

Clujul Medical

Revistă de Medicină și Farmacie

Editată de
Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca

3

Volumul LXXXI
2008
ISSN 1222-2119

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
Cluj-Napoca

Colegiul de redacție

Redactori șefi: D. L. Dumitrașcu
N. Olinic

Redactori șefi adjuncți: A. Cocârlă
Al. Rotaru
H. Popescu

Secretar științific: H. D. Boloșiu

Membri:

M. Bojiță, Elvira Cocârlă, Gh. Funariu, Paula Grigorescu-Sido, M. Grigorescu,
Ștefania Kory-Calomfirescu, S. Leucuța, N. Maier, Adriana Mureșan, Luminița
Pleșca Manea

Redactor: Livia Lupea

Tehnoredactare computerizată: Anne-Marie Chindriș

Tiparul executat la
Tipografia
U.M.F. “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Manuscrisele și corespondența vor fi expediate pe adresa:

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
E-mail: ClujulMedical@umfcluj.ro

Clujul Medical

Nr. 3/2008

CUPRINS

Articole de orientare

LUMINIȚA VIDA-SIMITI: Biomarkeri serici în insuficiența cardiacă	279
CECILIA LAZEA, EUFEMIA DOINA CLOȚAN: Tratamentul farmacologic al canalului arterial persistent	287
DOINA TODEA, D. PERJU, LOREDANA ROSCA: Statusul inflamator pulmonar și sistemic în bronhopneumopatia obstructivă cronică	293
R. TOGĂNEL, M. CAZACU, V. MUNTEAN, I. SIMON: Laparoscopia în algoritmul de diagnostic și tratament al cancerului gastric	297

Cercetare clinică

N. NICULESCU, O. NICODIN, MARIANA ȘERBAN, MIRELA VASILE, B. PANAIT: Dificultăți tehnice în tratamentul laparoscopic al incontinenței urinare de efort	305
C. ORDEANU, N. CONSTANEA, I. PĂRĂIAN, B. FARKAS, EMILIA POP, ALINA BURA, ANCA BUDUȘAN: Nefroblastomul la copil - analiza unui număr de 26 cazuri	311
LILIANA DEMIAN, V. CRISTEA: Asocierea formării de anticorpi anti-HLA post-transplant și a compatibilității HLA cu fibroza miocardică în transplantarea cardiacă	317
V. ZDRENGHEA, LUANA ROATĂ: Rolul trăsăturilor de personalitate și al factorilor emoționali în etiopatogeneza cardiopatiei ischemice	323
MARIA IRINA BRUMBOIU, I.S. BOCȘAN, LIGIA URSU: Utilizarea articolului medical pentru învățarea metodelor practice în epidemiologie	329
DELIA ZALUȚCHI, ANCA ELENA RUSU, DOINA DAICOVICIU, I.M. PAȚIU, ADRIANA MUREȘAN, MIRELA GHERMAN CĂPRIOARĂ: Evoluția unor markeri de stres oxidativ la pacienții hemodializați cronic	335

Cercetare experimentală și de laborator

A. BĂRĂCAN, LUMINIȚA PLEȘCA-MANEA: Acțiunea administrării de n-acetilcisteină asupra producției de oxid nitric și radicali liberi de oxigen în reacția postagresivă indusă prin arsură termică la șobolani anesteziați cu ketamină	343
CARMEN CRIVII, FR. GRIGORESCU SIDO: Morfogeneza normală a membrului superior	347
B. STANCU, A. ANDERCOU, A. MIRONIUC, B. HOINOIU, M. IONAC, V. MICLĂUȘ: Colecistita acută altiazică indusă experimental pe cale laparoscopică utilizând l- α -phosphatidylcholine	356

I. STEFAN, C. VERTAN, H.F. JELINEK, B. BADEA, A. PRIE: Classification of calcaneus X-rays using multifractal analysis	363
---	-----

Caz clinic

MARIANA MARC, BIANCA SIMIONESCU, MONICA NICOARĂ, N. MIU, P. FLORESCU: Sindrom Rubinstein-Taybi, asociat cu histiocitoză x	368
---	-----

Medicină dentară

DOINA IULIA ROTARU, L. MUREȘANU, RAMONA AVRAM, MÂNDRA BADEA: Date epidemiologice privind leziunile lichenoid și de lichen plan oral la pacienții cu obturații de amalgam de argint	373
--	-----

IOANA DUNCEA, ANGELA POP, CARMEN GEORGESCU: Modificările parodonțiului marginal în bolile endocrine	377
---	-----

R-A MOGA: Urmărirea radiologică a evoluției modificărilor înălțimii nivelului osos, în cazul punților dentare de două elemente	384
--	-----

Farmacie

ANCA POP, I. TOMUȚĂ, R. IOVANOV, S.E. LEUCUȚA: Evaluarea cedării „ <i>in vitro</i> ” a felodipinei din produsul inovator și o formulare experimentală în diferite medii de dizolvare	389
--	-----

CAMELIA FLOREA, S.E. LEUCUȚA: Studiul influenței factorilor de proces asupra caracteristicilor granulelor de claritromicină obținute prin compactare	395
--	-----

ANA MARIA MERMEZE, M. BOJIȚĂ: Study of the activity of national drug authorities of several european countries in 2006	401
--	-----

RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU, C. BURTA, IOANA JURCĂU, ANNE-MARIE CHINDRIȘ: Arnica montana, remediu homeopatic miraculos. Partea a II-a – Abordarea homeopatică	405
--	-----

Istoria medicinei și farmaciei

CRISTIAN BÂRSU: Participarea clujeană la primul congres internațional de istoria medicinei desfășurat în România	410
--	-----

Recenzii

G.D. MOGOȘANU: Pagini din trecutul farmaciei militare românești (C. Iugulescu)	414
--	-----

Clujul Medical

Nr. 3/2008

CONTENTS

General Articles

LUMINIȚA VIDA-SIMITI: Seric biomarkers in heart failure	279
CECILIA LAZEA, EUFEMIA DOINA CLOȚAN: Pharmacologic treatment of the patent ductus arteriosus	287
DOINA TODEA, D. PERJU, LOREDANA ROSCA: Pulmonary and systemic inflammatory status in chronic obstructive pulmonary disease	293
R. TOGĂNEL, M. CAZACU, V. MUNTEAN, I. SIMON: Laparoscopy in staging and treatment of gastric cancer	297

Clinical Investigations

N. NICULESCU, O. NICODIN, MARIANA ȘERBAN, MIRELA VASILE, B. PANAIT: Technical difficulties in laparoscopic treatment of stress urinary incontinence	305
C. ORDEANU, N. CONSTANTEA, I. PĂRĂIAN, B. FARKAS, EMILIA POP, ALINA BURA, ANCA BUDUȘAN: Nephroblastoma in children – analysis of 26 cases	311
LILIANA DEMIAN, V. CRISTEA: The association of the appearance of post-transplant anti-HLA antibodies and of HLA compatibility with myocardial fibrosis in cardiac transplantation	317
V. ZDRENGHEA, LUANA ROATĂ: The role of the personality traits and emotional factors in the ischemic cardiomyopathy's etiopathogenesis	323
MARIA IRINA BRUMBOIU, I. S. BOCȘAN, LIGIA URSU: Using medical article in the process of teaching Epidemiological methods	329
DELIA ZALUȚCHI, ANCA ELENA RUSU, DOINA DAICOVICIU, I. M. PAȚIU, ADRIANA MUREȘAN, MIRELA GHERMAN CĂPRIOARĂ: The evolution of some oxidative stress markers in chronic haemodialysis patients	335

Experimental and Laboratory Research

A. BĂRĂCAN, LUMINIȚA PLEȘCA-MANEA: The impact of N-acetylcysteine on nitric oxide and reactive oxygen species production in rat burn injury	343
CARMEN CRIVII, FR. GRIGORESCU SIDO: Normal morphogenesis of the upper limb	347
B. STANCU, A. ANDERCOU, A. MIRONIUC, B. HOINOIU, M. IONAC, V. MICLĂUȘ: The acute acalculous cholecystitis experimentally induced by laparoscopy with L- α -phosphatidylcholine	356

I. STEFAN, C. VERTAN, H.F. JELINEK, B. BADEA, A. PRIE: Classification of calcaneus X-rays using multifractal analysis	363
---	-----

Clinical case

MARIANA MARC, BIANCA SIMIONESCU, MONICA NICOARĂ, N. MIU, P. FLORESCU: Rubinstein-Taybi syndrome associated with Langerhans cell hystiocytosis	368
---	-----

Dental Medicine

DOINA IULIA ROTARU, L. MUREȘANU, RAMONA AVRAM, MÂNDRA BADEA: Epidemiological data of oral lichenoid reactions and oral lichen planus in patients with silver amalgam restorations	373
---	-----

IOANA DUNCEA, ANGELA POP, CARMEN GEORGESCU: Modification of marginal periodontium in endocrine diseases	377
---	-----

R-A MOGA: The radiological investigation of the modification's evolution of the bone high, in the case of two elements dental bridges	384
---	-----

Pharmacy

ANCA POP, I. TOMUȚĂ, R. IOVANOV, S.E. LEUCUȚA: Felodipine form inovator product and one experimental formulation “ <i>in vitro</i> ” release evaluation in diferent dissolution medium	389
--	-----

CAMELIA FLOREA, S.E. LEUCUȚA: The influence of process variables on the characteristics of the clarithromycin granules prepared by compaction	395
---	-----

ANA MARIA MERMEZE, M. BOJIȚĂ: Study of the activity of national drug authorities of several european countries in 2006	401
--	-----

RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU, C. BURTA, IOANA JURCĂU, ANNE-MARIE CHINDRIȘ: Arnica Montana - marvelous homeopathic remedy. 2 nd part – homeopathic approach	405
---	-----

Medicine and Pharmacy History

CRISTIAN BÂRSU: Cluj participation at First International Congress of Medicine History in Romania	410
---	-----

Book review

G.D. MOGOȘANU: Pages from military pharmacy history (C. Iugulescu)	414
--	-----

BIOMARKERI SERICI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

LUMINIȚA VIDA-SIMITI

Catedra Clinica Medicală I: Medicină Internă, Cardiologie, Gastroenterologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Mecanismele implicate în progresia disfuncției ventriculare stângi spre insuficiența cardiacă sunt încă insuficient precizate. Cunoașterea condițiilor care conduc la apariția insuficienței cardiace, a markerilor care să identifice pacienții cu risc crescut de moarte și evenimente cardiovasculare ulterioare sau să reprezinte un element obiectiv de monitorizare a evoluției bolii sub un tratament, au adus în discuție noțiunea de biomarkeri pentru insuficiența cardiacă. Peptidele natriuretice și-au câștigat deja un loc în diagnostic, în stratificarea riscului și implicit a prognosticului precum și în conducerea tratamentului insuficienței cardiace. Citokinele, moleculele de adeziune, proteina C reactivă, mieloperoxidaza sau troponinele se prefigurează a fi markeri de prognostic. Raporturile citokină/receptor (TNF- α /TNFR) sau cel al metaloproteinazelor/inhibitorii lor, pot contribui la înțelegerea mecanismelor patogenetice implicate. Scorurile multimarker pot cuantifica mai bine riscul de deces sau de evenimente cardiovasculare severe ulterioare.

Cuvinte cheie: biomarkeri, insuficiența cardiacă.

Insuficiența cardiacă (IC) este asociată cu o înaltă morbiditate și mortalitate, cu reducerea calității vieții și creșterea costurilor privind îngrijirea medicală. S-au făcut numeroase încercări pentru a identifica pacienții cardiovasculari „vulnerabili”, pacienți cu risc crescut pentru recurențe și moarte. Adicional evaluării clinice, biomarkerii pot reprezenta un mijloc important pentru: identificarea condițiilor favorizante pentru apariția IC, stratificarea prognosticului și conducerea tratamentului.

Ce este un biomarker?

Termenul de biomarker a fost introdus în 1989 (1). Definiția în prezent uzitată aparține unui grup de lucru american (National Institutes of Health). Conform acestei definiții, biomarkerul reprezintă „o caracteristică care este măsurată obiectiv, având semnificația de indicator al proceselor biologice normale, al proceselor patologice, sau care evaluează răspunsul la o intervenție terapeutică”.

În funcție de scopul în care sunt folosiți, biomarkerii pot fi clasificați în:

- **biomarkeri antecedenti:** identifică riscul de a face boala;
- **screening biomarkeri:** screening pentru boala subclinică;
- **biomarkeri diagnostici:** folosiți pentru diagnosticul bolii clinic manifeste;
- **biomarkeri pentru stadializarea bolii:** caracterizează severitatea bolii;
- **biomarkeri pentru prognostic:** pot prezice un anumit curs al bolii, inclusiv recurențele și

monitorizarea eficienței terapiei.

Caracteristicile cerute unui biomarker pentru patologia cardiovasculară

Caracteristicile cerute unui biomarker sunt diferite în funcție de scopul în care acesta este utilizat.

Pentru biomarkerii folosiți în scop de screening este important ca biomarkerul să aibă o înaltă specificitate și sensibilitate, o mare valoare predictivă și mai ales un cost scăzut.

Biomarkerii diagnostici trebuie să întrunească în plus și alte caracteristici: să aibă o specificitate înaltă pentru țesutul miocardic, să se elibereze rapid și susținut în sânge, iar nivelul seric să fie proporțional cu extinderea bolii.

În cazul biomarkerilor folosiți pentru monitorizarea progresiei bolii sau monitorizarea răspunsului la un tratament ne aflăm într-o situație particulară. Pentru această categorie de biomarkeri sunt importante valorile înregistrate în dinamică. Chiar dacă se înscrie în domeniul considerat al valorilor normale, o schimbare a valorii biomarkerului poate semnifica o anumită tendință evolutivă. Este mai puțin importantă sensibilitatea și specificitatea, pacientul reprezentând propriul său control. Problema costului este mai puțin importantă pentru că testul se efectuează doar la un număr restrâns de persoane, cele care au deja boala.

Atunci când se introduce în practica clinică un nou biomarker, acesta se va putea impune doar dacă întrunește calități noi, care să-l aducă cât mai aproape de un „biomarker ideal” privind acuratețea, reproductibilitatea, obținerea printr-o metodă standardizată, metodă ușor accesibilă pentru pacient, rezultatele să fie facil de interpretat pentru clinician, să aibă o specificitate și sensibilitate înaltă pentru evenimentul evaluat, să explice evenimente independente de alți biomarkeri sau alte metode cu valoare diagnostică sau prognostică, și mai ales cunoașterea nivelului biomarkerului să aibă un impact în îngrijirea pacientului evaluat.

Ce tipuri de biomarkeri sunt folosiți în cazul pacientului cu insuficiență cardiacă?

Dacă pentru sindromul coronarian acut lucrurile sunt mult mai clare, în cazul biomarkerilor din IC există abordări diferite din cauza unor etiologii foarte diverse.

În sindromul coronarian acut Vasan și col. (1) identifică în sânge biomarkeri pentru fiecare etapă evolutivă [o schemă modificată după Naghavi (2) și Apple(3)], mulți dintre aceștia regăsiți și în insuficiența cardiacă:

- pentru placa aterosclerotică: LDL, LDL oxidat, CRP, IL- 6, IL-10, IL-18, fibrinogen, TNF- α ;
- pentru „placa aterosclerotică vulnerabilă”: metaloproteinaza-9, mieloperoxidaza, ICAM, VCAM;
- pentru „placa aterosclerotică ruptă”: sCD40 -L , PIGF, PAPP-A, VCAM;
- pentru tromboză: PAI1, sCD 40- L, D-dimeri, vWF;
- pentru ischemie: IMA, FFA, colina, BNP, IL-6/TF;
- pentru necroză: cTNI, cTNT, CK-MB, mioglobina;
- pentru remodelarea ventriculului stâng: BNP, pro-BNP, MMP.

Problema biomarkerilor în IC este un subiect încă în discuție. După Braunwald (4) biomarkerii trebuie să evidențieze prezența/absența unor verigi din sindromul IC: inflamația, stressul oxidativ, activarea neurohormonală, stressul miocardic, remodelarea matricei, injuriul miocitar, disfuncția renală. Pentru Jordani și col (5) sunt importante doar 3 categorii de biomarkeri: peptidele natriuretice (BNPul ca marker al stress-ului miocardic), steroizii cardiotonici (factorii ouabain –OLF - și digital-like DLIF) și citokinele inflamatorii (molecule biologice active elaborate atât de inima insuficientă cât și de țesuturile periferice ca răspuns la injuriul tisular și alterarea perfuziei).

O mențiune aparte trebuie făcută steroizilor cardiotonici de la mamifere. Steroizii cardiotonici mamiferi sunt secretați de glanda adrenală sau/și hipotalamus, afectează transportul ionic în țesutul cardio-vascular și contribuie la evenimente implicate în progresiunea IC. Concentrații crescute de cardenolide endogene, DLIF și OLF, au fost raportate în insuficiența renală, insuficiența hepatică, hipertensiunea arterială, IC și sarcină (5). Cardenolidele endogene există în cantități picomolare în plasma indivizilor sănătoși. Nivele crescute, de 10 ori mai mari decât cele înregistrate la indivizii sănătoși, au fost semnalate în IC (6). Nu este clar dacă în IC creșterea concentrațiilor plasmatiche ale inhibitorilor endogeni ai pompei de sodiu au o legătură cauzală cu boala sau reprezintă mai degrabă un epifenomen. Valoarea DLIF și OLF rămâne una prognostică în prezicerea progresiei IC (7,8).

Cum interpretăm valorile unui biomarker?

Există 3 nivele potențiale pentru a defini valorile anormale:

0 **Limite de referință** – limitele sunt stabilite statistic folosind cuttpoint-uri derivate din distribuția valorilor în eșantionul de referință (uzual indivizi fără boală). Anomalia este definită printr-un cuttpoint ales arbitrar, de obicei percentila 95 (9). În cazul markerilor pentru necroza miocardică (cTnT, CK-MB) se alege percentila 99 (10,11). Domeniul de referință este definit ca intervalul dintre minimul și maximul valorilor de referință. Când se folosește un marker mai puțin specific se ia în considerare un

prag mult mai înalt (de ex., pentru CK total o valoare de 2 x limita superioară de referință este diagnostică pentru infarctului miocardic acut) (1).

Trebuie subliniate câteva aspecte: 1) o proporție de indivizi „normali” (fără boală) vor depăși limita de referință stabilită prin alegerea unei anumite percentile; 2) valori în cadrul limitei de referință pot să nu indice starea de sănătate dacă individul provine dintr-un grup diferit de cel folosit pentru definirea limitei de referință (de ex. sex, rasă, etc); 3) o schimbare a valorilor în interiorul limitei de referință poate indica un aspect patologic (modificări ca răspuns la terapie sau prin evoluția bolii).

O **Limita discriminatorie** separă pacienții cu și fără boală. Limitele discriminatorii au semnificația unor praguri de decizie. Percentila 99 a cTnT este în esență o limită discriminativă pentru că identifică infarctul miocardic acut. Stabilirea pragului discriminatoriu are în vedere consecințele omiterii unor indivizi care au boala versus atribuirea greșită a existenței bolii unor indivizi fără boală.

La un individ dispneic, un nivel plasmatic al BNP-ului > 100 pg/ml ridică suspiciunea de IC. De remarcat că la femei cu vârsta > 65 ani percentila 95 a BNP-ului este 120pg/ml. Din aceste considerente se consideră că mai de grabă o valoare a BNP-ului > 200 pg/ml reprezintă un prag care sugerează IC (12-14).

Dacă pentru cTnT limita de referință este și limită discriminativă, situația este diferită pentru BNP. Datele Framingham relevă faptul că nivele plasmatice ale BNP egale cu 20 pg/ml la bărbați și 23,3 pg/ml la femei sunt asociate cu creșterea cu 76% a riscului cardio-vascular și cu triplarea riscului pentru insuficiența cardiacă. Aceste valori sunt sub nivelul percentilei 95 a mostrei sănătoase de referință la orice vârstă. Din aceste considerente cutpoint-ul plasmatic al BNP-ului care identifică limita discriminativă pentru diagnosticul insuficienței cardiace diferă de limita superioară a domeniului de referință (15,16).

O **Limita de risc** reprezintă limita de la care riscul escaladează.

Biomarkerii în insuficiența cardiacă

Peptidele natriuretice

Diferite studii au stabilit utilitatea ANP și BNP ca biomarkeri în IC. Stimulul dominant pentru eliberare ANP-ului este wall stressul atrial, însă cantități mici sunt produse și de ventriculii hipertrofiați. Creșterea volumului intravascular din IC este însoțită de o creștere în plasmă a concentrațiilor unui fragment 98-aminoacid aminoterminal și ale unui fragment 28 amino-acid carboxi-terminal rezultați din clivajul precursorului pro-ANP (126 amino acizi) (17-19).

Identificat pentru prima dată în extracte de creier porcine (motiv pentru care a primit acest nume), BNP se găsește în cantități mari în ventriculii umani. Pro-BNP conține 108 aminoacizi din care rezultă o moleculă cu 32 aminoacizi și un fragment amino terminal, ambele circulante în plasmă și în concentrații crescute la pacienți cu hipertrofie ventriculară și IC congestivă (17).

Se discută valoarea BNP în diagnosticul IC, în stratificarea riscului și implicit a prognosticului și în conducerea tratamentului. BNP-ul devine un test de infirmare a IC (rule out) datorită valorii predictive negative (96-100%). Dacă BNP-ul înregistrează valori normale la un pacient dispneic se vor căuta cauze alternative de dispnee (20-23). Algoritmul de diagnostic impune ca la un pacient dispneic pe lângă examenul fizic, radiografic pulmonar și electrocardiogramă să se determine și nivelul BNP-ului: la o valoare de < 100 pg/ml, IC este foarte puțin probabilă (< 2%); la 100-500 pg/ml, IC este probabilă (90%); > 500pg/ml, IC este foarte probabilă (95%).

Se pune întrebarea: *ce peptid natriuretic trebuie utilizat?* Un studiu publicat în 2001 a evaluat comparativ performanțele diagnostice ale N terminal pro-ANP, BNP și NT pro-BNP la pacienți cu disfuncție ventriculară stângă (24). Autorii au concluzionat că BNP-ul este cel mai bun marker diagnostic la pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng (VS) scăzută având o sensibilitate și specificitate de 73% și respectiv 77%. Dacă analizăm comportamentul NT-pro-BNP-ului vedem ca acesta are aceiași valoare clinică, cu o sensibilitate de 70% și specificitate de 73%. Sensibilitatea și specificitatea N-terminal pro-ANP sunt mult mai joase comparativ cu precedentele, de 59% și respectiv 61%.

În alt studiu NT-ANP s-a sugerat a fi un marker screening pentru disfuncția VS la pacienții asimptomatici care au condiții clinice susceptibile de a induce IC. Un nivel plasmatic NT-ANP de 54 pmol/L sau mai mare are o sensibilitate de 90% și specificitate de 92% în diagnosticul pacienților cu disfuncție VS care sunt încă asimptomatici (25).

Potențialul diagnostic al peptidelor natriuretice a fost mai puțin tranșant în cazul unei funcții sistolice normale. Există numeroase date care atestă faptul că valorile lor crescute pot indica prezența unei disfuncții diastolice (26,27). Alte situații care pot determina creșterea nivelelor peptidelor natriuretice

sunt hipetrofia ventriculară stângă, valvulopatiile, ischemia acută sau cronică, hipertensiunea arterială și embolia pulmonară (28,29).

BNP-ul a fost identificat ca un marker prognostic. Într-un mare trial, pacienții cu concentrații BNP > 80 ng/L la scurt timp după debutul infarctului miocardic acut au o rată de mortalitate de 3 ori mai mare comparativ cu pacienții care au un BNP < 80 ng/L (30). Trialul Val-HeFT relevă excesul de mortalitate atunci când BNP-ul depășește 100 pg/ml (31).

Există mai multe studii în derulare privind conducerea tratamentului în funcție de valorile BNP-ului. În 2007 s-a încheiat primul studiu francez (32). Pacienții la care terapia a fost ghidată pentru a obține o scăderea a BNP-ului < 100 ng/L au avut o rată semnificativ mai scăzută a spitalizărilor și a deceselor.

Citokinele pro-inflamatorii

Astăzi se știe că mediatorii inflamației pot fi exprimați de toate celulele rezidente în miocard inclusiv miocitele cardiace. Multe aspecte din sindromul insuficienței cardiace pot fi explicate prin acțiunile citokinelor pro-inflamatorii (5,33). Există interacțiuni puternice între mediatorii inflamației și cei ai sistemului clasic neurohormonal (34-37).

Moleculele pro-inflamatorii sunt activate încă din stadiile inițiale ale IC (clasa NYHA II) spre deosebire de neurohormoni a căror acțiune apare mai pregnant în stadiile finale (clasele NYHA III și IV).

Privind acțiunea citokinelor pro-inflamatorii în insuficiența cardiacă s-a elaborat chiar o „ipoteză a participării citokinelor”. Potrivit acesteia IC progresează, cel puțin în parte, ca rezultat al efectului toxic exercitat de cascada citokinelor endogene asupra inimii și circulației periferice. Mai mult decât neurohormonii, citokinele pot reprezenta un mecanism responsabil de înrăutățirea IC.

Efectele citokinelor și a unor mediatorii ai inflamației se exercită în insuficiența cardiacă la 3 nivele: 1) funcția ventriculară (TNF α , IL-1, IL-6); 2) remodelarea ventriculară (MMP, MMP/TIMP, TNF α) și 3) funcția endotelială (TNF α) (33).

Ținând seama de originea eliberării lor, la pacienții cu IC s-au studiat concentrațiile serice ale: TNF α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, neopterină, factorul de creștere hepatocitar (38-40). TNF (inițial cunoscut sub numele de cachectin) a fost identificat de Carswell ca producând necroza tumorii (41). Levine a demonstrat la pacienți cu IC nivele TNF α crescute de 10 ori comparativ cu martorii, creștere independentă de clearance-ul renal dar asociată cu activarea sistemului renin-angiotensină (42).

TNF α este implicat în: dezvoltarea disfuncției VS, remodelarea VS, apoptoza miocitelor cardiace, apariția anorexiei și cașexiei, reducerea fluxului de sânge în musculatura scheletică, disfuncția endotelială, severitatea rezistenței la insulină, activarea iNOS. Se pare că nivelele de TNF α sunt proporționale cu severitatea bolii: 90(30) ng/L la cei cu boli cardiace altele decât IC, 510 (260) ng/L la cei cu IC și 6190 (2760) ng/L la cei cu cașexie cardiacă și reducerea fluxului periferic în repaus. Concentrația serică scade semnificativ după îmbunătățirea funcției cardiace prin intervenție terapeutică (43,44).

În disfuncția VS asimptomatică, IL-6 înregistrează nivele de 4 ori mai mari comparativ cu martorii. IL-6 este probabil implicată în progresiunea disfuncției VS și poate servi ca marker de risc sau țintă terapeutică. TNF α și IL-6 ating nivele plasmatice crescute înaintea apariției semnelor histologice de rejet (37,45,46).

Cunoașterea nivelelor serice ale unor citokine la un moment dat este oare suficientă pentru a trage concluzii pertinente asupra semnificației lor pentru IC? Lucrurile sunt pe departe de a fi simple. Exemplul cel mai bun îl oferă TNF α și superfamilia receptorilor săi. TNF α își exercită efectele prin receptorii săi (TNFR 1 și 2) care sunt exprimați în majoritatea celulelor nucleate. Ambii au fost identificați atât în miocardul insuficient cât și în cel non-insuficient. TNFR-1 este exprimat mai abundent și majoritatea efectelor negative sunt mediate prin acest receptor. TNFR-2 pare să aibă un rol mai protectiv asupra cordului. Concentrații înalte ale receptorilor se pare că inhibă activitatea TNF α . Studiile clinice au arătat că nivelele TNFR au o mai mare valoare prognostică comparativ cu TNF α (47,48).

Molecule de adeziune

Există puține studii privind comportamentul moleculelor de adeziune în IC. La pacienții cu IC s-au studiat nivelele serice ale ICAM-1, VCAM-1, P-selectina, E-selectina. Nivelele serice ale VCAM-1 scad după transplant. În miocardul insuficient există o expresie crescută a ICAM-1 și LFA-1 (41,49,50).

Metaloproteineazele

Mediatorii inflamației au efecte importante în procesul remodelării VS. În degradarea matricei un rol revine metaloproteinelor (MMP) (49,51). Există o relație timp-dependentă între MMP și TIMP (inhibitorii MMP) (33). În primele stadii ale inflamației se evidențiază o creștere a raportului activitate MMP/activitate TIMP, procesul fiind urmat de dilatație VS. În stadiul de inflamație cu caracter cronic,

cresc dependent de timp nivelele TIMP cu o descreștere a raportului activitate MMP/activitate TIMP și creșterea conținutului de collagen fibrilar. Mecanismul responsabil de tranziția de la degradarea excesivă a matricei extracelulare la o sinteză excesivă nu este încă cunoscut.

Proteina C reactivă

La pacienții cu disfuncție sistolică VS, o creștere a hsCRP este asociată cu o capacitate funcțională scăzută și cu evenimente adverse independent de alți markeri de prognostic. Deși N terminal pro-BNP are o mai bună valoare prognostică comparativ cu CRP-ul, datorită sensibilității și specificității mai mari, în combinație cele două aduc informații prognostice mai importante decât ar aduce fiecare luate individual (49,52,53).

Mieloperoxidaza

Studiul SOLVD a arătat o înrăutățire a prognosticului pacienților cu IC în funcție de numărul de leucocite și mai ales neutrofile. Mieloperoxidaza (MPO) este un marker al activării leucocitelor și stressului oxidativ. Creșterea nivelului MPO prezice evenimente cardiace ulterioare mai ales la pacienții cu sindrom coronarian acut. Nivele crescute au fost înregistrate și la pacienții cu IC (54). Există studii care au propus ca MPO să fie testată chiar înainte de BNP și CRP pentru a îmbunătăți screeningul în disfuncția VS ocultă la pacienți aparent sănătoși.

Troponina

Pierderea progresivă a miocitelor prin necroza și moartea apoptotică este astăzi recunoscută ca un mecanism fiziopatologic proeminent în evoluția disfuncției cardiace spre IC. Troponina este eliberată din miocite ca rezultat al morții celulare atribuite apoptozei sau necrozei. cTnT este semnificativ crescută în IC [0,140 (0,439) ng/ml] comparativ cu martorii [0,0002(0,0010)]. Mecanismul exact al creșterii cTn nu este foarte bine cunoscut (55,56). O creștere mică a cTnI în IC cronică poate semnifica: 1) prezența injuriei miocitar ireversibil; 2) scurgerea pool-ului citosolic de cTnI în timpul injuriei reversibil ca rezultat al pierderii integrității membranei celulare. Nivelele serice ale cTnI înregistrate la pacienții cu IC sunt ușor crescute peste valoarea de la care admitem necroza miocardică (percentila 99) (10).

Ca răspuns la încălcarea mecanică și creșterea wall stress-ului se activează o cascadă de stimuli intracelulari cu creșterea nivelului kinaze implicate în apoptoza miocitelor (MAPKs - mitogen-activated protein kinases, inclusiv p 44/42 extracellularly regulated kinases, c- Jun N-terminal kinase - JNK1/2, p38 kinase), toate suprareglate în ventriculii pacienților cu cardiomiopatie ischemică și dilatativă.

Prezența și nivelele cTnI sunt utile în stratificarea riscului. Pacienții cu IC avansată la care se identifică nivele crescute de cTnT au un risc semnificativ de moarte, risc independent de alți factori. La fel ca în sindromul coronarian acut, nivele crescute ale cTnI + BNP identifică pacienții cu risc foarte crescut (de 12 ori), pacienți care vor trebui să beneficieze de o abordare terapeutică mai agresivă (ex. transplant) (57).

Biomarkerii folosiți în scoruri de risc

Un studiu efectuat pe un număr de 3000 subiecți cu IC urmărește timp de mai mulți ani a încercat să cuantifice rata de deces și de evenimente cardiovasculare în funcție de prezența a 10 biomarkeri (58) (Tabel I).

