be performed in the OR by the same surgeon who knows the particular aspects of each case.

Key words: Eloesser open-window, empyema

The simple open thoracic drainage is known since Hippocrate's time; different incisions, stylets and catheters were described to evacuate the pus from the thorax without using any unidirectional valve mechanism to avoid the entering of air into the pleural space. Until the end of XIXth century, thoracic drainage was not a very popular procedure due to the fear for death following some severe complications¹⁵. The "Empyema Commission" led by Evarts Graham, which worked for the US Army during World War I, showed that the high mortality associated with the open thoracic

drainage was due to the procedure being used too early, with frequent development of fatal open pneumothorax².

In 1915, Samuel Robinson described a technique of open-drainage using an "U"-shaped incision in front of the empyema cavity, which was eventually closed using a latissimus dorsi muscle flap. The procedure was popularised by Leo Eloesser who published an article in 1935 in which he described the technique and insisted on the creation of a musculo-cutaneous flap which acted as an unidirectional valve⁷. The exact mechanism of this uni-directional valve is unknown in our days; the original drawing (Figure 1) is unclear and Eloesser did not come with further details⁴. Most modern authors consider this mechanism as inefficient, useless or even dangerous^{9,13,14}. After 1950, the development of tuberculostatics, antibiotics and other less mutilant techniques to obliterate the empyemas has led again to the abandon of the procedure.^{12,16,21}

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

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

³Secția ATI, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

⁴Clinica Pneumologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁵Secția Radiologie-Imagistică II, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

⁶Clinica Medicală 4, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Petre V-H Boțianu, str. Gh. Marinescu 66/1, 540139 Târgu-Mureș, România, e-mail: botianu_petre@yahoo.com

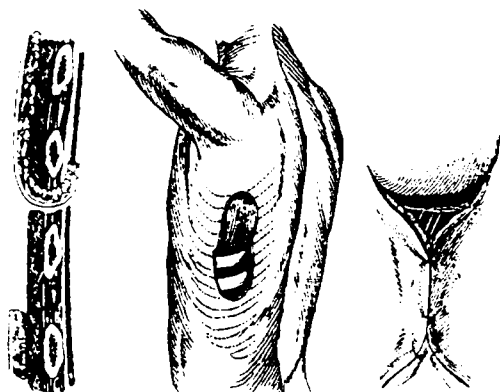


Figure 1. Original drawings published by Eloesser in 1935.

There is no clear explanation of how the musculo-cutaneous flap acts as an one-way valve

The procedure was repopularised in the 1970' in the post-pneumonectomy empyema as part of what is now known as the "Clagett procedure"^{25,22}. After that, several surgeons published different modifications of both technical design and concept.^{6,10,14,23}

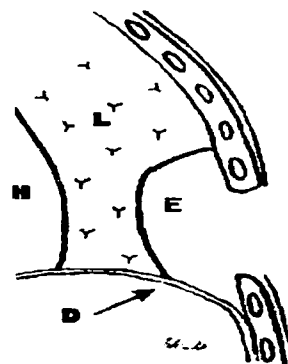


Figure 2. Modern OTW: large opening of the empyema cavity with no unidirectional valve mechanism. H - heart; D - diaphragm; L - lung; E - empyema cavity

Table I. Details about the group of patients with open thoracic window performed in Surgical Clinic 4 UMPH Târgu-Mureş, România between november 2004-november 2005

No.	Initials Sex/age	Thoracic lesion	Observations
1	ZD M 19	-residual cavity after applatistation-plication and decortication for lung abscess ruptured into the pleura	-patient admitted with septic shock + severe respiratory failure
2*	LA M 52	-eso-broncho-pleuro-cutaneous fistula (swallowed intraesophageal foreign body) with empyema necessitans	-multiple operations performed in other units: esophageal suture, decortication and anterior topographic thoracoplasty -patient admitted with septic shock -cachexia and alcohol withdrawal syndrome
3	MI M 61	-postpneumonectomy empyema	-late empyema (4 years after left intrapericardic pneumonectomy) probably through hematogenic infection from a dental abscess -prolonged treatment for a "superficial wound suppuration" in another unit and admitted with septic shock + severe respiratory failure -cachexia and alcohol withdrawal syndrome
4	CP M 41	-residual cavity after complex resection and thoracopieuroplasty for aspergilloma and TB + emphysema	-old TB lesions (20 ys) + overinfection with aspergillus cachexia and poor respiratory status (VC 32%, FEV1 36%)
5	PA M 57	-residual cavity after thoracopieuroplasty for empyema	-patient admitted with septic shock + respiratory failure
6**	GVC M 48	-residual cavity after decortication followed by thoracopieuroplasty	-decortication performed 1,5 years ago in another unit, without pathological examination of excised pleural deposits -TB with atypical mycobacteria: all preoperative cultures were negative but pathologic examination of pleura removed during thoracopieuroplasty showed specific inflammation -lack of correct diagnosis and etiologic treatment explains unfavourable evolution

*Required a second OTW for a second cavity located below and with no communication with the first one

**Required reopening of the stoma for an early spontaneous closure

The place of this procedure in modern thoracic surgery is not very clearly defined, mainly because it opposes:

- the advantage of a very simple and quick procedure, with

- the esthetic disadvantage and the very slow healing taking months or even years, in which the patients need a daily care.

MATERIAL AND METHOD

a) Patients

The open thoracic window (OTW) is very rarely used by our team, being usually the last option taken into consideration when treating a patient with empyema. In a retrospective study published in 2003, we found only 12 procedures in 19 years (1984-2003)*; this corresponds to an average of less than one OTW/year, with long periods of time when this procedure hasn't been performed in any patient.

This study was made on our last 6 patients in whom we performed a number of 8 modified Eloesser OTW procedures (Table I) during 12 months (01.11.2004-01.11.2005). During the same period, we treated a total number of 75 patients with pleural effusions, so that the OTW patients represent 8% of all patients with pleural effusions treated in our unit during the same period.

A number of 3 patients presented a large bronchial fistula and 3 were admitted with septic shock, requiring the use of dopamine to maintain BP. We emphasize that 3 patients had been previously operated in other units and 5 had been refused by other surgical units, being referred to our Clinic.

b) Technical details

The skin incision was made according to the location of empyema, in order to achieve a good (both intra- and post-operative) access to the entire cavity; we have never tried to obtain a certain geometric form as some authors recommend^{8, 10, 14, 23}. In patients with previous surgery we have tried, whenever possible, to use the previous incision in order to avoid supplementary devascularisation of the chest wall muscles (for a future muscle plomage).

The number of resected ribs was 4 in 2 pts., 2 in one pt. and 1 in one pt., on a length of minimum 15 cm; in cavities after thoraco-pleuroplasty, the opening was made by sectioning the parietal pleura, periosteum and intercostal spaces. Hemostasis was achieved by electrocoagulation to avoid supplementary foreign bodies which are a source for recurrence of the suppuration. The skin was not sutured to the parietal pleura. The main objective is creating a stoma large enough to allow a good access to the entire cavity and an adequate daily care (Figures 3-8).

c) Postoperative care. These patients were daily cleaned and gauze-packed by a surgeon and a nurse in the operating room. The first 2-3 dressings were made under a short intravenous anesthesia (Propofol, Fresenius), then with a mild sedation and eventually (after one week) with no supplementary analgesia. Daily local toilet was associated with adequate systemic

antiinfectious agents (antibiotics, tuberculostatics, antifungals), treatment of the associated diseases, reequilibration and adequate nutritional support.

d) Study design. We have followed the postoperative course of these patients, focusing on complications and problems raised by their care. All patients were treated (surgery for open thoracic window, anesthesia and postoperative care) by the same team and the data was prospectively collected.

RESULTS

In this group of patients we had no intraoperative incident or accident. In all cases we achieved a good local control of sepsis. We encountered only one death through bronchopneumonia on unique lung in a patient with an empyema developed at 4 years after pneumonectomy, who was diagnosed very late, being treated in other unit for a "superficial wound suppuration" which was in fact an empyema necessitans.

The local complications were encountered in 5 patients: hemorrhage (5 episodes), bronchial innundation (3 episodes), early closure of the stoma, bad drainage of a cul-de-sac and cutaneous infection. A single patient had a postoperative course without any local complication.

The wound hemorrhage was the most frequently encountered local complication: 5 episodes in 3 patients (2 patients each with 2 episodes). We included only the significant and persistent episodes which required hemostasis in the operating room; the minimal capillary oozing which is normal during packing of any open wound was not included. All the episodes were encountered in the first 2 postoperative weeks.

The source of bleeding was: small vessels from the extracostal chest wall muscles - 3 cases, branch of intercostal artery - 1 case and intercostal artery - 1 case (flap created for a future closure of an esophageal fistula).

Hemostasis was achieved in all cases in the operating room, in order to have access to electrocautery, suction and good quality light. In most cases (4 episodes) hemostasis was performed by one surgeon + nurse, only one episode requiring the presence of 2 surgeons + nurse. Hemostasis was achieved in 4 cases by electrocoagulation and in one case by suture with „X” stitches using late-resorbable material (Dexon 2/0, Tyco Healthcare). Transfusion was necessary in 3 cases.

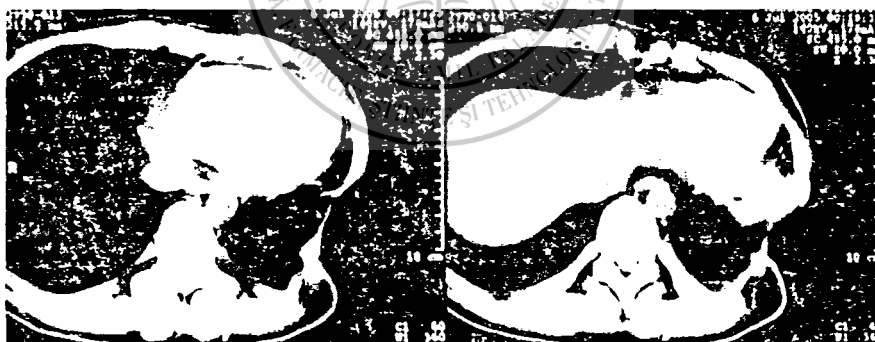
A possible explanation of these hemorrhagic episodes is related to the open thoracic wound, which leaves a huge tisular surface exposed, with impair of local and general hemostasis mechanisms; the evolution of suppuration and elimination of necrotic tissue/clots facilitates hemorrhage. In one case, there was an accidental heparine overdose (low molecular weight). Despite this theory, we encountered no correlation between the incidence and/or gravity of the hemorrhagic episodes and the dimensions of the stoma and/or the cavity.



Figures 3-4. Chest radiographs at 2 weeks after OTW performed in a 19 years patient for a residual cavity after applatissation-plication and decortication for lung abscess ruptured into the pleura. The patient was admitted with septic shock and severe respiratory failure. Due to persistant and uncontrollable sepsis, OTW was performed as an emergency procedure (case no. 1 from table I)



Figures 5-6. Same patient. CT scans at 3 weeks after OTW: wide opening of the empyema cavity with no unidirectional valve mechanism



Figures 7-8. Same patient. CT scans at 7 months after OTW: spontaneous resolution of the cavity through retraction and secondary epithelisation

The most important factor was self-removal of bandages through extreme agitation. This occurred secondary to seizure (2 cases) and alcohol withdrawal (2 cases).

Bronchial innundation occurred in 3 cases. All the episodes were encountered during local toilet, innundation being with lavage liquid. Two episodes occurred during dressings performed by other surgeon than the usual one.

Other local complications encountered were:

- early spontaneous closure of the stoma, before obliteration of the cavity, which was solved by reopening of the stoma in general anesthesia;
- bad drainage of a cul-de-sac;
- minor skin infection adjacent to the stoma (local treatment).

Early discharge and ambulatory care of these patients was another problem encountered by us. These

patients can be discharged in the moment when the bronchial fistulae are closed, the cavity is clean and the obliteration through retraction and epithelisation has begun and the patient is stable (no sepsis, stable hemodynamic and respiratory status, adequate control of associated diseases etc). We believe that this kind of patients are "ideal cases" for ambulatory care if a few conditions are fulfilled:

- possibility of sterile dressings performed daily/ every 2 days by a general practitioner;
- adequate support on behalf of family/community;
- possibility of periodical follow-up (fortnightly) performed by a surgeon, not necessarily trained in thoracic surgery.

Unfortunately, in our series we encountered the following situation:

- access to general practitioner: only one patient had access to a general practitioner with technical possibilities to perform sterile dressings.
- family/community support: only 2 patients had an adequate support on behalf of the family; in our series, one patient was homeless and 2 had no close relatives.
- possibility of periodical surgical follow-up (2 weeks): all patients lived in neighbouring counties with no thoracic surgery units. General surgeons avoided dealing with these patients. Eventually, periodical follow-up of these patients was possible only in our unit.

Due to these reasons, our attempts for an early discharge have failed. Two patients required readmissions for aggravated local suppuration due to an inadequate local care at home.

DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

During recent years, the modified Eloesser open thoracic window regains a certain popularity in modern thoracic surgery. The main reason is the disease spectrum encountered during the last years: recrudescence of tuberculosis with a high incidence of multi-drug resistant mycobacteria (higher rate of failure of other treatments), complex pleuro-pulmonary suppurations and the high incidence of lung cancer which leads to a certain number of post-resectional empyemas. The second reason is related to the characteristics of our-days population: raise of immunosuppressed patients (malnutrition, chemotherapy, HIV etc.), aging population with many associated diseases.^{4, 11} As a particular aspect of our series we emphasize the high rate of patients admitted in emergency conditions with septic shock and severe acute respiratory failure.

The indications remain few and quite difficult to establish, but they can be systematised as follows:

- when other less mutilant procedures are contraindicated or have failed;
- patients who cannot tolerate a more aggressive procedure;
- particular anatomic conditions – i.e. paravertebral posterior cavities where tube drainage gives poor results;

-the post-pneumonectomy empyema, where some centers consider the OTW as the procedure of choice, as a part of the Clagett procedure.

The daily postoperative care of these patient remains one of the main problems⁹. Although not very difficult from the technical point of view, it requires:

- trained staff – at least one surgeon + nurse;
- adequate surveillance (at least anesthesia nurse);
- access to the operating room (light, electrocautery, aspiration etc.);
- large quantities of consumables.

We consider that whenever it is possible, daily care should be performed by the same surgeon, preferably one of the assistants during previous surgery, and who knows the particular aspects of each case (location of the bronchial fistula and of the cul-de-sacs). This allows also a correct follow-up, especially in case of an unfavourable local evolution.

Our study shows that these patients are exposed to certain complications, some of them life-endangering; most of the serious complications occur in the early postoperative period. Presence of bronchial fistula requires extra-care to avoid bronchial inundation; we encountered no correlation between the dimension of the stoma or empyema cavity and the incidence or gravity of wound hemorrhage. In our series, the main risk factor was represented by the episodes of extreme agitation secondary to seizure or alcohol withdrawal.

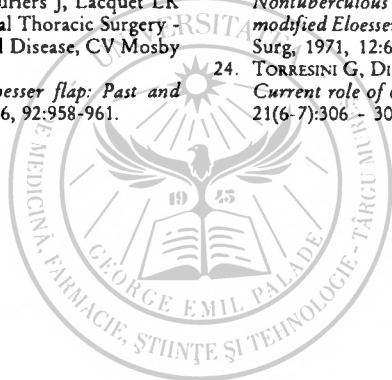
Considering these possible complications, patients with OTW require a careful surveillance with the possibility of a fast access to the operating room. Early discharge is difficult in the conditions from our country due to poor access to a general practitioner with minimal facilities for sterile dressings and inadequate family/community support.

In conclusion, the modified Eloesser OTW remains a valuable procedure for the treatment of thoracic empyema. Despite a certain regain of popularity, its indications remain few and are a matter of controversy^{1, 19, 20}. It opposes the advantage of an easy and quick procedure with certain disadvantages, out of which the most important is the slow healing which takes months or even years, during which the patients require a complex and specialised care¹⁷. Although not much beloved by surgeons and patients, in some instances it may be a life-saving procedure²⁴.

REFERENCES

1. ALI SM, SIDDIQUI AA, McLAUGHLIN JS - *Open drainage of massive tuberculous empyema with progressive reexpansion of the lung: An old concept revisited*, Ann Thorac Surg, 1996, 62:218-223.
2. BERRY FB - *Historical Note/Empyema in World War I*, in: Ahnfeldt AL, Berry FB, Elizabeth M. McFetridge (eds) - *Surgery In World War II, Thoracic Surgery*, Vol II, Medical Department, United States Army, Office of The Surgeon General, Department of the Army, Washington, DC, 1965, 17-19.
3. BOȚIANU A, NAFTALI Z, PANĂ C et al - *Doisprezece ani de chirurgie a tuberculozei în Clinica Chirurgie II Târgu-Mureș*, Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1998, (8)2:141-148.

4. BOȚIANU PVH - *The Eloesser procedure (open thoracostomy - open thoracic window) in treatment of thoracic empyema*, Revista de Medicină și Farmacie-Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, 2003, 49(S1):48.
5. Clagett OT, Geraci JE - *A procedure for management of postpneumonectomy empyema*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1963, 45:141-145.
6. EEROLA S, VIRKKULA L, VARSTELA E - *Treatment of postpneumonectomy empyema and associated bronchopleural fistula. Experience of 100 consecutive postpneumonectomy patients*, Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1988, 22(3):235-239.
7. ELOESSER L - *Of an operation for tuberculous empyema*, Ann Thorac Surg, 1969, 8:355-357.
8. ELOESSER L - *An operation for tuberculous empyema*, Surg Gynaecol Obstet, 1935, 60:1096-1097.
9. FRY TW - *Open drainage*, in: Pearson GF - Thoracic Surgery, 2nd ed, Churchill-Livingstone, New York, 2002, 1300-1307.
10. GALVIN IF, GIBBONS JR, NAGHOUT MH - *Bronchopleural fistula. A novel type of window thoracostomy*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1988, 96(3):433-435.
11. GROZAVU C, NICODIN A, CORDOȘ I et al - *Drenaj toracic deschis Eloesser*, Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1998, 8(2):187-190.
12. HORVAT T - *Pleurvezicule purulente*, in: Angelescu N (sub red) - *Tratat de patologie chirurgicală*, Ed Medicală, București, 2001, 959-969.
13. HURVITZ RJ, TUCKER BL - *The Eloesser flap: past and present (invited comment)*, in: Deslauriers J, Lacquet LK (eds) - *International Trends in General Thoracic Surgery - vol 6, Surgical Management of Pleural Disease*, CV Mosby Co, St Louis, 1990, 271-275.
14. HURVITZ RJ, TUCKER BL - *The Eloesser flap: Past and present*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1986, 92:958-961.
15. ISELIN M - *Les pleurotomies*, in: Iselin M, Mathey J, Thomeret G (eds) - *Traité de Technique Chirurgicale*, tome IV, Masson et Cie, Paris, 1955, 61-88.
16. MAKELL NA, DAVIES RJO - *Effusions from parapneumonic infection and empyema*, in: Light RW, Lee YCG (eds) - *Textbook of Pleural Diseases*, Arnold, London, 2003, 311-328.
17. MARUYAMA R, ONDO K, MIKAMI K et al - *Clinical course and management of patients undergoing open-window thoracostomy for thoracic empyema*, Respiration, 2001, 68(6):606-610.
18. McLAUGHLIN JS, KRASNA MJ - *Parapneumonic Empyema*, in: Shields TW, LoCicero J III, Ponn RB (eds) - *General Thoracic Surgery*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005, 699-708.
19. REGNARD JF, ALIFANO M, PUYO P et al - *Open window thoracostomy followed by intrathoracic muscle flap transposition in the treatment of empyema complicating pulmonary resection*, J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 120(2):270-275.
20. RENNER H, GABOR S, PINTER H et al - *Is aggressive surgery in pleural empyema justified?*, Eur J Cardiothorac Surg, 1988, 14(2):117-122.
21. SOMERS J, FABER LP - *Historical developments in the management of empyema*, Chest Surg Clin N Am, 1996, 6:403-418.
22. STAFFORD EG, CLAGETT OT - *Postpneumonectomy empyema*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1972, 63:771-775.
23. SYMBAS PN, NUGENT JT, ABBOTT OA et al - *Nontuberculous pleural empyema in adults. The role of a modified Eloesser procedure in its management*, Ann Thorac Surg, 1971, 12:69-78.
24. TORRESINI G, DI FRANCESCANTONIO W, BATTAGLIA C et al - *Current role of open window thoracostomy*, G Chir, 2000, 21(6-7):306 - 309.



Evaluarea stării de salubritate a laptelui și derivatelor lactate din Brașov în ultimii nouă ani

Lavinia Buvnariu¹, Ramona Ureche²

Scopul acestei lucrări a vizat interpretarea datelor de analiză a calității principalelor sortimente de lapte și derivate lactate din unitățile alimentare de desfacere/vânzare din Brașov precum și direct de la producători, în ultimii nouă ani (1995-2003).

Datele au fost culese din registrele (baza de date) a Inspectoratului de Sănătate Publică Brașov, retrospectiv pe nouă ani, pe variate sortimente de lapte și produse lactate, analizate calitativ în laborator și prin control.

Pe întreaga perioadă de studiu, 66,26% dintre probele testate au fost necorespunzătoare, parametrii fizico-chimici au evidențiat o cifră de 48,48% de probe care nu corespund standardelor, microbiologic nu erau corespunzătoare cerințelor igienico-sanitare 45,83% dintre cele testate. Per total, trendul indicatorilor probelor analizate de la un an la altul a fost variat, cu maxime de pondere în 2001 (74,7% necorespunzătoare) și 1999 (73,7% necorespunzătoare), iar în anul 2003 cu o scădere importantă la 55,66%.

În ansamblu se observă o îmbunătățire a calității alimentelor investigate în ultimii doi ani din perioada de studiu, la toate caracteristicile de calitate evaluate.

Cuvinte cheie: sortimente de lapte și derivate lactate, cerințelor igienico-sanitare, îmbunătățire a calității alimentelor

The purpose of this work was to evaluate lab test data of main milk and dairy products from Brașov supermarkets and from direct producers, in the last nine years (1995-2003).

Data were collected from Public Health Department, Brașov retrospective for nine years of quality testing of various milk and dairies products.

For the entire period of the study, 66.26% of the tested samples were not corresponding to all hygiene requirements, 48.48% to chemical parameters and 45.83% to microbiological indicators. For all samples, data trend varied from year to year, with a pick in 2001 (with 74.7% not corresponding samples) and with an important decrease in 2003 to 55.66%.

We observed an improved quality for food samples investigated in the last two years of study, to all quality characteristics evaluated.

Key words: milk and dairy products, hygiene requirements, improved quality

Alimentele și alimentația reprezintă o problemă deosebit de importantă în orice societate și are consecințe economice, sociale, influențează mediul și sănătatea umană. Prioritară este desigur protecția vieții și sănătății, dar toate activitățile din domeniul alimentar trebuie să aibă în considerare și aspecte ca cele legate de producția agricolă, dezvoltarea industrială, relațiile comerciale sau relația cu mediul.^{1,3,8}

Pentru protejarea sănătății consumatorului este nevoie de norme care să reglementeze principiile generale și exigențele privind condițiile de fabricație, compoziția și comercializarea produselor alimentare.^{2,6} Toate aceste cerințe definesc conceptul de siguranța alimentelor – producerea și comercializarea de alimente sigure pentru consumator, de alimente care să corespundă cerințelor nutritive și de calitate având ca scop final menținerea stării de sănătate.^{4,10,12}

În scopul prevenirii bolilor prin nerespectarea normelor de igienă, inspectorii sanitari vor recolta periodic din unitățile alimentare care produc, prepară, servesc, depozitează, transportă și desfac alimente teste de salubritate de pe suprafețele de lucru, utilaje, ustensile, ambalaje, de pe mâini și de pe echipamentul de lucru al personalului care manipulează alimente și din aerul din încăperile de lucru. Astfel de teste de salubritate se vor recolta în caz de suspiciune de contaminare a unor alimente, dar mai ales în cazul toxinfecțiilor alimentare.^{11,12,13}

În unitățile alimentare operațiunile de manipulare, preparare, transport, servire și de desfacere a alimentelor vor fi executate numai de persoane care au efectuat controlul medical la angajare și periodic, la unitățile sanitare și în condițiile stabilite de Ministerul Sănătății. Se exceptează personalul zilier din unitățile industriale care prelucrează alimente de origine vegetală și plante industriale, în cazul în care acestea sunt supuse sterilizării termice în cursul procesului tehnologic.^{9,12}

¹ Agenția Regională de Securitatea Alimentelor Brașov
² Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: dr. Lavinia Buvnariu, Agenția națională de Securitatea Alimentelor Brașov; email: laviniabuvnariu@personal.ro sau monad@umfimg.ro

MATERIAL ȘI METODĂ

Scopul acestei lucrări este interpretarea datelor de analiză a calității principalelor sortimente de lapte și derivate lactate din unitățile alimentare de desfacere/vânzare din Brașov precum și direct de la producători, în perioada 1995-2003.

Datele au fost culese din registrele (baza de date) a Inspectoratului de Sănătate Publică Brașov, retrospectiv pe nouă ani, pe variate sortimente de lapte și produse lactate, analizate calitativ în laborator și prin control. Probele de produse analizate au fost recoltate atât de la producători cât și din comerț, alături de unitățile de transport și depozitare.

Recoltate și analizate conform ultimelor standarde în domeniu^{7,9,10,11,12,13} produsele luate în evidență au fost urmărite din punct de vedere organoleptic, fizico-chimic și bacteriologic.

Au fost analizate în laborator în total 1322 de probe de alimente, pe parcursul a 9 ani de zile din care toate au fost testate în aceeași zi de la recoltare pentru caracteristicile organoleptice, pentru parametrii fizico-chimici și respectiv cei bacteriologici.

REZULTATE

Din aceste date obținute, repartizate pe categoria Corespunzătoare și Necorespunzătoare am dedus următoarele (vezi tabelul I):

-pe întreaga perioadă de studiu, 66,26% dintre probele testate au fost necorespunzătoare (o cifră reprezentativă și ridicată), iar o treime au fost corespunzătoare (din punct de vedere al tuturor parametrilor investigați)

-separat pe categorii de analiză, din punct de vedere organoleptic doar 9,6% din probe au fost necorespunzătoare

-parametrii fizico-chimici au evidențiat o cifră de 48,48% de probe care nu corespund standardelor

-microbiologic nu erau corespunzătoare cerințelor igienico-sanitare 45,83% dintre cele testate

-se observă că aproape jumătate din probele testate au fost în afara cerințelor standard de calitate a alimentului pentru indicatorii fizico-chimici și pentru cei bacteriologici, în schimb din punct de vedere organoleptic majoritatea erau corespunzătoare

-prin însumare, două treimi din sortimentele analizate în laborator au fost considerate necorespunzătoare igienico-sanitar, pondere foarte ridicată pentru aceste produse de origine animală, perisabile și accesibile consumatorului tot timpul anului

-per total, trendul indicatorilor probelor analizate de la un an la altul a fost variat, cu maxime de pondere în 2001 (74,7% necorespunzătoare) și 1999 (73,7% necorespunzătoare), iar în anul 2003 cu o scădere importantă la 55,66%

-evoluția pe ani a procentelor de calitate necorespunzătoare a alimentelor investigate organoleptic a fost în scădere din 1999 cu o cifră de 14,75% în 1999 față de 2002 când nu am înregistrat nici o probă pozitivă, respectiv cu o evoluție constantă de-a lungul celor 9 ani monitorizați pentru parametrii fizico-chimici, iar pentru indicatorii bacteriologici o evoluție aproape de platou pentru ultimii ani și o scădere semnificativă în 2003 (de la procentajul de 57,83% necorespunzătoare în 2001 la 22,64%)

-în ansamblu se observă o îmbunătățire a calității alimentelor investigate în ultimii doi ani din perioada de studiu, la toate caracteristicile de calitate evaluate.

Monitorizarea datelor pentru analizele fizico-chimice s-a făcut pe grupe de produse, astfel din cele 1322 de probe prelevate pe parcursul perioadei de studiu au fost:

Tabelul I. Numărul de probe de produse alimentare lactate luate în evidență (perioada 1995-2003)

Probe analizate	Perioada de studiu									Total probe
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
EXAMENUL ORGANOLEPTIC										
PN	18	20	22	25	18	6	14	0	4	127
PC	138	210	139	151	104	94	152	105	102	1195
EXAMENUL FIZICO-CHIMIC										
PN	81	94	77	72	72	50	85	57	53	641
PC	75	136	84	104	50	50	81	48	53	681
EXAMENUL BACTERIOLOGIC										
PN	71	106	71	83	69	40	96	46	24	606
PC	85	124	90	93	53	60	70	59	82	716
DATE FINALE										
PN	111	154	100	104	90	64	124	70	59	876
PC	45	76	61	72	32	36	42	35	47	446

- Probe necorespunzătoare = PN
- Probe corespunzătoare = PC

-Grupa Lapte de consum: 188 probe din care, 149 cu 1,8% grăsime, 39 cu 2,2-3% grăsime;

-Grupa Produse lactate acide: 146 probe din care, 31 probe iaurt dietetic, 81 probe iaurt gras, 4 probe lapte băut, 13 probe de sana, 17 probe chefir;

-Grupa Brânzeturi: 375 probe din care, 19 probe brânză de vaci grasă, 83 brânză de vaci dietetică, 3 probe brânză frământată de oaie, 26 probe brânză Birsă, 5 probe brânză Cedar, 25 probe alte tipuri de brânză, 6 probe brânză topită, 14 probe de caș, 28 probe de cașcaval, 93 probe telemea, 24 probe brânză de burduf, 12 probe de urdă, 37 probe de creme;

-Grupa Unt: 82 de probe analizate din care, 58 probe de unt, 24 probe margarină;

-Grupa Smântână: 145 probe din care, 131 probe de smântână, 14 probe de frișcă;

-Grupa Lapte praf: 34 probe lapte praf;

-Grupa Înghețată: 352 probe de înghețată.

Total: 1322 probe analizate.

Pentru ușurința evaluării am luat separat grupele de produse lactate, caracterizate după toți parametrii organoleptici, fizico-chimici și microbiologici testați, pe toată perioada de studiu. Dintre acestea am ales pentru detalieri doar laptele și brânzeturile.

GRUPA „LAPTE DE CONSUM”

Au fost prelevate și analizate 188 probe de lapte din municipiul Brașov, din care: 149 cu 1,8% grăsime, 39 de probe cu 2,2-3% grăsime, iar dintre cele analizate în laborator 5 au fost considerate necorespunzătoare organoleptic (2,65%).

La parametrul aciditate, numărul probelor necorespunzătoare a fost de 2%, un procent relativ mare, iar media cifrelor înregistrate a fost de 16,3 grade Thörner (cifra standard maxim admisă fiind de 20 grade Thörner de aciditate).

Conținutul în grăsime a fost în limitele permise, în funcție de sortiment, la 80,85% dintre probe. Densitatea relativă a probelor de lapte de consum a avut în medie o cifră de 1030,8 g/cm³, crescută peste 1,029 standardul admis, probele necorespunzătoare fiind în număr de 109 din 188 (58%).

Conținutul în substanțe uscate negrase este de 8,78% peste nivelul STAS de 8,5%, cu 48,40% probe necorespunzătoare.

Substanțele proteice din lapte trebuie să se găsească peste un procent de 3,2% din total, în cazul nostru acestea au atins o medie de 2,99 mult sub nivelul cerut din care ca probe necorespunzătoare 46,27%.

Reacția de control a pasteurizării a fost negativă la 100% din probele analizate, toate fiind din categoria sortimentelor pasteurizate corect.

Indicatorii bacteriologici depistați sunt: NTG este permis maxim în laptele de consum până la 300.000 de germeni aerobi mezofili/ml, în cazul de față o singură probă testată din 188 a depășit limita admisă. Bacilii coliformi au fost depistați în 72 de probe din 188 (peste 10 bacili coliformi/100 ml lapte), cu o pondere de 38,29% din total.

Escherichia Coli, tulpina patogenă, nu ar trebui să fie depistată în laptele de consum pasteurizat (maxim 1

germene/ml lapte), însă în cazul mostrelor recoltate în Brașov pentru analize 41% erau necorespunzătoare (77 din 188) având potențial de risc infecțios. Salmonella a fost depistată într-o probă de lapte recoltată din arealul nostru, deși nu este permisă în laptele pasteurizat (per 25 ml).

Stafilococii coagulazo-pozitivi sunt indicatori de igienizare, păstrare și manipulare incorectă a laptelui, cifrele admise prin STAS fiind zero la un ml, respectiv în perioada de studiu toate probele analizate au fost în standarde la fel și bacteriile sulfito-reducătoare. Bacillus cereus a fost prezent în două probe de analiză (limita admisă fiind de zero) respectiv 1,06%.

O singură probă din cele 188 analizate a fost necorespunzătoare microbiologic prin evidențierea drojdiilor și mușcăiurilor în compoziție, aceeași probă fiind contaminată și cu bacili coliformi, Escherichia Coli și stafilococi, practic prin condiții improprii de depozitare.

Aceste date nu au prezentat variații semnificative de la un an la altul, în perioada studiată.

GRUPA „BRÂNZETURILOR”

Au fost prelevate și analizate 375 probe de lapte din municipiul Brașov, din care: 19 probe brânză de vaci grasă, 83 brânză de vaci dietetică, 3 probe brânză frământată de oaie, 26 probe brânză Birsă, 5 probe brânză Cedar, 25 probe alte tipuri de brânză, 6 probe brânză topită, 14 probe de caș, 28 probe de cașcaval, 93 probe telemea, 24 probe brânză de burduf, 12 probe de urdă, 37 probe de creme, iar dintre cele analizate 8 au fost considerate necorespunzătoare organoleptic (2,13%).

Calitatea brânzeturilor depinde de proveniența și calitatea laptelui ca materie primă, dactă de caracteristicile fizico-chimice și organoleptice ale laptelui, de bogăția în substanțe utile, de calitatea microbiologică, respectiv aptitudinile și comportamentul laptelui la coagulare funcție de rețeta de preparare.

Grăsimea (% din substanța uscată) variază între 5-50 la brânzeturile proaspete și 40-55 la celelalte categorii; în cazul nostru grăsimea a fost în concentrații mici, variabil funcție de sortiment, iar probele de brânză de burduf și brânză Birsă (13,3%) au avut cele mai mici valori energetice de sub 5 g la 100g produs, valori necorespunzătoare.

Parametrul substanță uscată trebuie să fie de 40-50% la diversele tipuri de brânză; aici 27 de probe sunt necorespunzătoare (7,2%) având sub nivelul STAS amintit, cu o medie per total de 24,2% substanță uscată, valori reduse.

Proteinele din brânzeturi trebuie să se găsească la un procent de 20% în medie (13-28%), în cazul nostru acestea au atins o medie de 14,76% sub nivelul cerut, din care ca probe necorespunzătoare am găsit cel puțin 17,33% adițional la 23,2% la care nu s-a determinat conținutul proteic compozițional, însumând 40% din sortimentele testate.

Clorura de sodiu din diversele tipuri de brânzeturi variază între 1 și 4 g la 100 g produs cel mai puțin în produsele proaspete. 2,8% este media conținutului în sare din brânzeturile analizate în laborator, respectiv

242 (peste două treimi) de probe sunt netestate și 34 (9,06%) sunt peste limita admisă standard, fiind necorespunzătoare.

Conținutul energetic al brânzeturilor depinde de raportul între apă, substanța uscată și ponderea fiecărui nutrient, astfel brânzeturile cu cel mai mare conținut de apă sunt cele proaspete (maxim 79%), iar cel mai scăzut – brânzeturile cu pastă presată, coaptă (35%). Parametrul conținutului de apă în lotul de probe analizate a fost în medie de 58,90%, respectiv 233 (62,3%) probe netestate iar din cele analizate peste un sfert fiind necorespunzătoare printr-un conținut prea mare în apă.

Nu se admite adăugarea în brânzeturi de substanțe grase, amidonoase, de conservanți sau coloranți. Metalele toxice: Pb, Cd, Cu, Zn, Sn nu au fost testate în județul nostru.

Se cere pentru brânzeturi ca bacteriile patogene să fie lipsă la fel și numărul total de germeni mezofili per mg, iar bacteriile coliforme permise la maxim 100 la 100 mg. 30 de probe din 375 (8%) au fost necorespunzătoare pentru NTG, 134 de probe depășite prin conținutul în coliformi (35,73%), 70 probe încărcate cu *Escherichia Coli* peste nivel (18,66%), *Salmonella* (absent/25g produs) două probe necorespunzătoare (0,53%), stafilococii au fost prezenți în 57 de probe peste maxima admisă (15,2%), iar mucegaiurile au dat 37,06% probe necorespunzătoare microbiologic.

CONCLUZII

Pe baza datelor furnizate de Laboratorul de chimie sanitară a Direcției de Sănătate Publică Județeană din Brașov, rezultă că există lipsă de aparatură pentru a analiza metalele grele din produsele lactate conform cerințelor metodologiei transmise.

În ceea ce privește testele de salubritate, se impune o mai atentă supraveghere a calității nutritive și a contaminării microbiologice a laptelui și produselor lactate, respectarea normelor sanitare de către producători și comerciant, pentru profilaxia îmbolnăvirilor în rândul populației.

La fel ca și în ceilalți ani, parametrii densitate, substanță uscată negrășă și substanțe proteice sunt sub nivelul cerințelor din Ordinul nr.230/457/76/2002 a MAAP, MS și ANPC și a standardului (densitate 1028,57 față de 1029,0, s.u.n. 8,37% față de 8,5 %, substanțe proteice 3,05% față de 3,2%).

Rezultă că materia primă este necorespunzătoare sau se întâmpina greutăți în procesul tehnologic. Se constată că la produsele iaurt natur și smântână se folosește amidon (7,9%, respectiv 4,16%). Se impune suplimentar și analiza contaminanților din aceste produse.

Cifric:

-pe întreaga perioadă de studiu, 66,26% dintre probele testate au fost necorespunzătoare (o cifră reprezentativă și ridicată), din punct de vedere al tuturor parametrilor investigați

-separat pe categorii de analiză, din punct de vedere organoleptic doar 9,6% din probe au fost necorespunzătoare

-parametrii fizico-chimici au evidențiat o cifră de 48,48% de probe care nu corespund standardelor,

-microbiologic nu erau corespunzătoare cerințelor igienico-sanitare 45,83% dintre cele testate

-per total, trendul indicatorilor probelor analizate de la un an la altul a fost variat, cu maxime de pondere în 2001 (74,7% necorespunzătoare) și 1999 (73,7% necorespunzătoare), iar în anul 2003 cu o scădere importantă la 55,66%

-evoluția pe ani a procentelor de calitate necorespunzătoare a alimentelor investigate organoleptic a fost în scădere din 1999 cu o cifră de 14,75% în 1999 față de 2002 când nu am înregistrat nici o probă pozitivă, respectiv cu o evoluție constantă de-a lungul celor 9 ani monitorizați pentru parametri fizico-chimici, iar pentru indicatorii bacteriologici o evoluție aproape de platou pentru ultimii ani și o scădere semnificativă în 2003 (de la procentajul de 57,83% necorespunzătoare în 2001 la 22,64%).

Având în vedere complexitatea sistemului de alimentație, se pune întrebarea ce trebuie să facem pentru a reduce riscul îmbolnăvirilor:

-trebuie asigurată siguranța alimentului, prin implementarea sistemului HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) - de Analiză a Riscurilor și Punctelor Critice de Control

-identificarea și înregistrarea problemelor referitoare la produse, procese tehnologice de producție și sistemul HACCP.

-inițierea acțiunilor necesare și ținerea sub control a produselor pe parcursul remedierii deficiențelor sau condițiilor necorespunzătoare cu privire la siguranța produselor alimentare

-stimularea acțiunilor necesare pentru a preveni apariția neconformităților legate de produse, procese sau sistemul HACCP.

-ca parte a sistemului HACCP se cere implementarea măsurilor de GMP (Bune Practici în Producție), măsuri preventive vizând condițiile de organizare internă și externă în scopul reducerii probabilității de contaminare a produselor alimentare din surse interne sau externe.

Recomandăm:

-Sintetizarea datelor primite pe produse sau grupe de produse, calculându-se și media probelor analizate fizico-chimic.

-Analizarea produsului prelevat la toți parametrii conform metodologiei de lucru.

-Încadrarea produsului în specificația tehnică pe produs.

-Transmiterea separată a probele prelevate din producție, față de cele din desfacere.

-Efectuarea totalului testelor de salubritate prelevate.

-Toate județele să transmită datele cerute în scopul obținerii unei monitorizări naționale corecte a laptelui

și produselor lactate din punct de vedere al caracteristicilor nutriționale și contaminării cu metale

-Considerăm că este necesar ca laboratoarele de determinări fizico-chimice să acorde mai multă atenție analizei complete a produselor prelevate.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSSON E, DRAUSIN C - *Consommation de produits laitiers chez des enfants de 9 a 14 ans dans la region parisienne*, Med Nutr, 1999, 29:115-121.
2. DESĂ M, MENCINICOPSCI G, TOMA A - *Caracteristicile nutriționale ale laptelui pentru alimentația umană*, Revista Româna de Osteoporoză, 1998, 2: 27-30.
3. GARABEDIAN M, MENN S, NGUYEN T et al - *Prevention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent*, Arch Pediatr, 1999, 6:990-1000.
4. HURGOIU V - *Alimentația copilului sănătos și bolnav*, ed Medicală, București, 1999.
5. KAUP S, SHAMANI K, AMER M - *Bioavailability of calcium in yogurt*, Milchwissenschaft, 1997, 42:513-516.
6. MANESCU S, CUCU M, DUMITRACHE S - *Igienă*, ed Medicală, 1996.
7. MERTZ W - *Food hygiene measurements*, J Amer Diet Assoc, 2002, 92:1463-1465.
8. RUIZ J, MANDEL C et al - *Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and general bone mineral density of children and adolescents*, Bone Miner Res, 2005, 10:675-682.
9. *** - NAS - *Food safety measurements*, Washington DC: National Academy Press, 1998.
10. *** - Ordinul MS pentru aprobarea Normelor de igienă în unitățile de industrializarea produselor lactate, Monitorul Oficial al României, partea I, nr. 59 bis, București, 1995, 40-61.
11. *** - OG nr 97/21.06.2001 privind reglementarea producției, circulației și comercializării alimentelor
12. *** - Hotărârea nr. 1198/2002, privind aprobarea Normelor de igienă a produselor alimentare, publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 866 din 2 dec. 2002.
13. *** - Legea nr. 150/2004, privind siguranța alimentelor, publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 462 din 24 mai 2004.



Elemente ecocardiografice în evoluția bolnavilor cu infarct miocardic acut și diabet zaharat

Mihaela Opreș, Voichița Sîrbu, Adriana Mitre, C. Georgescu

Studiul își propune urmărirea evoluției bolnavilor cu infarct miocardic acut și diabet zaharat, comparativ cu cei fără diabet zaharat din punct de vedere al dilatării ventriculului stâng, apariției anevrismului ventricular, al fracției de ejeție globale. Material și metodă. Am examinat ecocardiografic transtoracic 512 bolnavi cu infarct miocardic acut în timpul fazei acute la externare și la 3 luni. Lotul studiat a cuprins 123 diabetici și 389 nediabetici, fiecare grup la rândul său fiind divizat în subgrupuri în funcție de diametrul telediastolic al ventriculului stâng, fracția de ejeție globală, tulburările segmentare de cinetica și prezența anevrismului ventricular. Rezultate. În grupul pacienților cu diabet zaharat, atât la externare cât și la 3 luni s-a constatat incidența crescută a tulburărilor segmentare de cinetică de tip achinezie, a anevrismului ventricular precum și valori crescute ale diametrului telediastolic al ventriculului stâng, cu fracție de ejeție scăzută, comparativ cu grupul pacienților nediabetici, deși în timpul fazei acute nu au existat diferențe semnificative statistic în urmărirea aceluiași parametri. Concluzii. În consens cu datele din literatură, diabetul zaharat este un factor de risc independent care influențează nefavorabil evoluția și prognosticul infarctului miocardic; din datele colectate de noi, deși în faza acută dimensiunile ventriculului stâng și funcția sistolică sunt comparabile la cele două grupuri, bolnavii diabetici evoluează cu dilatare de ventricul stâng, fracție de ejeție mai scăzută, menținerea tulburărilor segmentare de tip achinetic și tendința de formare de anevrisme ventriculare. Cuvinte cheie: infarct miocardic acut, diabet zaharat, insuficiență cardiacă

The purpose of this study is to follow up the evolution of acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus, by assessing the global ejection fraction, left ventricular size and the development of ventricular aneurysm.