Tabel I. Scor multimarker la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Nivel de risc	Scor multimarker pentru deces*	Scor multimarker pentru evenimente cv [#]
Scăzut	< 2.79	< 0.67
Intermediar	2.79 – 3.45	0.67 – 1.03
Crescut	≥ 3.45	≥ 1.03

*scorul calculat: $0.37x (\ln \text{BNP în pg/ml}) + 0.595x (\ln \text{homocisteină milimol/L}) + 0.153x (\ln \text{renină miliU/L}) + 0.137x (\ln \text{raportul albumină urinară/creatinină ml/g})$;

[#]scorul calculat: $0.257x (\ln \text{BNP pg/ml}) + 0.128x (\ln \text{raport albumina/creatinină mg/g})$.

Persoanele cu scor multimarker înalt au risc de 4 ori mai mare pentru deces și de 2 ori mai mare pentru evenimente cardiovasculare comparativ cu cei care realizează un scor scăzut.

Cu toate că asistăm la o mare explozie informațională privind markerii de diagnostic /prognostic în cardiologie, nu orice marker identificat prin cercetări experimentale s-a validat în practica clinică. Viitorul se prefigurează a fi dominat de markerii genetici și proteomici.

Bibliografie

1. VASAN R.V.: Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-2362
2. NAGHAVI M., LIBBY P., FALK E., et al: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies; part I. *Circulation* 2003; 108:1664-1672; part II, 1772-1778
3. APPLE FS., WU AHB., MAIR J., et al: Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:810-824
4. <http://www.escocardio.org/NR/rdonlyres/88AF2279-1FBA-4DEA-9102-0086A9C50FA4/0/braunwaldbiomarkers.pdf>.
5. JORTANI S.A., PRABHU SM., VALDES R.: Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem* 2004; 50: 265-278
6. LIU ZQ MA AQ., ZHANG L., YANG DY.: Intra-cellular electrolyte changes and levels of endogenous digoxin-like substances within the plasma in patients with congestive heart failure *Int J Cardiol* 1990; 27:47-53
7. BALZAN S., NEGLIA D., GHIONE S., et al: Increased circulating levels of ouabain-like factor in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction *Eur J Heart Fail* 2001;3:165-171
8. FRIEDMAN AI., MATVEEV SA., AGALAKOVA NI., et al: Marinobufagenin an endogenous ligand of α -1 sodium pump is a marker of congestive heart failure severity. *J Hypertens* 2002; 20:1189-1194
9. SOLBERG HE. Approved recommendations (1986) on the theory of reference values., I: the concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1987;25:337-342
10. APPLE FS., QUIEST HE., DOYLE PJ et al: Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponine and creatine kinase mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology Consensus Recommendations. *Clin Chem* 2003;49:8,1331-1336
11. THYGESEN K., ALPERT JS., WHITE HD: Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: :2525-2538
12. DAO Q., KRISHNASWAMY P., KAZANEGRA R., et al: Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-385
13. REDFIELD MM., RODEHEFFER RJ., JACOBSEN SJ., et al: Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-982
14. SHAPIRO BP., CHEN HH., BURNETT JC., et al: Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:481-486
15. WANG TJ., LARSON MG., LEVY D., et al: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-663
16. WANG TJ., LARSON MG., LEVY D., et al: Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002;90:254-58
17. LEVIN ER., GARDNER DG., SAMSON WK: Natriuretic peptide in Mechanism of disease *N Engl J Med* 1998;339, 5: 321-328
18. VESELY D., DOUGLASS MA., DIETZ JR., et al: Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation*, 1994;90:1129-40
19. SAITO Y., NAKAO K., ARAI H., et al: Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989;83:298-305
20. REMME WJ., SWDBERG K.,: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22: 1535
21. COWIE WR: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with new heart failure in primary care. *Lancet*, 1997;350:1349-1353
22. HOBBS FDR., DAVIS RC., ROALFE AK., et al: eability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnostic of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324:1498

23. MAISET AS., KRISHNASWANY P., NOWAK RM., et al: Rapi measurement of B-type natriureic peptide in the emergency diagnostic of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161 -167
24. HAMMERER –LERCHER A., NEUBAUER E., MULLER S.,et al: Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310:193-197
25. LERMAN A.,GIBBONS RJ., RODEHEFFER RJ et al: Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341:1105-1109
26. LUCHNER A, BURNETT JC, JOUGASAKY M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-1128.
27. CLERICO A, DEL RY S, MAFFEI S et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
28. TSUTAMOTO T, WADA K et al.: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in CHF: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-516.
29. KRUGER S, GRAF J, MERX MW et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-65.
30. DE LEMOS JA: The pronostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-1021
31. ANAND IS., FISHER LD., CHIANG YT., et al: Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107:1278
32. JOURDAIN P., JONDEAU G., FUNCK F., et al: Plasma Brain Natriuretic Peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-1739
33. MANN D: Inflammatory mediators and failing heart. Past, present and future. *Circulation Research*. 2002;91:988
34. TESTA M, YEF LEE P.,et al: Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild and severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 964-971
35. PRABHU SD., CHANDRASEKAR B., MURAY DR., et al: β - Adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000; 101:2103-2109
36. MURRAY DR PRABHU SD., CHANDRASEKAR B : Chronic β - adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation* 2000; 101:2338-2341
37. BRISTOW MR: β - Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 2338-2341
38. FELDMAN AM., COMBES WAGNER D.,et al: The role of tumor necrosis factor in pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-544
39. ROIG E., ORUS J., PARE C.,et al: Serum interleukine-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:688-690
40. RAYMOND RJ., DEHMER GJ., THEOHARIDES T., et al: Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:435-438
41. ANKER S., VON HAEHLING S: Inflammatory mediators in chronic heart failure:an overview. *BMJ* 2004;90:464-470
42. LEVINE B, KALMAN J., MAYER L. et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe congestive failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-241
43. ZHAO SP., ZENK LE.: Elevated plasma levels of tumor necrosis factor in chronic heart failure with cachexia *Int J Cardiol* 1997; 58: 257-261
44. VIDA-SIMITI L., CRISTEA A.: Plasma levels of TNF alfa and nitric oxide in patents with severe chronic heart failure. *Physiology*. 2003, 13,4(40):29-33
45. ABDALLAH AN., BILLES MA., ATTIA Y., et al: Evaluation of plasma levels of tumor necrosis factor α and interleukin-6 as rejection markers in a cohort of 142 heart-grafted patients followed by endomyocardial biopsy. *Eur Heart J* 1997;18:885-886
46. KUBOTA T et al: Expression of proinflammatory cytokine in the failing human heart: comparison of recent onset and end-stage congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:819-824

47. VASAN R., SULLIVAN LM., ROUBENOFF R., et al: Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003;107:1486
48. FELDMAN AM., COMBES A., WAGNER D., et al: The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000;35:537-544
49. VIDA-SIMITI L.: *Angina pectorală instabilă*. Ed Cărții de Știință Cluj-Napoca 2003, 38-67
50. VIDA-SIMITI L., CRISTEA A.: Plasma levels of sE-selectin in patients with unstable angina pectoris. *Physiology*, 2003, 13,1(37):22-26
51. VIDA-SIMITI L., CRISTEA A.: Nivele plasmatice ale gelatinazei neutrofilului la bolnavi cu infarct miocardic acut sau angină pectorală instabilă. *Clujul Medical*, 2003, LXXVI,2: 331-337
52. VIDA-SIMITI L., CRISTEA A., SIMITI A.: Evoluția de durată a bolnavilor cu angină pectorală instabilă și nivele crescute ale proteinei C reactive. *Infomedica*, 2000, 7(77) 34-38
53. WINDRAM J.D., et al: Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic marker in an outpatients with heart failure. *Am Heart J* 2007; 153:1048-1055
54. TANG WH, TONG W., TROUGHTON RW, et al: Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(24):2364-2370
55. DEL CARLO CH., O'CONNOR CM.: Cardiac troponins in congestive heart failure, *Am Heart J* 1999;138:646-653
56. Missov E et al: A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponine T. *Am Heart J* 1999;138:95-99
57. HORWICH TB., PATEL J., ROBB MACLELLAN W., FONAROW GC: Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833
58. WANG TJ., GONA P., LARSON MG, et al: Multiple biomarkers for prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-39

Seric biomarkers in heart failure

LUMINIȚA VIDA-SIMITI

Summary

The mechanisms involved in the progression from left ventricular dysfunction to heart failure are not sufficiently elucidated as yet. The evidence of the conditions leading to the onset of heart failure, of the markers identifying patients at high risk of death and cardiovascular events, or representing an objective element of disease evolution monitoring under treatment have brought to the forefront the concept of heart failure biomarkers. Natriuretic peptides have already been documented in the diagnosis, the degree of risk and implicitly in the prognosis, as well as in the management of heart failure. Cytokines, adhesion molecules, C reactive protein, myeloperoxidase or troponins are in line for becoming markers of prognosis. The relationships cytokine/receptors (alphaTNF/TNFR) or metalloproteinases/their inhibitors may contribute to the understanding of the pathogenetic mechanisms involved. The multimarker scores may better quantify the risk of death or subsequent severe cardiovascular events.

Keywords: biomarkers, heart failure.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL CANALULUI ARTERIAL PERSISTENT

CECILIA LAZEA, EUFEMIA DOINA CLOȚAN

Clinica Pediatrie I „Axente Iancu” Cluj-Napoca

Rezumat

Persistența canalului arterial este frecvent întâlnită la prematuri și se asociază cu complicații (enterocolita ulcero-necrotică, hemoragia ventriculară, displazia bronhopulmonară). Tratamentul canalului arterial, simptomatic și semnificativ hemodinamic din punct de vedere ecocardiografic, se poate efectua chirurgical (prin ligatura acestuia) sau utilizând mijloace farmacologice reprezentate de către inhibitorii de ciclooxygenază (Indometacinul și Ibuprofenul). Datele din literatură arată faptul că utilizarea acestor două preparate a condus la rezultate comparabile în ceea ce privește rata de închidere a canalului arterial, cu mențiunea că frecvența reacțiilor secundare renale este mai redusă în cazul Ibuprofenului.

Cuvinte cheie: canal arterial, prematur, indometacin, ibuprofen.

Introducere

Persistența canalului arterial reprezintă una dintre cele mai frecvente anomalii cardiace congenitale, incidența sa fiind mai mare la prematuri (30-60% dintre prematurii cu greutatea mai mică de 1500g prezentând canal arterial patent în primele zile postnatal), la nou-născuții cu asfizie în perioada perinatală și la cei născuți la altitudine ridicată (1,2,3,4).

Canalul arterial, prezent în mod fiziologic în timpul vieții intrauterine, asigură trecerea a aproximativ 90% din fluxul sanguin, de la nivelul ventriculului drept, în mod direct la nivelul aortei, ocolindu-se astfel rezistența crescută a patului vascular pulmonar. Închiderea sa postnatală se realizează în două etape: închiderea funcțională, care are loc în primele 15 ore după naștere, prin contracția peretelui muscular și creșterea presiunii parțiale a oxigenului, în cursul primelor respirații și închiderea anatomică, completă, care durează câteva săptămâni (4,5).

Închiderea spontană, a canalului arterial, în primele 96 ore postnatal, se realizează la 95% dintre prematurii cu greutatea mai mare de 1500g, în timp ce rata de închidere a acestuia la prematurii cu greutate foarte mică (<1500g) este mult mai redusă (34-60%) (6,7).

Fiziopatologie

Prostaglandinele au un rol important în menținerea deschisă a canalului arterial, și în special PGE₂, care este cel mai puternic relaxant al acestuia. Prostaglandinele sunt produse din acidul arahidonic, sub acțiunea unor enzime numite ciclooxygenaze (COX). Sinteza acestor enzime este codificată de 2 gene (COX-1 și COX-2), ambele fiind exprimate, în cursul proceselor inflamatorii, dar COX-2 este exprimată și la nivelul țesuturilor, în cursul dezvoltării (inclusiv la nivelul canalului arterial și rinichilor). Alți factori, care concură la menținerea deschisă a canalului arterial, sunt reprezentați de producția de oxid nitric la făt și angiotensina II, datorită efectului său vasoconstrictor pulmonar (4,8,9).

Pornind de la aceste date de fiziopatologie, în ultimele decenii, s-a încercat închiderea farmacologică a canalului arterial la prematuri, utilizând inhibitori de ciclooxygenază: inițial Indometacinul și ulterior Ibuprofenul. Aceasta se recomandă în cazul prematurilor, care prezintă canal arterial simptomatic și semnificativ hemodinamic, cu scopul evitării apariției complicațiilor: enterocolita ulcero-necrotică (secundară hipoperfuziei mezenterice), hemoragia intraventriculară și displazia bronhopulmonară (3,4,6,10).

Tratamentul farmacologic al canalului arterial

Indometacinul

Este primul inhibitor de ciclooxigenază utilizat în terapia persistenței de canal arterial la prematuri. Clasic, se administrează 3 doze a 0,2mg/kg iv, în bolus, la 12h. Unii autori recomandă 3 doze a 0,2mg/kg; 0,1mg/kg, respectiv 0,1mg/kg la interval de 12h. Se poate utiliza și o cură mai lungă, de 6 doze a 0,1mg/kg la 12h, cu eficiență similară în ceea ce privește închiderea canalului arterial, cura prelungită având ca rezultate suplimentare reducerea riscului pentru disfuncția renală (11,12,13). Infuzia continuă, a unei doze totale, egală cu cea utilizată în terapia clasică, pare să fie mai puțin eficientă, în special la prematurii cu greutate foarte mică (<1000g) (14). Deasemenea, există studii, în care, Indometacinul a fost administrat în 3 doze a 0,2mg/kg, la 12h, pe cale orală, cu eficiență similară cu cea obținută la administrarea pe cale parenterală (15). Eficiența sa a fost probată și la nou-născuții la termen (16).

Momentul inițierii terapiei poate fi: precoce (administrare profilactică din prima zi de viață); simptomatică (din ziua 2-3 de viață) sau tardiv (după prima săptămână de viață) (8). S-a demonstrat faptul că administrarea profilactică nu prezintă avantaje în comparație cu atitudinea de expectativă, situație în care de terapie beneficiază doar acei prematuri, la care, ecocardiografic, s-a decelat prezența unui canal arterial semnificativ hemodinamic, iar rata redeschiderii canalului după o cură inițială este de aproximativ 35-53% (13,17,18).

Reacțiile secundare ale terapiei cu Indometacin sunt reprezentate de disfuncția renală, explicată prin faptul că perfuzia renală, din perioada neonatală precoce, este influențată de efectul vasodilatator al prostaglandinelor asupra arteriolelor aferente. Aceasta constă în: oligurie, valori crescute ale creatininei serice și reducerea ratei de filtrare glomerulară, care însă, se normalizează, în prima lună de viață (19,20). Datorită farmacocineticii variabile, riscul de toxicitate cumulată este mai mare la prematurii cu vârsta gestațională foarte mică (21). Acestea ar putea fi reduse dacă administrarea de lichide la prematurii care se află sub tratament cu Indometacin s-ar efectua individualizat pentru a evita apariția hipovolemiei (22).

Ibuprofenul

Ibuprofenul, introdus în terapia canalului arterial în ultimii ani, produce o contracție a ductului arterial dependent de doză (23,24). Se administrează pe cale iv, lent, timp de 15 minute, 3 doze zilnice de 10mg/kg – 5mg/kg – 5mg/kg din soluția Ibuprofen lysin (4). Deasemenea, se poate utiliza și pe cale orală, prin administrare pe sonda nazo-gastrică, utilizând aceleași doze menționate anterior, efectele fiind similare (1). Utilizarea unor doze mai mari nu modifică semnificativ rata de închidere a canalului arterial, dar determină apariția mai frecventă a reacțiilor secundare renale (25). Ca și în cazul Indometacinului, s-a demonstrat că administrarea profilactică a Ibuprofenului determină reducerea incidenței canalului arterial simptomatic, dar nu modifică mortalitatea și morbiditatea prin complicațiile PCA, expunând prematurii la posibile reacții secundare, fiind citată apariția hipertensiunii pulmonare (3,26,27).

Ratele de închidere a canalului arterial cu Ibuprofen și Indometacin sunt similare și nu s-au constatat diferențe semnificative cu privire la necesitatea efectuării ligaturii chirurgicale, durata spitalizării, a nutriției enterale și ventilației mecanice, morbiditatea neonatală (retinopatia, hemoragia intraventriculară, enterocolita ulcero-necrotică, septicemia). În ceea ce privește apariția rectiilor secundare renale (oliguria, creatinina serică cu valori crescute), acestea sunt mai rar întâlnite la prematurii la care s-a administrat Ibuprofen. Incidența bolii pulmonare cronice (definită ca necesitatea oxigenoterapiei la 28 de zile postnatal sau la 36 de săptămâni postconcepțional) a fost mai mare la prematurii tratați cu Ibuprofen (37,38,39).

Tabel I: Rezultatele terapiei PCA la prematur cu Indometacin și Ibuprofen.

Autor	Indometacin				Ibuprofen			
	Nr. pacienți	Doza	Rata de închidere a CA	Oliguria (diureza <1ml/kg/h)	Nr. pacienți	Doza	Rata de închidere a CA	Oliguria (diureza <1ml/kg/h)
Van Overmeire ²⁸⁾ , 2000	74	3 x 0,2 mg/kg iv	66%	18,9%	74	10-5-5 mg/kg iv	70%	6,7%
Lago ²⁹⁾ , 2002	81	3 x 0,2 mg/kg iv	69%	15%	94	10-5-5 mg/kg iv	73%	1%
Supapannachart ³⁰⁾ 2002	9	3 x 0,2 mg/kg iv	89%		9	3 x 10 mg/kg po	78%	
Chotigeat ³¹⁾ , 2003	15	3 x 0,2 mg/kg iv	66,67%	73,33%		10-5-5 mg/kg iv	46,67%	20%

Tabel I (continuare): Rezultatele terapiei PCA la prematur cu Indometacin și Ibuprofen.

Autor	Indometacin				Ibuprofen			
	Nr. pacienți	Doza	Rata de închidere a CA	Oliguria (diureza <1ml/kg/h)	Nr. pacienți	Doza	Rata de închidere a CA	Oliguria (diureza <1ml/kg/h)
Su ³²⁾ , 2003	31	3 x 0,2 mg/kg iv	80,6%		32	10-5-5 mg/kg iv	84,4%	
Gimeno Navaro ³³⁾ , 2005	24	3 x 0,2 mg/kg iv	87,5%	29%	23	10-5-5 mg/kg iv	82,6%	9%
Adamska ³⁴⁾ , 2005	19	3 x 0,2 mg/kg iv	80%		16	10-5-5 mg/kg iv	69%	
Aly ³⁵⁾ , 2007	9	3 x 0,2 mg/kg iv	78%		8	10-5-5 mg/kg po	83%	
Lago, citat de Poon ⁴⁾ , 2007	81	3 x 0,2 mg/kg iv	69%	15%	94	10-5-5 mg/kg iv	73%	1%
Su ³⁶⁾ , 2007	59	3 x 0,2 mg/kg iv	88,1%	15,25%	60	10-5-5 mg/kg iv	88,3%	6,67%

Tabelul I prezintă rezultatele mai multor studii comparative, privind rata de închiderea a canalului arterial și apariția efectelor secundare renale la prematurii tratați cu Indometacin iv și respectiv cu Ibuprofen iv. La pacienții tratați cu Indometacin, se constată o rată de închidere a canalului arterial cuprinsă între 66% și 89%, comparabilă cu cea raportată la pacienții tratați cu Ibuprofen (46,7% - 88,3%). Rezultatele mai modeste obținute în studiul efectuat de Chotigeat în 2003, se datorează probabil numărului redus de prematuri incluși în cele două loturi. Oliguria, definită ca și eliminarea unui volum urinar inferior valorii de 1ml/kg/h, se constată cu o frecvență semnificativ mai crescută la prematurii tratați cu Indometacin (între 15% și 73,3%), comparativ cu cei tratați cu Ibuprofen (între 1% și 20%), constatare care indică faptul că utilizarea Ibuprofenului evită apariția efectelor secundare renale.

Indicații

Tratamentul farmacologic se adresează prematurilor cu PCA simptomatic (hiperperfuzie pulmonară care determină tulburări respiratorii), semnificativ hemodinamic (confirmat prin valori crescute ale peptidului natriuretic tip B), diagnosticat ecocardiografic (diametrul canalului >1,4mm; AS/Ao >1,5; fluxul arterei celiace / debitul VS = 0,1) (1,3,39,40,41,42). Un test screening pentru depistarea PCA la prematurii cu greutate foarte mică, este reprezentat de măsurarea saturației tisulare în oxigen, la nivelul mușchilor scheletici (deltoid), prin spectroscopie. Valoarea redusă a saturației în oxigen la acest nivel sugerează existența unui PCA semnificativ hemodinamic (43).

Efectuarea celei de a doua cure de tratament medicamentos este condiționată de starea clinică și hemodinamică a pacientului. Indicațiile efectuării ligaturii chirurgicale sunt reprezentate de: eșecul terapiei farmacologice, existența unor contraindicații ale acesteia și instabilitatea clinică și hemodinamică severă. Aceasta, poate fi efectuată de către o echipă complexă, formată din chirurg, neonatolog, anestezist chiar în compartimentele de terapie intensivă neonatală, evitându-se astfel riscurile transportului unor prematuri foarte instabili din punct de vedere hemodinamic (42,44,45).

Contraindicații și precauții

Contraindicațiile administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene la prematurii cu PCA sunt reprezentate de: oligurie (diureza < 1ml/kg/h, creatinina serică > 1,6mg/dl, enterocolita ulcero-necrotică, perforația intestinală, hemoragia intraventriculară importantă recentă, tendința la hemoragii, trombocitopenia < 60.000/mm³). Tratamentul farmacologic se efectuează cu precauție, în cazul existenței hiperbilirubinemiei, deoarece se poate produce deplasarea bilirubinei de pe moleculele de albumină. Hiperbilirubinemia, care necesită exsangvinotransfuzie, reprezintă o contraindicație certă (1,4,36).

În concluzie, utilizarea Ibuprofenului și a Indometacinului în tratamentul persistenței de canal arterial la prematuri conduce la rezultate similare, Ibuprofenul fiind preferat datorită ratei semnificativ mai reduse în ceea ce privește efectele secundare.

Bibliografie

1. HEYMAN E., MORAG I., BATASH D. et al. – Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study, *Pediatrics*, 2003; 112(5):e354.
2. CHERIF A., JABNOUN S., KHROUF N. – Oral Ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants, *Am J Perinatol*. 2007; 24(6):339-45.
3. VANHAESEBROUCK S, ZONNENBERG I, VANDERVOORT P. - Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007; 92(4):F244-7.
4. POON G. – Ibuprofen lysine (NeoProfen) for the treatment of patent ductus arteriosus, *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2007; 20(1):83-5.
5. MANASIA R. – Tratat elementar de cardiologie pediatrică, *Ed.Todisco*, Cluj, 2002, pg.26-49.
6. KOCH J., HENSLEZ G., ROY L. et al. – Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less, *Pediatrics*, 2006 ; 117:1113-21.
7. SHAH S.S., OHLSSON A. – Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;25(1):CD004213.
8. VAN OVERMEIRE B, CHEMTOB S. - The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus, *Semin Fetal Neonatal Med*, 2005;10(2):177-84.
9. TRESZE A., SZABO M., DUNAI G. et al. – Angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism and prophylactic indomethacin treatment induced ductus arteriosus closure in very low birth weight neonates, *Pediatr Res*, 2003;54(5):753-5.
10. LAUGHON M., BOSE C., CLARK R. – Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcome, *J Perinatol*, 2007; 27:164-70.
11. LEE J., RAJADURAI V.S., TAN K.W. et al. – Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional dose in very low birth weight infants, *Pediatrics*, 2003; 112(2) :345-50.
12. HERRERA C., HOLBERTON J., DAVIS P. – Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(1):CD003480.
13. HERRERA C, HOLBERTON J, DAVIS P. - Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2):CD003480.
14. DE VRIES N.K., JAGROEP F.K., JAARSMA A.S. et al. - Continuous indomethacin infusion may be less effective than bolus infusions for ductal closure in very low birth weight infants, *Am J Perinatol*, 2005;22(2):71-5.
15. STAR M., YAPICIOGLU H., NARLI N. et al. – Is oral indomethacin effective in treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus? *Turk J Pediatr* 2004; 46(2):137-41.
16. TAKAMI T., YODA H., KAWAKAMI T. et al. – Usefulness of indomethacin for patent ductus arteriosus in full-term infants, *Pediatr Cardiol*, 2007; 28(1):46-50.
17. CORDERO L., NANKERVIS C.A., DELOOZE D. et al.- Indomethacin prophylaxis or expectant treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants? *J Perinatol*, 2007; 27(3):158-63.
18. KELLER R.L., CLYMAN R.I. - Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus, *Pediatrics*, 2003;112(3Pt1):583-7.
19. AHIMA S., KENT A., REYNOLDS G.J. – Indomethacin and renal impairment in neonates, *Pediatr Nephrol*, 2004;19(5):490-5.
20. ALLEGAERT K., RAYYAN M., ANDERSON B.J. - Impact of ibuprofen administration on renal drug clearance in the first weeks of life, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006;28(8):519-22.
21. SHARMA P.K., GARG S.K., NARANG A.- A preliminary study on pharmacokinetics of oral indomethacin in premature infants in north India, *Indian J Med Res*, 2003; 117:164-9.
22. LEONHARDT A., STREHL R., BARTH H, SEYBERTH H.W. - High efficacy and minor renal effects of indomethacin treatment during individualized fluid intake in premature infants with patent ductus arteriosus, *Acta Paediatr*, 2004; 93(2):233-40.
23. COCEANI F., WHITE E., BODACH E., OLLEY P.M. – Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen, *Can J Physiol Pharmacol*, 1979, 57(8):825-31.

24. ARANDA J.V., THOMAS R. - Systematic review: intravenous Ibuprofen in preterm newborns, *Semin Perinatol*, 2006; 30(3):114-20.
25. DESFRERE L., ZOHAR S., MORVILLE P. et al. - Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method, *J Clin Pharm Ther*, 2005, 30(2):121-32.
26. SHAH S.S., OHLSSON A. - Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 25(1):CD004213.
27. GOURNAY V., ROZE J.C., KUSTER A. et al. - Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2004, 364(9449):1920-2.
28. VAN OVERMEIRE B., SMETS K., LECOUTERE D. - A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus, *N Engl J Med*, 2000, 343(10):674-81.
29. LAGO P., BETTIOL T., SALVADORI S. - Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial, *Eur J Pediatr*, 2002, 161(4):202-7.
30. SUPAPANNACHART S., LIMRUNGSIKUL A., KHOWSATHIT P. - Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital, *J Med Assoc Thai*, 2002, 85 Suppl,4:S1252-8.
31. CHOTIGEAT U., JIRAPAPA K., LAYANGKOOL T. - A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants, *J Med Assoc Thai*, 2003; 86 Suppl3:S563-9.
32. SU P.H., CHEN J.Y., SU C.M.- Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants, *Pediatr Int*, 2003;45(6):665-70.
33. GIMENO NAVARRO A., CANO SÁNCHEZ A., FERNÁNDEZ GILINO C. et al. - Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants, *Ann Pediatr (Barc)*, 2005, 63(3):212-8.
34. ADAMSKA E., HELWICH E., RUTKOWSKA M. et al. - Comparison of the efficacy of ibuprofen and indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in prematurely born infants, *Med Wieku Rozwoj*, 2005; 9(3Pt1):335-54.
35. ALY H., LOTFY W., BADRAWI N. - Oral Ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study, *Am J Perinatol*, 2007; 24(5):267-70.
36. SU B.H., LIN H.C., CHIU H.Y. - Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: A randomized controlled trial, *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed*, 2008; 93:F94-F99.
37. OHLSSON A., WALIA R., SHAH S. - Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; (2):CD003481.
38. OHLSSON A., WALIA R., SHAH S. - Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; (4):CD003481.
39. CHOI B.M., LEE K.H., EUN B.L. - Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants, *Pediatrics*, 2005; 115(3): 2255-61.
40. THOMAS R.L., PARKER G.C., VAN OVERMEIRE B., ARANDA J.V. - A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus, *Eur J Pediatr*, 2005; 164(3): 135-40.
41. EL-KHUFFASH A., HIGGINS M., WALSH K., MOLLOY E.J. - Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants, *Neonatology*, 2007; 93(3):206-12.
42. TEIXEIRA L.S., MCNAMARA P.J. - Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus, *Acta Paediatr*, 2006; 95(4): 394-403.
43. UNDERWOOD M.A., MILSTEIN J.M., SHERMAN M.P. - Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants, *Neonatology*, 2007; 91(2): 134-9.
44. LITTLE D.C., PRATT T.C., BLALOCK S.E. et al. - Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment, *Pediatr Surg*, 2003; 38(3): 492-6.
45. GOULD D.S., MONTENEGRO L.M., GAYNOR J.W. - A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants, *Pediatrics*, 2003; 112(6Pt1): 1298-301.

Pharmacologic treatment of the patent ductus arteriosus

CECILIA LAZEA, EUFEMIA DOINA CLOȚAN

Summary

Persistent patent ductus arteriosus is a common pathology in preterm infants and is associated with various complications (necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia). The treatment of persistent patent ductus arteriosus is possible using surgical methods (surgical ligation) and pharmacological methods, represented by cyclooxygenase inhibitors (Indomethacin and Ibuprofen). The current literature data reveals no significant differences in the rate of closure PDA, but Ibuprofen therapy is associated with a lower incidence of renal impairment.

Key words: patent ductus arteriosus, preterm, indomethacin, ibuprofen.

STATUSUL INFLAMATOR PULMONAR ȘI SISTEMIC ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

DOINA TODEA¹, D. PERJU² LOREDANA ROSCA³

¹ Catedra de Pneumologie, UMF Cluj Napoca

² Catedra de Medicină Legală, UMF Cluj Napoca

³ Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie "Leon Daniello" Cluj Napoca

Rezumat

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune caracterizată prin limitarea fluxului de aer prin căile respiratorii, incomplet reversibilă, limitare care este de obicei progresivă și însoțită de un răspuns inflamator anormal la nivel pulmonar și sistemic. Celulele inflamatorii (neutrofile, macrofage, limfocite T, limfocite B, eozinofile, celule epiteliale), mediatorii inflamatori: leukotriena B₄, IL8, IL18, TNF α , IL6, factorul transformator de creștere (TGF-B), speciile reactive de oxigen, sunt implicate în dezvoltarea răspunsului inflamator de la nivel pulmonar. Inflamația sistemică poate juca un rol important în procesele patogenetice întâlnite la pacienții cu BPOC, fiind identificate nivele sanguine ridicate de proteina C reactivă (PCR), fibrinogen, leucocite, TNF α , IL6, IL18.

Cuvinte cheie: bronhopneumopatia obstructivă cronică, inflamație sistemică, inflamație la nivel pulmonar.

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune caracterizată prin limitarea fluxului de aer prin căile respiratorii, incomplet reversibilă, limitare care este de obicei progresivă și este însoțită de un răspuns inflamator anormal la nivel pulmonar și sistemic, ce poate fi prevenită și tratată. Această boală prin consecințele sistemice, dintre care cea mai importantă este inflamația sistemică, nu mai poate fi considerată o boală cu localizare strict pulmonară (1,2).

BPOC reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate pe glob, fiind în prezent a cincea cauză de deces în Europa; este depășită de boala cardiacă, accidentul vascular cerebral, cancerul pulmonar și infecțiile căilor respiratorii inferioare. Inițiativa Globală Privind Bolile Obstructive Cronice apreciază că, până în anul 2020, BPOC va fi responsabilă de 6 milioane decese pe an, devenind a treia cauză principală de mortalitate din lume, fiind singura cauză de deces majoră a carei incidență este în creștere (1).

Pentru dezvoltarea unor strategii de prevenție și tratament ale unei boli, este importantă identificarea factorilor de risc, astfel că studiile din literatură au identificat pentru BPOC numeroși factori de risc dintre care cei mai importanți sunt: factorii genetici (deficitul de alfa 1 antitripsină), expunerea la particule (fumatul, praful ocupațional, poluarea atmosferică internă și externă), stresul oxidativ, vârsta, sexul, infecțiile respiratorii, statusul socioeconomic, nutriția. Fumatul însă este considerat principalul factor de risc care contribuie la apariția bolii, World Health Organisation estimând că 75% din cazurile de BPOC din întreaga lume se datorează acestuia (3). Renunțarea la fumat este singura metodă valabilă din punct de vedere cost eficientă în ceea ce privește reducerea riscului de apariție a BPOC și de progresie a bolii (1).

Prin componenții săi din faza de gaz (radicali organici reactivi, monoxid de carbon, oxid nitric, aldehide, acid hidrocloric, acroleina, amoniu, nitrosamina, hidrazine) și din faza de aerosoli (tar, nicotină, hidrocarburi aromatice, fenoli, cresoli) fumul de țigară determină un răspuns inflamator anormal la nivel pulmonar, inflamație sistemică, stres oxidativ, disfuncție endotelială (cu alterarea funcției vasomotorii a endoteliului), creșterea nivelului unor factori procoagulanți, cu implicații în patogenia BPOC și a

comorbidităților sale. Efectul sistemic al fumului de țigară poate contribui nu numai la patologia respiratorie din cadrul BPOC, alterând statusul clinic și funcțional respirator, dar și la dezvoltarea cașexiei, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, a bolilor arterelor coronare, insuficienței cardiace, infecțiilor pulmonare, neoplaziilor (2).

S-a arătat în literatura de specialitate că fumul de țigară induce un răspuns inflamator la nivel pulmonar la toți fumătorii, ridicându-se problema de ce numai o parte din aceștia dezvoltă BPOC. Studiile recente au precizat că procesul inflamator la acești pacienți persistă și după abandonarea fumatului, fiind mai probabil implicat un mecanism de autoperpetuare similar celui întâlnit în bolile autoimune precum artrita reumatoidă și ateroscleroza, limfocitele T CD4+, cât și CD8+ fiind implicate atât în patogeneza BPOC, cât și a bolilor autoimune (4).

Mecanismul de producere a răspunsului inflamator la nivel pulmonar în rândul pacienților cu BPOC nu a fost pe deplin elucidat, fiind descrisă însă implicarea celulelor inflamatorii (neutrofile, macrofage, limfocite T, limfocite B, eozinofile, celule epiteliale) și a mediatorilor inflamatori: leukotriena B₄, Interleukina 8 (IL8), Interleukina 18 (IL18), factorul de necroză tumorală alfa (TNF α), Interleukina 6 (IL6), factorul transformator de creștere (TGF-B), a speciilor reactive de oxigen, care contribuie la augmentarea răspunsului inflamator (1,5,6).

Barcelo și colaboratorii au studiat recent fenotipul limfocitelor T din sânge și lavajul bronhoalveolar la 3 loturi de subiecți: fumători cu funcție pulmonară normală, fumători cu BPOC moderat și nefumători evidențiind la fumătorii cu BPOC moderat un procent ridicat de Ly CD8+CD45RA+, ceea ce este compatibil cu o potențială injurie tisulară pulmonară mai mare. Acest studiu este primul care a investigat anormalitățile LyCD4+CD25 și care a arătat că la pacienții fumători cu BPOC este afectată acțiunea acestor celule, fiind astfel susținut rolul unui posibil răspuns autoimun în patogeneza BPOC (4).

Numeroșii biomarkeri studiați în procesul inflamator și de distrucție pulmonară, survenite la pacienții cu BPOC, pot fi cuantificați în materialele obținute din biopsiile bronșice, lavajul bronhoalveolar, spută. Răspunsul inflamator pulmonar poate fi evidențiat și print-o creștere a biomarkerilor volatili din aerul expirat: peroxidul de hidrogen, ce crește în exacerbari și a cărui nivel este direct proporțional cu severitatea bolii, precum și 8 isoprostanul marker al stresului oxidativ crescut și el la acești pacienți. Măsurarea biomarkerilor volatili din aerul exhalat reprezintă o metodă nouă, neinvazivă, ce permite monitorizarea inflamației pulmonare la pacienții cu BPOC dar pentru care nu este încă cunoscută sensibilitatea și reproductibilitatea metodei fiind necesare studii ulterioare (7).

Din punct de vedere fiziopatologic BPOC este o boală complexă caracterizată prin următoarele modificări: hipersecreția de mucus, disfuncție ciliară, limitarea fluxului de aer, hiperinflația pulmonară, alterarea schimburilor gazoase, hipertensiune pulmonară, cordul pulmonar cronic, acestea dezvoltându-se în ordinea enumerată o dată cu progresia bolii (1).

Recent s-a arătat că inflamația sistemică poate juca un rol important în procesele patogenetice întâlnite la pacienții cu BPOC, fiind identificată prin nivele sanguine ridicate de proteina C reactivă (PCR), fibrinogen, leucocite, TNF α , IL6, IL8, IL18 în BPOC stabilă și în exacerbare (5,7,8).

Originea inflamației sistemice la pacienții cu BPOC nu a fost complet elucidată, existând doar câteva teorii. Este încă neclar de ce unii pacienți cu BPOC prezintă de la debutul bolii un nivel ridicat al markerilor inflamatorii, nefiind cunoscut încă dacă inflamația sistemică precede sau urmează dezvoltării BPOC.

Inflamația sistemică produsă de fumul de țigară poate contribui semnificativ la dezvoltarea aterosclerozei, principala cauză a bolilor arterelor coronare. Ateroscleroza este o boală inflamatorie în care mecanismele imune interacționează cu factorii de risc metabolic în inițierea, propagarea și activarea leziunilor în sistemul arterial. Un nivel crescut de PCR reprezintă un factor de risc independent în dezvoltarea bolilor arterelor coronare și ar putea fi folosit ca și test screening pentru persoanele asimptomatice (9).

Pacienții cu BPOC pot dezvolta cașexie deoarece o dată cu apariția inflamației sistemice acești pacienți vor avea un răspuns scăzut la o terapie nutrițională (dietă hipercalorică) adecvată statusului lor clinic. Cașexia este reprezentată de o scădere în greutate severă și patologică, care constă în principal din pierderea masei tisulare, nu numai a depozitelor adipoase. Moleculele inflamatorii cărora li s-a acordat cea mai mare atenție în dezvoltarea cașexiei sunt reprezentate de : TNF α , IL1 β , IL6, PCR, speciile reactive de oxigen, speciile reactive de nitrogen. Stresul oxidativ este crescut la pacienții cu BPOC, speciile reactive de oxigen și nitrogen fiind responsabile de dezvoltarea cașexiei prin leziunile tisulare pe

care le pot produce. Este posibil să existe o legătură și între procesul inflamator sistemic și nivelul scăzut de leptină, care este răspunzător de scăderea greutatei corporale (10,11).

Inflamația sistemică este implicată și în dezvoltarea diabetului zaharat noninsulinodependent, precum și a tulburărilor în metabolismul glucozei, explicând astfel riscul crescut al pacienților cu BPOC de a dezvolta diabet zaharat. Studiile din literatură au evidențiat o asociere independentă a diabetului cu reducerea funcției pulmonare, care împreună cu obezitatea poate agrava BPOC, pacienții cu diabet zaharat noninsulinodependent și BPOC cu nivele crescute de TNF α , IL6, PCR sunt predispuși la dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare la ambele sexe (2).

Pacienții cu BPOC prezintă un risc crescut în dezvoltarea osteoporozei, chiar în absența tratamentului cu corticosteroizi, dezvoltând osteopenie în asociere cu creșterea nivelului circulant de TNF α , care stimulează diferențierea macrofagelor în osteoclaste (12).

Inflamația sistemică întâlnită la pacienții cu BPOC poate fi cauzată și de hipoxia tisulară, studiile din literatură arătând o creștere a nivelului de TNF α , nivel corelat semnificativ cu severitatea hipoxemiei arteriale, fapt ce sugerează asocierea hipoxemiei arteriale cu activarea sistemului TNF α in vivo. Această ipoteză susținută de studii ulterioare, ar putea schimba punctul de vedere al clinicienilor asupra oxigenoterapiei de lungă durată la domiciliu, iar supraviețuirea crescută a pacienților care au beneficiat de această terapie s-ar putea datora reducerii inflamației sistemice (2).

Comorbiditățile afectează starea de sănătate a pacienților cu BPOC, aceștia decedând predominant din cauza bolilor nonrespiratorii, mai precis: boli cardiovasculare (aproximativ 25%), neoplazii (predominant neoplasm bronhopulmonar, 20-33%), precum și alte cauze. Dintre bolile respiratorii la pacienții cu BPOC sever, acutizarea insuficienței respiratorii în cadrul episoadelor de exacerbare reprezintă 4-35 % din cauzele de deces (13,14).

Evoluția cronică și progresivă a BPOC este agravată de perioade scurte de exacerbare a simptomatologiei cu agravarea tusei, dispneei și a producției de spută care poate deveni mucopurulentă, majoritatea exacerbărilor fiind produse în principal de infecții bronșice cu un impact negativ asupra calității vieții legate de sănătate (15).

Exacerbările BPOC reprezintă o augmentare a răspunsului inflamator la nivel pulmonar, însă mecanismul lor de producere nu a fost pe deplin elucidat (1). S-a arătat în literatură că un nivel crescut de PCR la 14 zile după exacerbare poate fi utilizat ca predictor pentru exacerbările recurente în următoarele 50 de zile care survin evenimentului inițial, propunându-se monitorizarea frecvenței exacerbărilor prin efectuarea de rutină a acestui test la pacienții cu BPOC în exacerbare (8).

Literatura de specialitate a arătat că un status inflamator local pulmonar și sistemic crescut la pacienții cu BPOC în exacerbare induce în timp, direct, progresia bolii și de asemenea întârzie revenirea la valori normale a biomarkerilor inflamatori postexacerbare, ceea ce poate explica unul din mecanismele care accentuează declinul VEMS la aceștia.

Din păcate nu există test validat sau biomarkeri patognomonici pentru diagnosticul exacerbărilor acute din cadrul BPOC, pentru aceasta fiind necesare studii ulterioare, exacerbările BPOC fiind actualmente cuantificate pe baza simptomatologiei clinice.

În concluzie, dovezile existente referitoare la biomarkerii inflamatori sunt încă preliminare deoarece studiile au fost efectuate pe un număr redus de pacienți, nepermițând extrapolarea rezultatelor la toți pacienții cu BPOC, fiind necesare studii suplimentare (7).

Bibliografie

1. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007.
2. FABBRI L.M., LUPPI F., BEGHÉ B., RABE K.F.. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:204-212
3. AIT-KHALED N, ENARSON D, BOUSQUET J. Chronic respiratory diseases in developing countries :the burden and strategies for prevention and management. *Bull World Health Organ* 2001;79:971-979.

4. BARCELÓ B., PONS J., FERRER J.M., SAULEDA J., FUSTER A., AGUSTÍ A.G.N. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2008; 31:555-562
5. IMAOKA H., HOSHINO T., TAKEI S., KINOSHITA T., OKAMOTO M., KAWAYAMA T., KATO S., IWASAKI H., WATANABE K., AIZAWA H.. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:287-297.
6. RAHMAN I., ADCOCK I.M.. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006; 28: 219–242.
7. CAZZOLA M., MACNEE W., MARTINEZ F.J.. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31:416-469
8. PERERA W.R., HURST J.R., WILKINSON T.M.A., SAPSFORD R.J., MÜLLEROVA H., DONALDSON G.C., WEDZICHA J.A.. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007; 29:527-534
9. HANSSON GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–1695.
10. CREUTZBERG E.C., SCHOLS A.M., WELING-SCHEEPERS CA, BUURMAN WA, WOUTERS EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:745–752
11. WAGNER P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:492-501
12. CHAMBERS TJ. Regulation of the differentiation and function of osteoclasts. *J Pathol* 2000;192:4–13.
13. MCGARVEY LP, JOHN M, ANDERSON JA, ZVARICH M, WISE RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411–415
14. JENSEN HH, GODTFREDSEN NS, LANGE P, VESTBO J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006;28:781–785
15. SCHMIER ORDANA K, HALPERN MICHAEL T, HIGASHI MITCHELL K, BAKST ALAN. The quality of life impact of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *Qual Life Res* 2005;. 14(2):329–347

Pulmonary and systemic inflammatory status in chronic obstructive pulmonary disease

DOINA TODEA, D PERJU, LOREDANA ROSCA

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal lung and systemic inflammation. Inflammatory cells (neutrophils, macrophages, T-Lymphocytes, B-Lymphocytes, eosinophils, epithelial cells), inflammatory mediators (leukotriene B₄, IL8, IL 18, TNF α , IL6), transforming growth factor (TGF- β), reactive oxygen species are implicated in developing inflammatory response of the lung. Systemic inflammation play an important role in the pathogenesis of systemic complication observed in COPD patients, high levels of CRP, fibrinogen, leukocytes, TNF α , IL6, IL8, IL18 have been observed in the blood of the patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, lung inflammation.

LAPAROSCOPIA ÎN ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL CANCERULUI GASTRIC

R. TOGĂNEL, M. CAZACU, V. MUNTEAN, I. SIMON

UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca- Catedra Chirurgie IV

Rezumat

Cancerul gastric reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii gastro-intestinale, fiind responsabil de o rată de mortalitate încă ridicată. Prognosticul acestei maladii este în strânsă corelație cu stadiul tumoral în momentul diagnosticului, chirurgia fiind singura metodă care oferă o îmbunătățire substanțială a supraviețuirii, în special în stadiile precoce. Diagnosticul, stadializarea, cât și aprecierea rezecabilității în cancerul gastric se face prin metode imagistice. Cu toate progresele importante din ultimii ani în domeniul imagistic, determinările secundare la distanță nu pot fi evidențiate în anumite situații, crescând astfel rata mortalității și a morbidității asociate laparotomiilor inutile. Laparoscopia diagnostică și-a câștigat un rol important în algoritmul de diagnostic și tratament al cancerului gastric. Această metodă cuantifică mai exact pacienții ce se pretează unei rezecții gastrice curative, precum și cei cu o boală avansată, care beneficiază de chimioterapie neoadjuvantă sau doar de tratament paliativ, evitându-se astfel efectuarea unor laparotomii inutile.

Cuvinte cheie: cancer gastric, laparoscopie diagnostică.

Introducere

Cancerul gastric reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii gastrointestinale, fiind responsabil de o rată mare a morbidității și a mortalității globale, continuând să se afle pe locul al doilea din punct de vedere al incidenței globale. Evoluția naturală a bolii se face inexorabil spre exitus, cu o supraviețuire de scurtă durată, în majoritatea cazurilor sub 6 luni [1]. Chirurgia în scop curativ este singura metodă care oferă o îmbunătățire substanțială a supraviețuirii, în special în stadiile precoce ale bolii. Cu toate acestea, adresabilitatea la medic a pacienților este tardivă, aceștia fiind cuantificați în stadiile III și IV în majoritatea cazurilor, 25-50% din pacienți prezentând metastaze la distanță în momentul diagnosticului [2]. În alte studii de specialitate, acest procent poate ajunge până la 70-75% [1].

Diagnosticul cât și aprecierea rezecabilității, cu o implicată cuantificare a stadializării preoperatorii în cancerul gastric se face prin metode imagistice, dintre care vârful de lance este reprezentat de tomografia computerizată spirală, rezonanța magnetică nucleară sau tomografia cu emisie de pozitroni. Cu toate progresele din ultimii ani în domeniul imagistic, determinările secundare la distanță nu pot fi evidențiate în 20-30% din cazuri, crescând astfel procentul laparotomiilor inutile precum și a mortalității și a morbidității asociate [3,4,5]. În medie, morbiditatea asociată laparotomiilor exploratorii este cuprinsă între 15-20%, pe când mortalitatea este situată în jurul cifrei de 10% [6,7]. În funcție de eligibilitatea pacienților într-un anumit studiu, evitarea laparotomiilor s-a realizat uneori în procente de 37-55% [8,9].

Tabelul I. Sensibilitatea examinărilor imagistice în decelarea metastazelor hepatice și a carcinomatozei peritoneale.

Examinarea imagistică	Metastaze hepatice	Carcinomatoză peritoneală
Ecografia abdominală	50- 90% [10]	19-50% [11]
CT	65-72% [10,12,13]	13-30% [11,14,15]
RMN	80-85% [16]	până la 64% [10]

În tabelul I este prezentată sensibilitatea metodelor imagistice în detecția celor mai frecvente determinări secundare la distanță. Astfel, ecografia abdominală are o sensibilitate în detecția metastazelor hepatice de până la 90%, și asta în momentul în care se folosește substanța de contrast [10]. Descoperirea

ecografică a carcinomatozei peritoneale are o sensibilitate de 19-25% în cazul P₂ și de 40-50% în cazul P₃ (vezi tabelul II) [11]. În ceea ce privește sensibilitatea tomografiei computerizate în decelarea metastazelor hepatice, aceasta se situează între 65-72% [10,12,13]. Carcinomatoza peritoneală este decelată în medie, prin efectuarea unei tomografii computerizate în 13-30% din situații [11,14,15]. Sensibilitatea rezonanței magnetice nucleare în cazul metastazelor hepatice poate să ajungă până la valoarea de 80-85%, prin utilizarea reconstrucției tridimensionale. În cazul carcinomatozei peritoneale, sensibilitatea metodei este de până la 64% [10,16].

Tabelul II. Clasificarea carcinomatozei peritoneale conform “Japanese Research Society for Gastric Cancer” [17].

P ₁	prezența a câtorva metastaze la nivelul peritoneului adiacent (bursa omentală).
P ₂	prezența a câtorva determinări secundare peritoneale distale
P ₃	cuantifică prezența a numeroase metastaze la nivelul peritoneului distal

Astfel, este foarte importantă evitarea abordării chirurgicale la pacienții cu cancer în stadii avansate, pacienți care ar putea beneficia fie de tratament chimioterapic neoadjuvant, fie de tratament paliativ. Acest deziderat se realizează printr-o cuantificare cât mai exactă a stadializării preoperatorii prin metode imagistice și, mai nou prin **Laparoscopia Diagnostică**, care își face tot mai mult simțită prezența în managementul cancerului gastric în particular și al cancerelor digestive în general. Întrucât stadiul bolii tumorale reprezintă cel mai important factor de prognostic, este de dorit ca stadializarea preoperatorie să fie cât mai exactă, acest aspect fiind important în stabilirea protocolului de tratament ulterior al pacientului [18].

Introducerea chimioterapiei neoadjuvante la pacienții cu boală avansată a constituit un impuls în utilizarea laparoscopiei diagnostice. Utilizarea chimioterapiei preoperatorii este asociată cu o rată favorabilă de răspuns, crescând astfel procentul rezecabilității, precum și rata supraviețuirii. Astfel, laparoscopia diagnostică și-a câștigat un rol important în strategia de diagnostic și tratament a cancerului gastric, prin cuantificarea exactă a pacienților ce se pretează unei rezecții gastrice curative, precum și în selecția celor cu o boală avansată, care ar putea beneficia de chimioterapie neoadjuvantă sau de tratament chimio-radioterapic paliativ [19].

Principalul obiectiv al laparoscopiei diagnostice este reprezentat astfel de evitarea laparotomiilor inutile datorate pe de o parte nerezecabilității tumorii (evaluarea rezecabilității), iar pe de altă parte datorate prezenței metastazelor la distanță (evaluarea metastazelor).

Avantajele laparoscopiei diagnostice

1. *Identifică determinări secundare hepatice sau peritoneale ce nu au fost evidențiate prin metode imagistice (inclusiv prin utilizarea ultrasonografiei laparoscopice), cu posibilitatea recoltării de material biptic și efectuarea examenului histopatologic extemporaneu, evitându-se astfel efectuarea unor laparotomii inutile.*

În diagnosticul determinărilor secundare hepatice, sensibilitatea metodei variază între 94-98,5%, cu o specificitate între 97,6-100%; acuratețea fiind de 94-98%. În cazul carcinomatozei peritoneale, acuratețea metodei se află în același interval, 94-98%, mult peste cea obținută prin examinările paraclinice imagistice [20,21,22,23]. Având în vedere cuantificarea carcinomatozei peritoneale în P₁, P₂ și P₃, defalcare prezentată anterior, sensibilitatea metodei în identificarea carcinomatozei peritoneale tip P₃ atinge după unele studii 100% [9].

Dacă acuratețea ultrasonografiei laparoscopice în decelarea carcinomatozei peritoneale este comparabilă cu cea obținută în cazul laparoscopiei diagnostice, în cazul metastazelor hepatice, ea poate crește după unele studii până la 99%. Acest fapt s-ar datora lipsei sensibilității tactile în cadrul ședinței de laparoscopie, precum și imposibilității aprecierii unor leziuni hepatice de mici dimensiuni, situate profund. Astfel, ultrasonografia laparoscopică poate decela metastaze hepatice profunde de numai 5 mm, prin utilizarea unor traductori cu rezoluție înaltă (7,5 MHz) [12,23]. Ultrasonografia laparoscopică este utilă atât în diagnosticul determinărilor secundare la distanță, cât și în ghidarea unor biopsii hepatice profunde, de mici dimensiuni. Nu în ultimul rând, ecografia laparoscopică poate ghida rezecția laparoscopică a unor determinări secundare ganglionare sau hepatice [23].

2. *Evaluează rezecabilitatea tumorii gastrice, evitând de asemenea efectuarea unor laparotomii inutile.*

Tomografia computerizată este o metodă performantă în cuantificarea invaziei tumorale numai în momentul în care formațiunea tumorală invadează seroasa, sau organele din jur (T₃, T₄). În acest caz,

datele din literatură indică o acuratețe a metodei de 93-94%, prin utilizarea multi-detector CT [24]. Din păcate, acuratețea metodei scade dramatic până la 38-40% în momentul în care tumora invadează doar mucoasa, submucoasa și musculara (T_1 , respectiv T_2) [13]. Rezonanța magnetică nucleară aduce date asemănătoare tomografiei computerizate, acuratețea metodei variind între 60-81% [16,25]. În medie, acuratețea atât a CT cât și a RMN în cuantificarea corectă a invaziei tumorale („T”) este situată în jurul cifrei de 60-70%, astfel, niciuna dintre examinările amintite nu poate sta la baza aprecierii corecte a rezecabilității tumorii gastrice [26,27].

Aprecierea rezecabilității prin laparoscopie diagnostică este corect stabilită în peste 90% din cazuri [11,28], cu o sensibilitate în unele studii de 97,6%, limitele fiind în strânsă legătură cu dificultatea în unele cazuri de explorare a bursei omentale [20].

3. *Cuantifică corect stadializarea neoplasmului gastric, cu orientarea unor pacienți înspre protocoale de chimioterapie neoadjuvantă.*

Introducerea chimioterapiei neoadjuvante a constituit un impuls în plus în utilizarea laparoscopiei diagnostice. Studiile din literatura de specialitate au arătat că utilizarea chimioterapiei preoperatorii este asociată cu o rată favorabilă de răspuns, crescând astfel procentul rezecabilității, precum și rata supraviețuirii [29].

Rațiunea tratamentului chimioterapic neoadjuvant:

- Regresia rapidă a simptomatologiei induse de prezența tumorii- “tumor-related symptoms”;
- Eliminarea micrometastazelor nedecelate imagistic, cu un control sistemic precoce al bolii, eliminându-se timpul uneori lung scurs de la intervenția chirurgicală potențial curativă până la inițierea tratamentului chimioterapic postoperator;
- Efectele de “down-staging” și de “down-sizing”, ceea ce duce la o creștere a proporției de intervenții chirurgicale potențial curative;
- Poate fi mai bine tolerată decât tratamentul postoperator;
- Stabilirea răspunsului tumoral la tratamentul chimioterapic [30].

Cel mai cunoscut trial clinic care studiază rolul chimioterapiei neoadjuvante în tratamentul cancerului gastric este reprezentat de „U.K. NCRI MAGIC TRIAL” (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) efectuat de către United Kingdom National Cancer Research Institute. În cadrul acestui trial, au fost incluși un număr de 503 pacienți cu cancer gastric stadiul II, III, IVA, randomizați în două brațe. Primul braț a inclus 250 pacienți cu cancer gastric care au urmat un tratament chimioterapic neoadjuvant după următoarea schemă terapeutică: 3 cicluri ECF, intervenția chirurgicală, urmată de încă 3 cicluri ECF. Regimul ECF a fost reprezentat de administrarea a 50 mg/m² iv Epirubicin în ziua unu, 60 mg/m² Cisplatin iv în ziua unu, și 200 mg/m² 5-Fluorouracil în perfuzie continuă între ziua 1-21, ciclul repetat tot la 21 zile. Intervenția chirurgicală a fost efectuată la 3-6 săptămâni după încheierea ciclului 3 ECF. Reluarea ciclurilor ECF a fost făcută la un interval de 6-12 săptămâni postoperator. Cel de-al-II-lea braț a inclus 53 pacienți la care tratamentul chirurgical a fost singular. În ceea ce privește supraviețuirea la cinci ani, în brațul cu chimioterapie preoperatorie 36% din pacienți erau în viață, față de numai 23% în brațul cu tratamentul chirurgical singular. De asemenea, intervalul liber de boală a fost semnificativ mai lung în brațul tip “sandwich”- ECF-Chirurgie-ECF [30,31,32].

Dacă în “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology” (National Comprehensive Cancer Network) pe anul 2006, rolul chimioterapiei preoperatorii nu era încă conturat, neapărând astfel în algoritmul de tratament a pacienților cu cancer gastric, în ediția 2008, rolul acestei metode de tratament este bine stabilit [33]. Chimioterapia neoadjuvantă își găsește locul în algoritmul de tratament al pacienților cu cancer gastric încă din stadiul IB, dar rolul acestei metode terapeutice crește direct proporțional cu stadiul bolii, astfel în stadii avansate (IIIA, IIIB, chiar IVA), principalul avantaj al metodei este reprezentat de efectul de “down-staging” al neoplasmului gastric, cu eliminarea micrometastazelor oculte, astfel putându-se ajunge chiar la o rezecție de tip Ro. Cu toate acestea, rămân o serie de semne de întrebare în ceea ce privește amânarea intervenției chirurgicale, cu posibilitatea evoluției bolii, a creșterii morbidității postoperatorii datorită citotoxicității metodei, precum și dificultății crescute a restadializării patologice după efectuarea chimioterapiei neoadjuvante [30,31].

4. *Posibilitatea de a efectua lavaj peritoneal cu examen citologic din lichidul recoltat, modificând strategia de tratament.*

A. *Citologia peritoneală:*

Stadializarea cancerelor digestive în general, precum și a celui gastric în special, este cuantificată în funcție de tumora primară (T), statusul ganglionar (N), precum și prezența sau absența determinărilor

secundare la distanță (M). Cu toate acestea, chiar și după intervenții chirurgicale potențial curative, unii pacienți dezvoltă carcinomatoză peritoneală, constituind cea mai frecventă modalitate de recidivă în aceste cazuri, supraviețuirea scăzând drastic la acești pacienți. Această observație ne demonstrează faptul că, uneori, la nivelul cavității peritoneale există celule tumorale chiar în momentul intervenției chirurgicale considerate ca având caracter potențial curativ, intervenție care de fapt are în această situație un caracter paliativ [34].

Având în vedere faptul că majoritatea pacienților sunt cuantificați ca și “advanced gastric cancer” (70-80%), precum și afirmația conform căreia aproximativ 50-56% din pacienții la care tumora primară invadează seroasa (T_3) vor dezvolta ulterior carcinomatoză peritoneală chiar și în cazul unei intervenții chirurgicale potențial curative, detecția celulelor tumorale în lichidul peritoneal este de o importanță majoră în managementul pacientului cu cancer gastric. Acest procent de 50-56% poate crește până la 69% în momentul în care se asociază invadarea seroasei peritoneale cu caracterul difuz al tumorii [35].

În literatura de specialitate, prevalența citologiei pozitive din lavajul peritoneal este cuprinsă între 5-55%. Acest interval mare este direct proporțional cu diferențele metodologice caracteristice fiecărui studiu în parte. Astfel, unele studii recrutează marea majoritate a pacienților cu cancer gastric care a depășit seroasa, chiar și pe cei la care carcinomatoza peritoneală este evidentă macroscopic, pe când alte studii includ un procent important de “early gastric cancer”. Prevalența citologiei pozitive la pacienții la care tumora primară depășește seroasa este în medie cuprinsă între 12-34%, cu o sensibilitate a metodei în predicția carcinomatozei peritoneale de 35-70% [36]. În momentul în care tumora primară este limitată la mucoasă și submucoasă, sau afectează și musculara (T_1/T_2), prevalența citologiei pozitive din lavaj este cuprinsă între 0-4%. Astfel, citologia din lavajul peritoneal își găsește utilitatea tocmai în această situație (T_1, T_2), având în vedere faptul că, în cazul tumorilor gastrice care au depășit seroasa (T_3), prezența celulelor epiteliale libere în peritoneu constituie regula [37].

Tabelul III. Stadializarea AJCC-UICC vs. Stadializarea japoneză.

AJCC-UICC[40]			
	Tis	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T ₁	N ₁	M ₀
	T _{2a/b}	N ₀	M ₀
II	T ₁	N ₂	M ₀
	T _{2a/b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
IIIA	T _{2a/b}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
IIIB	T ₃	N ₂	M ₀
IV	T ₄	N ₁₋₃	M ₀
	T ₁₋₃	N ₃	M ₀
	Orice T	Orice N	M ₁

Japoneză [39]				
	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	IIIA	
T3	II	IIIA	IIIB	
T4	IIIA	IIIB		
H1, P1, CY1, M1				

Conform AJCC (American Joint Commission on Cancer), citologia peritoneală nu este inclusă în cadrul stadializării TNM, dar există o relație strânsă între citologia peritoneală pozitivă și supraviețuire, aceasta fiind considerată un factor de prognostic infaust [38]. Clasificarea japoneză, pe de altă parte, cuantifică citologia pozitivă ca și stadiu IV, excluzând astfel posibilitatea efectuării unei intervenții chirurgicale potențial curative. În aceste condiții, limfadenectomia D2 nu mai este indicată [39].

B. Determinarea ACE din lichidul de lavaj peritoneal (pCEA).

Având în vedere sensibilitatea relativ scăzută a citologiei peritoneale în detecția celulelor maligne în lavajul peritoneal, determinarea antigenului carcinoembrionar în lichidul de lavaj peritoneal, ca factor de predicție a carcinomatozei peritoneale ar putea reprezenta o metodă superioară. Antigenul carcinoembrionar este unul dintre cei mai utilizați markeri tumorali în neoplaziile gastro-intestinale. Este utilizat cu precădere în urmărirea postoperatorie a pacienților cu cancer colo-rectal, unde surprinde instalarea unei recidive locale sau la distanță, în special a determinărilor secundare hepatice. Rolul antigenului carcinoembrionar în cancerul gastric este neclar, nivelul seric al ACE (sACE) fiind crescut doar în prezența metastazelor hepatice. De asemenea, o parte din celulele tumorale libere din fluxul sangvin sunt distruse de către sistemul imun, întârziindu-se astfel creșterea titrului de sCEA. Cavitățile peritoneale

reprezintă un mediu închis, unde celulele tumorale exfoliate pot să atingă concentrații mari, sistemul imun nemaiputându-le distruge. Astfel, antigenul carcinoembrionar secretat de aceste celule poate contribui la detecția precoce a acestora [41].

În ceea ce privește sensibilitatea metodei în predicția carcinomatozei peritoneale, dacă în cazul examenului citologic valorile erau cuprinse între 35-70%, în cazul pCEA se ajunge chiar la 93%, fiind unul dintre motivele care avantajează metoda descrisă mai sus. Specificitatea metodei este cuprinsă între 72-85%. De asemenea, s-a stabilit că pCEA poate fi considerat un factor de prognostic independent de supraviețuire, acesta fiind alt motiv care subliniază avantajele metodei. Astfel, în studiul publicat de Abe și colaboratorii, s-a observat o supraviețuire la cinci ani de 95,7% în grupul pCEA negativ, față de numai 20% în grupul pCEA pozitiv [42].

În concluzie, pCEA determinat intraoperator este un factor de predicție al carcinomatozei peritoneale, și un factor de prognostic pentru cancerul gastric de valoare incontestabil mai mare decât citologia peritoneală. Problemele metodei ar fi legate de costul relativ ridicat precum și timpul crescut necesar metodei față de examenul citologic din lavajul peritoneal.

C. Utilizarea RT-PCR în detecția ARN-ului mesager (mARN) care codifică proteina ACE.

Această metodă este din ce în ce mai folosită, cu scopul de a crește sensibilitatea citologiei peritoneale în detecția celulelor maligne libere din cavitatea peritoneală. Sensibilitatea metodei este cuprinsă între 80-90% [43].

Tabelul IV. Prevalența RT-PCR/ examen citologic.