Methods. Transthoracic echocardiographic exams were performed in 512 patients with acute myocardial infarction during the acute phase, on discharge at 3 months, 6 months and one year. 123 were diabetics and 389 non-diabetics, each group being divided according to left ventricle size, global ejection fraction, wall motion disturbances and the presence of ventricular aneurysm.

Results. In the group of diabetic patients we found an increased incidence of segmental wall motion disturbances, mostly akinesia, the presence of ventricular aneurysm and of enlarged left ventricular diameter with low ejection fraction, compared with non-diabetic patients, although in the acute phase there were no significant differences within the same parameters.

Conclusions. As in other studies, diabetes mellitus is an independent risk factor that has a negative effect on the outcome and prognosis of patients with acute myocardial infarction; from our data, though in acute phase the left ventricular size and systolic function are comparable in diabetic and non-diabetic patients, the former presented enlarged left ventricle with low ejection fraction, wall motion disturbances and tendency of ventricular aneurysm formation.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, cardiac failure

Diabetul zaharat este un factor de risc cardiovascular major, independent de alți factori de risc. S-a constatat că riscul coronarian al unui pacient diabetic este similar cu cel al unui pacient nondiabetic de aceeași vârstă, cu un infarct miocardic în antecedente. La bolnavii diabetici riscul anual absolut de evenimente coronariene fatale și nefatale este de 2-5%; câteva studii epidemiologice au arătat că 15-20% din pacienții cu sindrom coronarian acut au un istoric documentat de diabet zaharat în momentul prezentării pentru accident coronarian acut.^{34,35} Ca și în rândul populației generale, la diabetici, infarctul miocardic rămâne apănajul vârstei de peste 40 ani. În grupa diabeticilor de

vârstă tânără, incidența infarctului miocardic acut (IMA) este mai mare comparativ cu nondiabeticii.^{4,5}

Incidența infarctului miocardic la diabetici nu depinde de tipul tratamentului antidiabetic ci mai degrabă de dezechilibrul metabolic și de vechimea diabetului zaharat.^{31,21,34,29}

Producerea infarctului miocardic acut la diabetici are implicații metabolice importante: stimularea simpatică excesivă, cu creșterea producției de catecolamine, scăderea secreției de insulină, hiperproducție de cortizol și glucagon, creșterea producției de acizi grași liberi, accentuarea glicogenolizei și frecvent cetoacidoza diabetică. Complicațiile metabolice acute ale diabetului zaharat au efecte adverse importante asupra evoluției și tratamentului infarctului miocardic la acest segment de pacienți.^{34,29,28,23,10}

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiu prospectiv a 516 pacienți cu IMA internați în Clinica de Cardiologie Adulți, Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu Mureș în perioada 01 ianuarie 1999 – 31 decembrie 2002.

Am inclus în lotul studiat pacienți aflați la primul episod de accident coronarian acut. Am exclus pacienții cu valvulopatii, cardiomiopatii secundar valvulare și de altă etiologie în afară de cea hipertensivă, precum și cei care au decedat în timpul studiului.

Am examinat ecocardiografic transtoracic pacienții selectați și am corelat parametrii ecocardiografici cu date clinice în scopul găsirii de corelații utile privind evoluția și prognosticul postinfarct miocardic acut.

Din cei 512 pacienți 302 au fost examinați ecocardiografic în urgență, înainte de instituirea tratamentului pentru infarct miocardic acut.

Toți pacienții au fost examinați ecocardiografic la externare, 499 la 3 luni, 494 la 6 luni și 492 la 1 an de la accidentul coronarian acut.

Am examinat ecocardiografic transtoracic pacienții utilizând un ecocardiograf Vingmed CFM 700 cu sondă de 3,5 MHz, M-mode, bidimensional, doppler spectral și color.

Am măsurat dimensiunile ventriculului stâng, grosimea pereților și am apreciat fracția de ejeție a ventriculului stâng, funcția diastolică, tulburările de cinetică segmentare ale pereților ventriculului, regurgitățile valvulare, tromboza intracavitară, prezența anevrismului ventricular, alte complicații mecanice.

În baza de studiu am introdus ca date de referință ecocardiografice:

- diametrul telediastolic al VS
- grosimea septului interventricular
- grosimea peretelui posterior al VS
- fracția de ejeție globală
- tulburări segmentare de cinetică parietală
- prezența insuficienței mitrale
- prezența anevrismului ventricular
- prezența trombozei intracavitare
- disfuncția diastolică de VS

Diametrul telediastolic al VS, grosimea septului interventricular și a peretelui posterior au fost determinate în M-mode, secțiunea parasternală longitudinală după ghidurile Societății Americane de Ecocardiografie. Am evaluat diametrul telediastolic al ventriculului stâng ca fiind în limite normale până la valoarea de 58 mm, iar ca și criteriu de hipertrofie ventriculară stângă grosimea pereților ventriculului stâng de peste 12 mm.

Fracția de ejeție globală, expresie a funcției sistolice a VS, a fost determinată bidimensional prin metoda Simpson și estimare vizuală.

Ecografia bidimensională, corelată cu doppler spectral și color au stat la baza evaluării funcției diastolice și complicațiilor post infarct. Disfuncția diastolică a ventriculului stâng a fost apreciată după ghidul Grupului European de Studiu al Insuficienței

cardiace diastolice folosind studiul fluxului mitral, al raportului E/A.

Datele ecocardiografice au fost completate cu date clinice, pentru a obține corelații utile privind prognosticul și evoluția pacienților și pentru a sesiza aspecte particulare legate de vârstă, sex, localizarea infarctului, prezența a mai mult de trei factori de risc cardiovascular, cu atenție deosebită asupra asocierii hipertensiunii arteriale și/sau diabetului zaharat.

Pentru prelucrarea statistică a datelor am utilizat testul CHI și testul Student.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Lotul studiat a fost împărțit în două subgrupuri în funcție de prezența diabetului zaharat, 123 de diabetici (24%) și 389 fără diabet zaharat, repartizați după grupe de vârstă după cum este redat în figura 1.

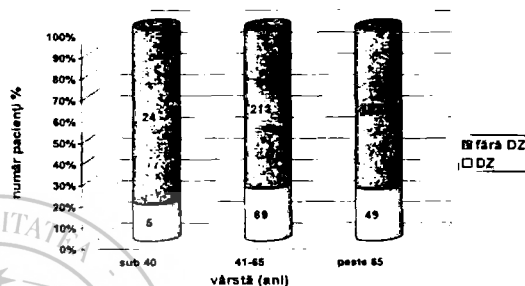


Figura 1. Repartitia pe grupe de vârstă a lotului studiat
p=0,676

Nu am constatat în studiul nostru o legătură, statistic semnificativă între grupele de vârstă, topografia infarctului miocardic acut și prezența diabetului zaharat (Tabelul I, p=0,32).

Tabelul I.

Topografie	Diabet zaharat			Valori estimate	
	IMA	Da	Nu	Total	
nonQ	9	31	40	9,63855	30,3614
Anterior	63	169	232	55,9036	176,096
posterior-inferior	48	178	226	54,4578	171,542
Total	120	378	498		

Examinarea ecocardiografică în urgență a decelat, în grupul pacienților diabetici hipertrofie ventriculară stângă (sept interventricular și perete posterior cu diametrul de peste 12 mm), situație datorată asocierii frecvente a hipertensiunii arteriale. Au fost examinați în urgență, înaintea instituirii tratamentului 299 pacienți dintre care 59 diabetici. În subgrupul de diabetici 27 pacienți (45,76%) au avut septul interventricular cu grosime de peste 12 mm. În subgrupul pacienților fără diabet zaharat (240) 68 (28%) au înregistrat grosimea septului interventricular peste 12 mm, diferența între cele două grupuri fiind statistic semnificativă.

($p=0,009$). Peretele posterior al ventriculului stâng a avut grosime de peste 12 mm la 29 pacienți diabetici (49%) și 68 nediabetici (28%), diferență de asemenea statistic semnificativă ($p=0,002$).

În ceea ce privește dimensiunile ventriculului stâng (*diametrul telediastolic*) în urgență nu am remarcat diferențe între cele două loturi: am găsit diametrul telediastolic de peste 58 mm la 12 pacienți diabetici (20%) și 35 nediabetici (14,6%), fără diferență statistic semnificativă. ($p=0,27$).

Dimensiunile VS la externare, 3 luni, 6 luni, 1 an de la accidentul coronarian acut sunt semnificativ mai mari la bolnavii diabetici în comparație cu cei nediabetici.

La externarea după accidentul coronarian acut din cei 516 bolnavi 123 au fost diabetici și 389 fără diabet. în subgrupul cu diabet 40 (32,5%) au avut *diametrul telediastolic al ventriculului stâng* peste 58 mm în timp ce în grupul celor fără diabet numai 73 (18,7%), diferență statistic semnificativă ($p=0,001$). Diferența se menține statistic semnificativă și la examinarea ecocardiografică la 3 luni, 6 luni, 1 an când am găsit următoarea distribuție a bolnavilor cu *diametrul telediastolic al ventriculului stâng* peste 58 mm:

- 3 luni 499 bolnavi examinați, 120 diabetici, 379 fără diabet: 49 (40,8%) dintre bolnavii diabetici și 85 (22,4%) din celălalt subgrup ($p<0,01$).

- 6 luni 494 bolnavi examinați, 118 diabetici, 376 fără diabet: 51 (43%) respectiv 86 (22,8%) ($p<0,01$).

- 1 an: 492 bolnavi examinați 118 cu diabet, 374 fără diabet: 53 (44,9%) respectiv 88 (23,5%) ($p<0,01$).

Fracția de ejeție globală a ventriculului stâng la examinarea ecocardiografică de urgență este cu valori asemănătoare în lotul de diabetici comparativ cu ceilalți pacienți, însă evoluează cu valori semnificativ statistic mai scăzute la lotul de diabetici, diferență sesizabilă la externarea bolnavilor și care se menține la 3, 6 luni și respectiv 1 an de la externare.

În urgență din cei 299 bolnavi examinați (59 diabetici, 240 fără diabet) în subgrupul cu diabet 8 (13,5%) au avut *fracția de ejeție* sub 35%, 46 (77%) 36-50%, 5 (8,4%) peste 50% iar în subgrupul fără diabet 30 (12,5%) sub 35%, 169 (70,4%) 36-50% și 41 (17%) peste 50% fără diferențe statistic semnificative între cele două grupuri ($p=0,25$).

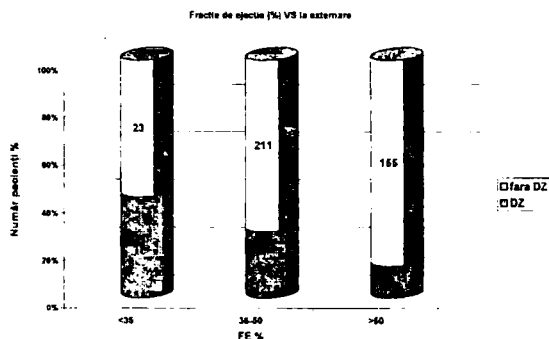


Figura 2. Fracția de ejeție (%) VS la externare

La externare (512 pacienți examinați, 123 diabetici și 240 fără diabet) în primul subgrup: 17 (13%) sub 35%, 82 (66,66%) 36-50%, 24 (19,5%) peste 50 % față de 23 (5,91%) sub 35%, 211 (54,2%) 36-50% și 155 (39,8%) peste 50%. Diferența este statistic semnificativă, $p<0,01$ (Figura 2).

La examinarea la 3 luni (499 bolnavi, 120 diabetici și 379 fără diabet) reparația bolnavilor diabetici în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng a fost următoarea: 11 (9%) sub 35%, 76 (63,33%) 36-50%, 33 (27,5%) peste 50% iar în celălalt subgrup: 17 (4,4%) sub 35%, 175 (46,16%) 36-50% și 187 (49,34%) peste 50%, diferență statistic semnificativă, $p<0,01$.

La 6 luni (494 bolnavi examinați, 118 diabetici și 376 fără diabet) în primul subgrup: 10 (8,47%) sub 35%, 73 (61,86%) 36-50%, 35 (29,66%) peste 50% și în al doilea subgrup: 15 (3,98%) sub 35%, 165 (43,88%) 36-50%, 196 (52,12%) peste 50%, diferență statistic semnificativă, $p<0,01$.

La 1 an (492 bolnavi examinați, 118 diabetici, 374 fără diabet) în primul subgrup: 11 (9,3%) sub 35%, 71 (60,16%) 36-50%, 36 (30,5%) peste 50% comparativ cu 13 (3,47%) sub 35%, 167 (44,65%) 36-50%, 194 (51,87%) peste 50%, diferență statistic semnificativă, $p<0,01$.

Examinarea ecocardiografică de urgență decelează prevalență asemănătoare a *tulburărilor segmentare de cinetică* în ambele subgrupuri de pacienți (diabetici și nediabetici) (Tabelul II).

Tabelul II. Tulburări segmentare de cinetică - echo - urgenta

DZ	akinezie	hipokinezie	diskinezie	nimic	Total
Da	44 (74,57%)	13 (22,03%)	1 (1,69%)	1 (1,69%)	59
Nu	177 (74,05%)	54 (22,59%)	2 (0,83%)	6 (2,5%)	239
Total	221	67	3	7	298

$p=0,9214331$

La externare, 3 luni, 6 luni, 1 an un procent foarte mic dintre bolnavii diabetici nu prezintă *tulburări segmentare de cinetică*, deși mărimea infarctului miocardic, localizarea acestuia, regimul terapeutic au fost asemănătoare în ambele subgrupuri studiate (Tabelul III, IV).

Disfuncția diastolică este marcată de aceeași evoluție: prezintă la examinarea ecocardiografică în urgență în aceeași proporție în ambele subgrupuri, însă ulterior, semnificativ statistic în proporție mai mare la diabetici, atât la externare cât și la 3, 6 luni, respectiv 1 an. Examenul ecocardiografic în urgență (299 bolnavi examinați, 59 diabetici, 240 fără diabet zaharat) a decelat *disfuncție diastolică* la 55 bolnavi din primul grup (93,22%) și 221 (92,08%) din al doilea grup diferență statistic nesemnificativă ($p=0,76$). Ecocardiografia la 3 luni găsește o proporție semnificativ mai mare a bolnavilor diabetici comparativ cu cei fără diabet zaharat cu *disfuncție diastolică*: 95 (79,16%) respectiv 251

Tabelul III. Tulburări segmentare de cinetică - echo - externare

DZ	akinezie	hipokinezie	diskinezie	nimic	Total
Da	34 (27,64%)	70 (56,91%)	16 (13%)	3 (2,43%)	123
Nu	69 (17,82%)	280 (72,35%)	15 (3,87%)	23 (5,94%)	387
Total	103	350	31	26	510

$p=0,0000456103$

Tabelul IV. Tulburări segmentare de cinetică - echo - peste 1 an

DZ	Akinezie	Hipokinezie	Diskinezie	Nimic	Total
Da	27 (22,88%)	65 (55,08%)	15 (12,71%)	11 (9,32%)	118
Nu	30 (8,15%)	201 (54,61%)	34 (9,23%)	103 (27,98%)	368
Total	57	266	49	114	486

$p=9,039E-07$

(66,22%), diferență statistic semnificativă ($p=0,007$). Cifrele prezintă valori asemănătoare la examenul ecocardiografic de la 6 luni și un an, diferența fiind statistic semnificativă.

Insuficiența mitrală ischemică, decelată în timpul fazei acute (în timpul spitalizării pentru infarct miocardic) a fost prezentă la un număr mare de bolnavi diabetici (51,35%), cu diferență statistic semnificativă ($p=0,0002$) față de celălalt grup studiat (28,88%), diferență care se menține pe tot parcursul studiului după cum urmează: 42,5% față de 21,10% la 3 luni, 44,91% comparativ cu 21,54% la 6 luni și 44,06% respectiv 21,56% la 1 an.

Aneurismul de ventricul stâng a fost pus în evidență la 35, 83% dintre bolnavii diabetici și la 16,09% la bolnavii fără diabet zaharat, diferență statistic semnificativă ($p<0,01$).

Am decelat *tromboza intracavitară* (tromb în ventriculul stâng) pe parcursul urmăririi evoluției bolnavilor incluși în studiu la 8,13% dintre bolnavii diabetici, comparativ cu 1,56% la nediabetici, diferență, de asemenea statistic semnificativă ($p=0,0002$).

Datele ecocardiografice s-au corelat cu simptomatologia clinică, fenomenele de *insuficiență cardiacă* fiind prezente preponderent la bolnavii diabetici. Au prezentat *insuficiență cardiacă* în timpul spitalizării pentru infarct miocardic acut 58,53% dintre bolnavii diabetici și 31,7 % dintre bolnavii fără diabet zaharat, diferență statistic semnificativă ($p<0,01$).

Diferența se menține statistic semnificativă la 3 luni (57,62% - 29,13%), 6 luni (59,64% - 29,09%) și 1 an (60,34% - 29,54%).

În prezent numărul bolnavilor diabetici crește dramatic, mai ales al celor cu tip 2 (sau non-insulino-necesar) care reprezintă aproximativ 90% din populația diabetică. În tipul 2 de diabet manifestările aterosclerozei sunt prezente frecvent în momentul diagnosticului. Un studiu recent relevă că un bolnav cu diabet are același risc cardiovascular ca și un nediabetic cu un infarct miocardic în antecedente.^{16,20,14,17}

Mai mult decât atât, pacienții cu diabet nu au înregistrat rata de reducere a mortalității observate în populația nediabetică.^{21,34,2,25,1}

Prevalența diabeticilor în studiul nostru a fost găsită de 24% asemănător cu datele din literatură (care indică 20-25%).

Așa cum se știe, însă adevărata prevalență este cu mult mai mare. Un studiu recent care a utilizat testul oral al toleranței la glucoză la pacienții care au suferit un infarct miocardic, a demonstrat că numai o treime dintre bolnavi au avut un test normal de toleranță la glucoză la 3 luni de la un infarct miocardic.^{34,35,3,30,21,26}

Diabetul și rezistența la insulină sunt factori de risc majori pentru sindroamele coronariene.^{19,27}

Toleranța anormală la glucoză, descoperită înainte de internarea pentru accident coronarian acut include pacientul respectiv în grupa de risc înalt pentru evenimente cardiovasculare.^{31,7,18}

Diabetul are un impact mai mare asupra incidenței insuficienței cardiace congestive decât asupra bolii coronariene.^{32,13} Caracteristicile diabetului sunt afectarea coronariană mai difuză, o implicare mai mare a vaselor de calibru mic și microanevrismelor.^{34,35,11,24}

Hipertensiunea arterială apare mai frecvent la diabetici decât la nediabetici și are o contribuție majoră la producerea bolilor cardiovasculare la acești pacienți. Fumatul și creșterile chiar moderate ale tensiunii arteriale și lipidelor plasmatice trebuie abordate mai intensiv la pacienții diabetici decât la cei nediabetici.^{21,12,19,12}

Mulți ani s-a crezut că diabeticii au o frecvență mai mare a infarctelor miocardice silențioase decât nediabeticii.^{20,6} Mai recent această opinie s-a modificat. După 30 de ani de urmărire în studiul Framingham nu s-a arătat o incidență mai mare a infarctului miocardic nerecunoscut la diabetici.

Câțiva factori contribuie la creșterea mortalității la pacientul diabetic cu infarct miocardic acut. Mărirea infarctului tinde să fie mai mare la diabetici, care au o frecvență mai mare a insuficienței cardiace congestive și a șocului decât nediabeticii, în plus pacientul se află deseori într-o stare metabolică precară dată de dificultatea de a ajusta terapia insulinică pentru a preveni cetoacidoza fără a precipita hipoglicemia.^{2,25,15,9} De asemenea supraviețuirea după infarct este mai scăzută decât la nediabetici, rata mortalității fiind de până la 25% în primul an după infarct.^{29,28,21,8}

Există o mare probabilitate de coexistență a diabetului zaharat și a unei cardiomiopatii.^{24,6,8} Au fost raportate dovezi care susțin existența cardiomiopatiei chiar și la copiii cu diabet zaharat. A fost observată disfuncție atât sistolică cât și diastolică.

Procentul bolnavilor diabetici a fost de 24% în lotul studiat. Parametrii ecocardiografici corelați cu datele clinice au evidențiat evoluția diferită a bolnavilor diabetici, dovedind, lucru bine cunoscut că diabetul zaharat înrăutățește evoluția și prognosticul bolnavilor cu infarct miocardic acut.

Din punct de vedere al topografiei infarctului miocardic nu am înregistrat diferențe statistice semnificative între cele două subgrupuri, în schimb s-a constatat prevalență crescută a diabetului zaharat la femei, după cum este bine cunoscut: 30,93% comparativ cu 21,44% la bărbați.

Examenul ecocardiografic în urgență a decelat valori ale diametrului telediastolic al ventriculului stâng, fracție de ejeție, tulburări segmentare de cinetică fără diferențe semnificative statistic comparativ cu subgrupul bolnavilor nediabetici: 20% dintre bolnavii diabetici au avut VS cu diametrul telediastolic de peste 58 mm, comparativ cu 14,6% în subgrupul fără diabet zaharat. Ca o consecință a asocierii frecvente a hipertensiunii arteriale la bolnavii diabetici am constatat prezența hiupertrofiei de ventricul stâng, obiectivată prin grosime de peste 12 mm a septului interventricular și peretelui posterior al ventriculului stâng la 54% dintre diabetici comparativ cu 28% în celălalt subgrup.

Fracția de ejeție globală în urgență a avut valori asemănătoare în cele două subgrupuri după cum urmează: în grupul cu diabet zaharat: 13,5% sub 35%, 77% 36-50%, 8,4% peste 50%; grupul fără diabet zaharat: 12,5% sub 35%, 70,4% 36-50%, 17% peste 50%.

Tulburările segmentare de cinetică nu au fost diferite semnificativ statistic între cele două subgrupuri la examinarea ecocardiografică în urgență la bolnavii cu diabet zaharat (akinezie 74,57%, hipokinezie 22,03%, diskinezie 1,69%) comparativ cu celălalt subgrup (akinezie 74,05%, hipokinezie 22,59%, diskinezie 0,83%).

Disfuncția diastolică a fost decelată la examenul ecocardiografic în urgență la 93,22% la bolnavii cu diabet zaharat și la 92,08% în grupul fără diabet.

Examenul ecocardiografic la externare după accidentul coronarian acut a departajat cele două subgrupuri existând deja diferențe statistice semnificative între parametrii ecocardiografici, după cum este ilustrat în tabelul V.

Diferențele s-au menținut statistice semnificative și la examinarea ecocardiografică la 3 luni, 6 luni, 1 an..

CONCLUZII

-Comparativ cu subgrupul pacienților nediabetici din lotul studiat dimensiunile infarctului miocardic, fracția de ejeție globală, tulburările segmentare de cinetică, disfuncția diastolică la examinarea ecocardiografică în urgență nu prezintă diferențe statistice semnificative

Tabelul V. Rezultatele examenului ecocardiografic la externare

	Diabet zaharat (% pacienți)	Fără diabet zaharat (% pacienți)
Diametru telediastolic VS peste 58 mm	32,5	18,7
FE % globală sub 35%	13	5,91
Akinezie	27,64	17,82
Hipokinezie	22,03	22,59
Diskinezie	1,69	0,83
Disfuncție diastolică	79,16	66,22

-Bolnavii diabetici prezintă în evoluție ventricul stâng cu diametru telediastolic peste valorile normale la externare, 3 luni, 6 luni, 1 an

-Tulburările segmentare de cinetică de tip hipokinezie și diskinezie sunt prezente în proporții asemănătoare în cele două subgrupuri atât la examinarea în fază acută cât și în evoluție la 3 luni, 6 luni, 1 an

-Tulburări segmentare de cinetică de tip akinezie sunt persistente, cu diferență statistic semnificativă comparativ cu subgrupul de nondiabetici

-Proporția pacienților cu fracție de ejeție globală sever deprimată (sub 35%) atât în urgență cât și în evoluție este mai mare comparativ cu bolnavii fără diabet zaharat

-Disfuncția diastolică este prezentă într-o proporție semnificativ mai mare la bolnavii diabetici la examinarea la externare, 3 luni, 6 luni, 1 an deși examenul ecocardiografic în urgență o decelează în proporții asemănătoare în cele două subgrupuri

-Persistența tulburărilor segmentare de cinetică de tip akinezie, precum și fracția de ejeție globală scăzută, dimensiunile mai mari ale ventriculului stâng determină formarea mai frecvent la bolnavii diabetici a anevrismului de ventricul stâng și trombozei intracavitare.

-Depistarea insuficienței mitrale ischemice în fază acută de evoluție a infarctului miocardic la un număr semnificativ mai mare din subgrupul bolnavilor diabetici reprezintă un factor de prognostic nefavorabil

Examenul ecocardiografic în urgență și în evoluție reprezintă o metodă neinvazivă, ușor de abordat de cardiologi care poate decela timpuriu semnele de insuficiență cardiacă (fracția de ejeție scăzută, disfuncția diastolică) apărute înaintea manifestărilor clinice, permițând astfel instituirea precoce a terapiei adecvate.

BIBLIOGRAFIE

1. BARNIK M, MAKMBERG K, NORHAMMAR A et al - *Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction*. Eur Heart J, 2004, 25:1990-1997.
2. BARNIK M, RYDEN L, FERRARI R et al on behalf of the Euro Heart Investigators - *The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe*, Eur Heart J, 2004, 25:1880-1890.

3. BERTRAND ME, SIMOONS ML, FOX KA et al - Task Force on the Management of acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation, *Eur Heart J*, 2002, 23:1809-1840.
4. BJORNHOLT J, ERIKSSON G, ASER E et al - Fasting blood glucose an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men, *Diabetes Care*, 1999, 22:45-49.
5. CAPES SE, HUNT D, MALMBERG K et al - Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes, systematic overview, *Lancet*, 2000, 355:773-778.
6. DE GROOTE P, LAMBLIN N, MOUQUET F et al - Impact of diabetes mellitus on long term survival in patients with congestive heart failure, *Eur Heart J*, 2004, 25:656-662.
7. DEPRE C, VANOVERSCHDEL JL, TAEGMEYER H - Glucose for the heart, *Circulation*, 1999, 99:578-588.
8. DOMANSKI M, KRAUSE-STEINRAUF H, DEEDWANIA P et al - BEST investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial, *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42:914-922.
9. DRIES DL, SWENZER NK, DRAZNER MH et al - Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction, *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38:421-428.
10. FISMAN E, MOTORO M, TENENBAUM A et al - Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis, *Am Heart J*, 2001, 141:485-490.
11. GRESS TW, NIETO FJ, SHAHAR E et al - Hypertension and hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study, *N Engl J Med*, 2000, 342:905-912.
12. GU K, COWIE CC, HARRIS MI - Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults, *JAMA*, 1999, 281:1291-1297.
13. GUSTAFSSON I, TORP-PEDERSEN C, KOBER L et al - Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction, Trace Study Group, *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34:83-89.
14. KARSON BW, WIKLUND O, HALLGREN P et al - Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia, *J Int Med*, 2000, 247:449-456.
15. MALMBERG K, NORHAMMAR A, WEDEL H et al - Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study, *Circulation*, 1999, 99:2626-2632.
16. MEIER JJ, DEFLUSS S, GALLWITZ B et al - Influence of impaired glucose tolerance on long term survival after acute myocardial infarction. The Langendreeer Myocardial infarction and blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA), *Dtsch Med Wochenschr*, 2002, 127:1123-1129.
17. MULHESTEIN J, ANDERSON J, HOME B et al - Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention, *Am Heart J*, 2003, 146:351-358.
18. NESTO RW - Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes, *Diabetes Care*, 1999, 22:1393-1395.
19. NORHAMMAR A, MALMBERG K, DIDERHOLM E et al - Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease and benefits of revascularization, *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:585-591.
20. NORHAMMAR A, MALMBERG K, RYDEN L et al - Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. Under utilization of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction, *Eur Heart J*, 2003, 24:838-844.
21. NORHAMMAR A, MALMBERG K, RYDEN L et al - Under-utilisation of evidence-based treatment partial explanation for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction, *Eur Heart J*, 2003, 24:735-741.
22. NORHAMMAR A, TENERZ A, NILSSON G et al - Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study, *Lancet*, 2002, 359:2140-2144.
23. QIAO Q, PYORALA K, PYORALA M et al - Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose, *Eur Heart J*, 2002, 23:267-275.
24. RODRIGUEZ BL, LAU N, BURCHFIELD CM et al - Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Program, *Diabetes Care*, 1999, 22:1262-1265.
25. RYDEN L, MALMBERG K - Who are the enemies. Diabetes mellitus - a major risk for ischaemic myocardial injury: new directions in the management of acute coronary syndromes in the diabetic patient, *Eur Heart J*, 2002, 4 (suppl G), in press.
26. SCHNELL O, SCHAEFER O, KLEYBIRK S et al - Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the Munich registry, *Diabetes Care*, 2004, 27:455-460.
27. SCOGNAMIGLIO R, AVOGARO A, CASARA D et al - Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus, *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31:404-412.
28. SMITH NL, BARZILAY JI, SHAFFER D et al - Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly, *Arch Int Med*, 2002, 162:209-216.
29. TENERZ A, NORHAMMAR A, SILVEIRA A et al - Diabetes mellitus, insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes, *Diabetes Care*, 2003, 26:2770-2776.
30. VAN DE WERF F, ARDISINO D, BETRIU A et al - Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J*, 2003, 24:28-66.
31. WAHAB NN, COWDEN EA, PEARCE NJ et al - on behalf of the ICONS Investigators - Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:1748-1754.
32. YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J et al - Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, *N Engl J Med*, 2000, 342:145-153.
33. *** - The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality, *Arch Int Med*, 2001, 161:397-404.
34. *** - Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 2000, 21:1502-1516.
35. *** - The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular disease?, *Diabetes Care*, 2003, 26:688-696.

Doze repetate de corticosteroizi antenatal: rezultate neonatale

B. Szabó, JA. Kiss, F. Rozsnyai, L. Pușcașiu, Katalin Bereczki, M. Căpîlnă

Dacă în prezent există un consens cvasi-acceptat privind efectele benefice ale administrării antenatale ale administrării de corticosteroizi pentru accelerarea maturării pulmonare a fetoilor născuți prematur nu același lucru este valabil când este vorba de efectul dozelor repetate de corticosteroizi administrate mamei care nu au născut dar sunt în continuare cu risc de naștere prematură. Scopul studiului nostru este de a evalua efectele dozelor de betametazonă repetate la 7 zile la pacientele care nu au născut, comparativ cu efectele dozelor unice, asupra nou-născuților prematuri.

Fără a înregistra efecte secundare remarcabile se poate afirma că dozele repetate de betametazonă au efect favorabil asupra prognosticului neonatal al nou-născuților prematuri.

Cuvinte cheie: doze repetate de corticosteroizi antenatal, rezultate neonatale

Despite a large consensus about beneficial effect of antenatal corticotherapy in the acceleration of pulmonary maturation debate continues about the beneficial effects of repeat courses of antenatal for women at risk of preterm birth. Our study evaluate the neonatal effects of repeated doses of betamethazone administrated to patients at risk to develop respiratory distress syndrome, compared with single dose administration. Repeated doses of betamethazone still have favourable effects on preterm delivered babies without any adverse outcome.

Key words: multiple courses of maternal antenatal corticosteroids, neonatal outcome

Sindromul de detresă respiratorie (SDR) a prematurilor este cea mai frecventă complicație, fiind definit ca un tablou clinic al deficienței de surfactant care apare la prematuri cu absența altor malformații (hipoplazie pulmonară, hernie diafragmatică) astfel încât necesită ventilare asistată; având modificări radiografice caracteristice. Sinteza de surfactant de către pneumocitele tip II începe în săptămâna 22-24 a vieții intrauterine, fiind rezultatul hormonilor steroizi din glanda suprarenală fetală. Fibroblaștii pulmonari produc fibroblast pneumocytic factor (FPF) care stimulează celulele alveolare de tip II care produc surfactant sub acțiunea enzimei choline fosfat cytidyltransferase (CP-CYT). Acest tip de surfactant se degradează mai ușor la acidoză, hipoxie, colaps cardiovascular, hipoglicemie și hipotermie, spre deosebire de surfactantul funcțional și stabil, a cărei sinteză începe după săptămâna 34, cu turnover de aproximativ 14 ore.

Administarea corticosteroizilor la femeile gravide cu risc de naștere prematură, gravide fără patologie cu risc de naștere prematură, gravide cu membrane rupte prematur, gravide cu patologie preexistentă sarcinii sau

apărută în timpul ei (diabet, hipertensiune) reduce severitatea SDR. Ca și terapie se practică încă din 1972 de la lucrările de pionierat începute de Liggins și Howie care au demonstrat reducerea semnificativă a SDR la nou-născuții prematuri ai căror mame au primit prenatal corticosteroizi.⁴

La gravidele care nu au născut dar au în continuare risc de naștere prematură este o practică deja comună administrarea repetată a dozelor de corticosteroizi la fiecare 7-10 zile.¹

Siguranța terapiei repetate prenatale cu corticosteroizi comportă multe dezbateri în literatura de specialitate datorită observațiilor retrospective din care reies variate efecte materne și fetale. Cele materne sunt legate de alterarea reglării glicemiei, supraîncărcarea circulației în asociere cu tratament tocolitic, creșterea tranzitorie a resorbției osoase, osteonecroza capului femural, edemul pulmonar, exacerbaria hipertensiunii arteriale precum și creșterea riscului septic. La nou născuți expunerea antenatală la doze multiple de corticosteroizi duce la creșterea nivelului seric al cortizolului sugerat de afectarea axului hipofizo-suprarenalian, cardiomiopatie hipertrofică tranzitorie și retard de creștere intrauterină.^{3,5}

Atât betametazonă cât și dexametazonă traversează placenta fără a fi inactivate de către enzimele placentare. Singura diferență între cele două molecule este orientarea grupului metil în poziția 16 fiind foarte greu de crezut faptul că ar putea avea diferențe majore în efectul lor clinic și biologic, totuși datele Cochrane evidențiază că doar betametazonă reduce semnificativ mortalitatea neonatală.²

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a studiat eficacitatea dozelor multiple de betametazonă versus dozei singulare de betametazonă în prevenirea sindromului de detresă respiratorie la nou născut. În perioada 1 februarie 2005 și 30 iunie 2005 pe un lot de 54 de gravide cu iminență de naștere prematură sau membrane rupte prematur s-a efectuat un studiu dublu orb. Pe primul lot (34 gravide) s-a administrat doză standard de betametazonă 2x8 mg la interval de 12 ore, iar la cel de-al doilea lot (20) doza de Celestone a fost repetată după o săptămână.

Evoluțiile postnatale ale nou născuților rezultați din aceste sarcini au fost comparate. S-a studiat nota Apgar, patologia respiratorie, prezența crizelor de apnee, hemoragia ventriculară, administrare de surfactant, tipul ventilației și zile de ventilație, aspectul radiografiei pulmonare, tulburările neurologice, ecografia transfontanelară, evoluția, existența patologiei infecțioase: formulă leucocitară cu deviere la stânga.

Nu există diferențe semnificative între corticoizii administrați oral versus celor administrați intramuscular

REZULTATE

Repartiția cazurilor în funcție de vârsta gestațională, la care s-a administrat corticoprofilaxie este redată în tabelul I.

Vârsta gestațională în săptămâni	Nr. cazuri lot I	Nr. cazuri lot II
< 28	3	1
28-32	14	10
>33	15	11
total	32	22

La vârsta gestațională de peste 33 de săptămâni s-a administrat corticoprofilaxie în cazurile în care datele anamnestice erau incerte sau examenul ecografic arăta o biometrie foarte apropiată vârstei de 33 de săptămâni.

Din cele 54 de cazuri cauza cea mai frecventă a nașterii premature a fost ruperea prematură a membranelor 36 (66,66%), placenta praevie 3 (5,55%), preeclampsie 3 (5,55%), sarcina gemelară cu un făt mort intrauterin 2 (3,7%) (Figura 1).

În toate cazurile de rupere prematură a membranelor s-a administrat corticoprofilaxie și concomitent s-a instituit tocoliză cu Gynipral, iar în cazurile de preeclampsie și cu sulfat de magneziu și antibiopprofilaxie pentru a temporiza momentul nașterii, astfel încât corticoprofilaxia să aibă efect.

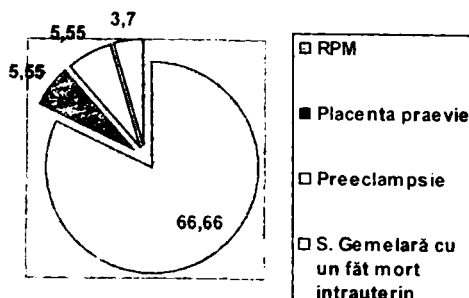


Figura 1.

Repartiția cazurilor în funcție de intervalul scurs de la ruperea membranelor și instituirea corticoprofilaxiei este redată în tabelul II.

Tabelul II. Repartiția cazurilor în funcție de numărul de ore de la RSM și administrarea corticoprofilaxiei

Nr. ore	Lot I	Lot II
<12	3	6
<24	9	-
<48	5	1
<72	3	2
>72	5	2
Total	25	11

Rezultatele perinatale: scorul Apgar al nou născuților la naștere este redat în tabelul III.

Tabelul III. Scorul Apgar la nou născuții care au beneficiat de corticoprofilaxie

Scor Apgar la 1'	Nr. cazuri lot I	Nr. cazuri lot II
<3	3	1
4-7	8	5
>7	21	16

După naștere la toți nou născuții s-a evaluat existența unei patologii respiratorii, a fost evaluată existența detresei respiratorii după scorul Silvermann. Este de remarcat că din cele 54 de cazuri, 25 reprezentând 46,3% nu au prezentat nici un fel de patologie respiratorie.

Repartiția cazurilor în funcție de gravitatea detresei respiratorii este redată în tabelul IV.

Tabelul IV. Repartiția cazurilor în funcție de formele clinice ale disfuncției patologice respiratorii

Forma clinică de detresă respiratorie	Nr. cazuri lot I	Nr. cazuri lot II
BMH formă ușoară	3	6
BMH formă medie	9	4
BMH formă severă	2	-
Tahipnee tranzitorie	3	2
Total	17	12

Cele două cazuri de BMH formă severă au apărut la lotul I unde s-a administrat numai o singură doză de corticoizi. Administrare de surfactant a fost necesară în trei cazuri.

Leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga la s-a constatat în 9 cazuri, cu toate că însămânțările bacteriologice din aspiratul gastric erau pozitive în 16 cazuri.

Evoluția postnatală a cazurilor a fost favorabilă într-un procent de 92,6%, din cele 54 de cazuri 50 au fost externe. S-au înregistrat un număr de 4 decese, din care trei aveau malformații congenitale, nu incompatibile cu viața, dar care au contribuit la decesul nou născuților: un caz de hernie diafragmatică, un caz de atrezie de esofag și un caz de megacolon congenital.

Evoluția leuzelor: în 2/3 din cazuri s-a produs ruperea prematură a membranelor. La toate cazurile s-a administrat antibioterapie profilactică, iar în cazul în care intervalul scurs între RSM și naștere a depășit 24 de ore s-a continuat antibioterapia și în primele cinci zile după naștere. Din cele 54 de cazuri în 30 (55,56%) de cazuri nașterea a decurs pe cale vaginală, iar în 24 cazuri prin operație cezariană (44,44%). Indicația cea mai frecventă era eșecul de declanșare a travaliului după ruperea spontană a membranelor 16 (66,66%). Repartizarea cazurilor de operație cezariană în funcție de indicația acestora este redată în tabelul V.

Tabelul V. Repartizarea nașterilor prin operație cezariană în funcție de indicație

Indicația operației cezariene	Nr. cazuri	%
Eșecul de declanșare a travaliului	16	66,66
Placenta praevie	3	12,5
Preeclampsie	3	12,5
Sarcină gemelară	2	8,34
Total	24	100

În nici unul din cazuri pacientele nu au prezentat semne de insuficiență corticosuprarenală, nici după administrarea celor două doze de Celestone.

Leuzie febrilă s-a înregistrat în 10 cazuri 18,5% din care 7 după operația cezariană, dar toate s-au rezolvat numai prin tratament antibiotic antiinflamator.

DISCUȚII

Incidența detresei respiratorii de 44% în lotul studiat se încadrează în limitele datelor din literatură (Kari), cu toate că în lotul nostru au fost destul de multe cazuri cu vârstă gestațională de peste 33 de

săptămâni, unde rezultatele ar fi fost poate mai bune și fără administrarea corticosteroizilor. Este de remarcat totuși, că aceste rezultate au fost înregistrate cu administrarea a 8 mg de betametazonă, cu toate că majoritatea protocolurilor prevăd 12 mg.

Cu toate că din cele 54 de cazuri nu se pot trage concluzii definitive, se remarcă totuși că cele două cazuri cu BMH formă severă s-au înregistrat la lotul I adică acolo unde s-a administrat o singură doză. Cu toate că în literatură există mai multe studii, că administrarea de corticoizi poate provoca la mamă edem pulmonar acut sau semne de insuficiență corticosuprarenală, la lotul nostru nu s-a înregistrat nici o asemenea complicație, nici în cazul administrării concomitente de betamimetice. Dintre cazurile de membrane rupte prematur doar în 25% s-a administrat antibioterapia și corticoprofilaxia sub 12 de ore de la RSM, doar 29,65% au avut aspirate gastrice pozitive, ceea ce indică importanța antibioprolaxiei, care este susținută și de evoluția favorabilă a mamelor în leuzie, chiar și după intervale mari dintre RSM și momentul nașterii.

CONCLUZII

1. Administrarea antenatală de betametazonă scade incidența și gravitatea detresei respiratorii.

2. Doza de 8 mg de betametazonă are deja efect favorabil asemănător cu datele din literatură, dar cu doza de 12 mg.

3. Cu toate că numărul de cazuri este insuficient pentru a trage concluzii definitive, doza dublă de betametazonă repetată la o săptămână are efecte mai favorabile, fără ca să crească riscul efectelor adverse nedorite.

BIBLIOGRAFIE

1. BROCKLEHURST P, GATES S, MCKENZIE-MCHARG K et al - *Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK*, Br J Obstet Gynaecol, 1999, 106:977-979.
2. CROWLEY P - *Prophylactic corticosteroids for preterm delivery* (Cochrane review), The Cochrane library, Oxford: Update Software, 1999, issue 4 and later.
3. FRENCH N, HAGAN R, EVANS S et al - *Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development*, Am J Obstet Gynecol, 1999, 180:114-121.
4. LIGGINS G, HOWIE R - *A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants*, Pediatrics, 1972, 50:515-525.
5. YUNIS K, BITAR F, HAYEK P et al - *Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids*, Am J Perinatol, 1999, 16:17-21.

Estimarea influenței stresului social asupra stării de sănătate a studenților din Târgu-Mureș

Monica Tarcea¹, Felicia Toma², H. Moldovan¹, Cristina Golea³, M. Baci

Stresul influențează direct performanța profesională. Există multiple forme de stres: ambiental, urban, competițional, tehnostres, sportiv sau medical.

Ne-am propus în studiul de față să inventariem comportamentul cu risc la tineri, precum și influența stresului social și psiho-emoțional asupra modului de trai și indirect asupra stării de sănătate a studenților. Acest studiu epidemiologic de evaluare prin ancheta de chestionar l-am aplicat la 5 grupuri de studenți (la medicină, stomatologie, psihologie, contabilitate-informatică și inginerie), 193 persoane aparent sănătoase, în perioada 2001-2002 în Târgu Mureș. Am constatat că majoritatea studenților (98,45%) sunt supuși unui stres ușor din punct de vedere social, cei mai frecvenți factori de stres social fiind dificultățile financiare, acomodarea la viața din campus și întreruperea unei relații de prietenie sau dragoste. Tulburările psihoemoționale puse pe seama stresului sunt îndeosebi starea de agitație și tensiune, pe care o acuză cu preponderență fetele (48,81%); faptul că nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice (53,03% dintre băieți și 37,79% dintre fete) și că le este greu să ia hotărâri (42,51% dintre fete și 28,78% dintre băieți). Destul de alarmant este și faptul că aproape un sfert dintre tinerii intervievați sunt tot timpul obosiți; 23,82% se sperie ușor de orice; 26,42% se consideră neapreciați de cei din jur și 11,91% s-au gândit măcar o singură dată la suicid. Datele obținute ne subliniază importanța educării prevenționale prin recomandări de reducere a stresului încă din perioada tânără de viață.

Cuvinte cheie: stres, factori de risc, stil de viață

Stress in life directly influences professional performance. There are several kinds of stresses: environmental, urban, competition, sports or medical stress.