STUDIUL	NR. PACIENȚI	RT-PCR	EX. CITOLOGIC
Zhang et al.(2006) [44]	65	47,7%	12,3%
Wang J et al.(2005) [45]	40	27,5%	15%
Kodera Y et al.(2004) [46]	47	83%	43%
Sugita Y et al.(2003) [47]	129	46%	7%

Problemele metodei sunt date de:

- costul mare al examinării;
- timpul lung necesar metodei;
- rezultatele fals-pozitive, care uneori pot ajunge la 10-15% (specificitate 85-90%). Acestea

sunt date de prezența celulelor benigne care pot exprima CEA (celule mezoteliale, leucocite) [48].

5. Posibilitatea efectuării de intervenții chirurgicale laparoscopice paliative

În momentul în care, în cadrul ședinței de laparoscopie diagnostică se evidențiază caracterul stenoizant sau invadant al tumorii gastrice, coroborat cu prezența determinărilor secundare la distanță, poate intra în discuție efectuarea unei gastro-enteroanastomoze paliative laparoscopice, evitându-se astfel o laparotomie inutilă, care ar crește mult morbiditatea și mortalitatea asociată cazului. Dacă formațiunea tumorală afectează în totalitate stomacul, gastro-enteroanastomoza nu mai este o intervenție de ales, în aceste cazuri, intervenția chirurgicală laparoscopică limitându-se la efectuarea unei jejunostomii de alimentație. De asemenea, dacă formațiunea tumorală afectează joncțiunea eso-cardială, gastrostomia de alimentație rămâne singura opțiune paliativă laparoscopică.

Dezavantajele laparoscopiei diagnostice

1. *Dificultăți în explorarea bursei omentale.*
2. *Metoda nu permite palparea, prin care se apreciază intraoperator atât rezecabilitatea tumorii cât și prezența unor leziuni hepatice sau ganglionare profunde.* Cu toate acestea, acuratețea poate fi îmbunătățită prin efectuarea ultrasonografiei laparoscopice [7].
3. *Dificultăți în aprecierea determinărilor secundare ganglionare,* precum și în diferențierea de hiperplazia benignă, chiar și prin utilizarea ultrasonografiei laparoscopice și a biopsiilor ghidate ecografic [23]. În ceea ce privește cuantificarea statusului ganglionar, acuratețea metodei este de numai 65%, comparabilă cu cea obținută în urma examinărilor paraclinice imagistice, cu excepția rezonanței magnetice nucleare cu Ferumoxtran-10 (Combixen, o substanță de contrast cu tropism limfatic), metodă care a crescut acuratețea metodei până la 94% [20,49].

4. Posibilitatea apariției determinărilor secundare la nivelul locului de inserție al trocarelor.

În literatura de specialitate, prezența acestor metastaze la nivelul inciziilor de inserție a trocarelor este stabilită la 1-2% din cazuri, apărând în special la pacienții cu carcinomatoză peritoneală. În legătură cu acest subiect, s-au vehiculat diverse ipoteze, dintre care amintim efectul de “șemineu” (celulele

canceroase care circulă libere în peritoneu sunt susceptibile de a se fixa pe țesuturile deschise ale orificiilor trocarelor), acțiunea nocivă a CO₂, nivelul presiunii pneumoperitoneului, dar mai ales implantarea directă a celulelor canceroase prin utilizarea instrumentelor chirurgului la manipularea tumorii [50]. Măsuri de prevenire au fost propuse și, în particular, absența manipulării tumorii prin instrumente, protecția locului de extracție printr-un dispozitiv din material plastic și închiderea orificiilor de trocar după aplicarea unui produs citolitic. Dar, în definitiv, factorul determinant pare să fie lipsa de experiență chirurgicală care duce la manipulări intempestive ale tumorii și ale ganglionilor [51]

5. *Reprezintă o metodă invazivă* [52].

Selecția pacienților

Autorii care au adus critici utilizării de principiu a laparoscopiei diagnostice au concluzionat faptul că această metodă trebuie folosită la pacienți atent selectați. Astfel, ei indică utilizarea laparoscopiei diagnostice la următorii pacienți diagnosticați cu cancer gastric:

1. Pacienți cu tumori primare gastrice avansate (ce depășesc submucoasa - cel puțin T₂);
2. Pacienți la care, în urma examinărilor paraclinice imagistice efectuate s-a putut exclude prezența determinărilor secundare la distanță (metastaze hepatice, pulmonare, carcinomatoză peritoneală);
3. Pacienți fără complicații ale cancerului gastric (hemoragie, perforație, stenoză);
4. Pacienții cu un status biologic bun, fără contraindicații ale laparoscopiei [53].

Concluzie

Laparoscopia diagnostică și-a câștigat un rol important în strategia de diagnostic și tratament a cancerului gastric, prin cuantificarea exactă a pacienților care se pretează unei intervenții chirurgicale curative, precum și a celor cu boală avansată care ar putea beneficia de chimioterapie neoadjuvantă sau doar de tratament paliativ.

Bibliografie

1. ZHANG XF, HUANG CM, LU HS et al: Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2613 patients. *World J Gastroenterol* 2004, 10(23), 3405-3408.
2. LEE YT, NG EK, HUNG LC WY et al: Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 2005, 54, 1541-1545.
3. SARELLA AI, LEFKOWITZ R, BRENNAN MF et al: Selection of Patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *AmJSurgery* 2006, 191, 134-138.
4. HULSCHER JB, VAN DIJKUM EJ, DE WIT LT et al: Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging carcinoma of the gastric cardia. *EurJSurg* 2000, 166, 862-865.
5. HOHENBERGER P, HUNERBEIN M: Detection and management of advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 1996, 7, 197-203.
6. BOTTKER K, SIEWERT JR, RÖDER JD et al: Risk of surgical therapy of stomach cancer in Germany. Results of the German 1992 Stomach Cancer Study. German Stomach Cancer Group. *Chirurg* 1994, 65, 298-306.
7. HUNERBEIN M, RAU B, HOHENBERGER P et al: The role of staging laparoscopy for multimodal therapy of gastrointestinal cancer. *Surg Endosc* 1998, 12, 921-925.
8. RUPEIRO UJR, RODRIGUEZ JJ, BITELMAN B et al: Value of peritoneal lavage cytology during laparoscopic staging of patients with gastric carcinoma. *Surg Laparosc Endosc* 1998, 8, 132-135.
9. GRETSCHER S, SIEGEL R, SCHWARTZ LE et al: Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2006, 93, 1530-1535.
10. CHOI J: Imaging of hepatic metastases. *Cancer control* 2006, 13(1), 6-12.
11. WILKEMEYER MB, BIELIGK SC, JONES DB et al: Laparoscopy alone is superior to peritoneal cytology in staging gastric and esophageal carcinoma. *Surg Endosc* 2004, 18, 852-856.
12. GIGER U, SCHAFFER M, KRAHENBUHL L: Technique and value of staging laparoscopy. *Dig Surg* 2002, 19, 473-478.
13. WAKELIN SJ, DEANS C, CROFTS TJ et al: A comparison of computerized tomography, laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002, 41, 161-167.

14. KINKEL K, LU Y, BOTH M et al: Detection of hepatic metastases from cancers of gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002,224(3),748-756.
15. TURLAKOW A, YEUNG HW, SALMON AS et al: Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003, 44(9),1407-1412.
16. ZHONG L, LI L, SUN JH et al: Preoperative diagnosis of gastric cancer using 2D magnetic resonance imaging with 3D reconstruction technique. *Chin J Dig Dis* 2005,6(4),159-164.
17. JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR GASTRIC CANCER. *The General Rules for the Gastric Cancer Study* (1st English edn). Kanahara Shuppan, Tokyo,1995.
18. TSENDSUREN T, JUN SM, MIAN XH: Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006,12(1),43-47.
19. KOEA JB, KARPEH MS: The role of laparoscopy in the staging of gastric cancer. In: Hohenberger P, Conlon K editors. *Staging laparoscopy*. Springer, 2002, 69-81.
20. OCANA LF, RINCON DG, CROCIFOGLIO VA et al: The role of pretherapeutic laparoscopy in the selection of treatment for patients with gastric carcinoma: A proposal for a laparoscopic staging system. *Ann Surg Oncol* 2001,8(8),624-631.
21. BURKE EC, KARPEH MS, CONLON KC et al: Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997,225(3),262-267.
22. SWAN R, MINER TJ: Current role of surgical therapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006,12(3),372-379.
23. HUNERBEIN M, RAU B, SCHLAG PM: Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging upper gastrointestinal tumors. *Eur J of Surg Oncol* 1995,21,50-55.
24. KUMANO S, MURAKAMI T, KIM T et al: T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT. *Radiol* 2005,237(3),961-966.
25. KIM AY, HAN JK, SEONG CK et al: MRI in staging advanced gastric cancer: is it useful compared with spiral CT? *J Comput Assist Tomogr* 2000,24(3),389-394.
26. KOLE AC, PLUKKER JT, NIEWEG OE et al: Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br. J Cancer* 1998,78,521-527.
27. OVERHAGEN VAN H, LAMERIS JS et al: CT assessment of respectability prior to transhiatal esophagectomy for esophageal/gastroesophageal junction carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1993,17,367-373.
28. FLEMING J: Laparoscopy in the evaluation of patients with upper gastrointestinal malignancies. In: Jones DB, Wu JS, Soper NJ *Laparoscopic surgery: principles and techniques* 2004,2nd edn. Marcel-Dekker, New York.
29. KOEA JB, KARPEH MS: The role of laparoscopy in the staging of gastric cancer. In: Hohenberger P, Conlon K editors. *Staging laparoscopy*. Springer, 2002,69-81.
30. CHUA YO, CUNNINGHAM D: Neoadjuvant therapy for respectable gastric cancer. In: Macdonald JS, editor. *Advances in the management of gastric cancer*: CMP Medica; 2006:21-33.
31. CUNNINGHAM D: Peri-operative chemotherapy for gastric cancer. In: 8th world congress on gastrointestinal cancer. Barcelona june 28th-july 1st 2006,131-135.
32. LIAKAKOS T, ROUKOS H: More controversy than ever- challenges and promises towards personalized treatment of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008,15(4),956-960.
33. AJJANI F, BEKAIL-SAAB T, BENTREM D et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in *Oncology-gastric Cancer*. [homepage on the internet] 2008. Available from: <http://www.nccn.org>
34. YAMAMOTO M, BABA H, KAKEJI Y et al: Prognostic significance of tumor markers in peritoneal lavage in advanced gastric cancer. *Oncology* 2004,67,19-26.
35. IKEGUCHI M, OKA A, TSUJITANI S et al: Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 1994,14,2131-4.
36. BANDO E, YONEMURA Y, TAKESHITA Y et al: Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999,178,256-262.
37. BENTREM D, WILTON A, MAZUMDAR M et al: The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. 2005,12(5),1-7.
38. SUZUKI T, OCHIAI T, HAYASHI H et al: Importance of positive peritoneal lavage cytology findings in the stage grouping of gastric cancer. *Surg Today* 1999,29,111-115.

39. JAPANESE CLASSIFICATION OF GASTRIC CARCINOMA. 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998,1,10-24.
40. KUNISAKI C, SHIMADA H, NOMURA N et al: Comparative evaluation of gastric carcinoma staging: Japanese classification versus New American Joint Committee on cancer/ International Union Against Cancer Classification. *Ann Surg* 2003,11(2),203-206.
41. CETIN B, ATALAY C, ASLAN S et al: Peritoneal carcinoembryonic antigen level for predicting locoregional and distant spread of gastric cancer. *Surg Today* 2005,35,919-924.
42. ABE N, WATANABE T, TODA H et al: Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. *Am J Surgery* 2001,181,356-361.
43. KODERA Y, NAKANISHI H, ITO S et al: Prognostic significance of intraperitoneal cancer cell in gastric carcinoma: analysis of real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction after 5 years of followup. *J Am Coll Surg* 2006,202(2),231-236.
44. ZHANG YS, XU J, LUO GH et al: Detection of carcinoembryonic antigen m RNA in peritoneal washes form gastric cancer patients and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006,12(9),1408-1411.
45. WANG JY, LIN SR, LU CY et al: Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005, 223(1),129-135.
46. KODERA Y, NAKANISHI H, ITO S et al: Detection of disseminated cancer cells in linitis plastica-type agstrica carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2004,34(9),525-531.
47. KODERA Y, FUJIWARA Y, TANIGUCHI H et al: Quantitative molecular diagnosis of peritoneal lavage fluids for prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer. *Int J Oncol* 2003,23(5),1419-1423.
48. NAKANISHI SI, KODERA Y, MOCHIZUCHI Y et al: Prespective validation of quantitative CEA mRNA detection in peritoneal washes in gastric carcinoma patients. *Br J Surg* 2005,93,986-992.
49. TATSUMI Y, TANIGAWA N, NISHIMURA H et al: Preoperative diagnosis of lymph node metastases in gastric cancer by magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10. *Gastric Cancer* 2006,9(2),120-128.
50. ZIPPRIN P, RIDWAY PF, PECK DH et al: The theories and realities of portsite metastases: A critical appraisal. *J Am Coll Surg* 2002,195,395-408.
51. MEYER CH, DRAGOMIR S, KANOR MA et al: Chirurgia colo-rectală pe cale laparoscopică. Reflecții apropos ed o experiență personală de 613 cazuri. *Chirurgia* 2003,(5)98,417-424.
52. SORIANO A, CASTELLS A, AYUSO C et al: Preoperative staging and tumor resectability assessment of gastric cancer. *AmJ gastroenterol* 2004,99,492-501.
53. SARELLA AI, LEFKOWITZ R, BRENNAN MF et al: Selection of Patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *AmJSurgery* 2006,191,134-138.

Laparoscopy in staging and treatment of gastric cancer

R. TOGĂNEL, M. CAZACU, V. MUNTEAN, I. SIMON

Summary

Gastric cancer is one of the most frequent gastro-intestinal neoplasia, being an important cause of mortality. The prognosis of these disease is correlated with tumoral stage, surgery being the only method which offer an important improvement in survival rate, especially in early stage. Diagnosis, staging and resectability is established by imagistic methods. Despite of lately important imagistic advances, metastases can't be evaluated in certain cases, thus elevating the rate of mortality and morbidity associated with useless laparotomy. Diagnostic laparoscopy plays an important role in the strategy of diagnosis and treatment of gastric cancer. It quantifies the patients who will benefit of the curative surgical resection and also patients with advanced disease, who can benefit of neoadjuvant chemotherapy or only of palliative treatment, thus avoiding useless laparotomy.

Keywords: gastric cancer, diagnostic laparoscopy.

DIFICULTĂȚI TEHNICE ÎN TRATAMENTUL LAPAROSCOPIC AL INCONTINENȚEI URINARE DE EFORT

N. NICULESCU, O. NICODIN, MARIANA ȘERBAN, MIRELA VASILE, B. PANAIT

Clinica Ginecologie SCUMC București

Rezumat

În perioada 2002-2005 au fost analizate din punct de vedere al dificultăților tehnice un număr de 18 colposuspensii laparoscopice tip Burch. Intervențiile au fost efectuate la femei cu IUE diagnosticate clinic și urodinamic din care 11 cazuri recidivate după procedeu Kelly. Timpul operator mediu a fost de 83 minute; s-au produs două leziuni vezicale la deschiderea spațiului Retzius și la decolarea fasciei pubocervicale; au existat 2 cazuri de sângerare intraoperatorie la decolarea fasciei și trecerea suturii din care prima a dus la abandonarea metodei.

Colposuspensia laparoscopică prezintă un grad mare de dificultate în special în realizarea suturii și evidențierea fasciei pubocervicale, motiv pentru care necesită un antrenament îndelungat și susținut.

Cuvinte cheie: incontinența urinară de efort, colposuspensia Burch, dificultăți tehnice.

Introducere

În ultimii 50 de ani, tratamentul IUE a suferit două mari influențe. Mai întâi, introducerea investigației urodinamice a dus la o corectă selecție a cazurilor de incontinență urinară pentru rezolvare chirurgicală. În al doilea rând, datorită riscului mare de recurență al procedurilor chirurgicale vaginale a crescut ponderea tehnicilor de abord abdominal retropubic care oferă o rată de succes superioară pe termen lung (1).

În uroginecologie sunt recunoscute două tipuri de IUE (1):

- hipermobilitatea uretrală, prin defect de suport anatomic al fasciei pubocervicale (secțiunea anterioară a fasciei endopelvice) - este cea mai frecventă formă de IUE ce poate fi diagnosticată clinic (chestionar, examinare pelvică) și prin teste uzuale (Q-tip, urocultură, cistometrie de umplere, volum rezidual);

- deficiența intrinsecă a sfincterului uretral ce reprezintă 15-18% din IUE ce îmbină în forme grave factori funcționali și anatomici uretrali (inclusivi iatrogeni legați de chirurgia vaginală) și care necesită obligatoriu diagnostic urodinamic multicanal și sancțiuni terapeutice specifice.

Hipermobilitatea uretrală, atât cât ea a fost corect diagnosticată ca și cauză a incontinenței, a beneficiat din 1914 de când Kelly a imaginat prima tehnică chirurgicală de mai mult de 160 după unii (2,3), 200 după alții (1) de tehnici chirurgicale și corecții sau modificări ale acestora.

În 1961 Burch a modificat tehnica de suspensie retropubică realizată pentru prima dată în 1949 de Marshall, Marchetti și Krantz folosind ca suport ligamentele ileopectinee (Cooper) în locul periostului posterior al pubelui (4,5). Cu modificările aduse de Tanagho și Cardozo (1976 și 1979) (6,7,8), legate în special de limitarea disecției periuretrale pentru prevenirea disinerגיעi vezicale iatrogene, colposuspensia imaginată de Burch a devenit tehnica cu cele mai bune rezultate pe termen mediu și lung alături de procedeele de sling pubouretral (2).

Vancaille și Schuessler în 1991 (10) și Liu în 1993 (11) au fost primii care au împrumutat tehnica imaginată de Burch adaptând-o noilor tehnologii laparoscopice.

Scopul lucrării

Deși încadrată la nivelul 4 (cel mai avansat) de training (12), majoritatea raportărilor legate de această tehnică prezintă avantajele acestei tehnici adaptate laparoscopic:

- incizii abdominale minime (<1,2 cm);
- recuperare rapidă și durere scăzută postoperator;
- disfuncții micționale postoperatorii reduse;
- pierdere sanghină redusă;
- spitalizare redusă;
- rată de vindecare 90% la 5-10 ani;
- scăderea complicațiilor vezicale și uretrale.

Ne propunem să analizăm în această lucrare principalele dificultăți tehnice ale colposuspensiei Burch laparoscopice apărute în perioada de perfecționare, dar și la o tehnică relativ reglată.

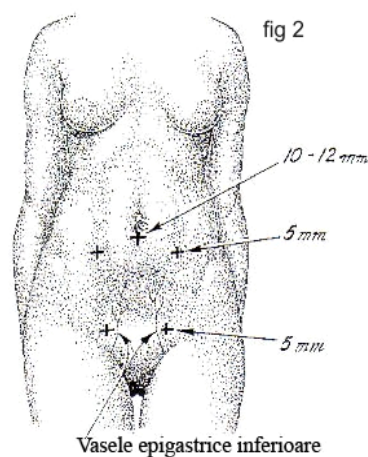
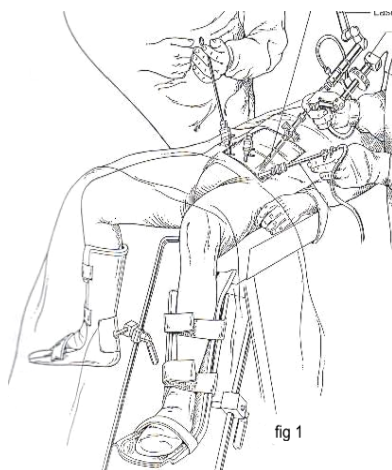
Material și metodă

Am analizat 18 colposuspensii laparoscopice tip Burch transperitoneale. Intervenția chirurgicală s-a adresat unor pacienți cu IUE (hipermobilitate uretrală), din care 11 cu recidivă după procedeu Kelly. La toate a fost efectuată investigația urodinamică preoperator și la o lună postoperator. Caracteristicile pacienților sunt prezentate în tabelul 1.

Tabel 1 - Caracteristicile pacienților cuprinse în studiu.

	Colposuspensie laparoscopică Burch N=18
Vîrstă medie și limite	56 (47-65)
Paritate medie și limite	2 (0-4)
Index de masă corporeală kg/m ²	30,6 kg/m ²
IUE primară	7
Operație recurentă 2 (după Kelly)	11
Gradul incontinenței	
Gradul I	0
Gradul II	9
Gradul III	9
Lungime funcțională uretrală (mm) medie ±DS	20+/-6
Presiunea de închidere uretrală în repaus (cm H ₂ O, medie ± DS)	40+/-22
Rata de transmisie a presiunii în 1/3 proximală a uretrei (% ± deviație standard)	77+/-30
Rata de transmisie a presiunii în 1/3 medie a uretrei (% ±DS)	89 ± 29
Rata de transmisie a presiunii în 1/3 distală a uretrei (% ±DS)	71 ± 41

Descrierea tehnicii și a dificultăților tehnice: Pacienta, sub anestezie generală endotraheală, este plasată în poziția clasică pentru intervenții laparoscopice ginecologice (fig. 1) cu picioarele în abducție și rotație externă moderată pentru un bun acces bipolar asupra pelvisului (vaginal și transperitoneal laparoscopic). Se montează o sondă Foley Nr.18-20 prin care se introduce cca 30 ml. albastru de metil pentru recunoașterea imediată a eventualelor leziuni vezicale iatrogene.



Instrumentar folosit:

- telescop și cameră video;
- portace laparoscopice și împingător de noduri;

- pensă bipolară;
- foarfecă și pense cu adaptare monopolară;
- sistem de irigare aspirare;
- material de sutură;

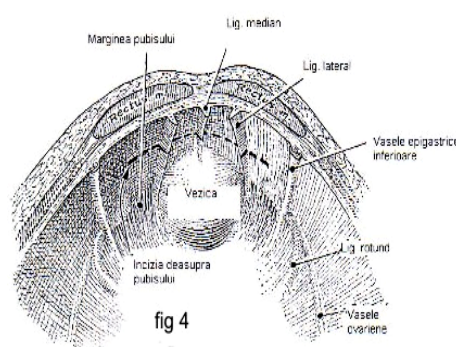
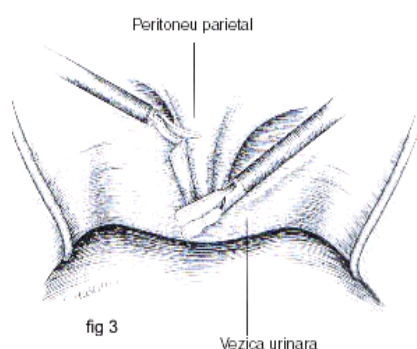
Accesul transperitoneal

Opticul este plasat transombilical și câte două trocare de 5 mm. sunt poziționate de o parte și de alta pe reperele cunoscute (fig. 2).

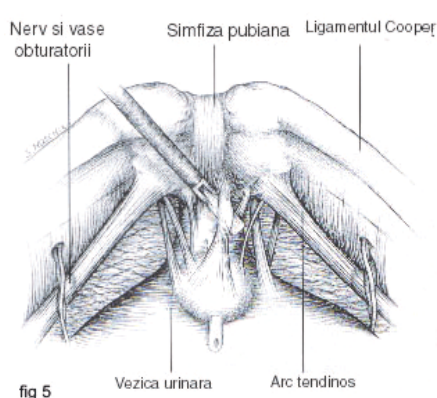
Urmează inspecția completă a abdomenului superior și a pelvisului.

Primul timp operator specific și totodată primul obstacol tehnic este deschiderea peritoneului parietal anterior și disecția spațiului retropubic (fig. 3).

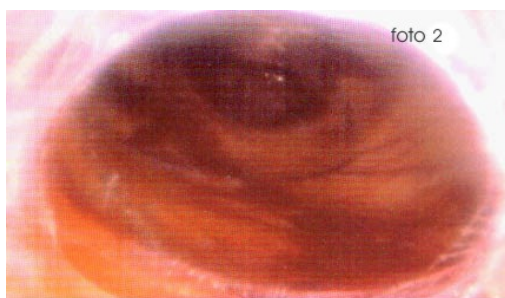
Deschiderea peritoneului se face cu foarfecul monopolar realizând o incizie transversală la 2,5-3 cm. suprasimfizar transectând uraca între ligamentele ombilicale mediale (aa. ombilicale obliterate) (fig. 4). Incizia se începe median prin tracțiunea eficientă a peritoneului și se dezvoltă de o parte și de alta câte 3-4 cm (foto 1).



Profundimea deschiderii inițiale este esențială pentru plasarea corectă în spațiul retropubic. Orice incizie ezitantă, incompletă va determina lezarea vezicii incompletă sau completă. O cistotomie completă inadvertentă va fi ușor recunoscută (scurgerea soluției colorate) cu posibilitatea refacerii prin sutură laparoscopică imediată și continuarea intervenției după plasarea corectă în spațiul Retzius (un caz rezolvat astfel în studiul nostru). Lezarea incompletă, mai greu de evidențiat poate duce la continuarea greșită a disecției cu delabrarea largă a detrusorului și necesitatea conversiei intervenției (9).

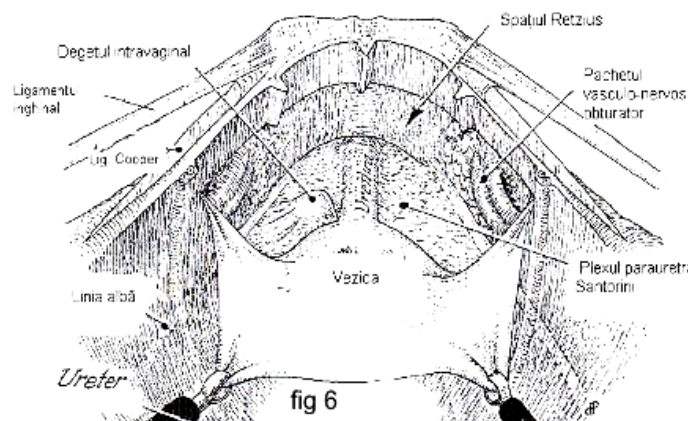


Disecția spațiului retropubic nu pune probleme tehnice speciale dacă reperele anatomice sunt familiare din această perspectivă de abord, în special ligamentele Cooper, simfiza pubiană (fig. 5) (13). Spațiul Retzius este un spațiu grăos areolar care se lasă ușor expus prin disecția boantă ajutată de barodisecția gazului pătruns odată cu deschiderea peritoneului care conferă și un plus de confort operator prin hemostaza barică creată (foto 2).

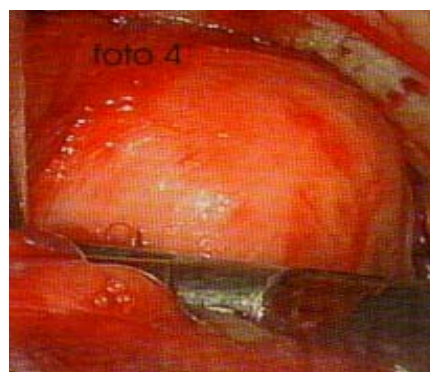


Urmează un alt timp operator delicat și anume evidențierea fasciei pubocervicale, principiul colposuspensiei tip Burch fiind ancorarea acestui reper anatomic la ligamentul Cooper (4).

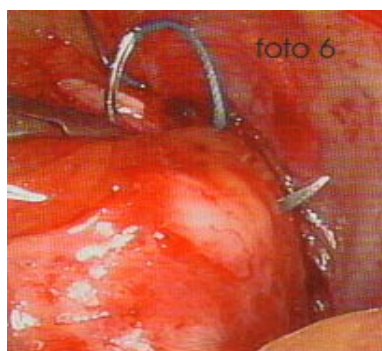
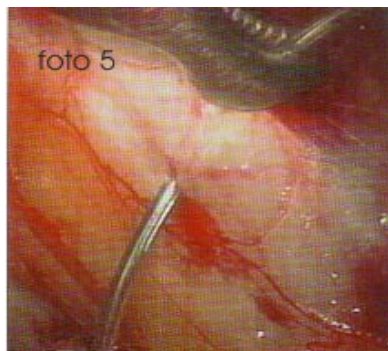
Separarea uretrei medii și a joncțiunii cisto-uretrale de vagin pentru evidențierea fasciei se face prin disecție boantă (preferabil cu compresa) pe tutorele unui deget plasat intravaginal imediat sub balonașul sondei vezicale. Este un timp operator incomod ca poziție operatorie și dificil în realizarea corectă a unei zone convenabile ce apare ușor alb sidefie de o parte și de alta a uretrei medii și joncțiunii (fig. 6, foto 3-4).



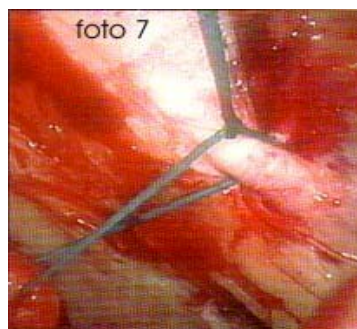
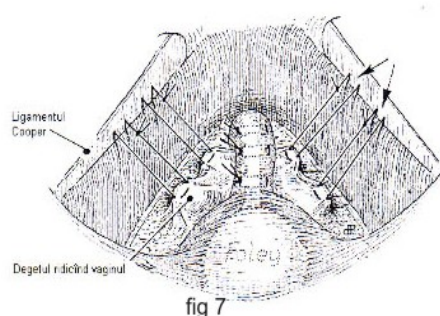
Disecția incorectă, intempestivă, necoordonată ca zonă și tensiune de locul degetului intravaginal duce la sângerări ce limitează câmpul operator (un caz în studiu efectuat) sau poate determina leziuni vezicale (un caz). De asemenea limita dintre fascia pubocervicală și detrusor-uretră trebuie să fie netă și clară pentru plasarea solidă și sigură a viitoarei suturi. Dificultatea tehnică poate fi trecută prin buna coordonare digito-instrumentară și printr-o bună iluminare a zonei. Micile sângerări pot fi stăpânite prin coagulare bipolară (cazul prezentat). Leziunea vezicală poate fi rezolvată laparoscopic însă îngreunează continuarea disecției și duce de obicei la abandonarea metodei (cazul de mai sus).



Cel mai dificil timp operator este trecerea cu acul a firelor de sutură și apropierea structurilor. Vederea binoculară limitează mult poziționarea acului și crearea unghiului optim de atac. Este principala dificultate a suturii laparoscopice în general. Specific tehnicii Burch este imposibilitatea apucării ligamentului Cooper pentru ameliorarea bimodală a unghiului de atac (foto 5) și trecerea solidă, dar netranxifiantă a acului prin peretele vaginal sub controlul aceluiași deget plasat intravaginal (foto 6). Sutura este principalul gest chirurgical consumator de timp (până la 135 min. durata maximă a intervenției).



Eficace este plasarea de fiecare parte a două suturi (fig. 7), una la nivelul uretrei medii și alta la nivelul joncțiunii cistouretrale approximate prin ligatura extracorporeală folosind împingătorul de noduri sau intracorporeal (foto 7).



În afara dificultăților specifice acestor ligaturi chirurgul este confruntat cu problema aprecierii corecte a tensiunii suturii, care optim trebuie să stabilizeze uretra și joncțiunea și nu să o suspende excesiv cum ar fi tentat un începător.

Concluzii

Adaptarea laparoscopică aduce beneficii atunci când reproduce tehnic corect procedeul clasic.

Colposuspensia laparoscopică are un grad mare de dificultate în special în realizarea suturii și evidențiere fasciei pubocervicale.

Sutura laparoscopică este principalul moment operator consumator de timp.

Complicațiile intraoperatorii trebuiesc în primul rând recunoscute și pot fi rezolvate de obicei laparoscopic.

Menționăm că training-ul susținut, echipa operatorie antrenată și abilitatea contează.

Bibliografie

1. HULKA JF, REICH H : Stress Urinary Incontinence, In: *TextBook of Laparoscopy-Third Edition*, WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, 329-350.
2. HORBACH NS. Genuine SUI: Best surgical approach. *Contemp Obstet Gynecol*, 1992, 37-53.
3. NEZHAT C: Laparoscopic Urethral Suspension: *Operative Gynecologic Laparoscopy-principle and techniques-second edition*, Mc Graw-Hill New York 2000, 339-353.