The aim of this study was to evaluate the risk behaviour of young people and the influence of social and emotional stress upon the lifestyle and health status of students. This epidemiological study was made by performing a questionnaire survey upon 5 groups of students, from different areas, 193 apparently healthy people in Târgu Mureș, during 2001-2002. The majority of the interviewed students (98.45%) said that they are under the influence of a moderate social stress; the most frequent social factors being financial difficulties, adaptation to life in the campus or love affairs. Psychoemotional disturbances due to stress were tension and agitation mostly in case of girls (48.81%); daily unpleasant activities (53.03% for boys and 37.79% for girls) or taking hard decisions (42.51% for girls and 28.78% for boys). We have found rather intriguing the fact that almost one quarter of the interviewed persons are tired most of the time, 23.82% are under pressure and get easily scared of anything, 26.42% feel that they are not appreciated by others and 11.91% have thought at least once in their life to commit suicide. These data show us the importance of education for prevention among young people with recommendations to reduce stress in their life.

Key words: stress, hazard factors, lifestyle

Stresul influențează direct performanța profesională. O activitate optimă nu exclude stresul cu desăvârșire dar îl menține la un nivel stimulat. Factorii stresori se pot clasifica după mai multe criterii: după număr, grad de asociere, caracterul primar sau secundar, după numărul de indivizi afectați, după natura factorilor stresori.^{7,10,12,14} Există multiple forme de stres: ambiental, urban, gravitațional, hiperbar, tehnostres, sportiv. Dintre cele mai frecvente situații stresante amintim: situațiile profesionale (generator de stres, situațiile competiționale (inclusiv examenele), expunerile cronice

la situații stresante, oboseala prin suprasolicitare, situațiile de iminentă amenințare a vieții, starea de boală (înaintea unor intervenții chirurgicale; bolile cronice cu un prognostic rezervat), pierderea unor persoane dragi, problemele familiale sau financiare.^{3,8,9,13}

Ne-am propus în studiul de față să inventariem comportamentul cu risc la tineri, precum și influența pe care stresul social și psiho-emoțional îl are asupra modului de a trăi și indirect asupra stării de sănătate a studenților. Factorii comportamentali urmăriti au inclus: modul de petrecere a timpului liber, de învățare, de activitate fizică, de răspuns la factorii de stres, toate corelate cu starea de sănătate fizică și psihosocială la studenți din diferite domenii de învățământ universitar.

Acest studiu l-am aplicat la 5 grupuri de studenți (la medicină, stomatologie, psihologie, contabilitate-informatică și inginerie), persoane aparent sănătoase, cu o educație sanitară adecvată, care aparțin unei categorii de vârstă încă neinfluențată de afecțiunile cronice de

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

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

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

Adresa de corespondență: șef lucrări dr. Tarcea Monica, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș, tel. 0265 215551 int. 207

interferență ci doar de o atitudine comportamentală la stres ce poate influența ulterior evoluția stării lor de sănătate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am apelat la metoda de investigare bazată pe ancheta epidemiologică transversală, efectuată la un număr de 193 de studenți de la UMF Targu- Mureș și Univ. "Petru Maior" Targu- Mureș, obținută în urma completării individuale, anonime, a unui chestionar alcătuit din 73 de întrebări, privind mai mulți itemi caracteristici stilului de viață al tinerilor, împărțiți în 3 subscale astfel:

-subscala evenimentelor de viață stresante, ce cuprinde 34 itemi

-subscala evenimentelor traumatizante majore, ce cuprinde 19 itemi

-a treia subscală o reprezintă chestionarul SRQ-20 (Self Response Questionnaire - 20 itemi) care evaluează răspunsul tinerilor la situațiile stresante; din totalul întrebărilor, 5 (respectiv nr. 1, 2, 3, 7 și 19), se referă la simptome fizice, iar restul de 15 au avut în vedere depistarea tulburărilor psihoemoționale.^{15,16}

Perioada de lucru a cuprins anul 2004, pe parcursul căruia am strâns datele de la peste 200 de studenți din ani diferiți de studiu, date care apoi au fost coroborate cu starea lor de sănătate și interpretate statistic (testul Student). În final, am ales 193 de chestionare cu răspunsuri integrale, corect completate, care au stat la baza lucrării de față.

Repartizarea celor 5 grupuri de studenți se prezintă astfel:

-123 de studenți la Facultatea de Medicină Generală din UMF Targu- Mureș, anii II, IV și V (63,73%)

-18 studenți la Facultatea de Stomatologie din UMF Targu- Mureș, anul VI (9,32%)

-10 studenți la Facultatea de Psihologie din cadrul Univ. "Petru Maior" Targu- Mureș, anul II (5,18%)

-18 studenți la Facultatea de Științe Economice, profilul contabilitate și informatică de gestiune din cadrul Univ. "Petru Maior" Targu- Mureș, anul II (9,32%)

-24 de studenți la Facultatea de Inginerie din cadrul Univ. "Petru Maior" Targu- Mureș, anii II și III (12, 43%).

Structura loturilor pe sexe este redată în tabelul I.

Tabelul I. Structura loturilor pe sexe

LOTURI	SEX		TOTAL
	Masc.	Fem.	
Medicină Generală	35 (28,45%)	88 (71,55%)	123
Stomatologie	8 (44,45%)	10 (55,55%)	18
Psihologie	4 (40%)	6 (60%)	10
Contabilitate	5 (27,77%)	13 (72,23%)	18
Inginerie	14 (58,33%)	10 (41,67%)	24
TOTAL	66 (34,19%)	127 (65,81%)	193

Vârsta medie a celor investigați a fost de 27,8 ani, predominând sexul feminin (65,81%), cu excepția lotului de la inginerie unde sexul masculin a reprezentat 58,33%. Starea civilă care poate constitui factor de stres pozitiv dar în același timp în anumite situații (dificultăți materiale) și factor de risc negativ, ne-a indicat un procent aproape dublu de fete căsătorite, față de băieți.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din totalul celor chestionați, 35,75% au menționat practicarea unui sport în timpul liber, existând în acest sens o diferență statistic semnificativă ($X^2=10,79$) între sexe, băieții fiind mai interesați în practicarea exercițiilor fizice sistematice.

Cu toate că activitatea fizică susținută este foarte importantă atât în menținerea condiției fizice cât și a unui tonus psihic ridicat, care poate înlătura efectele negative ale stresului, considerăm că un număr relativ mic din studenți înțeleg acest fapt. Inactivitatea fizică, sedentarismul, sunt factori de risc cu impact deosebit în inducerea patologiei cardiovasculare, a aterosclerozei, obezității, AVC, diabetului zaharat, etc.^{14,6}

Primele două subscale ale chestionarului, cea a evenimentelor de viață stresantă și cea a evenimentelor traumatizante majore, totalizează 53 de itemi, în funcție de care cei chestionați au putut fi împărțiți în 3 categorii, care indică gradul stresului la care au fost supuși:

Tabelul II. Gradul de stres social la care au fost supuse persoanele intervievate

LOT	Stres ușor 0-15 itemi	Stres moderat 16-36 itemi	Stres înalt 37-53 itemi	TOTAL
Medicină Generală	123 (100%)	0	0	123
Stomatologie	18 (100%)	0	0	18
Psihologie	10 (100%)	0	0	10
Contabilitate	17 (94,45%)	1 (5,55%)	0	18
Inginerie	22 (91,66%)	2 (8,33%)	0	24
TOTAL	190 (98,45%)	3 (1,55%)	0	193

Se constată faptul că majoritatea studenților (98, 45%) sunt supuși unui stres ușor din punct de vedere social, doar 3 studenți din cei 193 încadrându-se în grupa stresului moderat. Cei mai frecvenți factori de stres social au fost:

-dificultățile financiare (64, 38%)

-acomodarea la viața de campus (mutarea în alt oraș) (53, 41%)

-întreruperea unei relații de prietenie sau dragoste (41, 22%)

-divorțul părinților (17, 83%)

-asistarea la întâmplări grave pe care nu le-au putut uita (14, 03%) (Figura 1).

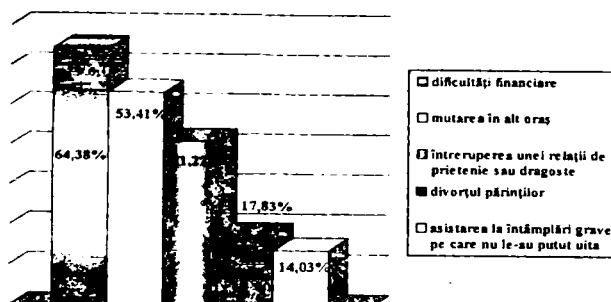


Figura 1. Ponderea factorilor de stres social

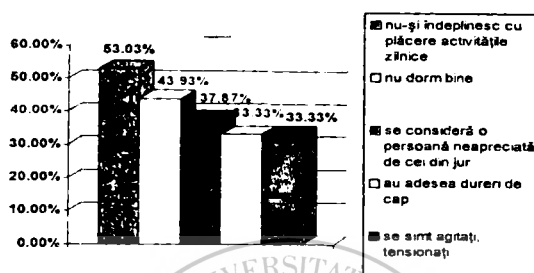


Figura 2. Efectele stresului social asupra băieților



Figura 3. Efectele stresului social asupra fetelor

Sensibilitatea la stres este amplificată în sesiunile de examene, ea există însă și în timpul anului universitar când studenții se simt uneori suprasolicitați de programa de învățământ și cerințele de studiu, acumulând oboseală ce conduce la insomnii, frustrări, uneori depresii sau stări de nervozitate continuă.

Centralizarea răspunsurilor la a treia subscală a chestionarului care cuprinde 20 de întrebări care încearcă să evalueze efectele stresului, atât din punct de vedere al simptomelor fizice cât și al tulburărilor psihoemoționale, este redată în tabelul III.

Cele mai frecvente tulburări produse de stres în rândul studenților sunt:

- se simt agitați, tensionați : 43, 52%
- nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice: 43%
- au adesea dureri de cap : 41, 96%
- le este greu să ia hotărâri : 37, 82%
- nu dorm bine : 37, 82%

Mai mult de jumătate din băieții interogați (53,03%, adică 35 din cei 66) nu-și îndeplinesc cu

plăcere activitățile zilnice; 43,93% nu dorm bine; 37,87% se consideră o persoană neapreciată de cei din jur; iar 33,33% au adesea dureri de cap și se simt agitați, tensionați (Figura 2).

Diferențiat pe loturi, în cazul băieților s-a constatat că majoritatea celor de la medicină nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice (42,85%) și se simt agitați, tensionați (31,42%); cei de la stomatologie se simt agitați, tensionați (75%), se simt nefericiți, nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice, le este greu să ia hotărâri (câte 62,5%); băieții de la psihologie au adesea dureri de cap, le este greu să ia hotărâri și obosesc repede (câte 50%); majoritatea celor de la contabilitate nu dorm bine (80%), iar băieții de la inginerie se consideră o persoană neapreciată de cei din jur (92,85%), nu dorm bine și nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice (câte 85,71%).

Aproape jumătate din studentele care au răspuns la acest chestionar (62 din 127, adică 48,81%) au recunoscut că se simt agitate, tensionate; 46,45% au

Tabelul III. Răspunsurile tinerilor la chestionarul SRQ-20 (nr. - %)

1. Au adesea dureri de cap	81 (41,96%)
2. Le lipsește pofta de mâncare	32 (16,58%)
3. Nu dorm bine	73 (37,82%)
4. Se sperie ușor de orice	46 (23,83%)
5. Le tremură mâinile	31 (16,06%)
6. Se simt agitați, tensionați	84 (43,52%)
7. Au probleme serioase cu digestia	44 (22,79%)
8. Au gândirea confuză	18 (9,32%)
9. Se simt nefericiți	38 (19,68%)
10. Plâng mai mult decât normal	29 (15,02%)
11. Nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice	83 (43,00%)
12. Le este greu să ia hotărâri	73 (37,82%)
13. Nu-și pot îndeplini obligațiile zilnice	48 (24,87%)
14. Se consideră o persoană neapreciată de cei din jur	51 (26,42%)
15. Și-au pierdut interesul pentru problemele de zi cu zi	36 (18,65%)
16. Se consideră o persoană lipsită de valoare	13 (6,73%)
17. Le-a trecut prin minte să se sinucidă	23 (11,91%)
18. Se simt oboseți tot timpul	47 (24,35%)
19. Îi supără mereu stomacul	25 (12,95%)
20. Obosesc repede	48 (24,87%)

Tabelul IV. Scorurile chestionarului SRQ-20 departajate pe loturi și sexul persoanelor interogate

a. Sexul masculin			
	≤6 itemi	7-8 itemi	≥9 itemi
MEDICINĂ GENERALĂ (35)	31 (88,57%)	1 (2,85%)	3 (8,57%)
STOMATOLOGIE (8)	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)
PSIHOLOGIE (4)	4 (100%)	0	0
CONTABILITATE (5)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
INGINERIE (14)	6 (42,85%)	5 (35,71%)	3 (21,42%)
TOTAL (66 băieți)	47 (71,21%)	11 (16,66%)	8 (12,12%)
b. Sexul feminin			
	≤6 itemi	7-8 itemi	≥9 itemi
MEDICINĂ GENERALĂ (88)	64 (72,72%)	13 (14,77%)	11 (12,50%)
STOMATOLOGIE (10)	7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)
PSIHOLOGIE (6)	4 (66,66%)	0	2 (33,33%)
CONTABILITATE (13)	10 (76,92%)	2 (15,38%)	1 (7,69%)
INGINERIE (10)	8 (80%)	0	2 (20%)
TOTAL (127 fete)	93 (73,22%)	16 (12,59%)	18 (14,17%)
	p=0,7665	p=0,44076	p=0,69280

adesea dureri de cap; 42,51% afirmă că le este greu să ia hotărâri; 37,79% dintre ele nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice; iar 34,64% recunosc că nu dorm bine (Figura 3).

Scorurile prag pentru chestionarul SRQ-20 sunt de 7-8 itemi; ≤6 itemi fiind fără semnificație patologică, iar ≥9 itemi se consideră un rezultat patologic.^{10,14} Ținând cont de semnificația clinică a nr. de itemi, am remarcat că majoritatea celor chestionați (72,53%) se încadrează în grupa ≤6 itemi, restul se încadrează, aproape la egalitate, în grupa scorurilor prag și cea fără importanță clinică (a celor cu semnificație patologică), s-a înregistrat o diferență statistic semnificativă între subiecții încadrați în grupa ≤6 itemi și cei din celelalte două grupe, procentele fiind de 13,98%, respectiv 13,47%.

La studenții mediciști, procentele se apropie de valorile medii înregistrate, în timp ce la cei de la stomatologie și inginerie procentele la grupa 7-8 itemi cresc la 27,77%, respectiv 20,83%; la grupa scorurilor patologice de ≥9 itemi crește procentul celor de la inginerie (20,83%) și de la psihologie (20%), însă la aceste facultăți numărul celor chestionați a fost mai mic în comparație cu cei de la medicină.

Nu am remarcat diferențe statistic semnificative între sexe la nici una din cele trei categorii de scoruri (Tabelul IV).

Cinci din cele 20 de întrebări ale chestionarului se referă la simptomele fizice cauzate de stres pe care le acuză cei intervievați. Majoritatea (32,12%) acuză doar un singur simptom fizic; 20,2% două simptome, procentul scăzând progresiv spre categoria cu 5 simptome (2,59%). Cei mai mulți de la medicină se încadrează în categoria cu un singur simptom fizic (35,77%), în timp ce 37,5% din studenții de la inginerie prezintă două simptome. Cel mai ridicat

procent la categoria cu 3 simptome îl au cei de la inginerie (20,83%) și de la psihologie (20%).

Cel mai frecvent dintre simptomele fizice semnalate sunt durerile de cap (46,45% dintre fete și 33,33% dintre băieți, media fiind de 41,96%) și faptul că nu dorm bine (43,93% dintre băieți și 34,64% dintre fete, media fiind de 37,82%). Somnul insuficient și suprasolicitarea intelectuală conduc în timp la oboseală. Aceasta trebuie combătută prin asigurarea orelor de somn necesare, o zi de odihnă pe săptămână (chiar cu deconectare totală), însoțite de un program regulat de exerciții fizice și o alimentație adecvată.

La nivel mental stresul produce oboseală mentală, pierderea spontaneității, diminuarea creativității, confuzie, teamă, iritabilitate, urmate de reducerea eficienței în comunicare, în memorizare și în capacitatea de concentrare. Toate conduc în final la performanțe intelectuale sub nivelul posibilităților personale, aceasta amplificând nesiguranța, dezamăgirea și stresul, în cerc vicios.^{1,4,6}

Cele mai frecvente tulburări psihoemoționale am constatat că sunt starea de agitație, tensiune (48,81% dintre fete și 33,33% dintre băieți, media fiind de 43,52%); faptul că nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice (53,03% dintre băieți și 37,79% dintre studenți, cu o medie de 43%); și că le este greu să

ia hotărâri (42,51% dintre fete și 28,78% dintre băieți, media fiind de 37,82%).

Am împărțit numărul de tulburări pe care le acuză tinerii în trei categorii: 1-5 tulburări, 6-10 tulburări, respectiv 11-15 tulburări psihoemoționale; și am constatat că majoritatea tinerilor se încadrează în grupa cu 1-5 tulburări psihoemoționale (67,87% - 131 de studenți din 193), în categoria cu 6-10 tulburări intrând 33 de studenți (17,09%); iar în ultima categorie, cea cu 11-15 tulburări se încadrează doar 3 tineri (1,55%). În grupa cu 6-10 tulburări psihoemoționale cel mai ridicat procent îl au studenții de la contabilitate (27,77%).

Stresul este un factor de risc răspândit mai ales în rândul tinerilor, prin pretenția unor adaptări la noi condiții de trai (campus), de colectivitate (colegii), de învățământ (programa de învățământ superior și sesiunea de examene). Lipsa de acomodare la noile modificări sociale și economice, statutul financiar, suprasolicitarea intelectuală și emoțională, insatisfacțiile, toate corelate cu personalitatea labilă a individului pot constitui factori agravanți.^{2,3,11}

CONCLUZII

Marea majoritate a celor intervievați este supusă unui stres social ușor, fapt explicabil prin vârsta tânără și prin lipsa pentru moment de confruntare cu problemele majore pe care o persoană le întâlnește de-a lungul vieții.

Cei mai frecvenți factori de stres remarcați de noi au fost dificultățile financiare, acomodarea la viața din campus, mutarea în altă localitate, întreruperea unei relații de prietenie sau dragoste.

Aproximativ un sfert dintre subiecți se încadrează la nivelul scorurilor prag (7-8 itemi) și a celor patologice (peste 9 itemi).

Cele mai frecvente simptome fizice pe care la acuză studenții sunt durerile de cap, mai ales de către fete (46,45%) și faptul că nu dorm bine, lucru ce-l recunosc băieții într-o proporție mai mare decât fetele (43,93% față de 34,64%).

Tulburările psihoemoționale puse pe seama stresului sunt îndeosebi starea de agitație și tensiune, pe care o acuză cu preponderență fetele (48,81%); faptul că nu-și îndeplinesc cu plăcere activitățile zilnice (53,03% dintre băieți și 37,79% dintre fete) și că le este greu să ia hotărâri (42,51% dintre fete și 28,78% dintre băieți).

Destul de alarmant este și faptul că aproape un sfert dintre tinerii intervievați (24,35%) se simt obosiți tot timpul; 23,82% se sperie ușor de orice; 19,68% se simt nefericiți; 26,42% se consideră o persoană neapreciată de cei din jur și că 11,91% dintre studenți s-au gândit măcar o singură dată la suicid.

Activitățile fizice, conform rezultatelor noastre, sunt realizate doar de 1/3 dintre subiecți, băieții fiind mai activi decât fetele.

Pentru studenți, instituirea unui regim de viață rațional, de alternanță între activități (inclusiv cea fizică și de odihnă), prezintă importanță deosebită atât pentru asigurarea randamentului crescut la învățatură cât și pentru prevenirea alterării stării de sănătate.

BIBLIOGRAFIE

1. BUTTLER K, RANYER L - *Medicina de familie - Ghidul omului sănătos și uneori bolnav*, București, Ed Nemira, 1996.
2. CALHOUNN G, CALHOUNN J - *Occupational stress-implication for Hospitals*, in vol: Selye's Guide To Stress Research, vol 3 edited by H Selye, New York, Scientific and Academic Editions, 1993.
3. COCKERMAN WC, ABEL TH, LUSCHEN G - *Max Weber, formal relationality and health life style*, in: Cockerham W: *The Sociology of Medicine*, Aldershot, Edward Elgar Publishing Company Limited, 1995.
4. DEREVENCO P, ANGHIEL I, BABAN A - *Stresul în sănătate și boală*, Cluj Napoca, Ed Dacia, 1992.
5. DUMELOW C, LITTLEJOHNS P, GRIFFITHS S - *The inter-relationship between a medical career and family life for hospital consultants: an interview survey*, BMJ, 2005, 320:1437-1440.
6. DUMITRAȘCU T - *Stresul și copilul*, Medicina de familie, 1997, 4-5:16-18.
7. GREEN L, OTTOSON J - *Community Health*, St Louis, Baltimore, Mosby, 1994.
8. GREEN WL, SIMONS-MORTON DG, POTVIN L - *Education and life-style determinants of health and disease*, in: R Detels, WW Holland, J Mc Ewen, G Omenn: "Oxford Textbook of Public Health", third edition, New York, Oxford Univ Press, vol 1, 1997.
9. HALL EM - *Gender, work control and stress: A theoretical discussion and an empirical test*, Int J Health Serv, 2004, 19:725-745.
10. IAMANDESCU B - *Psihologie medicală*, București, Ed Info Medicală, 1997.
11. KAPLAN H - *Psychosocial stress. Perspectives on Structure, Theory, Life-Course and Methodes*, San Diego Academic Press, 1996.
12. KARASEK R, THEORELL T - *Healthy work: stress, productivity, and the reconstruction of working life*, New York: Basic Books, 1990.
13. KENNEY JW, BHATTACHARJEE A - *Interactive Model of Women's Stressors, Personality Traits and Health Problems*, J Adv Nurs, 2000, 32:249-258.
14. LUPU I, ZANC I - *Sociologie medicală*, Ed Polirom, Iași, 1999.
15. MARRAS WS et al - *The Influence of Psychosocial Stress, Gender, and Personality on Mechanical Loading of the Lumbar Spine*, Spine, 2000, 25:3045-3054.
16. Theorell T - *Societatea se transformă: se schimbă și rolul medicilor. Stresul nu trebuie scăpat de sub control*, BMJ, 2000, 320:1417-1418.