4. BURCH JC: Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 281-290.
5. MARSHAL VF, MARCHETTI AA, KRANTZ KE: The correction of stress urinary incontinence by simple vesicourethral suspension. *Surg Gynecol Obstet* 1949, 509-518.
6. LOWER AM, SUTTON C, GRUDZINSKAS G: Laparoscopic Colposuspension, In: *Introduction to Gynaecological Endoscopy*, ISIS Medical Media, Oxford 1996, 186-195.
7. CARDOZO LD, STANTON SI, WILLIAMS JE: Detrusor instability following surgery for genuine stress incontinence. *Br J Urol* 1979, 204-207.
8. TANAGHO EA: Colpocystourethropexy: The way we do it. *J Urol* 1976, 751-753.
9. SODERSTROM RM, VANCAILLIE TG: Urogynecological Procedures, In: *Operative laparoscopy-second edition*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 235-242.
10. VANCAILLIE TG, SCHUESSLER W: Laparoscopic bladder neck suspension. *J Laparoendoscop Surg* 1991, 1969-1973.
11. LIU CY: Laparoscopic retropubic colposuspension (Burch procedure): A review of 58 cases. *J Reprod Med* 1993, 526-530.
12. GORDON AG, LEWIS BV, DeCHERNEY AH: Complication of Laparoscopy, In: *Atlas of Gynecologic Endoscopy-second edition* Mosby-Wolfe, London, 1995, 136-142.
13. NICULESCU N, BRĂȚILĂ P, NICODIN O, URSULEANU A: Anatomia chirurgicală a pelvisului, In: *Chirurgie laparoscopică Ginecologică-noțiuni și tehnici de bază* Sylvi, Bucuresti, 2003, 101-113.

Tehcnical difficulties in laparoscopic treatment of stress urinary incontinence

N. NICULESCU, O. NICODIN, MARIANA ȘERBAN, MIRELA VASILE, B. PANAIT

Summary

Between 2002-2005 we performed 18 Burch laparoscopic colposuspension on women with urinary stress incontinence, eleven of them having been previously operated on by Kelly procedure and anterior colporaphy.

Operatory times were between 61 and 135 minutes with a mean operatory time of 83 minutes. Two vesical lesions were made during the entering of Retzius space, and because of the bleeding in two cases we had to abandon the method.

Laparoscopic retropubic suspension has a high level of difficulty, specially regarding the suture procedure and distinguish pubocervical fascia – the reason for a long and intense practice

Keywords: stress urinary incontinence, Burch colposuspension, technical difficulties.

NEFROBLASTOMUL LA COPIL - ANALIZA UNUI NUMĂR DE 26 CAZURI

C. ORDEANU¹, N. CONSTANTEA², I. PĂRĂIAN^{1,2}, B. FARKAS^{1,2}, EMILIA POP¹,
ALINA BURA¹, ANCA BUDUȘAN^{1,2}

¹Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,
Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu-Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Tumorile maligne reprezintă una din cauzele majore de deces la vârsta copilăriei. Nefroblastomul ocupă locul doi, în ierarhia tumorilor maligne la copil, după limfoame, având o incidență crescută în țara noastră.

Autorii prezintă un studiu realizat pe 26 de pacienți, cu diagnosticul de nefroblastom, internați și tratați în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, între anii 1994 și 2002. Prezentarea clinică a fost extrem de variată, făcând uneori diagnosticul dificil. Explorările preoperatorii, utile în stabilirea diagnosticului, au fost ecografia și urografia intravenoasă, iar la unele cazuri, tomografia computerizată abdominală. Diagnosticul s-a bazat pe evaluarea clinică, radiologică și histologică. După intervenția chirurgicală, toți pacienții au urmat tratament adjuvant chimio- și radioterapic. Cazurile au avut o evoluție imediată favorabilă, fără complicații postoperatorii.

Cuvinte cheie: nefroblastom, tumoră, chirurgie.

Introducere

Nefroblastomul este tumora malignă cea mai cunoscută, a tractului urinar, la copil. Este o tumoră de origine embrionară, în care, diverse tipuri de țesut – blastemal, stromal și epitelial – se întâlnesc în proporții variabile. De la prima descriere a nefroblastomului, făcută în 1899, de către Wilms, tratamentul a evoluat, asociind terapiei chirurgicale, chimio- și radioterapia. Progresele actuale, ale metodelor diagnostice și ale terapiei, permit o depistare precoce și o eficiență crescută a tratamentului.

În statistici internaționale recente, incidența nefroblastomului este de aproximativ 8 cazuri pentru 100 000 de copii, sub 15 ani (1,5,14,18,25,36,39).

Investigațiile clinico-paraclinice influențează direct succesul terapeutic, prin depistarea cât mai precoce, a formațiunii tumorale. Colaborarea strânsă, dintre medici de diverse specialități (chirurg, pediatru, anatomo-patolog, oncolog), conduce la formarea unui grup de studiu, al cărui scop este optimizarea metodelor diagnostice, în vederea depistării precoce și stadializării tratamentului, pentru obținerea celor mai bune rezultate, având ca rezultat îmbunătățirea remarcabilă a prognosticului. În țările în curs de dezvoltare, care se confruntă cu o lipsă a mijloacelor materiale și o educație sanitară precară în rândul populației, diagnosticul se face dificil, datorită prezentării tardive la medic și colaborării defectuoase dintre diferitele servicii medicale.

Material și metodă

Studiul s-a efectuat pe un număr de 26 pacienți cu diagnosticul de nefroblastom, internați în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică Cluj-Napoca, între 1994-2002. Lotul studiat a cuprins 12 fete și 14 băieți.

Diagnosticul paraclinic s-a stabilit pe baza modificărilor evidențiate la urografia intravenoasă, efectuată la 16 cazuri, ca explorare de bază, pentru localizarea intra sau retroperitoneală a tumorii, interesarea parenchimului renal sau existența unor formațiuni extrarenale. Ecografia efectuată la 24 copii și computer tomografia efectuată la un număr de 12 pacienți s-au utilizat pentru stabilirea extinderii tumorale, invadarea capsulei renale și existența formațiunilor extrarenale retroperitoneale.

Investigațiile de laborator (hemoleucograma, probele hepatice, urocultura, examenul sumar de urină, azotemia) au fost executate, sistematic, la toți pacienții, în raport cu simptomatologia clinică, pentru aprecierea stării generale, fără a aduce un sprijin diagnostic esențial, sau concludent, pentru diagnosticul de nefroblastom.

Tratamentul a inclus, obligatoriu, intervenția chirurgicală (nephrectomie) și tratamentul chimioterapic pre- și postchirurgical.

S-a apreciat evoluția imediată postoperatorie și tardivă – după chimio- și radioterapie.

Rezultate

Repartizarea în funcție de vârstă, a pacienților cu nefroblastom, este redată în figura 1.

- sugari 4 cazuri (15.38%)
- copii cu vârsta 1-5 ani (53.84%)
- copii cu vârsta mai mare de 5 ani (30.76%)

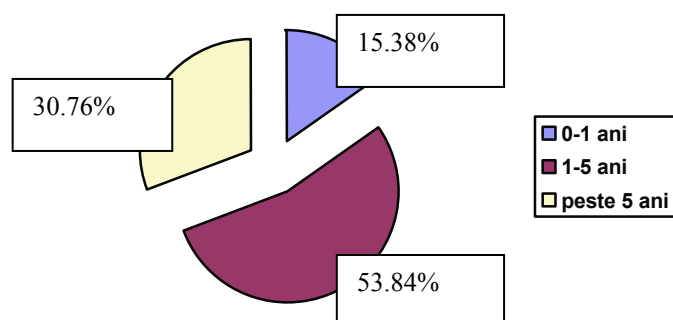


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu nefroblastom în funcție de vârstă.

Manifestările clinice, la debut, au fost în marea majoritate a cazurilor nespecifice: febră și subfebrilități – 30% din cazuri, dureri abdominale difuze – 30%, tulburări gastro-intestinale – 20%, scădere ponderală – 20%) – figura 2.

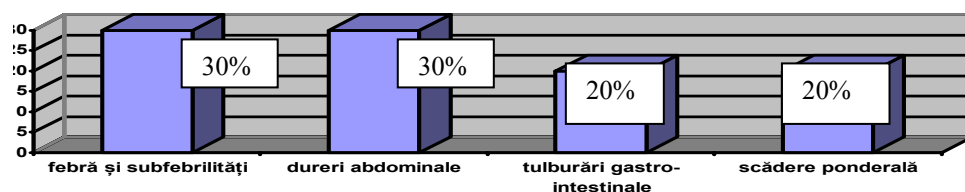


Fig. 2. Simptome clinice la debut la copiii cu nefroblastom.

Debutul simptomelor, care a determinat prezentarea la medic, a fost de: câteva zile în 6 cazuri (23%), 3-4 săptămâni în 10 cazuri (38.46%) și 1-4 luni în alte 10 cazuri (38.46%), cu precizarea că descrierea istoricului bolii este relativă, raportată la aprecierea părinților și în multe cazuri nu corespunde adevăratei evoluții a nefroblastomului (Fig. 3).

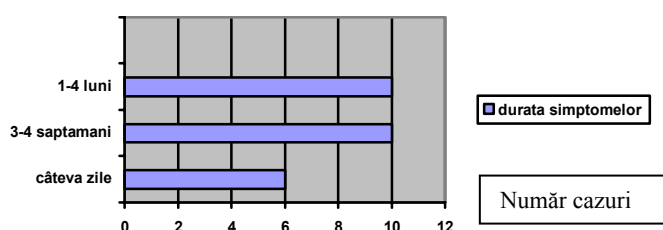


Fig. 3. Timpul de la debutul simptomelor până la prezentarea la medic a pacienților cu nefroblastom.

Urografia a stabilit: localizarea intrarenală a formațiunii tumorale, aspectul rinichiului contralateral, o serie de modificări morfologice specifice (necroze, aspecte chistice, amputările pielo-caliceale, hidronefroza, devierile uretrale) (Fig. 4, 5).



Fig. 4. C.A., 4 ani 6 luni, Nefroblastom stâng.
Nefromegalie stângă cu amprentarea ureterului stâng și hidronefroză stângă secundară (tumoră polară inferioară) evidențiată la urografia i.v.



Fig. 5. D.L., 4 ani, Nefroblastom drept.
Urografie i.v. :nefromegalie importantă dreaptă cu rinichi drept mut urografic.

Ecografia abdominală a oferit date referitor la: localizarea formațiunii, extinderea tumorii prin evidențierea metastazelor hepatice, cointeresarea splinei sau pancreasului, caracterul parenchimos sau chistic al nefroblastomului (Fig. 6).



Fig. 6. S.H., 2 ani 4 luni, Nefroblastom stâng.
Ecografie abdominală evidențind tumoră renală polară inferioară stângă, cu caracter solid, cu dimensiuni apreciabile.

Computer tomografia a precizat: dimensiunile și extinderea formațiunii renale, precum și aria de interesare a rinichiului de către tumoră, cointeresarea venei cave inferioare (VCI) și a aortei, caracterul necrotic sau chistic al nefroblastomului (Fig. 7).

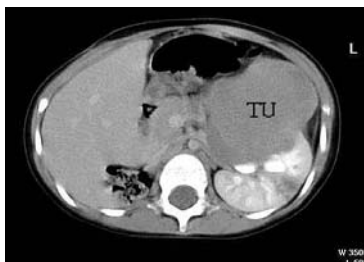


Fig. 7. M.F., 3 ani, Nefroblastom stâng.
Imagine CT abdominală cu administrare de substanță de contrast, evidențind tumoră voluminoasă renală stângă (valva anterioară).

Diagnosticul diferențial a inclus tumori intraperitoneale (hepatice, splenice, intestinale) și retroperitoneale (neuroblastom, chist renal, hamartom renal).

Evoluția, imediat postoperatorie, a fost apreciată ca favorabilă, fără complicații, iar evoluția tardivă a fost apreciată ca remisiune completă (14 cazuri), remisiune parțială (7 cazuri), recidive (5 pacienți).

Discuții

Cei 26 pacienți internați și tratați pentru nefroblastom au fost în număr aproximativ egal fete și băieți, ceea ce corespunde cu rezultatele din literatura de specialitate. Deși mulți autori au tendința de a considera o repartitie inegală a tumorii pe sexe, cu predominanța băieților sau fetelor, frecvența afecțiunii, în funcție de sex, este aproximativ egală, cu mici deosebiri statistice, ca decadă de vârstă, rasă sau regiune geografică (1,5,18,39).

Debutul nefroblastomului, în literatura de specialitate, este considerat nespecific, ducând la dificultăți diagnostice, prin întârzierea prezentării la medic (2,3,6,10,14,19,24,25,34,39). Numai apariția unei mase abdominale a condus spre diagnosticul de tumoră abdominală (fără specificarea locului de origine). Stabilirea unor diagnostice ca: stări febrile, gastroenterocolită, hepatită, anemie, scădere ponderală, au dus la întârzieri în stabilirea diagnosticului inițial și amânări ale tratamentului chirurgical.

Anamneza a evidențiat, în majoritatea cazurilor, prezentarea tardivă la medic, dificultățile de diagnostic, odată cu necunoașterea manifestărilor nefroblastomului și interpretarea subiectivă a istoricului bolii, datorită relatărilor părinților, sau a modalității de înregistrare în diverse fișe sau foi de observație.

Conform datelor din literatura de specialitate (11,13,15,16,18,29,35,40) și a experienței autorilor, aceștia susțin intervenția chirurgicală în nefroblastom obligatorie, indiferent de mărimea formațiunii tumorale, sau existența unor metastaze hepatice sau pulmonare, excepție făcând cazurile cu contraindicații de ordin general.

Examinările paraclinice – urografie, ecografie abdominală, tomografie - (4,7,8,19,20,30,33,37) le considerăm indispensabile și obligatorii pentru stabilirea stadializării tumorii și a conduitei terapiei chirurgicale (9,21,23,31,38).

Incidența tumorii Wilms este de aproximativ 8 la 1000000 de copii sub vârsta de 15 ani. Există, desigur, variații rasiale și regionale care modifică incidența nefroblastomului, iar riscul de apariție a nefroblastomului este de aproximativ 1 la 10000 născuți vii. Tumora Wilms reprezintă 8% dintre toate cazurile de cancer ale copilăriei, situându-se pe locul cinci între tumorile solide ale copilului după tumorile sistemului nervos central, limfoame, neuroblastomul și sarcoamele țesuturilor moi.

S-a căutat asocierea între nefroblastom și anomaliile congenitale: anomaliile genito-urinare (criptorhidia și hipospadiasul), aniridia, sindromul Beckwith-Wiedemann (Wiedemann, 1964 și Beckwith, 1969) și sindromul Drash (Drash, 1970). Incidența acestor anomalii congenitale, după C. T. Mitchell, este sporadică, plasându-se între 0,21% și 2,6% din cazuri (17,22,27,28).

Concluzii

1. În lotul studiat se observă o ușoară preponderență a sexului masculin, frecvența cea mai mare înregistrându-se între 1 și 5 ani.

2. Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe manifestări clinice nespecifice și a fost confirmat de investigații paraclinice (ecografie, urografie, tomografie computerizată).

3. Rezultatele imediate, suficiente sau bune, în tratamentul complex al nefroblastomului, au fost determinate de descoperirea tardivă a bolnavilor tratați mult timp pentru afecțiuni hepatice, gastro-intestinale, afecțiuni cardio-pulmonare sau renale.

4. Creșterea tumorii sau examenul competent al specialistului pediatru au condus la suspiciunea de nefroblastom.

5. Diagnosticul diferențial, cu alte tumori abdominale și retroperitoneale, a fost înlesnit de examinările paraclinice - urografia, ecografia abdominală și computer tomografia având rolul preponderent.

6. Diagnosticul pozitiv definitiv a aparținut intervenției chirurgicale și concluziilor anatomopatologului.

Bibliografie

1. D'ANGIO GJ., The national Wilms Tumor Study: a 40 year perspective, *Lifetime data Anal* 2007 Dec; 13 (4): 463-70.
2. BECKWITH, J.B., *Wilms' tumor and other renal tumours of Childhood. In Pathology of neoplasia in children and adolescents*-FINEGOLD, N., W.B.SANDERS, Philadelphia, 1986, 313-332.
3. BRESLOW N.E.; ET AL, Clinico-pathologic features and prognosis for Wilms'tumor patients with metastasis at diagnosis, *Cancer*, 1986,58,2501-11.
4. BRISSE HJ., SMETS AM., KASTE SC., OWENS CM , Imaging in unilateral Wilms tumor , *Pediatr Radiol* 2008 Jan; 38(1): 18-29.
5. CAJAIBA MM., REYES-MUGICA M., Renal tumors in childhood and adolescence associated with chromosomal anomalies, *Actas Urol Esp* 2007 Oct., 31 (9): 966-77.
6. CASTELLINO SM, McLEAN TW, Pediatric genitourinary tumors, *Curr Opin Oncol*. 2007 May; 19 (3): 248-53.
7. COSTELLOE C.M., NEITZSCHMAN H.; Radiology case of the month. Asymptomatic abdominal mass in a child. Wilms'tumor (Nephroblastoma), *J. La State Med. Soc.*2001 , 153, 5, 229.
8. CREMIN B.J., Wilms'tumor. Ultrasound and changing concepts, *Clinical Radiology*, 1987,38,465-474.
9. DUARTE R.J., DENES F.T., CRISTOFANI L.M., GIRON A.M., FILHO V.O., ARAP S., Laparoscopic nephrectomy for Wilms tumor after chemotherapy : initial experience, *J. Urol.*, 2004 Oct; 172 (4 Pt1): 1438-40.
10. GARAVENTA A., BATTAGLIA T., DEFAZIO V, Abdominal masses in pediatric age, *Minerva Pediatr* 2007 Oct; 59 (5): 522-3.
11. GOMMERSALL LM, ARYA M. MUSHTAQ I, DUFFY P, Current challenges in Wilms tumor management, *Nat Clin Pract Oncol* 2005 Jun; 2 (6): 298-304.
12. GRAF N, SEMLER O, REINHARD H, Prognosis of Wilms tumor in the course of the SIOP trials and studies, *Urologe A*, 2004 Apr; 43 (4): 421-8.
13. GRATIAS EJ, DOME JS, Current and Emerging Chemotherapy Treatment Strategies for Wilms Tumor in North America, *Pediatr Drugs* 2008; 10 (2): 115-124.
14. GUDMAC EVA; RUSU LARISA; CURAJOS B.M., Tumora Wilms la copil, *Conferința Internațională de Chirurgie Pediatrică*, Craiova, 1993.
15. HADDADIN I., HAZZA I., Wilms tumor experience at king hussein medical center , *Saudi J. Kidney Dis Transpl* 2000 Jan-Mar; 11 (1): 35-9.
16. HAECKER F.M., VON SCHWEINITZ D., HARMS D., BUERGER D., GRAF N., Partial nephrectomy for unilateral Wilms tumor: result of study SIOP 93-01/GPOH., *J Urol.*, 2003 Sep; 170 (3): 939-42; discussion 943-4.
17. HUANG EY, MASCARENHAS L. MAHOUR GH, Wilms tumor and horseshoe kidneys: a case report and review of the literature, *J Pediatr Surg* 2004 Feb; 39 (2): 207-12.
18. HUȚANU I.; KASSIAN REKA; TĂLPEANU L; FARKAS B; TIVADAR L, ORDEANU C., FIRTEA C., Patologia tumorală malignă în cazuistica Clinicii de Chirurgie Pediatrică Cluj-Napoca, *Conferința de Chirurgie Pediatrică*, Craiova, Iunie, 1993.
19. JADRESIC L., LEAKE J., GORDON J., ET AL., Clinico-pathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms'tumor and genital abnormalities (Drash Syndrome), *J. Pediatr.*, 1990, 117,717.
20. KASTE SC, McCARVILLE MB, Imaging pediatric abdominal tumors, *Semin Roentgenol* 2008 Jan; 43 (1): 50-9.
21. LABANARIS AP, KROT D, SCHOTT GE, ZUGOR V, Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms tumor after chemotherapy, *B J U Int* 2006 Oct; 98 (4): 919.
22. LEE S.B., HABER D.A, Wilms tumor and the WTI gene, *Exp. Cell. Res.*, 2001, 10,264,1,74-99.
23. LEMERLE J.; ET AL.; Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms'tumor: results of an International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Clinical trial, 1983,*J. of Clinical Oncology*, 1,614-70.
24. MAHMOOD A., GHAFOR T., BADSHA S.: Wilms tumor: presentation and treatment , *J Coll Physicians Surg Pak.*, 2004 Mar; 14 (3): 142-5.
25. MERGUERIAN P.A.: Pediatric genitourinary tumors, *Curr Opin Oncol*, 2003 May; 15 (3) : 222-6.
26. MITCHELL C.D., Wilms Tumor. In *Oxford textbook of Oncology* vol. 2, Edited by Peckham M., Pinedo H.M., Veronesi U., Oxford Medical Publications. Oxford University Press, 1996, 2011-2022.

27. MC NEIL D.E., BROWN M., CHING A., DEBAUN M.R., Screening for Wilms'tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedeman syndrome, *Med. Pediatr. Oncol.*, 2001, 37, 4, 349-56.
28. MC NEIL D.E.; LANGER J.C., CHOYKE O., DEBAUN M.R.: Feasibility of partial nephrectomy for Wilms'tumor in children with Wiedemann syndrome who have screened with abdominal ultrasonography, *J. Pediatr.Surg.*, 2001,37, 1,57-60.
29. NEAMȚU ȘTEFANIA, BOLOGA S., GALATĂR NATALIA; RĂDULESCU R., *Le traitement de la tumeur Wilms chez l'enfant*, Institutul Oncologic „Prof. dr. I. Chiricuță”, Cluj-Napoca, 1993.
30. ORDEANU A., *Cancerul-Radiodiagnostic*, Colecția Enciclopedia Oncologică, vol. 9, Cluj-Napoca, 1982.
31. PAULINO A.C., Relapsed Wilms Tumor: is there a role for radiation therapy, *Am. J., Clin. Oncol.*, 2001, 24, 4, 408-13.
32. PRITCHARD J., ET AL., Preliminary results of the United Kingdom Children Study Group Wilms'tumor study (U.K.W.). *Abstract 107, SIOP, Proceeding*, 1988.
33. RICCABONA M.: Imaging of renal tumors in infancy and childhood. *Eur Radiol.*, 2003 Dec; 13 Suppl 4: 116-29.
34. SABETAY C., ZAHARIA B., *Nefroblastomul (Tumora Wilms)*, Editura Didactică și Pedagogică R.A., București, 1986.
35. SETLACEC D. ȘI COLAB.: *Tumorile retroperitoneale primitive, vol.II*. Editura medicală, București, 1986.
36. SPREAFICO F, BELLANI FF, Wilms tumor: past, present and (possibly) future, *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Feb; 6(2): 249-58.
37. STOVER B., Abdominal magnetic resonance tomography in the child, *Radiology*, 2001, 41, 418-26.
38. TOURNADE M.F., COM-NOUGUE C.; DE KREAKER J., LUDWIG R., REY A., BURGERS J.M., SANDSTEDT B., GODZINSKI J., RELATER C.M., POTTER R., ZUCKER J.M., Optimal duration of preoperative therapy in unilateral nonmethastatic Wilms'tumor in children than 6 months:results of Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms'tumor, *J. Clin. Oncol.*, 2001,15,19,2,488-500.
39. VARAN A., Wilms tumor in children: an overview, *Nephron Clin Pract* 2008; 108 (2): c 83-90.
40. VEREANU I., GHEORGHIU I., PRIȘCU A., JUVARA I, Tumorile primitive retroperitoneale, Studiu clinic, Anatomopatologic și terapeutic pe 22 cazuri. *Chirurgie*, București, 1973,22,8,687-700.
41. VUJANIC G M., KELSEY A., MITCHELL C., SHANNON R.S., GORNALL P.: The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: Results of the UKCCSG Wilms tumor study 3, *Med pediatr Oncol.*, 2003 ian; 40 (I) 18-22.

Nephroblastoma in children – analysis of 26 cases

C. ORDEANU, N. CONSTANTEA, I. PĂRĂIAN, B. FARKAS, EMILIA POP, ALINA BURA, ANCA BUDUȘAN

Summary

Cancer is one of the leading causes of death in children. The commonest malignant solid tumor at this age is lymphoma, followed by pediatric renal tumor; Wilms' tumor has a great incidence in our country. Authors reviewed 26 cases admitted and treated in our Department of Pediatric Surgery between 1994 and 2002. Diagnosis was difficult because of various clinical presentations. All patients were treated by nephrectomy followed by chemotherapy, without complications.

Keywords: nephroblastoma, tumor, surgery.

Asocierea formării de anticorpi anti-HLA post-transplant și a compatibilității HLA cu fibroza miocardică în transplantarea cardiacă

LILIANA DEMIAN¹, V. CRISTEA²

¹ Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant, Târgu-Mureș

² Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Modificările pe termen lung ale cordului transplantat sunt încă incomplet cunoscute. Unul dintre aspectele de mare interes este fibroza miocardică asociată frecvent vasculopatiei coronariene, fiind una dintre modificările ce poate avea un efect negativ asupra funcției cardiace. Dezvoltarea fibrozei miocardice este dependentă de durata totală a ischemiei și poate fi consecința administrării terapiei imunosupresoare (Ciclosporina / Tacrolimus) și a complicațiilor infecțioase.

În lucrarea de față, am analizat relația între dezvoltarea fibrozei miocardice la recipienții transplantului de cord și următorii potențiali factori de risc:

(a) numărul și tipul incompatibilităților HLA între receptor și donator; (b) producția de anticorpi anti-HLA; (c) durata totală a ischemiei; (d) infecția cu virusul citomegalic (CMV); (e) nivelul seric al Ciclosporinei (CsA) / Tacrolimusului (TRL); (f) nivelul seric al Homocisteinei (Hcy).

Lotul de studiu a fost constituit din 17 supraviețuitori pe termen lung după transplantul de cord, monitorizați în perioada noiembrie 1999 - august 2007.

Rezultatele demonstrează o corelație semnificativă între fibroza grefonului, prezența anticorpilor anti-HLA post-transplant și infecția cu citomegalovirus (CMV).

Cuvinte cheie: *transplant cardiac, fibroza miocardică, anticorpi anti-HLA, ciclosporina, tacrolimus, homocisteina, citomegalovirus.*

1. Introducere

Fibroza înseamnă orice exces de țesut fibros și constituie un răspuns al fibroblastelor la stimularea de către citokine tipice celor produse de inflamația cronică. Depunerea de collagen este rezultatul unui echilibru dinamic între sinteza și maturarea fibrelor de collagen pe de o parte și degradarea lor de către metaloproteazele matriceale (MMP) pe de altă parte, iar acumularea excesivă de collagen fibrilar, interstițial și perivascular, compromite funcționarea normală a cordului transplantat.

De ce progresează depunerea de collagen, chiar și după ce continuitatea structurilor este refăcută, nu se cunoaște, iar în consecință fibroza cardiacă nu este tratabilă până în ziua de azi.

Numeroase studii recente au demonstrat efectul potrivirii HLA donator-receptor și al producției de anticorpi anti-HLA post-transplant asupra fibrozei miocardice în transplantul cardiac.

Dezvoltarea fibrozei miocardice la recipienții transplantului de cord este dependentă de durata totală a ischemiei și poate fi consecința administrării terapiei imunosupresoare (Ciclosporina/Tacrolimus) și a complicațiilor infecțioase.

Scopul acestui studiu este de a stabili dacă există o asociere între fibroza grefonului, incompatibilitățile HLA, nivelul seric al Ciclosporinei/Tacrolimusului, timpul de ischemie, hiperhomocisteinemia, infecția cu CMV, respectiv nivelul post-transplant al anticorpilor anti-HLA la recipienții transplantului de cord.

2. Material și metode

2.1. Grupul de studiu a fost constituit din 17 supraviețuitori pe termen lung după transplantul de cord, realizat în perioada noiembrie 1999 - august 2007, în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare și Transplant Tg.Mureș, 12 pacienți de sex masculin și 5 femei, repartiția pe sexe arătând predominanța sexului masculin (raportul bărbați / femei = 2,4 / 1).

Vârsta receptorilor a fost cuprinsă între 12 și 55 de ani, majoritatea având între 30-55 ani (11 cazuri – 65%), iar vârsta donatorilor a fost cuprinsă între 11 și 40 de ani, majoritatea având între 20-35 ani (12 cazuri – 71%).

Durata intervenției a fost cuprinsă între 315 (5h 15min) - 430 minute (7h 10min) și timpul de ischemie, care este unul dintre parametrii cei mai importanți din punctul de vedere al perspectivei transplantului cardiac a fost între 73 și 243 minute ($146,3 \pm 55,44$).

În ceea ce privește tratamentul imunosupresor, s-a optat pentru tripla terapie de întreținere, și anume Ciclosporina (sau Tacrolimus), Micofenolat Mofetil și Prednison în doze progresiv mai mici, în unele cazuri reușindu-se suprimarea corticoterapiei.

La toți pacienții din lotul de studiu s-a efectuat: (A) tipizarea serologică pentru antigenele HLA de clasa I (HLA-A,B,C) și antigenele HLA de clasa II (HLA-DR, DQ); (B) screeningul de anticorpi anti-HLA de clasa I și II; (C) monitorizarea fibrozei miocardice prin biopsii endomiocardice, colorate cu roșu Picrosirius și examinate în lumină polarizată; (D) dozarea Ciclosporinei/Tacrolimusului și a Homocisteinei; (E) Detectia cantitativă a anticorpilor anti-citomegalovirus (anti-CVM IgM).

2.2. Fenotiparea HLA de clasa I și II a fost realizată înainte de transplant atât pentru primitori cât și pentru donatori prin tehnica serologică de citotoxicitate dependentă de complement (CDC), utilizând Biotest – testele Lymphotype HLA-ABC 144-1 și Lymphotype HLA-ABC 144-2.

Izolarea limfocitelor T și B din sângele periferic s-a efectuat prin tehnici imunomagnetice, utilizând Dynabeds (Dynal Ltd.), respectiv Fluorobeads (One Lambda Inc.).

2.3. Evaluarea anticorpilor anti-HLA de clasa I și II s-a realizat în tehnicile CDC, AHG-CDC și micro-ELISA, utilizând Biotest - testele Lymphoscreen ABC 60 și Lymphoscreen DR 30, respectiv truse Lambda Antigen Tray (LATTM) – LAT 1240 (One Lambda Inc., Canoga Park, CA).

Serurile au fost prelevate chiar înainte de transplant pentru toți pacienții și apoi post-transplant la intervale fixe de timp: 1, 2, 3, 6 luni, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ani, în funcție de data la care s-a efectuat transplantul, respectiv supraviețuirea pacienților.

2.4. Măsurătorile cantitative ale nivelului circulant de Ciclosporină/Tacrolimus au fost realizate prin tehnologia FPIA-Abbot, respectiv MEIA-Abbot, iar **Homocisteina** a fost dozată în tehnica FPIA-Abbot.

2.5. Detectia cantitativă a anticorpilor anti-citomegalovirus (anti-CVM IgM) s-a efectuat prin testul de triere imunoenzimatic MEIA-Abbot.

2.6. Colagenul interstițial a fost evaluat în secțiuni obținute prin biopsii endomiocardice, colorate cu roșu Picrosirius și examinate în lumină polarizată.

2.7. Analiza statistică. Prelucrarea statistică a datelor și reprezentarea grafică a acestora s-a realizat folosind programul de calcul tabelar *GraphPad Prism 4*.

Variabilele continue cu distribuție normală au fost exprimate ca valori medii $\pm$ deviația standard, iar variabilele categorice și de tip ordinal au fost exprimate ca frecvențe și procente.

Rezultatele prezentate pe baza tabelelor de contingență 2x2 au fost apreciate cu testul Fisher exact (valorile din tabele de contingență calculate și estimate au fost, ca valoare, mai mici de 5).

Calculul pentru construirea curbelor supraviețuirii actuale au fost efectuate după metoda *Kaplan-Meier*.

Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit pentru $p < 0,05$.

3. Rezultate și discuții

Sinteza datelor despre pacienții cu transplant cardiac care au supraviețuit pe termen lung (N=17), în perioada noiembrie 1999-august 2007, este prezentată în tabelul nr. 1.

Tabel nr.1: Caracteristicile bazale ale recipientilor de transplant cardiac (CMP = cardiomiopatie; SD = deviația standard).