Studiu privind efectul radiatiilor ionizante accidentale asupra populației județului Mureș

Mariana Tilinca, M. Mărușteri, Klara Brânzaniuc

Scop: Studiul influenței radiatiilor ionizante în urma accidentului de la Cernobîl asupra populației județului Mureș, respectiv asupra incidenței leucemiilor acute (LA).

Material și metodă: Lotul a cuprins 218 bolnavi cu leucemii acute din județul Mureș, selectați după criterii diagnostice și demografice. Studiul efectuat este de tip cohortă retrospectiv. Analiza statistică a constatat în calcularea riscului relativ (RR), a intervalului de încredere pentru acesta (CI) folosind testul CHI².

Rezultatele indică pe totalul cazurilor de LA precum și pe tipul de boală că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală pe intervalele studiate.

Concluzii: Pe județul Mureș s-a constatat o asociere pozitivă semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, concluzie susținută și de rezultatele analizei statistice în cazul grupării datelor pe criterii legate de boală, respectiv pe criterii demografice. Rezultatele confirmă existența unei relații tip doză-răspuns, în cazul acestui studiu.

Cuvinte cheie: leucemii acute, radiatii ionizante, analiza statistica

Aim: The study of ionizing radiation impact after the Chernobyl accident on population from Mures area, and also on acute leukemia incidence.

Method: In this study 218 patients with acute leukemia were involved, originating from Mures area. The patients were selected by diagnostic and demographic criteria. This is a retrospective cohort study type with an ecological influence. Statistical analysis consisted in calculation of relative risk (RR) and confidence interval (CI) using CHI² test.

Results: The results shows that exists a statistical significant positive association between exposure to the risk factor (radiation) and disease on some studied intervals for all cases of acute leukemia.

Conclusions: On Mures area a statistical significant positive association between risk factor and disease has been revealed. That is also confirmed by results of statistical analysis on diagnostic and demographic criteria. The results seems to deny the existence of dose-effect relationships on Mures area in this study.

Key words: ionizing radiation, acute leukemia, statistical analysis

Accidentul nuclear de la Cernobîl a fost cel mai mare accident civil din istoria medicinei, care a afectat populația și sistemul ecologic nu numai în vecinătatea reactorului, ci și întreg teritoriul Europei. Țara noastră a intrat în perimetrul țărilor intens afectate de poluarea radioactivă.

Teritoriul României a fost afectat de norul radioactiv ce provenea de la centrala nucleară din Cernobîl începând cu ziua de 30 aprilie. Stațiile de supraveghere a radioactivității factorilor de mediu au înregistrat valori maxime în special în zilele de 1 și 2 mai 1986. Explicația constă în faptul că la un interval de 4 zile după accident, adică între 29 aprilie - 1 mai 1986 prin modificarea direcției de deplasare a maselor de aer deasupra Europei, spre sud și sud-vest. Datorită precipitațiilor din acele zile și a depunerii uscate, radionuclizii din atmosferă au ajuns și în celelalte componente ale mediului: sol, apă, biosferă.⁴

S-a estimat că lărgimea norului a fost cuprinsă între 90-180 km la intrarea în țară, iar la ieșire a crescut la dimensiuni de 180-240 km.

Contaminarea României nu a fost egală pe tot teritoriul țării, cele mai mici valori s-au înregistrat în Câmpia de Vest, în timp ce valori mari au fost semnalate în zonele muntoase și podișul Transilvaniei, datorită trecerii norului radioactiv peste zonele respective în momentul căderii unor precipitații masive sub formă de ploii.^{9,11}

Dintre factorii de mediu, cel mai bun indicator al nivelului global de poluare este depunerea.¹² Conform determinărilor, cel mai ridicat nivel de contaminare a fost înregistrat în județele Harghita și Cluj, urmate de Maramureș și Bihor. Un nivel mediu de contaminare s-a depistat în județele Mureș și Sibiu, în timp ce Satu-Mare și Sălaj au fost cel mai slab afectate zone.⁹ Cele mai mari valori ale depunerilor radioactive s-au înregistrat în Târgu-Mureș, Ceahlău-Toaca, Sibiu, Parâng, Drobeta-Turnu Severin.

SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea are ca scop studiul influenței factorilor fizici, impactul radiațiilor ionizante survenite accidental în urma exploziei nucleare de la Cernobil din 1986 asupra populației județului Mureș, respectiv asupra incidenței leucemiilor acute.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a cuprins perioada de dinaintea accidentului de la Cernobil și perioada de după accident, adică din 1983 până în 2002 inclusiv. Au fost luați în studiu un număr de 218 bolnavi cu leucemii acute luați în evidența clinicilor medicale din Târgu Mureș. Pacienții au fost selectați după criterii diagnostice (leucemii acute mieloide-LAM, leucemii acute limfoblastice-LAL) și după apartenența la mediului de proveniență (urban, rural), din județul Mureș.

Studiul efectuat este de tip cohortă, cu preponderență ecologică (în care unitățile de analiză sunt mai degrabă populații întregi sau grupe de populații decât subiecți individuali). Studiul are următoarele caracteristici:

-este un studiu ce încearcă să aducă noi informații cu privire la influența factorilor fizici (radiații ionizante) asupra acestei hemopatii maligne, un subiect controversat, despre care avem informații contradictorii provenite din surse diferite.^{1,5,8}

-studiul a avut ca principal subiect expunerea (magnitudinea expunerii, aria de răspândire a acesteia, etc) și din acest motiv am studiat influența expunerii la factorul de risc asupra leucemiei acute, datorită rezultatelor controversate întâlnite în alte studii similare.^{6,8,10}

-în ceea ce privește mărimea eșantionului, în cazul acestui tip de studiu am luat sub observație toate cazurile de îmbolnăviri de acest tip din arhivele clinicilor pe județul Mureș, în anii 1983-2002. Incidența anuală și cumulativă (la 3 ani) am calculat-o,

raportat la populația acelor județe, conform datelor demografice

-analiza statistică preconizată a constatat în calcularea riscului relativ (RR), respectiv a intervalului de încredere pentru acesta (CI); RR și CI au fost calculate folosind testul CHI² la care s-a aplicat o corecție YATES și nu testul Fisher, dată fiind caracteristica ecologică a studiului (ce a determinat existența unor valori mari în tabele de contingență)

-Programul de analiză statistică folosit de noi a fost GraphPad Instat.^{7,15}

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datorită pierderii sau existenței unor arhive incomplete în anumite clinici, nu am putut studia incidența LA pe o perioadă mai mare de 3 ani în perioada pre-Cernobil (1983-1985); acest lucru m-a determinat să grupez perioada post-Cernobil în 5 perioade de câte 3 ani, pentru a putea calcula și compara valorile incidențelor cumulative. Evident, deși luați anterior în considerare, anii 2001, 2002 nu puteau fi grupați într-o perioadă comparativă (de 3 ani), astfel că am preferat neglijarea acestei perioade, pentru a nu afecta obiectivitatea concluziilor (Tabelul I.)

Pe totalul cazurilor de LA se observă că există o asocieră pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, de-a lungul tuturor perioadelor studiate (5 perioade de câte 3 ani între anii 1986-2000). Asocieră statistică are o magnitudine mare ($2,157 < RR < 4,262$).

Existența unei asocieri expunere-boală la nivelul numărului total de cazuri de LA din județul Mureș nu este însă suficientă pentru a putea trage concluzii științifice pertinente. Pentru a satisface acest deziderat am efectuat analize statistice legate de incidența leucemiilor acute folosind gruparea loturilor în tabele după următoarele criterii: tipul bolii (LAM, LAL), respectiv criterii demografice (urban, rural). (Tabelul II)

Tabelul I. Parametrii statistici ai leucemiilor acute: județul Mureș

Perioada	Nr. Cazuri LA/ Mureș	Nr populație la risc	Riscul relativ (RR) (CI 95 %)	Test Chi ²	P	IC (3 ani) /10 ⁵ loc.	Riscul atribuit
1983-1985 (fără exp.)	11	614296				1,791	
1986-1988	39	614725	3,543 (1,814;6,919)	14,562	0,0001	6,344	4,554
1989-1991	24	621246	2,157 (1,057;4,405)	3,981	0,046	3,863	2,073
1992-1994	29	612521	2,653 (1,321;5,294)	7,275	0,007	4,735	2,944
1995-1997	35	606777	3,221 (1,636;6,344)	11,786	0,0006	5,768	3,978
1998-2000	46	602721	4,262 (2,207;8,230)	20,935	0,0001	7,632	5,841

Tabelul II. Evaluarea statistică a leucemiilor acute mieloide: județul Mureș

Perioada	Nr. Cazuri LAM/ Mureș	Nr. populație la risc	Riscul relativ (RR) (CI 95 %)	Test Chi ²	P	IC (3 ani) /10 ⁵ loc.	Riscul atribuit
1983-1985 (fără expunere)	3	614296				0,488	
1986-1988	16	614725	5,33 (1,553;18,297)	7,571	0,006	2,603	2,114
1989-1991	10	621246	3,296 (0,907;11,980)	2,702	0,100	1,610	1,121
1992-1994	13	612521	4,346 (1,238;15,256)	5,089	0,024	2,122	1,634
1995-1997	16	606777	5,400 (1,573;18,536)	7,728	0,005	2,637	2,149
1998-2000	13	602721	4,417 (1,258;15,504)	5,236	0,022	2,157	1,669

Tabelul III. Analiza statistică a leucemiilor acute limfoblastice: județul Mureș

Perioada	Nr. Cazuri LAL/ Mureș	Nr. populație la risc	Riscul relativ (RR) (CI 95 %)	Test Chi ²	P	IC (3 ani) /10 ⁵ loc.	Riscul atribuit
1983-1985 (fără expunere)	8	614296				1,302	
1986-1988	23	614725	2,873 (1,285;6,424)	6,313	0,012	3,742	2,439
1989-1991	14	621246	1,730 (0,726;4,126)	1,081	0,299	2,254	0,951
1992-1994	16	612521	2,006 (0,858;4,688)	2,062	0,151	2,612	1,310
1995-1997	19	606777	2,404 (1,052;5,494)	3,828	0,050	3,131	1,829
1998-2000	33	602721	4,204 (1,942;9,104)	14,511	0,0001	5,475	4,173

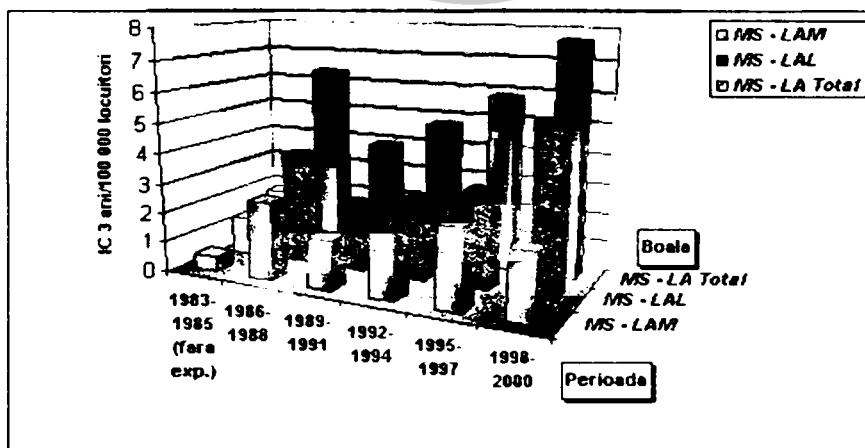


Figura 1. Distribuția incidenței cumulative a tipurilor de leucemii acute în județul Mureș pe perioadele luate în studiu

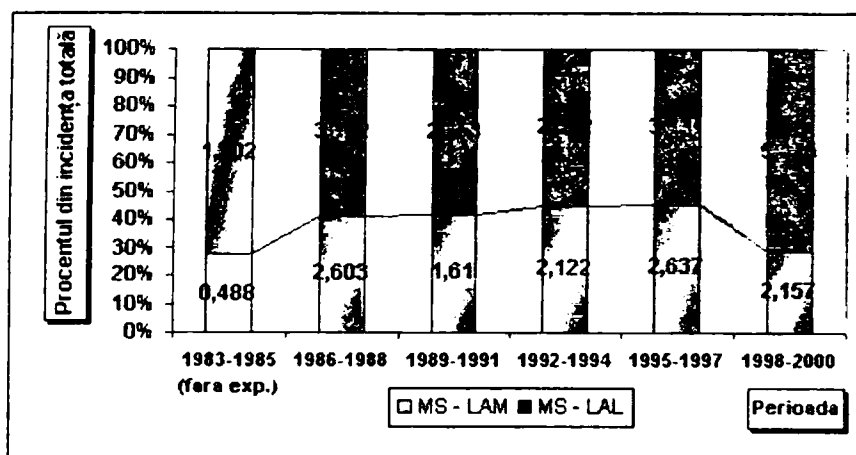


Figura 2. Pondere incidenta totala a LAM comparativ cu LAL pe perioadele studiate, în județul Mureș

Tabelul IV. Parametrii statistici ai leucemiilor acute: județul Mureș, mediul urban

Perioada	Nr. Cazuri LA/urban Mureș	Nr. populație la risc	Riscul relativ (RR) (CI 95 %)	Test Chi ²	P	IC (3 ani) /10 ⁵ loc.	Riscul atribuit
1983-1985 (fără expunere)	6	282898				2,121	
1986-1988	23	291162	3,725 (1,516;9,149)	8,375	0,004	7,899	5,778
1989-1991	10	309481	1,524 (0,554;4,193)	0,326	0,568	3,231	1,110
1992-1994	21	310680	3,187 (1,286;7,898)	6,021	0,014	6,759	4,638
1995-1997	15	314305	2,250 (0,873;5,801)	2,271	0,132	4,772	2,652
1998-2000	26	310920	3,943 (1,6232;9,581)	9,580	0,002	8,362	6,241

În cazul LAM, se observă că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc (radiații ionizante datorate accidentului de la Cernobil) și boală, de-a lungul a 4 perioade din cele 5 studiate. Asocierea semnificativă statistic are o magnitudine mare ($4,346 < RR < 5,400$). (Tabelul III)

În cazul LAL, se constată că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc (radiații ionizante datorate accidentului de la Cernobil) și boală, de-a lungul a 3 perioade din cele 5 studiate. Asocierea semnificativă statistic are o magnitudine mare ($2,404 < RR < 4,204$). Graficele din figurile următoare (Figurile 1 și 2) sunt elocvente în ceea ce privește cele afirmate anterior.

Se constată o creștere relativă a incidenței LAM în primele 4 intervale, comparativ cu perioada pre-Cernobil, chiar dacă în valori absolute incidența LAL este mai mare. (Tabelul IV)

Luând în studiu mediul urban, se constată că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, de-a lungul a 3 perioade din cele 5 studiate. Asocierea semnificativă statistic are o magnitudine mare ($3,187 < RR < 3,943$). (Tabelul V)

În cazul mediului rural, există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, de-a lungul a 4 perioade din cele 5 studiate. Asocierea semnificativă statistic are o magnitudine mare ($2,976 < RR < 4,543$). Cele afirmate anterior privind incidența LA în zona urbană, respectiv rurală sunt sintetizate în graficele din figurile următoare (Figurile 3 și 4).

Putem constata o creștere relativă a incidenței LA în mediul rural față de urban, comparativ cu perioada pre-Cernobil în 3 din cele 5 perioade studiate: 1989-1991; 1995-1997; 1998-2000 (ultimele 2 intervale cu o

Tabelul V. Parametrii statistici ai leucemiilor acute: județul Mureș, mediul rural

Perioada	Nr. Cazuri LA/ Rural Mureș	Nr. populație la risc	Riscul relativ (RR) (CI 95 %)	Test Chi ²	P	IC (3 ani) /10 ⁵ loc.	Riscul atribuit
1983-1985 (fără expunere)	5	331398				1,509	
1986-1988	16	323563	3,278 (1,200;8,949)	5,005	0,025	4,945	3,436
1989-1991	14	311765	2,976 (1,072;8,266)	3,878	0,049	4,491	2,982
1992-1994	8	301841	1,750 (0,575;5,371)	0,524	0,469	2,650	1,142
1995-1997	20	292472	4,533 (0,701;12,080)	9,723	0,002	6,838	5,330
1998-2000	20	291801	4,543 (1,705;12,108)	9,760	0,002	6,854	5,345

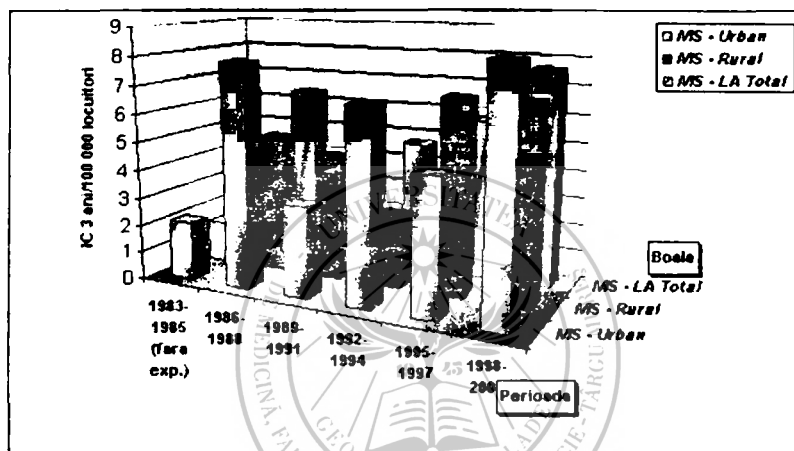


Figura 3. Distribuția incidenței cumulative a leucemiilor acute din mediul urban și rural, în județul Mureș pe perioadele luate în studiu

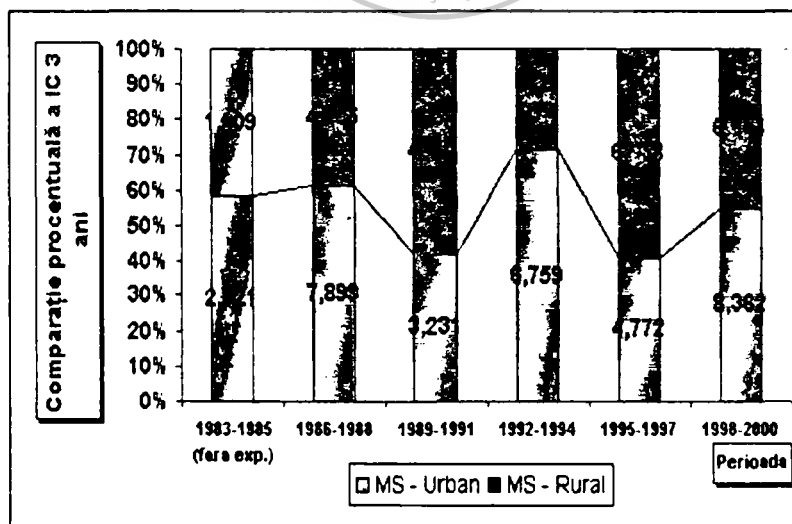


Figura 4. Ponderea incidenței cumulative a LA în mediul urban comparativ cu mediul rural, pe perioadele studiate, în județul Mureș

Tabelul VI. Analiza statistică a leucemiilor acute: județul Mureș, comparație mediul urban/rural

Perioada	Incidența cumulativă 3 ani LA/Urban, Mureș (expunere scăzută)	Incidența cumulativă 3 ani LA/Rural, Mureș (expunere ridicată)	Riscul relativ (RR) (CI 95 %)	Test Chi ²	P
1983-1985 (fără expunere) perioadă martor	2,121	1,509	0,711 (0,217;2,332)	0,069	0,793
1986-1988	7,899	4,945	0,773 (0,408;1,464)	0,399	0,527
1989-1991	3,231	4,491	1,410 (0,626;3,176)	0,397	0,529
1992-1994	6,759	2,650	0,392 (0,174;0,885)	4,626	0,032
1995-1997	4,772	6,838	1,433 (0,734;2,799)	0,791	0,374
1998-2000	8,362	6,854	0,820 (0,458;1,468)	0,273	0,601

creștere marcată). Intervalul imediat următor accidentului, 1986-1988, prezintă o creștere a incidenței atât pe total, cât și în cazul celor două grupe de populație urbană și rurală.

Aceste concluzii trebuie privite în contextul expunerii la factorul de risc, expunere care în județul Mureș a fost mult mai puternică în mediul rural decât în mediul urban (de circa 3,38 ori).²³

Aceste constatări m-au determinat să studiez posibilitatea existenței unei relații de tip doză-răspuns (existența unei corelații între gradientul expunerii și gradientul de risc). Existența unei astfel de relații este crucială pentru validarea unei asocieri semnificative statistic ca o relație de tip cauză-efect.^{13,14} Rezultatele acestei analize sunt sintetizate în tabelul VI.

Poate fi observată o asociere negativă, ne semnificativă statistic între expunerea mai puternică la factorul de risc (radiații ionizante datorate accidentului de la Cernobil) și boală, de-a lungul a 2 perioade din cele 5 studiate (1986-1988, 1998-2000), asociere identică ca tip și magnitudine cu cea observată în perioada martor (1983-1985, perioadă caracterizată prin lipsa expunerii la factorul de risc). Mai mult, există o asociere negativă, semnificativă statistic între expunere și boală în intervalul 1992-1994, fapt ce vine să confirme tendința anterior menționată.

Celelalte două intervale (1989-1991, 1995-1997) prezintă o asociere expunere-boală pozitivă, ne semnificativă statistic.

Prin urmare, rezultatele par să infirme existența unei relații de tip doză-răspuns în cazul studiului nostru.

CONCLUZII

Penru județul Mureș s-a constatat o asociere pozitivă semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, pe toate perioadele studiate. Această constatare este susținută și de rezultatele analizei statistice în cazul grupării datelor pe criterii legate de tipul bolii (LAM, LAL), respectiv pe criterii demografice (urban, rural). Rezultatele par să infirme

existența unei relații tip doză-răspuns, în cazul studiului pe județul Mureș.

BIBLIOGRAFIE

1. AUVIEN A, HAKAMAH M, ARVELA H et al - *Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukaemia in Finland, 1976-92*, BMJ, 1994, 309:151-154, ISSN 1222-5835.
2. BURKHARDT RITA, ȘTEFANIA SALAGEAN, CARINELA RUSU et al - *Efectele accidentului de la Cernobil asupra sănătății populației județelor Mureș și Harghita*, Sesiunea științifică anuală, UMF Cluj-Napoca, 1998, vol rez:51
3. BURKHARDT RITA - *Evaluarea riscului cancerigen al radiațiilor ionizante*, Teză de doctorat, Cluj Napoca, 2000.
4. DILLWYER W - *Lessons from Chernobyl*, BMJ, 2001, 323:643-644, ISSN 1222-5835.
5. HJALMARS U, KULLDORFF M, GUSTAFSSON G - *Risk of acute childhood leukaemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident*, BMJ, 1994, 309:154-157, ISSN 1222-5835.
6. LINET MARTHA, BOICE JD JR - *Radiation From Chernobyl and Risk of Childhood Leukaemia*, Eur J Cancer, 1993, 29A, (1):1-3.
7. MOTULSKY H - *The InStat Guide to Choosing and Interpreting Statistical Tests*, Oxford University Press Inc, 1995.
8. NOSHCHENKO AG, MOYSICH KB, ALEXANDRA BONDAR et al - *Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region*, International Journal of Epidemiology, 2001, 30:125-129.
9. ONCESCU M, SONOC S - *Radioactivitatea artificială în România*, București, 1995, 7-13.
10. PARKIN DM, CLAYTON D, BLACK RJ et al - *Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up*, Br J Cancer, 1996, 73, (8):1006-1012.
11. RACOVEANU NT - *Igiena radiațiilor-40 de ani de activitate*, Viața medicală, 1998, 19:1-5, ISSN 1220-5354.
12. SONOC S, DOVLETE C, IOLANDA OSVATH et al - *Radionuclizi artificiali în factorul de mediu*, în: "Radioactivitatea artificială în România", București, 1995, 17-27.
13. STUART C, FINCH C - *Radiation-induced leukemia*, Blood, 2001, 97, (6):1897-1899, ISSN 1028-3455.
14. *** - *Avizul Comisiei pentru știință și tehnologie privind consecințele accidentului de la Cernobil asupra stării de sănătate a populației* (http://www.senat.ro/ROMANA/dep_pol_ext/buletine%20delegatie/buletin2013/aviz%20consecinte%20accident%20Cernohal.htm)
15. *** - *Inovations in Health Education website - A member of Henry Ford Health System - Introduction to Analytic Epidemiology Study Designs* (<http://www.ihe.org/education/lectures/epidemiology/Default.htm>)

Ventilație mecanică prelungită (800 de zile) pentru distrofie musculară progresivă – prezentare de caz

L. Azamfirei¹, Sanda-Maria Copotoiu¹, Klara Brânzaniuc²,
J. Szederjesi³, Ruxandra Copotoiu¹

Lucrarea prezintă un caz de ventilație mecanică prelungită (300 de zile) a unei paciente internate în Clinica ATI din Târgu-Mureș în urma unei insuficiențe respiratorii acute determinată de o bronhopneumonie severă și asociată unei distrofii musculare progresive. Această perioadă de ventilație în spital a fost urmată de ventilație mecanică la domiciliu de încă 500 de zile.
Cuvinte cheie: distrofie musculară, ventilație mecanică

The paper present a long-term mechanical ventilation (300 days) for a patient admitted in the Intensive Care Department for respiratory failure induced by severe bronchopneumonia associated with a progressive muscular dystrophy. This period was followed by 500 days of home mechanical ventilation.

Key words: muscular dystrophy, mechanical ventilation

Multe boli neuromusculare progresive afectează musculatura sistemului respirator iar insuficiența respiratorie care apare devine cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Din aceste motive, asistarea ventilatorie devine o parte importantă, uneori vitală a managementului bolii la acești pacienți¹, obiectivele avute în vedere vizând nu doar prelungirea supraviețuirii ci și calitatea vieții a acestor bolnavi.⁴

Distrofiile neuromusculare constituie un grup heterogen de afecțiuni congenitale caracterizat prin oboseală musculară severă, atrofie musculară, creșterea valorilor serice a unor enzime musculare și destructurarea citoarhitectonicii celulei musculare¹. Clasificările clasice tind să fie înlocuite de cele care au la bază evaluările genetice.⁴

PREZENTAREA CAZULUI

O pacientă de 28 de ani se internează în Clinica ATI din Târgu-Mureș cu insuficiență respiratorie acută, în comă hipercapnică, apărută în urma unei bronhopneumonii cu debut insidios, în urmă cu 2 săptămâni de la internare, tratată ambulator. Pacienta este diagnosticată în urmă cu 6 ani cu distrofie musculară progresivă (confirmată histopatologic și electromiografic), sub tratament cronic la domiciliu cu carbamazepin. Are un frate cu o formă ușoară a aceleiași boli. Se instituie IOT și ventilație mecanică (IPPV,

FiO₂ 0,5, frecvență 12 respirații/minut, I:E, 1/2), antibioterapie cu cefuroxime.

Sub suport respirator bolnava devine conștientă, se modifică modul de ventilație în modul asistat (SIMV) intermitent cu piesă în T. Se încearcă sevrul de ventilator dar în urma detubării apare după 3-4 ore oboseala musculară progresivă, alterarea gazelor sanguine, motive pentru care se reintubează și se menține modul de ventilație asistat. Se continuă ventilația în modul SIMV alternând cu perioade scurte (1-2 ore) de oxigenoterapie pe piesă în T, alimentație enterală pe sonda nazo-gastrică și parenteral, antibioterapia inițiată la internare. În ziua a 7-a redevine febrilă (38,7° C), se aspiră secreții abundente sero-purulente pe canula IOT iar examenul bacteriologic din secreții evidențiază 3 zile mai târziu, un stafilococ MRSA. Se decide în ziua a 10-a de ventilație mecanică, efectuarea unei traheostomii și schimbarea antibioterapiei introducându-se linezolid 2 x 600 mg. Ulterior apare o scădere progresivă a acuității vizuale a cărei cauză nu este elucidată de examinările oftalmologice și imagistice efectuate, instituindu-se în paralel corticoterapie cu metilprednisolon.

La 2 zile de la schimbarea antibioterapiei devine afebrilă iar la 4 zile secrețiile de la nivelul canulei de traheostomie sunt mult diminuate și se trece în mod de ventilație de tip BIPAP-CPAP, cu perioade diurne de ventilație spontană de 2-3 ore.

În evoluție, progresează tulburările vizuale și se dezvoltă o paraplegie flască a membrilor inferioare, ulterior parapareză precum și amenoree. Se încearcă utilizarea în locul aparatului de ventilație mecanică a

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

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

³Clinica ATI, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: Dr. Leonard Azamfirei, Clinica ATI, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, e-mail: lazamfirei@orizont.net

unui concentrator de oxigen dar fără succes din cauza hipercapniei pe care o dezvoltă în urma absenței suportului ventilator. Se încearcă, tot fără succes, un aparat CPAP pe mască facială.

După 36 de zile de ventilație se înlocuiește canula de traheostomie cu una fără balonaș, de 6 Fr prin care bolnava se ventilează bine cu CPAP ziua și SIMV noaptea, cu scurte perioade de obnubilare produse de hipercapniile consecutive perioadelor de ventilație spontană.

La 26 de zile de la internare apare cecitate permanentă a cărei cauză nu a fost elucidată. Prin ajutor umanitar își procură un aparat de ventilație mecanică de tip Lifecare PLV 100 și după o perioadă de 5 zile de ventilație în spital și instruire cu acest aparat, este externată la domiciliu, după 300 de zile de ventilație mecanică continuă în terapie intensivă.

În prezent, la 1 an și 4 luni de la externare este dependentă de ventilator, paraplegică, cu cecitate, dar conștientă, activă, cu forță musculară intactă la nivelul membrelor superioare.

DISCUȚII

Cazul prezentat este interesant datorită multiplerelor întrebări pe care le ridică:

1. Ce tip de distrofie musculară progresivă a avut pacienta, cunoscute fiind cele forme clasice: distrofia musculară Duchenne, distrofia miotonică (bola Steinert), distrofia miotonică congenitală, distrofia musculară facio-scapulo-humerală (boala Landouzy-Dejerine), distrofia musculară a centurilor, distrofia musculară congenitală, distrofia musculară oculo-faringeală, distrofia musculară distală și distrofia musculară Emery-Dreifuss. Pe bazei simptomatologiei, excluzând forma cea mai frecventă – distrofia Duchenne, specifică băieților, opinăm că forma clinică a bolii de bază a fost distrofia musculară a centurilor. În această formă sunt implicate anomalii cromozomiale 5 q pentru formele dominante și 2q, 4q, 13q, 15q, 17q pentru formele recesive.⁴ Deși grupa de boli (distrofia musculară progresivă) a fost documentată electromiografic și prin biopsie musculară, nu s-au efectuat testele specifice de determinare imunologică a distrofinei. CK a fost crescut la 1800U/l. Examenul genetic al ADN-ului izolat din leucocitele sanguine ar fi putut arăta deleții sau duplicări ale genei distrofinei.

2. Există o componentă familială a bolii? Transmiterea genetică în forma ei dominantă sau recesivă este recunoscută iar prezența unei forme mai puțin severe de distrofie musculară progresivă la unul dintre frați confirmă această componentă.

3. Care a fost cauza cecității apărute relativ rapid după internare? Examinările imagistice (CT, RMN) nu au evidențiat modificări structurale. Embolii septici sau tromboza vasculară nu au putut fi evidențiate. Din aceste motive apare suspiciunea ca cecitatea să fi apărut ca o reacție adversă gravă la linezolid deși aceasta nu este descrisă în monografia produsului unde sunt

descrise doar posibilitatea apariției vederii încețoșate și a tinitusului.

4. Bronhopneumonia, probabil de tip comunitar, fără a avea un germene inițial izolat, a dezechilibrat un status respirator anterior precar? Coma hipoxică și hipercapnică întâlnită la momentul internării a apărut pe fondul unei disfuncții respiratorii restrictive anterioare. Suprainfectarea cu germene de spital, de tip stafilococ MRSA a fost un factor agravant de evoluție a pneumoniei inițiale.

5. De ce a apărut amenoreea? Fie din cauza tulburărilor endocrine uneori asociate bolii de bază, fie din cauză de stress.

PARTICULARITĂȚI ALE CAZULUI

Cazul descris reprezintă una dintre cele mai lungi perioade de ventilație mecanică la un bolnav supraviețuitor, din cazuistica Clinicii ATI Târgu-Mureș. Cele 300 de zile de ventilație în terapie intensivă, fără complicații semnificative pe termen lung (dintre care cea mai reductibilă este stenoza traheală) au însemnat un efort medical și de îngrijire deosebit.

Totodată cazul se constituie într-o premieră în ceea ce se numește ventilație la domiciliu (home ventilation), făcută nu cu un concentrator de oxigen (deja intrat în uz pentru oxigenoterapia în afara spitalului și care nu reprezintă, în fapt o ventilație mecanică), ci cu un aparat de ventilație mecanică, relativ simplu, robust și ușor de manipulat după o instruire adecvată. Până în prezent bolnava este la aproape 800 de zile de ventilație asistată.

Deși prognosticul funcțional al acestei bolnave, pe termen lung este rezervat, prognosticul *ad vitam* este bun fiind însă dependent de componenta tehnică și de o posibilă suprainfecție pulmonară. Asemenea pacienți trebuie atent evaluați periodic în ceea ce privește funcția pulmonară, gazele sanguine din timpul zilei și din timpul nopții, oxigenarea precum și evoluția generală a bolii față de statusul inițial. Ideal ar fi virajul spre un mod de ventilație non-invaziv¹ dar, în cazul descris se pare că acest lucru este cvasi-imposibil.

Totodată cazul pune sub obiectiv necesitatea unei îngrijiri primare calificate, capabilă să facă față nu doar problemelor medicale ci și celor tehnice, conexe.

BIBLIOGRAFIE

- DOUGLAS SL, DALY BJ, KELLEY CG et al - *Impact of a disease management program upon caregivers of chronically critically ill patients*, Chest, 2005, 128:3925-3936.
- IREGUI M, MALEN J, PETER TUTEUR RN et al - *Determinants of outcome for patients admitted to a long-term ventilator unit*, South Med J, 2002, 95:310-317.
- KOHRST J - *Transitioning the ventilator-dependent patient from the hospital to home*, Medscape Pulmonary Medicine, 2005, 9:222-226.
- MARINOS C DALAKAS - *Diseases of Muscle and the Neuromuscular Junction: Muscular Dystrophies*, ACP Medicine online, 2006.
- NICHOLAS S HILL - *Ventilator management for neuromuscular disease*, Semin Respir Crit Care Med, 2002, 23:293-305.

Hemofiltrarea continuă veno-venoasă și drotrecogin alfa activat- scut și glonț magic în sepsis?

Ioana Ghițescu¹, Sanda-Maria Copotoiu¹, Ruxandra Copotoiu¹, L. Azamfirei¹,
Klara Brânzaniuc², Maria Dogaru³

Este prezentat cazul unei paciente suferind de pancreatită acută necrotico-hemoragică însoțită de disfuncție multiplă de organe: insuficiență respiratorie și renală, disfuncția coagulării (trombocitopenie) și sepsă severă. S-a administrat proteina C activată pentru sepsă severă conform indicațiilor internaționale. Evoluția complicată de o hemoragie digestivă superioară și ulterior de un accident vascular hemoragic cu consecințe neuro-psihice, este ameliorată prin utilizarea metodelor invazive de suport vital: hemofiltrare continuă veno-venoasă, ventilație mecanică. O serie de întrebări își așteaptă răspunsul.

Cuvinte cheie: pancreatită acută, hemofiltrare, ventilație mecanică

It is a case report on a patient suffering of acute pancreatitis with multiple system organ failure: respiratory and renal failure, thrombocytopenia and severe sepsis. The patient was given activated protein C for severe sepsis according to the international criteria of administration. The evolution was complicated by upper digestive tract bleeding and lately by a hemorrhagic stroke with neuro-psychic consequences. Invasive advanced vital support means improve the evolution: CVVH, mechanical ventilation. A series of questions await for answers.

Key words: acute pancreatitis, hemofiltration, mechanical ventilation

Epurarea extrarenală continuă s-a născut inițial din dorința de a corecta cât mai fiziologic efectele nefaste ale insuficienței renale acute survenită la pacientul critic, pacient caracterizat de instabilitate hemodinamică marcată și dezechilibre osmotice majore. Dializa intermitentă, convențională induce corecția rapidă și brutală a hiperhidratării și a dezechilibrelor osmotice produse de sodiu și uree, de unde destabilizarea pacientului critic, fără a substitui funcția renală în mod fiziologic, ci exclusiv în intervalul de tratament clasic.

Deși studiile statistice ulterioare au demonstrat că stabilitatea hemodinamică a pacientului critic supus tehnicilor de epurare extrarenală continuă este comparabilă cu cea a tehnicilor intermitente instituite zilnic, la interval strict de 24 ore¹⁴, lumea medicală nu renunță la aplicarea și escaladarea cu variante tehnice din ce în ce mai performante a hemofiltrării continue.

Se pare că aceasta aduce beneficii suplimentare dializei convenționale, mai ales în cazurile în care primează indicațiile non-renale de aplicare a

procedurii.^{14,15,16} „Emisie de sânge cu epurare a umorilor rele în mileniul III”, CVVH (hemofiltrarea continuă veno-venoasă) cu volume din ce în ce mai mari își găsește justificare statistică, consecință a lipsei de unitate în demararea unor studii pe număr mare de pacienți, în condiții tehnice și clinice similare.

S-a demonstrat cu certitudine un prognostic de supraviețuire mult ameliorat la pacienții critici cu insuficiență renală acută tratați cu doze de ultrafiltrare de peste 35 ml/kg/h¹⁷, un raport P/F (presiune parțială O₂/fracție inspiratorie O₂) mult ameliorat chiar la hemofiltrări cu bilanț end-terapeutic zero, o scădere a necesarului de inotropice^{18,11}, și mortalitate redusă față de cea predictibilă prin scorurile de prognostic după hemofiltrare cu volume mari⁵, în efecte favorabile acolo unde se presupune epurarea mediatorilor reacției inflamatorii sistemice, inclusiv în sepsis.⁶

Nesustinută de studii de amploare mare, neinclusă în protocolul de „Surviving Sepsis Campaign”, CVVH este promulgată de adepții „teoriei scutului magic și a concentrațiilor de vârf”.^{14,12} Conform acestei ipoteze, epurarea continuă a mediatorilor proinflamatori, chiar dacă nu este demonstrată de scăderea semnificativă a titrului lor seric, ar reduce de fapt vârfurile de concentrație ale acestora, diminuând acțiunea nocivă, generatoare de leziuni secundare, asupra organelor vitale. CVVH ar crea un scut magic, protector, în jurul organelor vitale susceptibile de evoluție spre disfuncție multiplă de organe.

¹Disciplina A.T.I., Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Clinica A.T.I. I

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

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

Adresa de corespondență: Asist. univ. dr. Ioana Ghițescu, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica A.T.I. I, str. Gh. Marinescu 50, 540135 Târgu-Mureș, e-mail: ighitescu@yahoo.com

Ronco demonstrează în 2005 că CVVH pulsată cu volume foarte mari „pulse-high volume hemofiltration” reduce semnificativ activitatea pro-apoptotică a plasmiei pacienților cu sepsis, încă de la 1 oră de la debutul terapiei, și se menține neschimbată 4-12 ore cu impact imunomodulator în sepsis, cu efecte benefice biologice și hemodinamice.^{13,19}

Rolul drotrecogin alfa activat în terapia sepsisului este susținut de datele statistice extrem de favorabile și incontestabile, „Xigris” fiind considerat un adevărat „glonț magic” împotriva sepsisului.^{2,3,8,9,18} De remarcat este faptul că, la fel ca și în cazul hemofiltrării continue veno-venoase, relația directă între ameliorarea prognosticului de supraviețuire și precocitatea instituirii tratamentului. Puține studii descriu efectele aplicării simultane a celor două mijloace terapeutice, cu atât mai mult cu cât drotrecogin alfa activat nu străbate porii hemofiltrului, acționând el însuși ca un anticoagulant natural, atât la nivel biologic, cât și la nivelul circulației extracorporeale.

Prezentăm prima noastră experiență de combinare secvențială a celor două terapii- drotrecogin alfa activat și hemofiltrare continuă veno-venoasă la o pacientă suferind de sepsis sever cu insuficiență multiplă de organe și sisteme.

Pacienta X.Y., 52 ani, sex feminin, extrateritorial, preluată în Clinica A.T.I. I Târgu-Mureș cu diagnosticul: Colecistită acută calculoasă. Pancreatită acută necrotico-hemoragică severă (scor Ranson 7).

În ziua internării se practică în urgență, în anestezie generală cu intubație oro-traheală colecistectomie, drenaj Kehr, decolare duodenopancreatică, drenaje multiple. De asemenea, prezența unei pleurezii masive reactive stânga impune plasarea unui dren toracic la acest nivel.

Bilicultura din produsul recoltat intraoperator evidențiază *Acinetobacter baumannii*, tulpină cu marcată rezistență antimicrobiană, cu sensibilitate la sulbactam, tetraciline și colimicină.

În ziua a 8-a de la internare se impune plasarea unui dren toracic și la nivelul hemitoracelui drept, având în vedere prezența la acest nivel a unui hidrotorax masiv.

Sub antibioterapie țintită și terapie suportivă evoluția este nefavorabilă, astfel încât în ziua a 12-a de la internare pacienta întrunea criteriile clinice și de laborator de definire a reacției inflamatorii sistemice (nr.leucocite 17.000/ mm³, 39,2°C, a.v. 135/min.), alături de repetate hemoculturi pozitive cu aceeași tulpină izolată din bilicultură, de unde diagnosticul de sepsis.

Apariția semnelor de insuficiență respiratorie acută impun protezarea respiratorie, cu sedare continuă, intubație oro-traheală și ventilație în mod BIPAP- ASB. Această degradare clinică marcată, diagnosticul de sepsis sever, cu insuficiență respiratorie acută și acidoză metabolică lactică, conduc la decizia instituirii terapiei cu drotrecogin alfa activat (Xigris), în doză de 30μg/kgc/h, timp de 96 ore.

În momentul inițierii acestei terapii (ziua a 12-a de la internare) scorul APACHE II era de 15, raportul P/F de 94,5, pacienta fiind stabilă hemodinamic, cu funcție renală și hepatică nealterate. Probele de coagulare se prezentau astfel: număr trombocite 136000/ mm³, INR 1,56, aPTT 34 sec, fibrinogen 282 mg/dl, pacienta fiind supusă anticoagulării profilactice cu doze mici de enoxaparin, sistată în ocurență. În aceste condiții, teoretic riscul hemoragic era minor, pacienta nu prezenta semne de coagulopatie de sepsis și nici intervenție chirurgicală proximă, dar drenurile abdominale pentru lavaj peritoneal continuu se aflau încă în poziție, la fel ca și cele pleurale. Totuși, după 94 ore de administrare de drotrecogin alfa activat, apare hemoragia digestivă superioară, remisă la administrare de inhibitori de pompă de protoni în doză de anaciditate, precum și transfuzie de PPC. De asemenea, pe parcursul celor 96 ore pacienta a prezentat și două pusee de hipertensiune arterială cu valori de 180/100 mmHg și 205/100 mmHg, corectate prompt la administrare de nitroglicerina i.v. și inhibitori de enzimă de conversie. La sfârșitul terapiei cu drotrecogin alfa activat scorul APACHE II era de 11, iar raportul P/F 119, ceea ce nu a permis sevrul de ventilație mecanică. După 6 zile de ventilație mecanică se decide efectuarea unei traheostomii, anticipând o ventilație mecanică prelungită.

Evoluția este în continuare spre agravare, pacienta întrunește criteriile de diagnostic de ARDS, necesită mijloace de recrutare alveolară și ventilație în poziție ventrală. Apare și insuficiența renală acută, verosimil intrinsecă, cu hiperhidratare, uremie și acidoză metabolică, cu decompensare hemodinamică galopantă, în continuare în prezența hemoculturilor pozitive cu același germen sensibil în exclusivitate la colimicină. Astfel, în ziua a 25-a, la o tensiune arterială medie de 37 mmHg, în condițiile infuziei a trei inotropice (adrenalină, dopamină și dobutamină) se decide inițierea de urgență a CVVH, cu indicație predominant renală (uree 267 mg/ dl, creatinină 5,8 mg/dl), dar și non-renală (insuficiență cardiacă, sepsis, hipertermie). La momentul respectiv pacienta prezenta scor APACHE II 17, raport P/F 146, ascensiuni termice peste 39°C, tranzit reluat și anticoagulare profilactică cu enoxaparin (reluată la sfârșitul perioadei de infuzie a drotrecogin alfa activat).