Caracteristici	Media $\pm$ SD	Mediana	Interval
Vârsta (ani)	37,82 $\pm$ 14,02	38	12 - 55
Sex			
Bărbați	12 (71%)		
Femei	5 (29%)		
Etiologia insuficienței cardiace			
CMP idiopatică	(53%)		
CMP ischemică	(47%)		
Timp de ischemie (minute)	146,3 $\pm$ 55,44	130	73 - 243

Dintre beneficiarii de transplant cardiac, la 9 cazuri (53%) indicațiile s-au stabilit pentru cardiomiopatie dilatativă idiopatică, la celelalte 8 cazuri (47%) insuficiența cardiacă datorându-se cardiomiopatiei ischemice.

Vârsta medie a receptorilor de alogrefă cardiacă a fost $37,82 \pm 14,02$, iar durata medie a ischemiei miocardice a fost $146,30 \pm 55,44$.

Lotul de studiu include 12 bărbați (71%) și 5 femei (29%), repartitia pe sexe arătând predominanța sexului masculin (raportul bărbați / femei = 2,4 : 1).

Dintre pacienții din grupul de studiu, 8 (47%) au fost tratați postoperator cu Ciclosporină și 5 (29%) cu Tacrolimus, ale caror nivele serice au fost menținute între 150-250 ng/ml, respectiv 5-15 ng/ml, la restul pacienților realizându-se conversia de la Ciclosporină la Tacrolimus (3 cazuri - 18%), sau de la Tacrolimus la Ciclosporină (1 caz - 6%).

Secțiuni obținute prin biopsii endomiocardice, colorate cu roșu Picrosirius și examinate în lumină polarizată, au prezentat depuneri de collagen, atât perivascular cât și interstițial, o complicație majoră ce perturbă funcția alogrefei cardiace în supraviețuirea de lungă durată (fig. 1).

Un număr de 8 pacienți (47%) din lotul de studiu au prezentat modificări structurale ale cordului transplantat, care includeau fibroză interstițială miocardică. La ceilalți 9 pacienți (53%) s-au evidențiat modificări relativ minore ale densității miocardice de collagen.

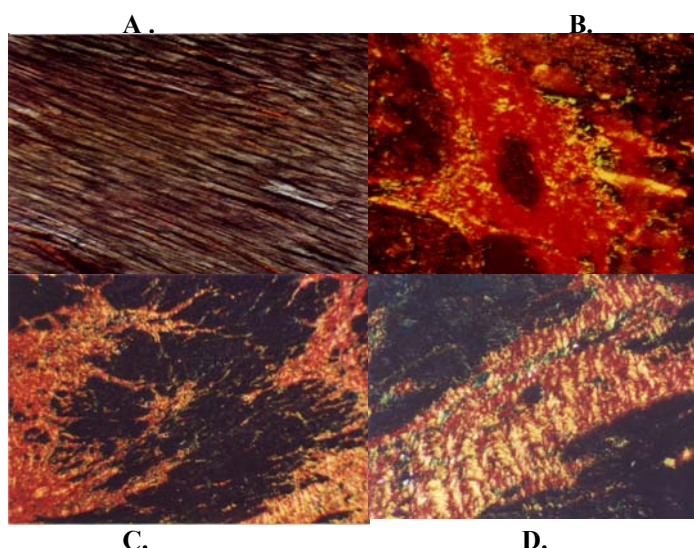


Fig.1: *Aspect de fibroză miocardică* - Colorație Picrosirius, examinare în lumină polarizată (A-control, B și C x200, D x400); fibrele de collagen apar colorate de la galben strălucitor la roșu, în funcție de grosimea depozitului. Pe o scară de la + la +++++, evaluăm gradul de collagen acumulat la +++++.

Supraviețuirea actuarială a alogrefelor cardice cu fibroză miocardică la 17 recipienți de transplant cardiac este prezentată în figura nr.2. Procentul de supraviețuire este de 100% la 1 an, 77% la 3 ani și 26% la 5 ani.

Analiza multivariată a factorilor de risc pentru dezvoltarea fibrozei miocardice post-transplant cardiac este prezentată în tabelul nr.2.

Nu au existat diferențe statistic semnificative între numărul pacienților cu și fără fibroză miocardică, la analiza pe vârstă și sex ($p=0,3348$, respectiv $p=1,0000$). De asemenea, nu am demonstrat existența unor diferențe statistic semnificative în ceea ce privește numărul pacienților cu / fără fibroză și durata de ischemie a cordului donor ($p=0,6199$) respectiv tratamentul imunosupresor cu Ciclosporină / Tacrolimus ($p=0,5649$).

Recipienții transplantului cardiac au prezentat anticorpi citotoxici față de un procent variabil (4-55%) din limfocitele din panel în 206 seruri testate (în intervalul 2-20 seruri / pacient), 9 pacienți (53%) prezentând nivele semnificativ crescute ale anticorpilor anti-HLA (PRA=20-80%), deși pre-transplant nu aveau anticorpi îndreptați împotriva fenotipului HLA al donorului.

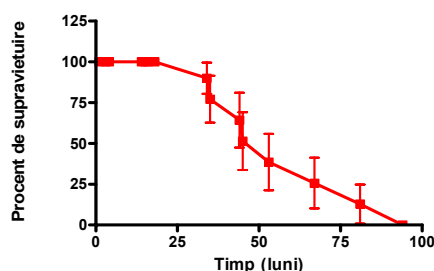


Fig.2: Curba de supraviețuire Kaplan-Meier a pacienților cu fibroză miocardică post-transplant cardiac.

Tabel nr.2: Analiza multivariată a factorilor de risc pentru dezvoltarea fibrozei miocardice post-transplant cardiac (*p < 0,05 : testul Fisher exact).

Factor de risc	p
Variabile demografice	
Vârstă receptor (ani)	0,3348
Sex receptor	1,0000
Variabile imunologice	
Incompatibilitatea HLA A,B / DR	0,6199
Anticorpi anti-HLA post-transplant	0,0152*
Factori perioperatori	
Timpul de ischemie (minute)	0,6199
Tratament imunosupresor	
Ciclosporina / Tacrolimus	0,5649
Statusul CMV al receptorului	0,0152*
Hiperhomocisteinemia	0,0152*

Definirea stării de aloimunizare post-transplant s-a realizat dacă pacienții au avut cel puțin două seruri pozitive (PRA > 10%), care au reacționat cu antigenele HLA de clasa I și II.

Repartiția pacienților în funcție de prezența sau absența anticorpilor anti-HLA post-transplant cardiac, definiți ca procent de anticorpi reactivi anti-grup (%PRA= "percent panel reactive antibodies"), corelat cu fibroza grefonului este prezentată în tabelul nr.3. Există o asociere statistic semnificativă între producția de anticorpi anti-HLA și prezența fibrozei miocardice (p=0,0152).

Tabel nr.3: Repartiția pacienților în funcție de prezența sau absența anticorpilor anti-HLA post-transplant cardiac corelat cu fibroza grefonului.

Fibroză miocardică	Număr pacienți	PRA <10% (negativ)	PRA >10% (pozitiv)
fibre normale	9	7	2
fibroză moderată	6	1	5
fibroză semificativă	1	0	1
fibroză severă	1	0	1

Gradul de histoincompatibilitate a fost determinat după numărul antigenelor HLA de clasa I și II ale receptorului, care diferă de cele ale donorului.

În ceea ce privește incompatibilitatea HLA de clasa I și II, cei 17 recipienți au primit grefe cu una până la șase nepotriviri HLA, dintre care zero/două nepotriviri DR (tabelul nr.4), potrivirea HLA fiind influențată la unii pacienți și de faptul că aceștia nu au putut fi bine tipizați, adică lipsește un locus din tipizare din mai multe motive: lipsa unui antiser specific pentru o anumită specificitate mai rară, probleme de ordin tehnic în efectuarea tipizării, mai ales în izolarea limfocitelor B sau homozigotismul pentru acel locus. Nu am demonstrat existența unor diferențe statistic semnificative în ceea ce privește numărul pacienților cu/fără fibroză miocardică și incompatibilitatea HLA AB/DR (p=0,6199).

De asemenea, 9 pacienți (53 %) din grupul de studiu au prezentat semne de infecție cu CMV, definite prin valori ale anticorpilor anti-citomegalovirus de tip IgM (anti-CMV IgM) $\geq 0,5$, existând o asociere pozitivă, semnificativă statistic între infecția cu virusul citomegalic și fibroza miocardică (p=0,0152).

Tabel nr.4: Incompatibilitatea HLA de clasa I și II (N=17 pacienți).

Nepotriviri HLA - A,B	Număr pacienți (%)
0	0 (0%)
1	1 (6%)
2	5 (29%)
3	6 (36%)
4	5 (29%)
Nepotriviri HLA - DR	
0	2 (12%)
1	7 (41%)
2	8 (47%)

Creșteri ale homocisteinei serice reprezintă un factor de risc asociat hipertensiunii și fibrozei miocardice. Se presupune, că homocisteina tisulară induce fibroza cardiovasculară și insuficiența cardiacă via calea redox-receptor.

10 pacienți (59 %) din lotul de studiu au prezentat valori ale homocisteinei serice mai mari sau egale cu 15 ng/ml (homocisteinemie moderată). Am găsit o corelație statistic semnificativă în ceea ce privește numărul pacienților cu fibroză miocardică și hiperhomocisteinemia ($p=0,0152$).

4. Concluzii

1. Succesul pe termen lung al transplantului cardiac este limitat de dezvoltarea vasculopatiei și a fibrozei, în proces fiind implicați factori imuni și neimuni.
2. Imunosupresia este frecvent asociată cu complicațiile infecțioase și cu fibroza miocardică; de aceea identificarea pacienților cu o bună potrivire HLA de clasa I și II și cu un nivel scăzut de anticorpi anti-HLA poate fi utilă pentru modificarea protocolului imunosupresor convențional.
3. Influența incompatibilității HLA în transplantul cardiac rămâne controversată, iar potrivirea prospectivă a HLA este rareori realizată. Nu au existat diferențe statistic semnificative în ceea ce privește numărul pacienților cu fibroză miocardică și incompatibilitatea HLA AB / DR ($p > 0,5$).
4. Producția de anticorpi anti-HLA post-transplant cardiac a fost strâns corelată cu prezența fibrozei miocardice ($p < 0,5$).
5. Infecția cu virus citomegalic reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea fibrozei miocardice, existând o asociere pozitivă, semnificativă statistic, între infecția cu virusul citomegalic și fibroza miocardică ($p < 0,5$).
6. Hiperhomocisteinemia a fost strâns corelată cu prezența fibrozei miocardice ($p < 0,5$).

Bibliografie

1. ADLER SP, MARSHALL B (2007) Cytomegalovirus Infections. *Pediatr. Rev.* 28: 92-100.
2. ALIN L, GIRNITA, STEVEN A. WEBBER, ADRIANA ZEEVI (2006) Anti-HLA alloantibodies in pediatric solid organ transplantation, *Pediatric Transplantation* 10 (2): 146–153.
3. BATLLE M, PÉREZ-VILLA F, LÁZARO A, GARCIA-PRAS E, RAMIREZ J, ORÚS J, ROQUÉ M, HERAS M, ROIG E. (2007) Correlation between mast cell density and myocardial fibrosis in congestive heart failure patient, *Transplant Proc.* 39(7): 2347-2349.
4. BILLINGHAM M (1992) Hystopathology of graft coronary disease, *J Heart Lung Transplant* 11: 38.
5. BOLOVAN-FRITTS, C. A., TROUT, R. N., SPECTOR, S. A. (2007) High T-cell response to human cytomegalovirus induces chemokine-mediated endothelial cell damage. *Blood* 110: 1857-1863.
6. CUSPIDI C, CIULLA M, ZANCHETTI A (2006) Hypertensive myocardial fibrosis, Does Cytomegalovirus Status Influence Acute and Chronic Rejection in Heart Transplantation During the Ganciclovir Prophylaxis Era? *J Heart Lung Transplant* 22: 1023–1027.
7. GUO H, LEE JD, XING Y, et al., (2004) Changes of homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with high risk of coronary artery disease after 6-month folic acid supplementation, *Acta Cardiol*, 59: 503.
8. KOBASHIGAWA J, WENER L, JOHNSON J et al., (2000) Longitudinal study of vascular remodeling in coronary arteries after heart transplantation, *J Heart Lung Transplant*, 19: 546.

9. KUTSCHKA I, PETHIG K, HARRINGER W, HAVERICH A, STRUBER M. (2004) Increased plasma homocysteine concentrations accelerate cardiac allograft vasculopathy, *J Heart Lung Transplant*, 23: 1260.
10. MOIEN-AFSHARI F, MCMANUS BM, LAHER I. (2003) Immunosuppression and transplant vascular disease: benefits and adverse effects. *Pharmacol Ther*, 100: 141. *Nephrol Dial Transplant* 2: 20–23.
11. PEREIRA NL, ZILE MR, HARLEY RA, VAN BAKEL AB (2006) Myocardial mechanisms causing heart failure early after cardiac transplantation, *Transplant Proc.* 38(9): 2999-3003.
12. PETRAKOPOULOU P, KUBRICH M, PEHLIVANLI S, et al., (2004) Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function, *Circulation*, 110: 207.
13. PICKERING JG, BOUGHNER DR (1990) Fibrosis in the transplanted heart and relation to donor ischemic time, *Circulation* 81: 949–958.
14. POTENA L, GRIGIONI F, MAGNANI G, ORTOLANI P, COCCOLO F, SASSI S, KOESSELS K, MARROZZINI C, MARZOCCHI A, CARIGI S, MUSURACA AC, RUSSO A, MAGELLI C, BRANZI A. (2005) Homocysteine-lowering therapy and early progression of transplant vasculopathy: a prospective, randomized, IVUS-based study, *Am J Transplant*, 5(9): 2258-2264.
15. POTENA L, VALANTINE H (2007) Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients, *Curr Opin Infect Dis* 20 (4): 397-398.
16. POTENA L, HOLWEG CTJ, VANA ML, BASHYAM L, RAJAMANI J, MCCORMICK AL, COOKE JP, VALANTINE HA., MOCARSKI ES. (2007) Frequent Occult Infection with Cytomegalovirus in Cardiac Transplant Recipients despite Antiviral Prophylaxis, *J. Clin. Microbiol.* 45: 1804-1810.
17. TRAPP A, WEIS M (2005) The impact of immunosuppression on endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol*, 45: 81.
18. UBER WE, SELF SE, VAN BAKEL AB, PEREIRA NL (2007) Acute Antibody-Mediated Rejection Following Heart Transplantation, *American Journal of Transplantation* 7(9): 2064–2074.

The association of the appearance of post-transplant anti-HLA antibodies and of HLA compatibility with myocardial fibrosis in cardiac transplantation

LILIANA DEMIAN, V. CRISTEA

Summary

Knowledge of the long-term changes in the transplanted heart is still incomplete. Of great concern is myocardial fibrosis frequently associated with coronary vasculopathy, one of the changes that could potentially have an adverse effect on cardiac function. The development of interstitial fibrosis is dependent on the duration of total ischemia and may be related to Cyclosporine (CsA) or Tacrolimus (TRL) administration and infectious complications.

In the present study, we have analysed the relationship between the development of myocardial fibrosis in the heart transplant recipients and following potential risk factors: (a) number and type HLA mismatches between recipient and donor; (b) the production of anti-HLA antibodies; (c) the duration of total ischemia; (d) CMV infection; (e) CsA / TRL blood level; (f) Hcy blood level.

The group of study consisted of 17 long-term heart transplantation survivors, monitored between november 1999 – august 2007.

The results demonstrate a significant correlation between graft fibrosis, the presence of anti-HLA antibodies post-transplant and CMV infection.

Keywords: heart transplantation, anti-HLA antibodies, myocardial fibrosis, cyclosporine, tacrolimus, homocysteine, cytomegalovirus.

ROLUL TRĂSĂTURILOR DE PERSONALITATE ȘI AL FACTORILOR EMOȚIONALI ÎN ETIOPATOGENEZA CADIPATIEI ISCHEMICE

V. ZDRENGHEA¹, LUANA ROATA²

¹UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca

²Spitalul Clinic Judetean, Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea își propune să studieze: principalele trăsături de personalitate ale bolnavului coronarian cât și cele mai importante tendințe psihopatologice în cadrul cardiopatiei ischemice. Pentru realizarea obiectivelor menționate s-au folosit: I. Scale psihopatometrice: a. Scala de agresivitate din inventarul de personalitate Freiburg (FPI), b. Inventarul de depresie Beck (BDI), c. Scala de anxietate Hamilton, d. Chestionarul STAI; 2. Prelucrarea statistică a datelor. Rezultatele arată ca boala coronariană se asociază cu un nivel crescut de agresivitate care este mai mare în cazul bolnavilor de sex masculin. Depresia se întâlnește de asemenea frecvent iar femeile au o tendință mai mare la depresie. Anxietatea se asociază, de asemenea, cu boala coronariană, atât anxietatea ca stare, cât și ca trăsătură. Este vorba, de fapt, de constituirea unui cerc vicios, în care anxietatea, atât ca factor de risc, cât și ca o consecință a bolii contribuie la apariția și menținerea acesteia.

Cuvinte cheie: cardiopatie ischemică, agresivitate, anxietate, depresie.

Introducere

O serie de informații existente în literatura de specialitate, în special cele referitoare la patologia psihosomatică, evidențiază rolul profilului de personalitate în apariția bolii coronariene (1,5,7) și, de asemenea, importanța factorilor emoționali ca factori de risc.

Obiective

Lucrarea de față își propune să studieze principalele trăsături de personalitate ale bolnavului coronarian cât și cele mai importante tendințe psihopatologice în cadrul cardiopatiei ischemice.

Material și metodă

1. Lot de cercetare

Cercetarea a fost efectuată în Secția Clinică de Cardiologie a Spitalului de Recuperare Cluj-Napoca pe un lot de 34 de pacienți. De asemenea, a mai fost necesară studiului existența unui lot de control, din 36 de subiecți sănătoși.

Subiecții bolnavi au avut diagnosticul principal de cardiopatie ischemică, angină pectorală de diferite forme, iar unii dintre ei și diagnosticul de infarct miocardic și alte boli asociate, în special diabet zaharat, obezitate, HTA, etc.

2. Instrumente de lucru

Pentru realizarea obiectivelor menționate s-au folosit:

I. Scale psihopatometrice: a. Scala de agresivitate din inventarul de personalitate Freiburg (FPI), b. Inventarul de depresie Beck (BDI), c. Scala de anxietate Hamilton, d. Chestionarul STAI.

II. Prelucrarea statistică a datelor.

Rezultate și interpretări

În continuare sunt prezentate principalele rezultate precum și interpretarea acestora, în mod comparativ, după cum urmează:

1. Diferențe subiecți bolnavi/subiecți sănătoși;
2. Diferențe în cadrul lotului de bolnavi:
 - 2.1. între grupele de boli: subiecți cu CI/subiecți cu IM/subiecți cu boli asociate;
 - 2.2. în funcție de sex: bărbați / femei;

3. Studiul corelației agresivitate-depresie-anxietate.

1. Diferențe subiecți bolnavi/subiecți sănătoși

După cum se observă în tabelele de mai sus, unde am prezentat rezultatele, există **diferențe între mediile obținute de loturile de bolnavi și cele de control**; de asemenea între rezultatele obținute de **bărbați și de femei**. Ne propunem să vedem în ce măsură aceste diferențe sunt semnificative. Pentru aceasta am aplicat testul C.

Tabelul nr. 1

<i>AGRESIVITATE</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>ES</i>
bolnavi	34	8.3235	3.514	0.603
sănătoși	36	4.7222	2.924	0.487
T = 4.67 valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 2.72 la p = 0.01				

Așa cum se observă în tabel există diferențe între mediile obținute de către bolnavi și de către subiecții sănătoși, pentru agresivitate, la pragul de semnificație $p = 0.01$, ceea ce înseamnă că în lotul de bolnavi agresivitatea este mai frecventă decât în lotul de control, acest fapt fiind în concordanță și cu datele din literatură, care realizează legătura dintre prezența agresivității și boala coronariană (1,3,7,9).

Tabelul nr. 2

<i>DEPRESIE</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>ES</i>
bolnavi	34	21.2647	8.905	1.527
sănătoși	36	10.3111	7.980	1.330
L = 5.28 valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 2.72 la p = 0.01				

Diferențele obținute sunt semnificative, la $p=0,01$, bolnavii coronarieni fiind într-o măsură mult mai mare mai depresivi decât populația generală.

Scorurile ridicate la chestionarul Beck obținute în lotul experimental se explică prin faptul că orice boală somatică este însoțită în general de depresie, cât și prin faptul că bolnavii conștientizează riscul pe care-l reprezintă prezența unei boli cardio-vasculare, atât asupra duratei vieții cât și a capacității de muncă.

Tabelul nr. 3

<i>ANXIETATE</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>ES</i>
bolnavi	34	16.9118	7.841	1.345
sănătoși	36	8.1389	5.205	0.868
T = 5.54 valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 2.72 la p = 0.01				

În lotul experimental, anxietatea este prezentă într-o proporție mult mai mare decât la populația generală ($p=0,01$), fapt explicabil, deoarece anxietatea ar putea fi atât un factor de risc pentru cardiopatia ischemică, cât și o consecință a acesteia.

Tabelul nr. 4

<i>ANXIETATE STARE</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>ES</i>
bolnavi	34	48.6765	11.366	1.949
sănătoși	36	39.4722	10.330	1.722
T = 3,55 valoare semnificativă, valoare din tabel t = 2.72 la p = 0.01				

Comparând mediile obținute de cele două loturi la chestionarul STAI, forma X – 1 (anxietatea ca stare) observăm că există diferențe statistic semnificative ($p=0,01$).

Lotul de bolnavi coronarieni a obținut scoruri mai mari la forma X – 1, a chestionarul STAI, deci anxietatea ca stare este prezentă în proporție mai mare la aceștia, ceea ce se poate datora probabil faptului că bolnavii își conștientizează boala.

Tabelul nr. 5

<i>ANXIETATE TRĂSĂTURĂ</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>ES</i>
bolnavi	34	49.4118	11.628	1.994
sănătoși	36	43.722	9.884	1.647
T = 2.21 valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 2.21 la p = 0.1				

și $t = 2.03$ la $p = 0.05$.

Aplicând testul C rezultatelor obținute la chestionarul STAI, forma X – 2 (anxietatea ca trăsătură), valoarea obținută pentru t a fost de 2,21, valoare semnificativă la pragul $p = 0.05$.

Lotul experimental se caracterizează prin prezența în proporție mai mare a anxietății ca trăsătură, ceea ce este explicabil dacă ne gândim la faptul cunoscut că anxietatea ar putea reprezenta și un factor de risc pentru cardiopatia ischemică.

2. Diferențe în cadrul lotului de bolnavi

2.1. Între grupele de boli:

Observând că și în cazul lotului experimental mediile obținute de diferitele grupe de bolnavi (cei care au numai diagnosticul de cardiopatie ischemică, cei care au suferit și un infarct miocardic și cei cu alte boli asociate), în conformitate cu ipoteza de cercetare, potrivit căreia, bolnavii cu antecedente de infarct miocardic vor obține scoruri mai ridicate la agresivitate, depresie și anxietate și observând că **există diferențe între mediile obținute de grupele de bolnavi**, am considerat că este util să constat **în ce măsură aceste diferențe sunt semnificative** din punct de vedere statistic. Pentru aceasta am efectuat o analiză de varianță (ONE – WAY ANOVA).

Tabelul nr. 6. ONE -WAY ANOVA pentru variabila **agresivitate**.

GRUPA DE BOLNAVI		nr. subiecți	media
Cardiopatie ischemică		8	9.1250
Infarct miocardic		9	8.5556
Boli asociate		17	7.8235
Sursa	D. F.	Sum of Squares	Mean of Squares
Between Groups	2	9,8734	4,9367
Within Groups	31	397,5678	12,8248
Total	33	407,4412	

F = 0,38 valoare ne semnificativă, valoarea semnificativă F = 3,32

Tabelul nr. 7. ONE -WAY ANOVA pentru variabila **depresie**.

GRUPA DE BOLNAVI		nr. subiecți	media
Cardiopatie ischemică		9	18.3750
Infarct miocardic		9	17.6667
Boli asociate		17	24.5294
Sursa	D.F.	Sum of Squares	Mean of Squares
Between groups	2	364.5074	182.2537
Within groups	31	2252.1103	72.6487
Total	33	2616.6176	

F = 2.50 valoare ne semnificativă F = 3.32

Tabelul nr. 8. ONE -WAY ANOVA pentru variabila **anxietate**.

GRUPA DE BOLNAVI		nr. subiecți	media
Cardiopatie ischemică		8	17.5000
Infarct miocardic		9	13.6667
Boli asociate		17	18.3529
Sursa	D.F.	Sum of squares	Mean of squares
Between groups	2	132.8529	66.4265
Within groups	31	1895.8824	61.1575
Total	33	2028	

F = 1.08 valoare ne semnificativă, valoarea semnificativă F = 3.32

Tabelul nr. 9. ONE -WAY ANOVA pentru **anxietatea ca stare**.

		nr. subiecți	media
Cardiopatie ischemică		8	51.1250
Infarct miocardic		9	44.3334
Boli asociate		17	49.8235
Sursa	D.F.	Sum of squares	Mean of squares
Between geoups	2	161.4028	80.7014
Within groups	31	4405.5678	142.1151
Total	33	4566.9706	

F = 0.56 valoare ne semnificativă, valoarea semnificativă F = 3.32

Tabelul nr. 10. ONE -WAY ANOVA pentru **anxietatea ca trăsătură**.

		<i>nr. subiecți</i>	<i>media</i>
Cardiopatie ischemică		8	48.7500
Infarct miocardic		9	50.8889
Boli asociate		17	48.9412
Sursa	D.F.	Sum of squares	Mean of squares
Between groups	2	26.9052	13.4526
Within groups	31	4435.3301	143.0752
Total	33	4462.2353	
F = 0.09 valoare nesemnificativă valoarea nesemnificativă F = 3.32			

S-a efectuat analiza de varianță și, deoarece valoarea lui F calculat este mai mică decât cea din tabel, s-a confirmat ipoteza nulă, adică diferența dintre grupe se datorează întâmplării. Se poate spune deci că în cadrul lotului de cercetare, nu se constată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între rezultatele obținute de diferite grupe de bolnavi la nici una din variabilele studiate.

2.2. În funcție de sex, bărbați/femei:

Tabelul nr. 11.

<i>AGRESIVITATE</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>
bărbați	19	9.6842	3.14
femei	15	6.6000	3.26
T = 2.79 valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 2.27, la p = 0.01			

Tabelul nr. 12.

<i>DEPRESIE</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>
bărbați	19	18.5789	8.75
femei	15	24.6667	8.13
T = 2.08 valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 2.03 la p = 0.05			

Tabelul nr. 13.

<i>ANXIETATE STARE</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>
bărbați	19	44.7368	10.70
femei	15	53.6667	10.46
T = 2.44, valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 2.44 la p = 0,02			

Tabelul nr. 14.

<i>ANXIETATE TRĂSATURĂ</i>	<i>cazuri</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>
bărbați	19	46.2632	12.40
femei	15	53.4000	9.50
T = 1.84, valoare semnificativă, valoarea din tabel t = 1.69, la p = 0,1			

Din datele prezentate în tabele, întrucât valorile obținute pentru t sunt semnificative din punct de vedere statistic, se pot desprinde următoarele:

- există o diferență semnificativă între populația masculină și cea feminină în ceea ce privește agresivitatea, în sensul că agresivitatea este mai mare în cazul pacienților aparținând sexului masculin;
- nivelul depresiei este puțin mai mare în cazul femeilor;
- și în cazul anxietății, atât anxietatea ca stare, cât și ca trăsătură, se constată nivele mai mari în cazul femeilor, cu mențiunea că în cazul anxietății ca stare, diferențele dintre femei și bărbați sunt foarte semnificative.

În lotul de control nu se constată diferențe semnificative între mediile obținute de cele două sexe.

3. Studiul corelației agresivitate-depresie-anxietate

Pentru studiul **corelației dintre variabilele agresivitate, depresie și anxietate** am calculat **coeficientul de corelație Bravais-Pearson**.

Am efectuat următoarele corelații:

- agresivitate - anxietate;
- depresie - anxietate;
- agresivitate - depresie.

Tabelul nr. 15.

CORELAȚII	STAI-stare	STAI-trăsătură
FPI	0.2111	0.2466
BECK	0.6565**	0.5106**
HAMA	0.7277**	0.5811**

Tabelul nr. 16.

CORELAȚII	BECK
FPI	0.2979*

• - 0,01 ** - 0.001

În cazul corelației dintre variabilele **agresivitate-anxietate** se constată corelație nulă, cele două variabile sunt independente.

În cazul corelației **depresie-anxietate**, coeficientul de corelație indică o corelație ridicată, cele două variabile, depresia și anxietatea variază simultan și de același sens.

În cazul corelației **agresivitate-depresie** se constată de asemenea, o corelație directă, cele două variabile variind simultan și de același sens.

De asemenea s-a obținut o **corelație pozitivă, ridicată** între **anxietatea** de la interviul clinic Hamilton și cea obținută prin chestionarul STAI, foarte posibil datorată faptului că **ambele instrumente psihodiagnostice măsoară același lucru**.

Concluzii

1. Boala coronariană se asociază cu un nivel crescut de agresivitate. Aceasta este mai mare în cazul bolnavilor de sex masculin.
2. Depresia se întâlnește mai frecvent în cazul bolnavilor decât în populația generală. La bolnavii coronarieni sunt prezente în proporție mai mare depresia medie și severă. Femeile au o tendință mai mare la depresie.
3. Anxietatea se asociază, de asemenea, cu boala coronariană, atât anxietatea ca stare, cât și ca trăsătură. Prezența anxietății ca trăsătură la bolnavii coronarieni se poate explica prin faptul că anxietatea constituie un factor de risc pentru cardiopatia ischemică. Prezența anxietății ca stare se poate explica prin conștientizarea bolii de către bolnav. Este vorba, de fapt, de constituirea unui cerc vicios în care anxietatea (atât ca factor de risc, cât și ca o consecință a bolii) contribuie la apariția și menținerea bolii, ceea ce ar putea justifica o intervenție terapeutică pe această direcție. De asemenea, s-ar părea că femeile sunt "mai anxioase" decât bărbații.
4. Anxietatea se corelează pozitiv cu depresia, la un nivel ridicat.
5. Agresivitatea realizează o corelație pozitivă cu depresia.
6. Nu există corelație între anxietate și agresivitate.

Bibliografie

1. ALEXANDER F. - „*Psychosomatic Specificity*”, Univ. of Chicago Press, 1968.
2. BAREFOOT J.C., LARSEN S., VON-DER-LIETH L. - „Hostility incidence of Acute myocardial infarction, and mortality in a sample of older Danish men and women”. *Am-J-Epidemiol.* 1995 sep.1;142(5): 477-84.
3. BARSU C.: *History of psychosomatic medicine*. În: DUMITRAȘCU D.L.: Psychosomatic medicine, Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2003, 260-270
4. CARDOSO, G. - „The role of the Psychiatrist in Rehabilitating the Patient with Ischemic Cardiopathy” *Rev-Port-Cardiol*, 1995
5. CARNEY, R.M., RICH, M.W., FREEDLAND K.E. - „Psychiatric depression, anxiety and coronary heart disease”, *Comp-Ther* 1989 Nov
6. CARNEY, R.M., SAUNDERS, R.D., FREEDLAND K.E., STEIN, P., RICH, M.W., JAFFE, A.S. - „Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease”. *Am-J-Cariol*, 1995, Sep 15; 76(8); 562-4
7. CATIPOVIC VESELICA K., AMIDZIC V., BURIC, D., ILANKOVAC V., KOZMAR D., DURIJANCEK, J., SKRINJARIC CINCAR, S., CATIPOVIC, B., MUJIC, N., LAUC, A., - „Type A/B behaviour and eight basic emotions in 1084 employees”. *Pszchol-Rep.* 1995 Jun; 76(3 pt 1); 1019-24

8. CHOROT, P., SANDIN, B., - „Life events and stress reactivity as predictors of cancer, coronar heart disease and anxiety disorders” *Int-J-Psychosom.* 1994, 41(1-4), 34-40
9. DAVIDSON, K., HALL, P. - „What does potential for hostility measure? Gender differences in the expresion of hostility”. *J-Behav-Med.* 1995 Jun; 18(3) ; 233-47
10. DEEDWANIA, P.C. - „Mental stress, pain perception sand risk of silent ischemia” *J-Am-Coll-Cardiol.*, 1995, Jun, 25(7); 1504-6
11. MALIM T.: *Agresivitatea. Personalitatea de tip A.* În: *Psihologie socială*, Editura tehnică, Bucureşti, 2003,132-140

The role of the personality traits and emotional factors in the ischemic cardiomiopathy’s etiopathogenesis

V. ZDRENGHEA, LUANA ROATA

Summary

This research proposes itself to study the main personality traits of those patients who suffer of coronarian disease, and also, their most important psychopatological trends. We used four psychopathometrical scales: Agression Scale of Freiburg Personality Inventory (FPI), Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Anxiety Scale, Stait Trait Anxiety Inventory (STAI) and the statistical interpretation of the results. We observed that coronarian diseases are associated with a high level of aggressivity, and the aggression level is higher at male patients. We found depression also frequently and the women have a higher tendency for depression. Anxiety is also associated with coronarian disease, as state and trait. In fact it is all about a cause-effect relation in which anxiety contributes to the appearance and maintaining of coronarian disease, as much as a hazard factor and consequence of this disease.