Hemofiltrarea continuă s-a instituit pe cateter biluminal femural drept, cu doză de 40 ml/kgc/h, bilanț negativ și anticoagulare cu heparină sodică, în regim termic de încălzire minimă a soluției de substituție, cu tampon lactat, suplimentare de potasiu, magneziu, fosfat și vitamina C. Evoluția spectaculoasă a statusului hemodinamic, cu reducerea treptată a necesarului de inotropice și sistare după 18 ore de hemofiltrare continuă, ameliorarea vizibilă a statusului respirator s-au concretizat și ca o consecință a unui nursing extrem de complex și dificil. Acesta a constat în a ventila mecanic în poziție ventrală o pacientă supraponderală, cu traheostomie temporară, pleurostomie bilateral, lavaj

peritoneal continuu și CVVH cu acces vascular femural, catetere venos central jugular și linie arterială radială stângă, în condiții de sedare continuă, cu ferestre instituite la 24 ore, precum și alimentație enterală pe sondă gastrică.

Reluarea diurezei s-a făcut după 7 zile de epurare extrarenală continuă, în condițiile administrării unei doze intens nefrottoxice de colimicină (150 000 U.I. / kg, luând în considerație și eliminarea prin epurare extrarenală a drogului), ce s-a validat în final cu negativarea hemoculturilor. Deși reluarea diurezei s-a însoțit de corectarea valorilor creatininei serice, ureea serică a persistat peste 30 zile la valori ce au depășit uneori și 150 mg/dl, interpretate ca expresia unui proces catabolic intens și a unei nutriții deficitare. Hemofiltrarea s-a efectuat pe o perioadă de 168 ore, cu o durată medie de viață a filtrului de 15 ore. La sfârșitul terapiei de epurare extracorporeală scorul APACHE II a fost 9, iar raportul P/F 280.

Incidentul major apărut pe parcursul acestei perioade a fost trombocitopenia severă la 24 ore de la inițierea epurării extrarenale, cu scăderea numărului de trombocite până la 34000/mm³, de etiologie ipotetică, având în vedere posibilitățile limitate de explorare a coagulării. Trombocitopenia s-a însoțit clinic de necroze cutanate pe fața volară a mâinii stângi și de halucinații vizuale exprimate în ferestrele de sedare, diagnosticate relativ târziu și interpretate eronat ca agitație psiho-motorie în context de febră, uremie, hipoxemie, hospitalism, și nefiind însoțite inițial de nici un alt semn neurologic.

În acest context, trombocitopenia apărută a pus reale probleme de diagnostic și conduită terapeutică. Diagnosticul diferențial pune în discuție trombocitopenia de sepsis, coagularea intravasculară diseminată, trombocitopenia indusă de heparină tip II, o reacție la interacțiunea cu filtrul de polisulfonă, precum și administrarea a numeroase droguri cu efect trombocitopenizant (antibiotic, inhibitori de pompă de protoni, et c.).

În absența determinărilor de laborator de antitrombină III, dimeri D, produși de degradare ai fibrinei, anticorpi antiheparină, trombelastogramă, decizia de a nu întrerupe administrarea de heparină și de a transfuza concentrat trombocitar a fost extrem de dificilă și hazardată. Riscul asumat a fost cu atât mai mare cu cât, în prezența dozelor crescânde de heparină aPTT a rămas nemodificat, în ciuda administrării de cantități importante de plasmă proaspătă congelată cu aport de antitrombină III.

La sfârșitul celor 168 ore de epurare extrarenală pacienta prezenta scor APACHE II 9, raport P/F 280, hemoculturi negative și diureză reluată, cu valori persistente crescute ale ureei serice.

Este momentul în care, în fereastra de sedare, pacienta reușește să ne comunice și să ne semnaleze prezența intermitentă a halucinațiilor vizuale. La o examinare minuțioasă se constată o pareză crurală dreaptă, iar examinarea computer- tomografică craniană

pune în evidență un dublu accident vascular cerebral hemoragic occipital, în resorbție, al cărui moment de producere nu a putut fi precizat. Halucinațiile vizuale au mai persistat aproximativ până la a 60-a zi de internare și s-au însoțit și de 4 crize convulsive tonico-clonice generalizate, controlate ulterior cu medicație specifică. Deficitul motor crural s-a remis integral.

Pacienta a fost ventilată în total 65 zile, timp în care a mai suferit două toracotomii stângi pentru evacuare de hematoame (ziua 36 și 42 de la internare), a mai prezentat infecții respiratorii cu MRSA și Candida glabrata, o tromboză de venă subclaviculară stângă ce avusese în poziție un cateter venos timp de 10 zile, precum și un sindrom anemic plurifactorial, remis după asanarea focarelor septice și alimentație corespunzătoare. Pacienta a recuperat neurologic și funcțional complet, dar a persistat un sindrom depresiv, pentru care a primit consiliere și tratament de specialitate. În ziua a 78-a a fost transferată într-o unitate intermediară, unde a debutat un program intens de fizioterapie și reeducare motorie.

În ziua a 111-a de la internare pacienta prezintă brusc, fără acuze sau semne premonitorii, un stop cardio-respirator, neresponsiv la resuscitare.

Cauza decesului a rămas neelucidată, constituind o sursă de frustrare pentru întreg personalul care a depus o imensă muncă susținută și constantă. Cazul lasă în urmă numeroase întrebări cu implicații medicale, etice și administrative. Unul din marile semne de interogare rămâne cauza hemoragiei occipitale:

-complicație a administrării de drotrecogin alfa activat?,

-trombocitopenie, la rândul ei de cauză neelucidată?,

-anticoagularea impusă de hemofiltrare?

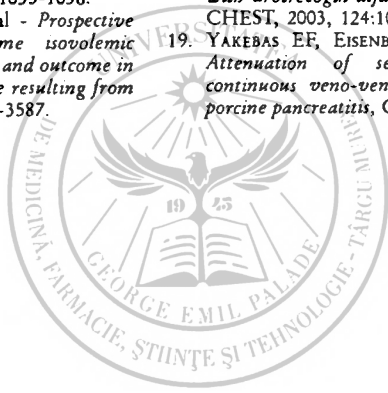
De asemenea, combinarea ipotetică simultană și precoce a epurării extrarenale continue cu administrare de drotrecogin alfa activat ar fi fost incitantă ca posibilitate de evoluție clinică consecutivă.

Opțiunea ar fi fost pe cât de provocatoare, tot atât de hazardată prin faptul că se impunea manipularea anticoagulării unui circuit extracorporeal, la un pacient suferind de sepsis, căruia i se administrează un anticoagulant natural (drotrecogin alfa activat) dar și droguri cu efect de reducere a numărului de trombocite, în condițiile unor determinări de laborator limitate tehnic.

Cazul este edificator și pentru latura administrativă, fiind vorba despre un model clinic la care, deși măsurile de terapie intensivă au fost de avangardă și mari consumatoare de resurse, absența unei infrastructuri medicale limitează posibilitățile de diagnosticare, într-o eră tehnificată a medicinei. Avem un exemplu de nursing susținut, de înaltă calitate și devotament, ce caracterizează personalul mediu care a asistat cu profesionalism, constanță dar și implicare afectivă, timp de 111 zile un pacient extrem de complex.

BIBLIOGRAFIE

1. BELLOMO R, TIPPING P, BOYCE N - *Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis cytokines from the circulation of septic patients*, Crit Care Med, 1993, 21:522-526.
2. BERNARD G, MACIAS W, VINCENT JL - *Drotrecogin alfa (activated) cumulative safety update*, CHEST, 2002, 122:505.
3. BERNARD GR, VINCENT JL, LATERRÉ PF et al - *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis*, N Engl J Med, 2001, 344:699-709.
4. COLE L, BELLOMO R, HART G et al - *A phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis*, Crit Care Med, 2002, 30:100-106.
5. COLE L, BELLOMO R, JOURNOIS D et al - *High-volume haemofiltration in human septic shock*, Intensive Care Med, 2001, 27:978-986.
6. DE VRIESE AS, VANHOLDER RC, PASCUAL M et al - *Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies?*, Intensive Care Med, 1999, 25:903-910.
7. DELLINGER RP, CARLET JM, MASUR H et al - *Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and shock*, Crit Care Med, 2004, 32:858-873.
8. DHAINAUT J, YAN B - *Drotrecogin alfa (activated) effects in patients with severe sepsis with or without DIC*, Int Care Med, 2003, 29:S88.
9. ELY EW, BERNARD GR, VINCENT JL - *Activated protein C for severe sepsis*, N Engl J Med, 2002, 347:1035-1036.
10. HONORE PM, JAMEZ J, WAUTHIER M et al - *Prospective evaluation of short-term, high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock*, Crit Care Med, 2000, 28:3581-3587.
11. JOANNES-BOYAU O, RAPAPORT S, BAZIN R et al (2004) - *Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock*, ASAIO J, 2004, 50:102-109.
12. KELLUM JA, BELLOMO R, MEHTA R, RONCO C - *Blood purification in non-renal critical illness*, Blood Purif, 2003, 21:6-13.
13. KELLUM JA, JOHNSON JP, KRAMER D et al - *Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome*, Crit Care Med, 1998, 26:1995-2000.
14. MEHTA RL, McDONALD B, GABBAI FB et al - *A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure*, Kid Intern, 2001, 60:1154-1163.
15. PAGANINI EP - *Dialysis dose in ARF: practical aspects at the bedside*, ERTIC, 2005.
16. PALEVSKY PM, O'CONNOR T, ZHANG JH et al - *Design of the VA/NIDDK acute renal failure trial network (ATN) study: intensive versus conventional renal support in acute renal failure*, Clinical Trials, 2005, 2:423-435.
17. RONCO C, BELLOMO R, HOMEL P et al - *Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial*, Lancet, 2000, 356:26-30.
18. VINCENT JL, WRIGHT THERESA, WONG K et al - *Global ENHANCE results indicate organ function improvement with drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis patients*, CHEST, 2003, 124:103S.
19. YAKUBAS EE, EISENBERGER CF, OHNESORGE A et al - *Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis*, Crit Care Med, 2001, 29:1423-1430.



Un caz complex O.R.L – oftalmo – neurochirurgical

Gh. Mühlfay¹, A. Lupșa³, Karin Horvath², R. Rob¹

În general colaborarea dintre medici, dar mai ales a specialiștilor între ei, a fost o permanentă cerință majoră a profesiei. Astfel considerăm că spiritul de echipă este răspunsul actual la această condiție esențială impusă în primul rând de pretențiile terapeutice calitative, ridicate și formulate pe de o parte de forurile medicale iar pe de altă parte de bolnavii cu astfel de patologii intricate. Aspectele de graniță înțelese la propriu în trecut au trebuit să fie redenumite la figurat ca interdisciplinare, pentru sublinierea necesității abordării lor printr-o prismă comună de acțiune, în loc de puncte de vedere separatiste.

Nu odată perturbările intervenite pe circuitul interclinic ai acestor pacienți, prin predări – preluări la distanță, de fapt o practică a vremurilor trecute, au putut fi greu sau de loc corectate ori recuperate prin eforturile individuale ale fiecărui specialist revendicat de situație. Astfel ele se soldau cu rezultate nesatisfăcătoare pentru toți dintre factorii implicați în problemă. Iată de ce credem utilă relatarea acestui caz interesant, unul dintre multele întâlnite în ultima vreme, la care conlucrarea prin schimburi informaționale directe și participări în grup, a dus la rezultate excelente. Numai un efort integrat ne va permite să reținem satisfacția muncii depuse în folosul bolnavului.

Cuvinte cheie: ORL, oftalmologie, neurochirurgie, caz complex, muncă în echipă

Generally, the collaboration among physicians, but mainly among the specialists, has permanently been a principal requirement of the profession. So we consider the spirit of team as being the actual answer to this essential condition imposed firstly by the qualitative therapeutical requirements, demanded and formulated on one hand by the medical forums and on the other hand by the patients with these intricated pathologies. The bordered aspects unilaterally seen in the past had to be symbolically renamed as interdisciplinary ones in order to underline the necessity of corroborated teamwork instead of separate therapeutical solutions.

Sometimes the occurred disturbances in the interclinical circuit of these patients by sending – receiving from distance, actually a past practice, hardly could be or even not at all corrected or rehabilitated by individual effort of each specialist required by the situation. In this way these cases ended with unsatisfied results for all factors implicated in this problem.

So this is why we believe useful to relate this interesting case, one among the many ones met lately, in which the collaboration through direct informational changes and teamwork, have led to excellent results. Only one integrated effort will allow us to relive our work's satisfaction done in use of the patients.

Key words, ENT, ophthalmology, neurosurgery, complex case, teamwork

Pe măsura dezvoltării științelor în general și a medicinei în special, beneficiile înregistrate de specialități uneori converg prin entitățile complexe sau complicate tot mai numeroase, spre o conlucrare interdisciplinară manifestată în cadrul echipelor mixte. Un exemplu elocvent este și situația specialiștilor implicați în patologiiile extremității cefalice, unde pe un teritoriu restrâns dimensional se pot întâlni fie din considerentul tratamentului conservativ, fie în scop terapeutic radical de la doi și chiar până la peste zece reprezentanți ai domeniilor cointerestate. Definitorie pentru componența finală a acestor grupuri de lucru este de fapt boala în sine, cerințele legate de un diagnostic bun și o cale de rezolvare optimă pentru pacienți.²

Cazul selectat de noi dorește să reflecte și să sublinieze realele beneficii ale muncii în colectiv, respectiv buna colaborare existentă în centrul nostru medical între specialiștii cointerestați în astfel de probleme.^{3,4,5}

Prezentare de caz

Pacienta V.G. în vârstă de 58 ani, cu histerectomie totală pentru uter fibromatos, cu HTA oscilantă, fără alte antecedente patologice cunoscute, s-a prezentat pe data de 14.03.2006 la Clinica de Neurochirurgie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș pentru o cefalee persistentă cu debut în urmă cu 2 săptămâni și edem periorbital drept. La examenul neurologic prealabil nu s-au găsit modificări cu semnificație patologică. Ea avea asupra ei și un examen imagistic RMN efectuat la Brașov care punea în evidență un proces înlocuitor de spațiu, izointens T1, hiperintens T2 dezvoltat la nivelul fosei nazale drepte (cornet superior)

¹Clinica O.R.L. Târgu-Mureș

²Clinica de Oftalmologie Târgu-Mureș

³Clinica de Neurochirurgie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: dr. Gh. Mühlfay, Disciplina ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

spre celulele etmoidale drepte, urcând până la nivelul F drept unde se dezvoltă o masă tumorală solid-chistică cu o porţiune solidă moderat gadofilă, inferointernă şi o masă chistică protruzivă intracranian transfrontal, bine delimitată. (Figurile 1 şi 2)

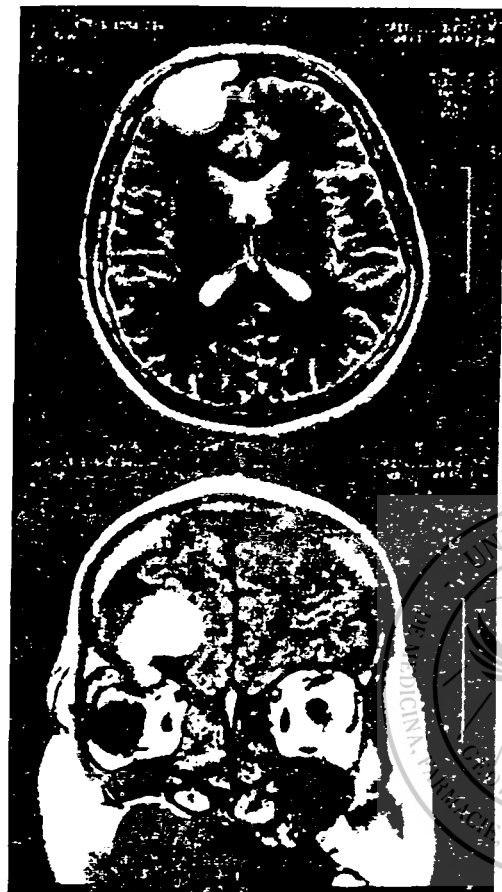


Figura 1. Papilomul invertit cu mucocel fronto-cranian drept. Examen imagistic RMN



Figura 2. Papilomul invertit cu mucocel fronto-cranian drept. Examen imagistic RMN

Examenul imagistic CT prezenta lipsa peretelui vitreal al sinusului frontal drept şi o dehiscenţă a celui inferior orbital. Examenul ORL obiectiv evidenţiază pleopa superioară dreaptă edematiată de tip stază cu circulaţia venoasă sinusoidală (Figura 3). Fanta palpebrală micşorată (îngustată). Din fosa nazală dreaptă se prelinge secreţie mucoasă. Fosa este parţial obstruată de o formaţiune polipoasă meatală mijlocie. În orbită, sub marginea superioară se palpează o formaţiune semidură. În rest, relaţii ORL normale.



Figura 3. Papilomul invertit cu mucocel fronto-cranian drept. Examen ORL obiectiv

Ca urmare a consultului ORL, se decide transferul pacientei pe data de 17.03.2006 în Clinica ORL Targu-Mureş pentru biopsie prin abord transnazo-meatal mijlociu, în vederea definirii strategiei operatorii complexe. Astfel, în anestezie generală IOT, se intervine endoscopic şi după îndepărtarea formaţiunilor polipoase de însofire, se descoperă o tumoră granulativă, uşor friabilă ce plonjează din direcţia frontalului şi din care se rezecă până la infundibul, la nivelul căruia manevrele determină un drenaj secreţional mucos mai abundent. Sângerarea este minimă, mucoasa în rest pare intactă, inserţia tumorală fiind situată superior, undeva în sinusul frontal drept. Se efectuează tamponament lejer nazal anterior. Staza palpebrală cedează pentru 1-2 zile. Detamponarea s-a realizat fără probleme sau complicaţii.

În urma comunicării rezultatului examenului histopatologic (un papilom invertit schneiderian) s-a decis rinternarea pacientei pe data de 27.03.2006 în Clinica Neurochirurgie a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Mureş în vederea ablaţiei părţii tumorale intracraniene. Pe data de 29.03.2006 se intervine neurochirurgical în anestezie generală, practicându-se o craniotomie minimă fronto-orbitală dreaptă. S-a găsit o tumoră chistică, care distrugea parţial sinusul frontal, având un aspect muriform şi care avea o prelungire intraorbitală cu plonjare în cavitatea nazală dreaptă. (Figura 4).



Figura 4. Imagine intraoperatorie în cavitatea restantă orbito-fronto-craniană dreaptă

S-a ablat tumora în totalitate, aceasta fiind lax atașată de dură. S-a rezecat în întregime mucoasa sinusală; s-a cranializat sinusul frontal drept; s-a plastizat dura cu Tahocomb; s-a tamponat sinusul frontal cu Gelasponge asigurând un drenaj extern transnazal drept cu fixare prin tamponament nasal anterior. Evoluția postoperatorie a fost foarte bună, drenajul nasal s-a suprimat după 48 de ore fără a se putea decela o fistulă LCR.

Pe data de 03.04.2006 se transferă pacienta în Clinica ORL Targu-Mureș pentru completarea tratamentului. S-a practicat detamponare nazală treptată, fără complicații și revizuirea teritoriului rinologic în anestezie generală pe data de 05.04.2006. Evoluție postoperatorie favorabilă sub protecție antibiotică. Se externează în stare generală ameliorată, urmând a fi dispensarizată și controlată de specialitate lunar prin endoscopie.

Comentarii: în astfel de cazuri sunt necesare pentru o analiză realistă, fără tendințe greșite de ierarhizare valorică și cuprind următoarele:

-Cazul în sine deși prezenta o simptomatologie dominant oftalmologică, dincolo de stadiul punerii diagnosticului nu putea fi rezolvat singur de acest specialist;

-Extinderea leziunilor în cutia craniană impune legic și întotdeauna consultarea unui neurochirurg, dar care odată cu recunoașterea implicării nete a teritoriului nazo-sinusal și suspiciunea originii procesului patologic în zona frontalului a solicitat la rândul lui un examen ORL.¹

-Astfel rinologul, mai ales endoscopist, a putut oferi serviciile sale deosebit de utile în prima fază pentru o modalitate de diagnostic simplu, putem spune chiar elegant și extrem de eficace. Odată cu obținerea rezultatului histopatologic, în a doua etapă, s-a recomandat calea de abordare supraorbitală dreaptă, mult mai convenabilă pentru pacient în comparație cu o craniotomie clasică. Al treilea moment este cel al completării actului chirurgical major cu soluții specifice ORL, pentru asigurarea unei evoluții postoperatorii fără complicații și o vindecare per primam a pacientei cu rezultate excelente funcționale și estetice.⁶

Concluzii pozitive derivă dintr-o astfel de abordare a planului terapeutic, o strategie concertată prin conlucrarea interdisciplinară armonioasă, ceea ce au permis soluționarea, considerăm noi ideală a acestui caz care la început părea extrem de dificil și practic inabordabil exclusivist.

BIBLIOGRAFIE

1. ARIKAN OK, UNAL B, KAZKAYASI M et al - *The Analysis of Anterior Skull Base Two Different Perspectives: Coronal and Reconstructed Sagittal Computed Tomography*, Rhinology, 2005, 2:115-120.
2. DURISIN M, TESCHNER M, LENARZ TET al - *The Interesting Case - Case No. 65, Laryngo-Rhino-Otologie*, 2004, 11:750-753.
3. KRAFT M, SIMMEN D, KAUFMANN T et al - *Long-Term Results of Endonasal Sinus Surgery in Sinonasal Papillomas*, The Laryngoscope, 2003, 9:1541-1547.
4. LAWSON W, KAUFMAN M, BILLER H - *Treatment Outcomes in the Management of Inverted Papilloma: An Analysis of 160 Cases*, The Laryngoscope, 2003, 9:1548-1556.
5. TA-JEN LEE, SHIANG-FU HUANG, LI-ANG LEE et al - *Endoscopic Surgery for Recurrent Inverted Papilloma*, The Laryngoscope, 2004, 1:106-112.
6. WORMALD PJ - *Surgery of the Frontal Recess and Frontal Sinus*, Rhinology, 2005, 2:82-85.

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszertészeti 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 Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

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

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1. faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2. dacă lucrarea a fost/nu a fost publicată în rezumat, 3. dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4. dacă autorii sunt/nu sunt abonați ai revistei, 5. numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figură), 6. 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 MANUSCRISELOR va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

Exemplu:

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

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

Exemplu:

Franz M – Monophasic action potential mapping, in Shenasa M, Borggreve 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

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