Keywords: ischemic cardiomiopathy, aggression, anxiety, depression.

UTILIZAREA ARTICOLULUI MEDICAL PENTRU ÎNVĂȚAREA METODELOR PRACTICE ÎN EPIDEMIOLOGIE

MARIA IRINA BRUMBOIU¹, I. S. BOCȘAN¹, LIGIA URSU²

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

² Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca, România

Rezumat

În disciplinele clinice studenții văd cazuri în spitale, dar în Epidemiologie măsurile cu caracter populațional – care sunt consecința anchetelor și raționamentelor epidemiologice – nu pot fi demonstrate datorită limitelor temporale și spațiale din programul de activitate al studenților. În consecință ne-am propus să elaborăm o metodă de învățare pe baza articolelor publicate în literatura medicală, luând ca model învățarea prin rezolvarea de probleme, metodă recomandată în pedagogia modernă.

Pentru realizarea proiectului nostru am evaluat opinia studenților printr-un chestionar înaintea începerii demonstrațiilor practice și am verificat capacitatea lor de a analiza un articol medical pe baza a șapte articole diferite selectate din literatură.

Pe baza chestionarelor am constatat că 61,3% dintre studenți urmăresc să învețe din metodele practice doar minimum necesar, modul preferat de a învăța pentru 90,3% este pe baza explicațiilor cât mai numeroase din partea cadrului didactic și numai 16,1% ar fi dispuși să lucreze în plus pentru o bună înțelegere a noțiunilor epidemiologice.

În această etapă a programului nostru de a îmbunătății modul de predare în Epidemiologie am constatat că studenții sunt capabili să analizeze articolele medicale referitoare la o anumită metodă epidemiologică, dar sunt puțin dispuși a face eforturi suplimentare pentru o bună învățare.

Cuvinte cheie: epidemiologie, articol medical, învățare.

Introducere

Învățarea disciplinelor clinice de către studenții mediciști este facilitată de prezentarea cazurilor cu patologia de interes, în timpul stagiilor din spitale, unde se pot demonstra atât manifestările clinice cât și investigațiile de laborator necesare, precum și aplicarea tratamentului adecvat (1,2,3).

În Epidemiologie, principalele metode de lucru fiind studiile epidemiologice, analiza, investigarea și raționamentul epidemiologic pe baza cărora intervenția recomandată este una populațională, acestea nu pot fi prezentate ca atare studenților, deoarece depășesc cu mult intervalul de timp și cel spațial (locații diferite și deplasări la distanțe mari, acolo unde a apărut problema de sănătate) care le poate fi alocat în cadrul programului de pregătire (1,4,5,6).

Sub presiunea nevoilor comunității de servicii medicale, formarea actuală a medicilor necesită tot mai pregnant dezvoltarea aptitudinilor care să le permită înțelegerea și aplicarea metodelor care duc la creșterea calității actului medical, a calității vieții pacienților sau a păstrării stării de sănătate a populației (4,7,8). Aceste aptitudini fac parte integrantă din practica medicală modernă, a căror baze se formează în urma învățării metodelor epidemiologice de abordare a problemelor de sănătate a populațiilor umane (4,5,9).

Multe dintre studiile epidemiologice sunt publicate în reviste medicale sub formă de articole originale, în care se prezintă atât metodele epidemiologice folosite cât și rezultatele obținute, reprezentând astfel exemple ale activității de practică epidemiologică sau de cercetare (1,10). Oferta de articole medicale este diversificată și în continuă expansiune ceea ce ne permite să alegem, pentru a fi utilizate în scop didactic, acele studii care pot să fie evaluate în mod analitic.

Obiectivul pe care ni l-am propus în activitatea didactică privind disciplina de Epidemiologie a fost să introducem ca metodă de învățare a practicii epidemiologice, analiza articolelor publicate în

literatura medicală, luând ca model învățarea prin rezolvarea de probleme, metodă recomandată în pedagogia modernă (5,6,8,9,10).

Material și metodă

În vederea introducerii noului mod de învățare a metodelor de lucru în Epidemiologie, prin folosirea articolelor medicale, inițial am evaluat atitudinea studenților privind lucrările practice de Epidemiologie, pentru a putea aprecia disponibilitatea studenților de a desfășura activitate individuală suplimentară care este necesară cunoașterii articolului medical, anterior dezbaterilor în grupuri de lucru. În cea de a doua etapă am verificat capacitatea studenților de analiză propriu-zisă a unui articol medical.

Pentru evaluarea atitudinii studenților față de învățarea în cadrul demonstrațiilor practice de Epidemiologie am elaborat un chestionar care a fost oferit să fie completat în decurs de 15 minute de către fiecare student, la începerea primei ședințe de demonstrații practice. În eșantion am inclus studenți din anul al II-lea, ai facultății de Medicină din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, programați pentru a studia Epidemiologia în semestrul al II-lea, al anului universitar 2006 – 2007. Nu am inclus în evaluare studenții din alte țări, care aveau o pregătire liceală diferită de cei din România și nici pe cei a căror fișe au fost completate cu scris indescifrabil. Fișele chestionar completate au fost incluse într-o bază de date în programul informatic Excel, în care s-a efectuat și prelucrarea statistică.

Capacitatea de a analiza articole a fost evaluată pe baza a 7 lucrări științifice, pe care le-am selectat din reviste medicale incluse în bazele informatizate ale universității noastre, le-am pregătit prin elaborarea a cel puțin 10 întrebări din conținutul fiecărui articol și am stabilit un barem de corectare. Pentru articolele în care erau incluse investigațiile efectuate pacienților, am colaborat cu un medic expert în medicină de laborator clinic. Articolele astfel pregătite au fost puse la dispoziția studenților incluși în eșantionul de evaluare, pentru a le analiza, a completa răspunsurile și a le înapoia pentru a fi corectate și discutate, la următoarea ședință de lucru, planificată la 7 zile interval. Evaluarea fiecărui student s-a făcut urmărind prezența răspunsului, calitatea lui și notarea pe o scară de la 1 la maxim 10, media acestora reprezentând nota finală a lucrării.

Rezultate

Eșantionul ales pentru evaluarea atitudinii față de învățarea metodelor epidemiologice a inclus 62 de studenți din anul al II-lea al facultății de Medicină din UMF “Iuliu Hațieganu”, care au studiat Epidemiologia în semestrul II, a anului universitar 2006 – 2007.

Fixarea unor obiective, anterior procesului de învățare a metodelor practice de Epidemiologie, a fost recunoscută de majoritatea studenților sub diferite forme: însușirea de noi cunoștințe (22,6%), utilizarea în practica profesională viitoare (16,1%), înțelegerea noțiunilor (16,1%), câștigarea de informații (12,9%), cunoașterea noțiunilor de bază (3,2%) (fig. 1). Nu au avut prestabilit nici un obiectiv 19,4% dintre studenți, iar 6,5% nu au răspuns la această întrebare.

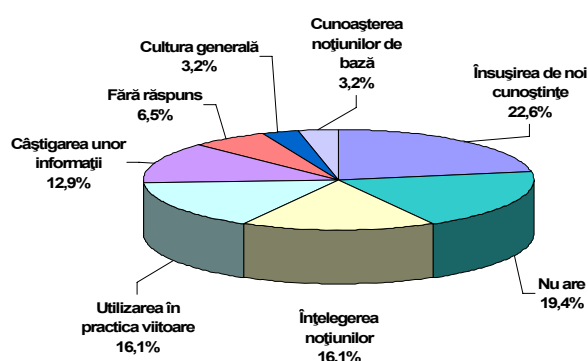


Fig. 1. Obiectivele studenților incluși în studiu, privind metodele epidemiologice care vor fi învățate în timpul demonstrațiilor practice de Epidemiologie.

Pe termen scurt, adică până la finalizarea programului de parcurgere a materiei, dorința a 61,3% dintre studenți a fost să învețe doar minimum necesar, 35,5% să învețe cât mai mult posibil, 32,3% ar fi dorit să ia nota maximă, iar 3,2% doar să-și treacă examenul (fig. 2).

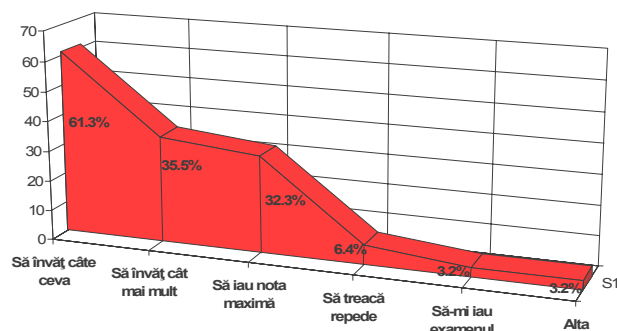


Fig. 2. Dorința studenților incluși în studiu, pe perioada de instruire practică în metodologia epidemiologică.

Majoritatea covârșitoare (90,3%) a studenților au declarat că preferă să li se prezinte cât mai multe explicații din partea cadrului didactic cu care lucrează pentru a învăța partea de metodologie a Epidemiologiei și mult mai puțini sunt dispuși să elaboreze proiecte (12,9%), să învețe singuri din carte (6,4%), să fie coordonați cu intervenția minimă din partea cadrului didactic (3,2%) sau să fie testați pe parcursul semestrului (3,2%) (fig. 3).

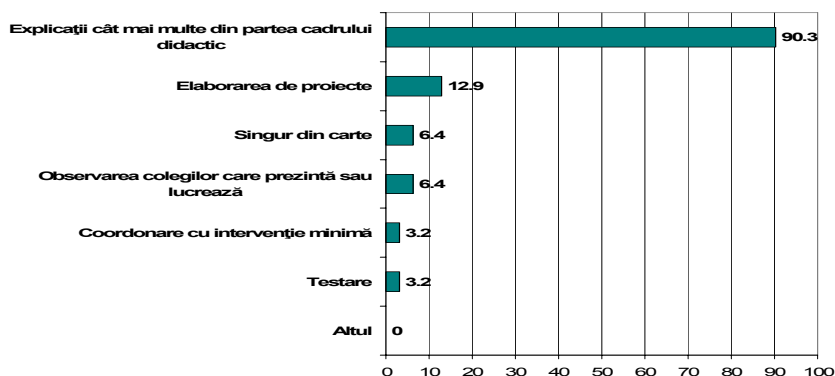


Fig. 3. Modul preferat de a învăța subiectele oferite la demonstrațiile practice de Epidemiologie.

Așteptările privind desfășurarea concretă a demonstrațiilor practice de Epidemiologie au fost apreciate de către o proporție de 16,1% dintre studenți, sub forma modului interactiv de desfășurare, a explicării noțiunilor din partea cadrelor didactice sau doar facilitarea înțelegerii de către studenți a metodelor folosite în Epidemiologie (fig. 4). 9,7% dintre studenți, se așteaptă să li se prezinte exemple din activitatea practică. Nu văd utilitatea cunoștințelor transmise prin această disciplină, o proporție de 6,5% dintre studenți.

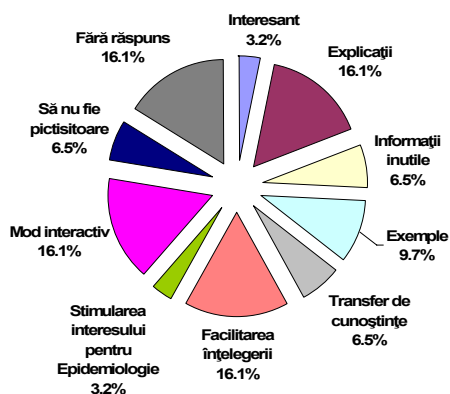


Fig. 4. Așteptările studenților privind desfășurarea concretă a demonstrațiilor practice de Epidemiologie.

Statistica (29%), materia dificilă (19,4%) sau orarul (16,1%) constituie principalele dificultăți pe care studenții le consideră că ar putea să-i împiedice să-și însușească corespunzător metodele epidemiologice de bază care vor fi prezentate la demonstrațiile practice de Epidemiologie (fig. 5). Alți studenți au asociat posibilele dificultăți în învățarea Epidemiologiei, cu lipsa practicii în unități medicale (6%), cu probleme de comunicare (6%) și lipsa de cunoștințe suficiente din domeniul biostatisticii (3%).

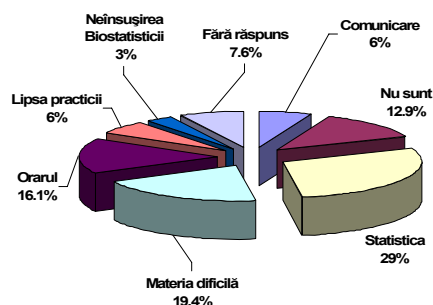


Fig. 5. Posibilele dificultăți personale care ar putea să creeze piedici în însușirea metodelor de practică epidemiologică.

Calitățile pe care studenții consideră că le au și care pot favoriza o bună învățare au fost: răbdarea (29%), interesul pentru materie (16,1%), dorința de însușire de cunoștințe (12,9%), capacitatea de memorare (12,9%) și în mod egal (9,7%) ambiția, curiozitatea, logica sau (6,5%) conștiinciozitatea, capacitatea de sistematizare, perseverența, capacitatea de înțelegere (fig. 6).

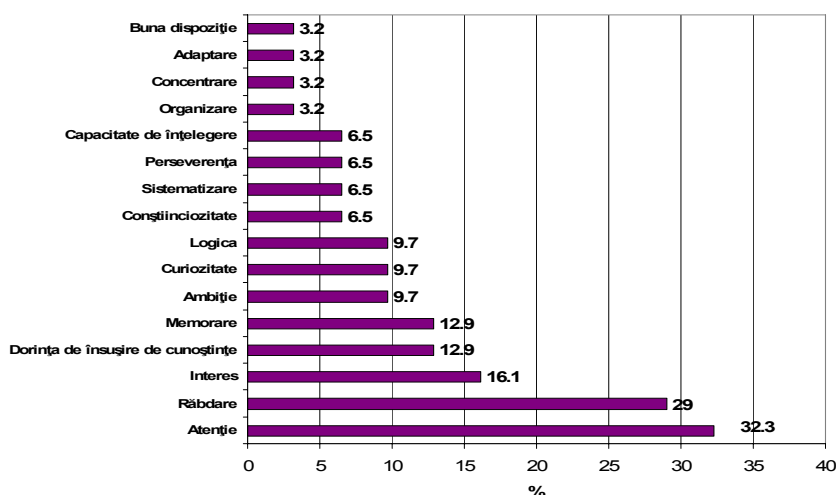


Fig. 6. Calităților studenților care pot favoriza o bună învățare a metodelor epidemiologice.

Puțini studenți (16,2%) s-au declarat a fi dispuși să lucreze în plus pentru a învăța mai bine metodele de lucru epidemiologice (fig. 7).

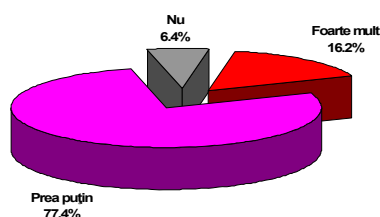


Fig. 7. Dorința de a lucra în plus pe lângă activitățile solicitate în cadrul demonstrațiilor practice, pentru o mai bună învățare a metodelor epidemiologice.

Rata de răspuns pentru analiza celor 7 articole medicale a fost maximă, toți cei 62 de studenți au returnat formularele după ce au completat răspunsurile. Pe lângă studenții care au fost incluși în eșantion și alți studenți (colegi) au solicitat să li se ofere articol medical. Dezbaterile s-au realizat în 7 grupuri (corespunzătoare fiecărui articol) constând în prezentarea succintă a articolului, discutarea răspunsurilor la întrebări și adăugarea de comentarii, rolul cadrului didactic fiind doar de coordonare (rol de facilitator). Fiecare student a avut ocazia să prezinte verbal cel puțin un răspuns și să facă un comentariu (completarea răspunsului sau prezentarea unei opinii) pe parcursul ședinței planificate din care dezbaterile articolului a durat ceva peste 60 minute.

Notarea răspunsurilor scrise la întrebările formulate pentru fiecare articol a fost comparabilă cu cea folosită pentru lucrările obișnuite, folosind note întregi și sutimi. Notele celor 62 de studenți (în scala 1-10) au variat între minima de 6 și maxima de 9,50, iar media a fost de 8,14. Notele obținute au reprezentat evaluarea activității pe parcursul semestrului și au fost folosite pentru calcularea notei finale alături de cea de la examenul din sesiune.

Discuții

Adesea în activitatea noastră didactică am fost solicitați să creștem oferta de cursuri postuniversitare, pentru medicii practicieni și în special cei de familie, care remarcă faptul că este nevoie să aplice metodele epidemiologice în activitatea lor pe care apreciază că nu le-au însușit corespunzător în timpul facultății – constatare citată și de către autorii francezi (3,9). Acestea au fost motivele principale pentru căutarea de metode care să îmbunătățească învățarea metodelor epidemiologice în special în învățământul universitar.

Utilizarea articolelor științifice medicale pentru învățarea metodelor epidemiologice practice s-a dovedit a fi acceptată ușor înțelegerii noțiunilor oferite în formă teoretică la cursurile și în cărțile disponibile studenților (5,6,8,10). Exemplificările folosite până în anul universitar 2006-2007, s-au bazat pe câteva studii disponibile sau proprii colectivului care sunt limitate la câteva subiecte. Literatura medicală prin articolele originale, permite identificarea studiilor adecvate care sunt și actualizate într-o anumită temă din programul de pregătire al studenților, se poate dispune de mai multe exemple pentru același subiect, se poate efectua analiza comparativă între studii sau meta-analize (2,6,9). Pe lângă utilitatea acestei metode în învățarea Epidemiologiei, studenții își perfecționează metoda de a citi critic articole medicale și obișnuința de a utiliza literatura medicală, având importanță în întreaga pregătire atât pe perioada studiilor universitare cât și în forma de pregătire continuă a personalului medical după absolvirea facultății (6,8,11). Inconveniente sunt legate de limitarea la conținutul a ceea ce este publicat din studiu efectuat, imposibilitatea verificării directe a modului de efectuare a studiului, lipsa datelor necesare identificării erorilor sau a factorilor de confuzie.

Chiar dacă majoritatea studenților așteaptă să li se predea și să aibă cât mai multe explicații din partea cadrelor didactice și chiar dacă s-au declarat puțin dispuși să lucreze suplimentar pentru învățarea metodelor epidemiologice, răspunsul la analizarea unui articol medical a depășit așteptările noastre. Posibilitatea de notare a răspunsurilor date de studenți la fiecare articol medical pregătit dovedește faptul că această metodă se poate utiliza și în examinarea lor, respectiv pentru alte tipuri de examinări cum sunt cele pentru rezidenții sau alte examene de evaluare.

Concluzii

Evaluarea atitudinii studenților mediciști și a posibilității utilizării articolelor medicale în învățarea metodelor practice de Epidemiologie au identificat următoarele caracteristici:

Evaluarea posibilității utilizării articolelor medicale în învățarea de către studenții mediciști a metodelor practice de Epidemiologie a identificat următoarele:

- Percepția redusă a studenților privind importanța metodelor epidemiologice în activitatea practică viitoare, cu rădăcini în sistemul școlar de gândire.
- Pentru învățare studenții consideră importantă intervenția consistentă a cadrului didactic.
- Puțini studenți sunt dispuși a face eforturi suplimentare pentru o bună învățare.
- Studenții așteaptă în continuare învățarea în sistem școlăresc.
- Studenții sunt capabili să analizeze articolele medicale referitoare la o anumită metodă epidemiologică.
- Metoda permite notarea studenților pe baza scalei uzuale: note 1-10.

Bibliografie

1. BOYLE C.: A Problem-Based Learning Approach to Teaching Biostatistics, *J. Stat. Educ.*, 1999, 7, 1-19.
2. NANDI PL., CHAN JN., CHAN P., et al.: Undergraduate medical education: comparison of problem-based learning and conventional teaching, *H K Med. J.*, 2000, 6, 301-306.
3. TAVOLACCI M.P., LADNER J., KERDILES M., et al.: Un nouveau dispositif de formation en santé publique dans les études médicales: mise en place et mesures d'impact, *Pédagogie Médicale*, 2005, 6, 15-24.
4. KAUFMAN D.: Problem-Based Learning: Using cases to teach about how to deal with Ethical problems, *NCEHR*, 1998, 8, 1-5.
5. MAJOR C., PALMER B.: Assessing the Effectiveness of Problem- Based Learning in Higher Education: Lessons from the Literature, *A. E. Q.*, 2001, 5, 1-5.
6. SMITH P. B. A., VERBEEK J. H., DE BUISONJE C.D.: Problem based learning in continuing medical education: a review of controlled evaluation studies, *BMJ*, 2002, 324, 153-6.
7. BUTLER R., INMAN D., LOBB D.: Problem-based learning and the medical school: another case of the emperor's new clothes?, *Adv. Physiol. Educ.*, 2005, 29, 194-196.
8. CHOON-HUAT G., ENGHOO H., LIANWONG M., KOH D.: The effects of problem-based learning during medical school on physician competency: a systematic review, *CMAJ*, 2008, 178, 34-41.
9. TRELOAR C., MCCALL N., ROLFE I., et al.: Factors affecting progress of Australian and international students in a problem-based learning medical course, *Med. Ed.*, 2000, 34, 708-715.
10. WOOD D.: ABC of learning and teaching in medicine: Problem based learning, *BMJ*, 2003, 326, 328-330.
11. CZERNICHOW P., FILLASTRE J. P., LAVOINNE A., et al.: Facteurs liés à la concordance des corrections d'une épreuve de lecture critique d'article, *Pédagogie Médicale*, 2006, 7, 82-90.

Using medical article in the process of teaching Epidemiological methods

MARIA IRINA BRUMBOIU, I. S. BOCŞAN, LIGIA URSU

Summary

In the clinical disciplines, students can see many hospitalized patients, but in Epidemiology, population measures – in consequences of surveys and epidemiological judgment – can't be demonstrated because of temporal and geographical limits of student's activity program. We proposed to elaborate a learning method, based on scientific papers published in medical literature, using like model the modern teaching method of "problem based learning".

For our project we evaluated the student's opinion by a questioner before starting the first meeting of student practical activity in Epidemiology and then we verified their capacity to analyze a medical article on using seven papers selected for medical literature.

In the assessment of questionnaire answers, we remarked that 61.3% of students aim to learn practical method at minimum necessary level, the expected modality to learn in 90.3% of cases is on the basis, of as many as possible, explanations made by teachers and only 16.1% are disponible for extra work for a good understanding of epidemiological methods.

In this stage of our program for improve the mod of teaching Epidemiology, we remarked student's capacity to analyze medical articles specific in an epidemiological method, but they aren't disposed to make supplemental efforts for a good learning.

Keywords: epidemiology, critical appraisal, problem based learning.

EVOLUȚIA UNOR MARKERI DE STRES OXIDATIV LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI CRONIC

DELIA ZALUȚCHI¹, ANCA ELENA RUSU¹, DOINA DAICOVICIU², I.M. PAȚIU³,
ADRIANA MUREȘAN², MIRELA GHERMAN CĂPRIOARĂ¹

¹ Clinica de Nefrologie "Mihai Manasia", UMF Cluj Napoca

² Catedra de Fiziologie, UMF Cluj Napoca

³ Nefromed Dialysis Center Cluj Napoca

Rezumat

Fundament: Stresul oxidativ apare la nivelul țesuturilor și celulelor atunci când există un dezechilibru între produșii de oxidare (prooxidanți) și antioxidanți în favoarea primilor. Cele mai importante specii reactive din sistemele biologice sunt cele ale oxigenului (ROS). În insuficiența renală cronică, în special după inițierea hemodializei s-a dovedit existența unui stres oxidativ crescut, care se exacerbează în timp.

Obiective: S-a urmărit analizarea unor markeri ai stresului oxidativ la pacienții hemodializați cronic în comparație cu martorii sănătoși precum și analiza acestor markeri în dinamică. S-a urmărit, de asemenea, corelațiile posibile în cazul expunerii la o serie de factori externi sau medicamente.

Material: Grupurile de studiu au fost alcătuite din 70 de subiecți (grupul A) aflați în program de hemodializă cronică și un grup de 60 de subiecți clinic sănătoși (grupul B).

Metodă: S-au determinat markerii de stres oxidativ malondialdehida formele liberă și forma legată, și proteinele carbonilate la momentul inițial și la un an față de primele determinări. Grupul de studiu A a fost împărțit în subgrupuri în funcție de următorii factori: expunerea la fumat, expunerea la noxe profesionale și în funcție de prezența tratamentului cu fier în schema terapeutică.

Rezultate: Valorile malondialdehidei forma liberă și legată au fost mai mari, la nivelul grupului A în comparație cu grupul B, diferența fiind semnificativă statistic.

Valoarea proteinelor carbonilate a fost mai mare, semnificativ statistic, la nivelul grupului A în comparație cu grupul B.

În ceea ce privește expunerea la fumat nu s-au obținut diferențe semnificative statistic, ale valorilor malondialdehidei forma liberă, cât și ale valorilor formei legate, între subploturile studiate A1, respectiv A2, între fumători și nefumători. Nici proteinele carbonilate nu au prezentat diferențe semnificative între aceste subgrupuri de fumători și nefumători.

Prezența unor factori externi poluanți nu a determinat apariția unor diferențe semnificative statistic între grupurile și subgrupurile studiate. Astfel malondialdehida forma liberă și legată nu a variat între grupurile A1 și A2. Valorile proteinelor carbonilate nu prezintă diferențe semnificative statistic între subgrupuri, raportate la expunerile profesionale. S-au analizat markerii de stres oxidativ și în comparație între subgrupuri în funcție de prezența tratamentului cu fier în schema terapeutică. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic ale valorilor malondialdehidei forma liberă și cea legată între grupurile A1 și A2 raportate la tratamentul cu fier.

Concluzii: Markerii stresului oxidativ sunt mai crescuți la pacienții hemodializați cronic în comparație cu subiecții clinic sănătoși. În cadrul grupului de pacienți hemodializați, nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între subgrupurile expuse fumatului și noxelor profesionale față de cele neexpuse.

Cuvinte cheie: stres oxidativ, hemodializă, malondialdehida, peroxizi lipidici, capacitate antioxidantă totală.

Introducere

Stresul oxidativ apare atunci când există un dezechilibru între nivelul produşilor de peroxidare şi mecanismele antioxidante de apărare. În condiţii normale ambele sisteme se găsesc în echilibru astfel încât o creştere a nivelului produşilor de oxidare este urmată de o creştere a nivelelor sistemelor antioxidante (1).

La pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi în special la cei hemodializaţi, s-a evidenţiat existenţa unui stres oxidativ crescut. Există o serie de factori care explică exacerbarea stresului oxidativ: formarea în cantitate crescută a unor produşi de oxidare rezultaţi din activarea leucocitelor, prezenţa toxinelor uremice şi a unor compuşi metalici, biocompatibilitatea membranelor de dializă şi a soluţiilor de dializă. Sistemele antioxidante sunt scăzute la pacienţii hemodializaţi (2).

Ipotezele de lucru au fost: 1) nivelul stresului oxidativ este mai crescut la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi în special la cei hemodializaţi; 2) factorii externi: fumatul, expunerile profesionale pot influenţa evoluţia markerilor de stres oxidativ.

Material şi metodă

S-au analizat pe un grup de 70 de pacienţi aflaţi în program de hemodializă cronică (grup A) şi pe un grup de 60 de subiecţi clinic sănătoşi (grup B) următorii markeri de stres oxidativ: malondialdehida forma liberă şi forma legată şi proteinele carbonilate.

Grupul A a fost subîmpărţit în subgrupul A1 format din subiecţi aflaţi la momentul începerii studiului şi subgrupul A2 format din subiecţii aflaţi la un an faţă de primele determinări.

Caracteristicile grupului A au fost următoarele :

- absenţa unor boli inflamatorii, cancer, boli acute hepatice sau a anemiei severe;
- status stabil în momentul începerii studiului;
- absenţa unor tratamente cu antioxidanţi la începutul studiului;
- calea de abord a fost fistula arteriovenoasă Cimino Brescia;
- vechimea medie în dializă a fost de 5 ani;
- caracteristicile şedinţei de hemodializă au fost următoarele: debit arterial $277 \pm 13,18$ ml/min, heparina $7070 \pm 1510,24$ UI, durata medie $5,5 \pm 0,6$ ore;
- tipul de dializoare folosite: dializoare cu membrane de tip sintetic;
- bolile renale de bază au fost următoarele: glomerulare 27,9%, nefroangioscleroza 17,6%, nefropatia diabetică 5,9%, boala renală polichistică 5,9%, altele 26,5%.

Grupul A a fost subîmpărţit, în următoarele subgrupe după următoarele criterii :

- în funcţie de expunerea la fumat, în subgrupe de fumători şi nefumători astfel - în subgrupul A1 fumători, respectiv A1 nefumători şi A2 fumători şi A2 nefumători;
- pe baza expunerii la o serie de noxe profesionale (praf, metale, solvenţi etc.), subgrupurile expuse au fost notate cu noxe+, iar cele neexpuse cu noxe-. Există deci subgrupurile A1 noxe+, A1 noxe- şi A2 noxe + şi A2 noxe -;
- în funcţie de prezenţa tratamentului cu fier în momentul începerii studiului, respectiv la un an de la primele determinări, în A1 trataţi cu Fe, respectiv A1 fără tratament cu Fe, şi în A2 trataţi cu Fe, respectiv A2 fără tratament cu Fe.

Caracteristici ale grupului B:

- subiecţi clinic sănătoşi cu vârste cuprinse între 25 şi 60 de ani nefumători care nu au utilizat antioxidanţi în momentul începerii studiului.

S-au urmărit astfel posibilele variaţii între subgrupuri în ceea ce priveşte markerii determinaţi.

Dozarea peroxizilor lipidici şi a aldehydelor este cea mai utilizată metodă de evidenţiere a stresului oxidativ. Dozarea se bazează pe determinarea compusului colorat rezultat în urma reacţiei malondialdehidei cu acid tiobarbituric. Malondialdehida rezultă din reacţiile de peroxidare a structurilor lipidice din diferiţi compuşi macromoleculari.

Malondialdehida se dozează în supernatant. Concentraţia din probă este stabilită pe baza unei curbe de etalonare obţinută în aceleaşi condiţii de lucru, cu concentraţii cunoscute de malondialdehidă, prin spectrofotometrie.

Determinarea proteinelor carbonilate s-a efectuat cu metoda Ravin, metodă pentru detectarea şi cuantificarea modificărilor oxidative ale proteinelor (15).

Datele au fost prelucrate statistic folosindu-se testele Kruskal Wallis și Mann Whitney. S-au calculat mediile parametrilor folosiți și deviația standard. S-au considerat semnificative din punct de vedere statistic valorile p mai mici de 0,05.

Rezultate

S-au obținut valori ale malondialdehidei forma liberă cât și cea legată (valori exprimate în nM/ml) mai mari, semnificative din punct de vedere statistic, la nivelul grupului A în comparație cu grupul B ($2,085 \pm 0,691$ vs $0,959 \pm 0,38$, $p=0,000514$ respectiv $2,137 \pm 0,646$ vs $1,419 \pm 0,206$, $p=0,0000012$ (fig.1 și fig.2).

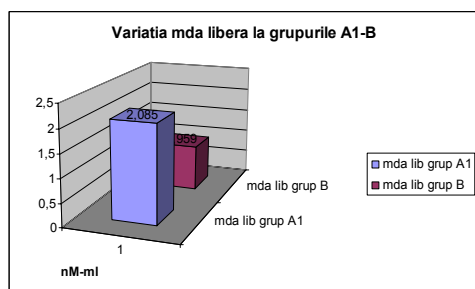


Fig.1. Media valorilor malondialdehidei forma liberă la nivelul grupurilor studiate.

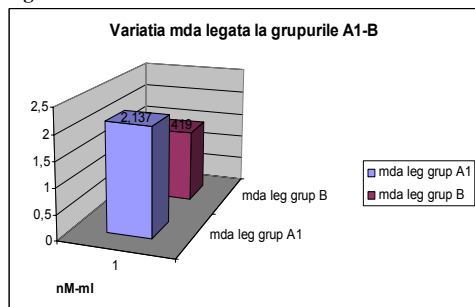


Fig.2. Media valorilor malondialdehidei forma legată la nivelul grupurilor studiate.

Valoarea proteinelor carbonilate (valorile au fost exprimate în nM/mg proteină) a fost mai mare, semnificativ statistic, la nivelul grupului A în comparație cu grupul B- $1,160 \pm 0,422$ vs $0,93 \pm 0,436$, $p=0,0095$ (fig.3).

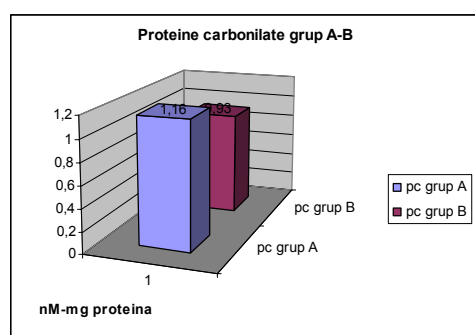


Fig.3. Media valorilor proteinelor carbonilate la grupurile A și B.

În ceea ce privește expunerea la fumat nu s-au obținut diferențe semnificative statistic, ale valorilor malondialdehidei forma liberă, între subloturile studiate A1, respectiv A2 între fumători și nefumători $1,993 \pm 0,791$ vs $2,149 \pm 0,615$ $p=0,33$ respectiv $1,623 \pm 0,7$ vs $1,587 \pm 0,93$ $p=0,59$ (fig.4).

Valorile malondialdehidei, forma legată nu au variat semnificativ statistic la nivelul grupului A1 și A2, respectiv între subgrupuri raportate la fumat $2,13 \pm 0,57$ vs $2,14 \pm 0,7$ $p=0,95$ respectiv $1,56 \pm 0,285$ vs $1,59 \pm 0,42$ $p=0,75$ (fig.5).

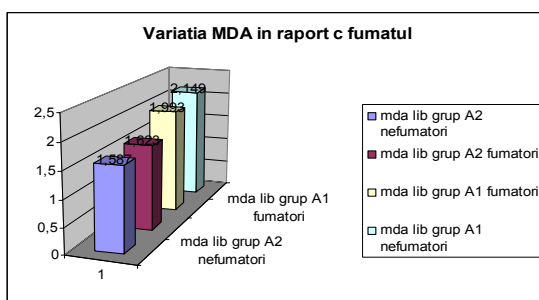


Fig.4. Variația valorilor malondialdehidei forma liberă, raportată la fumat la nivelul grupului A.

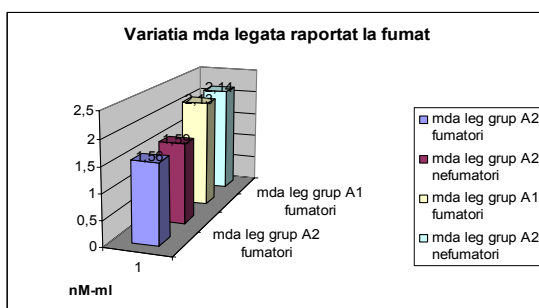


Fig.5. Variația valorilor malondialdehidei forma legată raportată la fumat, la nivelul grupului A.

Valorile proteinelor carbonilate nu au prezentat diferențe semnificative statistic la nivelul grupurilor A1 și A2, raportată la fumat: $1,17 \pm 0,406$ vs $1,14 \pm 0,43$ $p=0,64$ respectiv $2,62 \pm 1,37$ vs $2,8 \pm 1,46$ $p=0,77$ (fig.6).

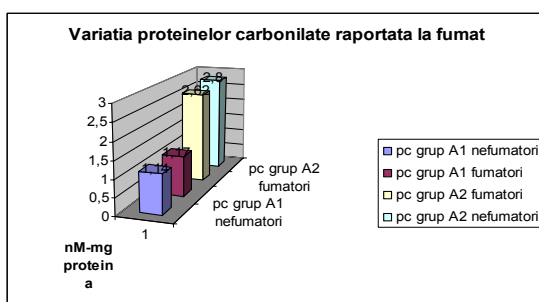


Fig.6. Variația valorilor proteinelor carbonilate la nivelul lotului A, raportată la fumat.

Prezența unor factori externi poluanți nu a determinat apariția unor diferențe semnificative statistic între grupurile și subgrupurile studiate. Astfel malondialdehida forma liberă și legată nu a variat între grupurile A1 și A2 ($2,129 \pm 0,54$ vs $2,054 \pm 0,78$ $p=0,8$ respectiv $1,472 \pm$ vs $1,694 \pm 0,9$) $p=0,44$ (fig.7).

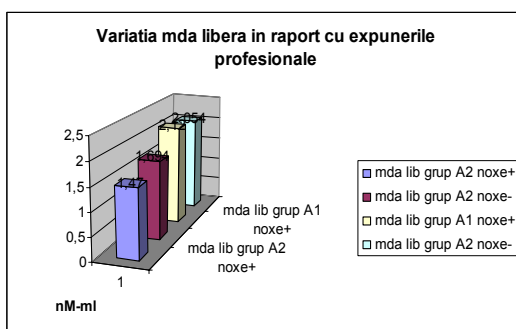


Fig.7. Variația valorilor malondialdehidei forma liberă raportată la expuneri profesionale.

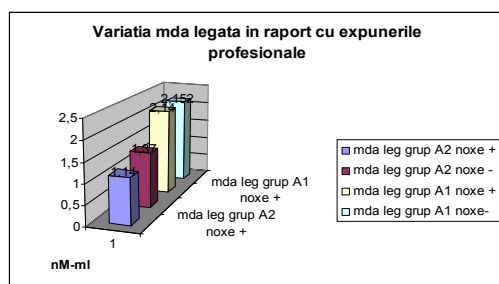


Fig.8. Variația valorilor malondialdehidei forma legată raportată la expunerile profesionale.

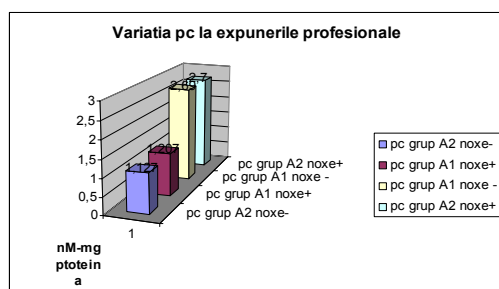


Fig.9. Variația valorilor malondialdehidei forma legată raportată la nivelul grupului A, la fumat.

Valorile proteinelor carbonilate nu prezintă diferențe semnificative statistic între subgrupuri, raportate la expunerile profesionale ($1,207 \pm 0,56$ respectiv $2,772 \pm 1,369$ vs $2,697 \pm 1,467$) $p=0,74$ (fig.9).

S-au analizat markerii de stres oxidativ și în comparație între subgrupuri în funcție de prezența tratamentului cu fier în schema terapeutică. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic ale valorilor malondialdehidei forma liberă și cea legată între grupurile A1 și A2 raportate la tratamentul cu fier (fig 10,11 și fig. 12).

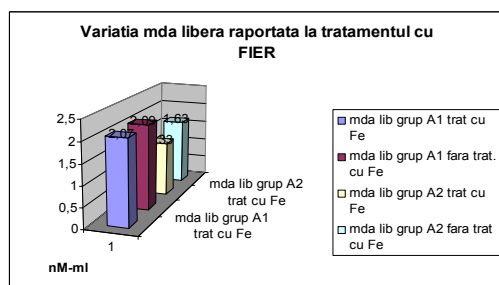


Fig.10. Variația malondialdehidei forma liberă raportată la tratamentul cu fier.

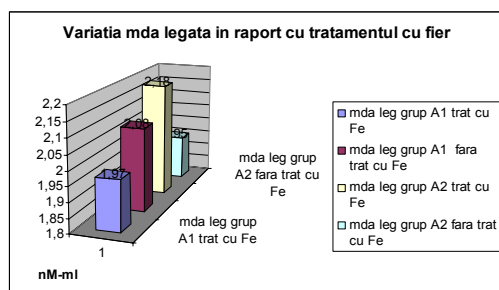


Fig.11. Variația malondialdehidei, forma legată, raportată la tratamentul cu fier.

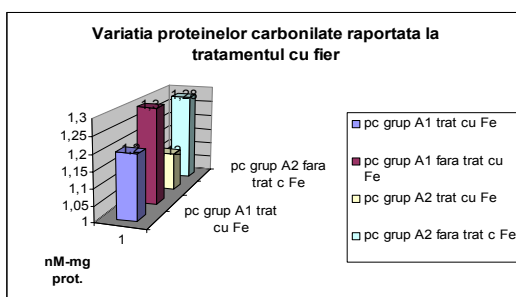


Fig.12. Variația valorilor proteinelor carbonilate raportată la tratamentul cu fier.

Discuții

Rezultatele prezentate au arătat că există creșteri semnificative ale markerilor de stres oxidativ prooxidanți, malondialdehida formă liberă și legată și ale proteinelor carbonilate la nivelul grupului de studiu în comparație cu subiecții clinic sănătoși.

Datele sunt similare cu cele obținute de alți cercetători. Astfel Gonzales și colab. (14) și Draï și colab. (10), constată că există o creștere semnificativă a malondialdehidei serice la pacienții hemodializați în comparație cu subiecții sănătoși. O creștere semnificativă statistic a valorilor malondialdehidei la pacienții hemodializați în comparație cu subiecții sănătoși a fost descrisă și în studiul realizat de Miler și col. (11) sugerându-se în plus faptul că acest marker este cel mai fidel în exprimarea riscului aterosclerotic pe termen lung la pacienții hemodializați.

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește markerii studiați raportați la factorii externi: fumatul, expunerea la poluanți, tratamentul cu fier. Datele studiului, în ceea ce privește terapia cu fier la pacienții hemodializați diferă față de o serie de studii din literatură, care au ajuns la concluzia că administrarea fierului în cadrul protocolului terapeutic al acestor pacienți este asociată cu creșterea valorilor markerilor de stres oxidativ. BasicJ și colab. (12), au arătat că administrarea fierului intravenos la pacienții hemodializați induce exacerbarea stresului oxidativ care poate accelera complicațiile vasculare la acești pacienți. În cercetările efectuate de Sezer și col. (13), s-a evidențiat o creștere a markerilor de stres oxidativ după administrarea intravenoasă a fierului, creșterea fiind mai accentuată la pacienții cu valori scăzute ale albuminei serice. În ceea ce privește a doua ipoteză de la care s-a pornit, este necesară aprofundarea studiului, necesitând pe de o parte stratificarea lotului în funcție de anumiți factori externi cunoscuți ca având o influență asupra statusului oxidativ al acestor pacienți.

Concluzii

1. Există un stres oxidativ exacerbat la pacienții hemodializați cronic și o capacitate antioxidantă totală crescută în comparație cu martorii (creștere adaptativă).

2. Expunerea la factori considerați determinanți în creșterea stresului oxidativ (fumat, poluanți, administrarea fierului) nu determină diferențe semnificative statistic între subloturile studiate. O stratificare suplimentară a grupului de studiu (împărțirea acestuia în funcție de tipul de expunere industrială sau din agricultură, zona geografică de proveniență și durata expunerii) și folosirea unor noi teste și corelații statistice vor permite obținerea unor rezultate cu semnificații mai bune.

Bibliografie

- ATTIA D.M., NI Z.N., ATTIA MA, GOLDSCHMEDING R, KOOMANS HA, VAZIRI ND, JOLLES JA. Proteinuria is preceded by decreased nitric oxide synthesis and prevented by a NO donor in cholesterol-fed rats. *Kidney Int*, 2002 61:1776-1787.
- BOYA P, DE LA PENA A, BELOQUI O, LARREA E, CONCHILLO M, CASTELRUİZ Y, CIVIERA MP, PRIETO J. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis. *C.J Hepatol*, 1999, 31:808-814.
- BAPAT S, POST JA, BRAAM B, GLODSCHMEDIND R, KOOMANS HA, VERCLEIJ AJ, JOLLES JA. Visualising tubular lipid peroxidation in intact renal tissue in hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 12:2990-2996.

4. BRAWN A, HU FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.*, 2001, 73:673-687.
5. CARNEADO J, DE SOTOMAYOR MA, PEREZ-GUERECA C, JIMINEZ L, HERRERA MD, PAMIS E, MARTIN-SANZ MDV, STIEFEL P, MIRANDA M, BRAVO L, MARHUENDA L: Simvastatin improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats through a superoxide dismutase mediated antioxidant effect. *J Hypertens.*, 2002, 20: 429-430.
6. CAO G, ALESSIO HM, CUTLER RG: Oxygen radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Rad.Biol.Med.* 14, 1994,135-137.
7. CLERMONT G, LECOUR S, LAHET JJ, SIOHAN P, VERGELY C, CHEVET D, RIFLE G, ROCHETTE L: Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovascular Res.*, 2000, 47:618-623.
8. CONLIFFE AM, HAWKINS PT, STEPENS LR, et al: Priming of human neutrophil superoxide generation by tumour necrosis factor alpha is signalled by enhanced phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphat but not inositol 1,4,5 triphosphat accumulation. *Febs lett.*, 1998, 439:147-151.
9. CRISTOL JT, CANAUD B, RABESANDRATANA H, et al : Enhancement of reactive oxygen species production and cell surface markers expression during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.*, 9, 1994, 389-394.
10. DRAI J, BANNIER E, CHAROT C, HUROT JM, GOEDERT G, JEAN G, CHARRA B, LAURENT G, BALTASSAT P, REVOL A: Oxidants and antioxidants in long-term haemodialysis patients. *Farmaco.* 2001 May-Jul;56(5-7):463-5.
11. MILER M, ZAMOJSKA S, FIJALKOWSKI P, LOBOS M, PARADOWSKI MT: Assessment of malonyldialdehyde concentration as a product of lipid peroxidation and lipid metabolism in patients on chronic dialysis. *Pol Merkur Lekarski.* 2006 Jun;20(120):664-7.
12. BASIC-JUKIN N, KES P, JURIC I: Principle of iron therapy in hemodialysis patients. *Acta Med Croatica* 2006 Dec; 60(5): 457-62.
13. SEZER MT, AKIN H, DEMIR M, ERTUK J, et al: The effect of serum albumin level on iron-induced oxidative stress in chronic renal failure patients. *J Nephrol.* 2007 Mar-Apr; 20(2): 196-203.
14. GONZALES M, M.J.PUCHADES, R GARCIA RAMON, G. SAEZ, M. C. TORMOS, MIGUEL A: Effect of hemodialysis therapy on oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Nefrologia.* 2006, Volumen 26.
15. RAVIN H.A: An improved colorimetric assay of protein carbonyl: *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 58, 1961,161-168.
16. SCHONERMARCK U, DENGLE C, EBELING F, HEYDENREICH M, HILLEBRAND GF, SAMTLEBEN W: Comparative evaluation of oxidative and antioxidative capacity during high-flux hemodialysis using two different membranes. *Clin Nephrol.* 2006 Nov; 66(5):357-63.
17. VALLI A, SULIMAN ME, MEERT N, VANHOLDER R, LINDHOLM B, STENVINKEL P, WATANABE M, BARANY P, ALVESTRAND A, ANDESTAM B: Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors. *Clin Chim Acta.* 2007 Apr, 379,87-94.

The evolution of some oxidative stress markers in chronic haemodialysis patients

DELIA ZALUȚCHI, ANCA ELENA RUSU, DOINA DAICOVICIU, I.M. PAȚIU, ADRIANA MUREȘAN, MIRELA GHERMAN CĂPRIOARĂ

Summary

Oxidative stress appears in tissues and cells when there exists a disbalance between prooxidants and oxidant species to favour the first. The most important oxidative species in biologic systems are the reactive oxygen species (ROS).

The aim of the study were the evaluation of oxidative stress markers in haemodialysis patients compares with healty controls. We also observe the evolution of these markers in time, and their variation corelated with environmental factors, smoke and drops.

In this study were determined the levels of malondialdehyde (MDA), her two forms and carbonyl proteins in 70 hemodialyzed patients (group A) and in 60 healthy volunteers (group B). After one year from the begenning of the study were evaluated the same markers, in haemodialyzed patients (group A1 and group A2). The group A was devided in subgroups smokers, nonsmokers, and treated or no with iron in their therapy.

In order to evaluated their professional pollutants effects, we consider the group A devided in two groups, with and without exposing.

The levels of MDA were lower in group B compared with the group A. The levels of carbonyl proteins were higher in goup A compared with the group B.

The levels of MDA were no significant statistically beetwen smokers or nosmokers. The same results we observed in the subgroups of patients with or without tratament with iron.

The profesional noxe has no influence for the oxidative stress markers. There are no difference in subgroups.

We concluded that there is an higher level of oxidative stress in haemodialyzed patiens compared wih controls.

Keywords: oxidative stress, haemodialysis, malondialdehyde, lipid peroxidation, total antioxidant capacity.

ACȚIUNEA ADMINISTRĂRII DE N-ACETILCISTEINĂ ASUPRA PRODUCȚIEI DE OXID NITRIC ȘI RADICALI LIBERI DE OXIGEN ÎN REACȚIA POSTAGRESIVĂ INDUSĂ PRIN ARSURĂ TERMICĂ LA ȘOBOLANII ANESTEZIAȚI CU KETAMINĂ

A. BĂRĂCAN, LUMINIȚA PLEȘCA-MANEA

Catedra de Fiziopatologie, UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Răspunsul inflamator indus de trauma termică conduce la leziuni tisulare locale și efecte sistemice. Multe dintre efectele locale și la distanță sunt cauzate de oxidul nitric (NO) și radicalii liberi de oxigen (ROS).

Studiul nostru evaluează producția de NO și ROS în arsura termică la șobolan, precum și influența administrării de N-acetilcisteină (NACC).

Experimentele s-au realizat pe 50 șobolani Wistar – Bratislava masculi, cu greutate aproximativ 200 g, ținuți inițial în condiții obișnuite de laborator. Animalele au fost împărțite în loturi egale: lotul 1 (martor), lotul 2 (anesteziate cu Ketamină 50 mg/kgc i.p., doză unică), lotul 3 (la care s-a efectuat anestezie similară lotului 2 și s-a administrat NACC – doză unică 200 mg/kgc i.p.), lotul 4 (animale anesteziate cu Ketamină similar loturilor anterioare, la care se realizează arsură termică pe aproximativ 30% suprafață corporală prin imersia tegumentului dorsal, ras în prealabil, 10 secunde în apă la 95 °C), lotul 5 (la care s-au indus modificări similare lotului 4 sub injectare de NACC administrată identic lotului 3). Imediat după efectuarea arsurii termice, animalele au fost resuscitate volemic (s-au administrat i.p. 50 ml/kgc soluție Ringer lactat).

După 24 de ore s-a recoltat sânge de la toate animalele prin puncționarea sinusului venos retroorbital și s-au dozat din ser: NO și malondialdehidă.

Se constată că: la animalele în reacție postagresivă indusă prin arsură termică, NACC reduce semnificativ concentrația malondialdehidei și crește nivelul seric de NO.

Cuvinte cheie: *agresiune termică, N-acetilcisteină, NO, ROS, malondialdehidă.*

Introducere

Arsura termică și consecințele sale sunt cauze majore de morbiditate și mortalitate. Răspunsul inflamator indus de trauma termică, conduce la leziuni tisulare locale și efecte sistemice. Hipovolemia, disfuncția imună și hipermetabolismul au consecințe majore gastrointestinale, pulmonare, cardiovasculare și renale, existând multiple verigi patogenetice secundare disfuncțiilor multiple de organe, care agravează progresiv evoluția arsurii. Multe dintre efectele locale și la distanță sunt cauzate de mediatorii inflamatori, oxidul nitric (NO) și radicalii liberi de oxigen (ROS).

Studiul nostru evaluează producția de NO și ROS în arsura termică la șobolanul anesteziat cu ketamină, precum și influența administrării de N-acetilcisteină (NACC).

Materiale și metode

Experimentele s-au realizat pe 50 șobolani Wistar – Bratislava masculi (proveniți din Biobaza UMF Cluj-Napoca), cu greutate aproximativ 200 g, ținuți inițial în condiții obișnuite de laborator.

Animalele au fost împărțite în loturi egale: lotul 1 (martor), lotul 2 (anesteziate cu Ketamină 50 mg/kgc i.p., doză unică), lotul 3 (la care s-a efectuat anestezie similară lotului 2 și s-a administrat NACC – doză unică 200 mg/kgc i.p.), lotul 4 (animale anesteziate cu Ketamină similar loturilor anterioare, la

care se realizează arsură termică pe aproximativ 30% suprafață corporală prin imersia tegumentului dorsal, ras în prealabil, 10 secunde în apă la 95°C), lotul 5 (la care s-au indus modificări similare lotului 4 sub injecție de NACC administrată identic lotului 3).

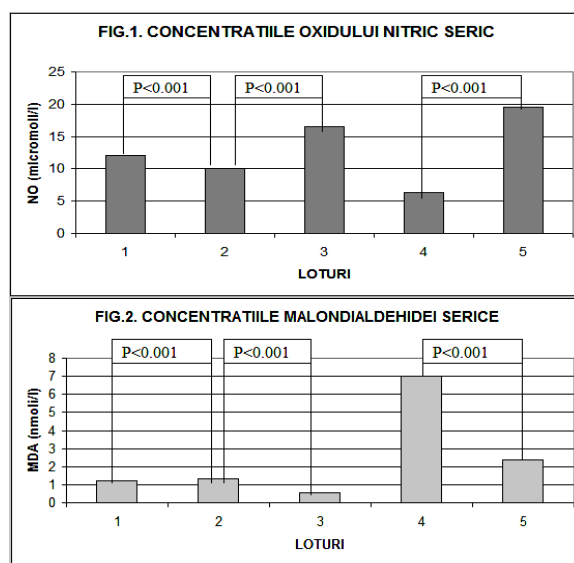
Imediat după efectuarea arsurii termice, animalele au fost resuscitate volemic (s-au administrat i.p. 50 ml/kgc soluție Ringer lactat).

După 24 de ore s-a recoltat sânge de la toate animalele prin puncționarea sinusului venos retroorbital și s-au dozat din ser: NO (metoda Griess) și malondialdehida (indicator al nivelului ROS) (metoda cu acid tiobarbituric).

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic prin aplicarea testului t-Student.

Rezultate

Concentrațiile serice ale oxidului nitric (exprimat prin metaboliții nitriți/nitrați) sunt redată în figura 1, iar cele ale malondialdehidei în figura 2.



Interpretare și discuții

Oxidul nitric (NO) rezultă în urma conversiei L-argininei sub cataliza nitric oxid sintetazelor (NOS). S-au identificat mai multe izoenzyme: endotelială (eNOS), neuronală (nNOS), inductibilă (iNOS), și mai recent mitocondrială (mtNOS) (1,2).

Implicație patologică majoră are NO produs sub acțiunea iNOS, enzimă activată de diverși mediatorii proinflamatori. Parte din efectele lezionale ale NO sunt datorate peroxinitritului, rezultat în urma reacției NO cu superoxidul. Peroxinitritul este un agent oxidant puternic, implicat în peroxidarea lipidică, denaturarea ADN, și alterarea moleculelor proteice (3). Mecanismul molecular major de acțiune al NO este: NO se fixează pe hemul guanilat ciclazei solubile (sGC), activând enzima. Consecința este creșterea concentrației intracelulare de cGMP, ulterior activarea unor proteinkinaze cGMP-dependente. Rezultă vasodilatația, creșterea permeabilității vasculare și activarea celulelor inflamatorii (4).

Datorită suprafeței endoteliale și epiteliale alveolare extinse, plămânul reprezintă organul cel mai sensibil la acțiunea mediatorilor proinflamatori în toate tipurile de SIRS (inclusiv cel descărcat de arsura termică severă), rezultând ARDS-ul care grevează evoluția bolnavilor arși. În patogeneză sunt implicați: radicalii liberi ai oxigenului (ROS), NO, citokine, acumularea neutrofilelor (5). Cercetările experimentale au demonstrat, pe modele de arsură termică la șobolan, acumularea rapidă a neutrofilelor și creșterea activității mieloperoxidazei în plămân la 2 ore după arsură (6).

Tractul gastrointestinal este o a doua țintă importantă în dezechilibrele fiziopatologice secundare arsurilor severe. Mecanismul patogen principal este ischemia (după centralizarea circulației) și leziunile de ischemie/reperfuzie, după resuscitarea volemică. Lezarea barierei intestinale conduce la translocarea bacteriană și amorsarea sepsisului (7,8,9).

Raportul NO/ROS/ONOO⁻ este dependent de disponibilul de L-arginină, activatori/ inhibitori ai NOS și ai enzimelor implicate în sinteza/consumul ROS. Echipa cercetătorului Murakami a demonstrat, pe un model ovin de arsură termică severă asociată cu inhalare de fum, reducerea nivelului plasmatic al L-argininei și creșterea ROS. Suplimentarea L-argininei a ameliorat disfuncția pulmonară, demonstrată histochimic și prin ameliorarea raportului p_aO_2/FiO_2 , explicația fiind reducerea stresului oxidativ prin consumul superoxidului în reacția cu NO (al cărui disponibil a crescut) (10).

O serie de cercetări arată că agentul anestezic ketamină, reduce producția de mediatori inflamatori și îmbunătățește supraviețuirea în sepsisul indus de E.coli. Modele experimentale de arsură termică la șobolan au demonstrat că ketamina administrată la o oră după producerea arsurii (dar, nu și la administrarea după 24 de ore), reduce producția de IL-6, dar nu modifică supraviețuirea. Pe modele experimentale de sepsis, administrarea precoce a ketaminei îmbunătățește supraviețuirea. În asocierea experimentală arsură termică + sepsis, ketamina administrată imediat după arsură, nu a redus producția de IL-6, și nu a ameliorat supraviețuirea. Ketamina a îmbunătățit statusul inflamator numai în situația animalelor arse, care au dezvoltat secundar sepsis (11). Studiul nostru evidențiază scăderea NO seric sub administrare de ketamină ($p < 0,001$) și creșterea MDA serice ($p < 0,001$). Prin administrare de NACC la șobolanii sub anestezie cu ketamină, în dozele precizate, aceste efecte sunt inversate (crește NO și scade MDA), în raport cu martorul.

N-acetilcisteina (NACC) acționează ca agent antioxidant atât direct (anihilarea radicalilor hidroxil), cât și prin creșterea sintezei glutatationului. Cercetări pe șobolani care au suferit arsură termică, indică reducerea activității mieloperoxidazei, creșterea glutatationului, și reducerea malondialdehidei (produs de peroxidare lipidică) în plămân și intestin, ca și reducerea translocației bacteriene (7,12).

Studiul nostru demonstrează, de asemenea, reducerea nivelului seric al malondialdehidei ($p < 0,001$), deci a intensității peroxidării lipidice sub administrare de NACC anterior inducerii arsurii termice la șobolanii aneștizați cu ketamină, dar asociat crește nivelul NO (cuantificat prin nitriți/nitrați plasmatici) ($p < 0,001$), probabil prin persistența NO produs în sistemul iNOS, în condițiile în care disponibilul de superoxid este mai redus. Sub aspect clinic, o astfel de abordare terapeutică este neclară, deoarece efectul benefic conferit de reducerea stresului oxidativ este contracarat de creșterea NO. În condițiile existenței multiplelor porți de intrare microbiană, prin lezarea barierelor cutanată, intestinală, pulmonară, arșii au risc crescut de sepsis/șoc septic, ale căror consecințe sunt amplificate de creșterea concentrației NO.

Concluzii

1. Anestezia cu ketamină la șobolani, modifică semnificativ nivelurile serice de NO (scade) și MDA (crește), în raport cu animalele martor.
2. La șobolanii supuși arsurii termice sub anestezie cu ketamină, se constată scăderea NO seric și creșterea celui de MDA, comparativ cu animalele supuse strict anesteziei.
3. Tratamentul cu NACC anterior inducerii arsurii termice sub anestezie cu ketamină, conduce la scăderea semnificativă a concentrației serice a MDA și a creșterii celei de NO, comparativ cu animalele supuse arsurii, în absența NACC.
4. Extrapolând aceste rezultate experimentale la clinica bolnavului ars, administrarea de N-acetilcisteină poate fi periculoasă, deoarece, prin creșterea disponibilului de oxid nitric, amplifică dezechilibrele secundare sepsisului/șocului septic, condiție la care acești bolnavi sunt la risc.

Bibliografie

1. CHEN L.W., HWANG B., CHANG W.J., WANG J.S., et al.: Inducible nitric oxide synthase inhibitor reverses exacerbating effects of hypertonic saline on lung injury in burn, *Shock*, 2004, 22(5): 472-477
2. HUBBARAD W.J., BLAND K.I., CHAUDRY I.H.: The role of the mitochondrion in trauma and shock, *Shock*, 2004, 22(5): 395-402
3. CROW J.P., BECKMAN J.S.: Reactions between nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: footprints of peroxynitrite in vivo, *Adv Pharmacol*, 1995, 34: 17-43
4. TODA N., TODA H., HATANO Y.: Nitric oxide – involvement in the effects of anesthetic agents, *Anesthesiology*, 2007, 107: 822-842

5. ÇAKIR B., YEGEN B.C.: Systemic response to burn injury, *Turk J Med Sci*, 2004, 34: 215-226
6. CHEN L.W., HWANG Y.C., CHEN C.J., WANG J.S., et al.: Burn- induced lung damage in rat is mediated by nitric oxide/ cGMP system, *Shock*, 2003, 20(4): 369-374
7. OCAK K., AVLAN D., CİNEL İ., UNLU A., ÖZTÜRK C., YAYLAK F., DİRLİK M., et al: The effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury, *Burns*, 2004, 30(8): 778-784
8. DEMLING R.H., DESANTI L.: Burns: resuscitation phase (0 to 36 hours). In: Hall J.B., SCHMIDT G.A., Wood L.D.H.: *Principles of Critical Care*. 3rd Edition, McGraw-Hill, 2005, 1457-1467
9. DEMLING R.H., DESANTI L.: Burns: postresuscitation phase (days 2 to 6). In: Hall J.B., SCHMIDT G.A., Wood L.D.H.: *Principles of Critical Care*. 3rd Edition, McGraw-Hill, 2005, 1467-1473
10. MURAKAMI K., ENKHBAATAR P., YU Y.M., TRABER L.D., COX R.A., et al.: L-arginine attenuates acute lung injury after smoke inhalation and burn injury in sheep, *Shock*, 2007, 28(4): 477-483
11. GURFINKEL R., CZEIGER D., DOUVDEVANI A., SHAPIRA, et al.: Ketamine improves survival in burn injury followed by sepsis in rats, *Anesth Analg*, 2006, 103: 396-402
12. KONUKOĞLU D., CETINKALE O., BULAN R.: Effects of N-acetylcysteine on lung glutathione levels in rats after burn injury, *Burns*, 1997, 23(7-8): 541-544

The impact of N-acetylcysteine on nitric oxide and reactive oxygen species production in rat burn injury

A. BĂRĂCAN, LUMINIȚA PLEȘCA-MANEA

Summary

The local and systemic inflammatory response to thermal injury resulting in both local burn tissue damage and deleterious systemic effects on all other organ systems distant from the burn area itself. Much of the local and distant changes are caused by nitric oxide (NO) and reactive oxygen species (ROS). The objective of our study is to observe the effects of N-acetylcysteine (NACC) on the production of NO and ROS in rat burn injury.

In the present study, 50 male rats (200 g) were arranged into five groups as follows: group 1 (control group); group 2 (received Ketamine intraperitoneally (i.p.) 50 mg/kg body weight); group 3 (received i.p. ketamine 50 mg/kg and NACC 200 mg/kg); group 4 (the animal's back hair was shaved off and the shaved skin area – 30% total body surface area – was then immersed into a hot water bath 95°C 10 s, after anesthesia – ketamine 50 mg/kg i.p.); group 5 (received i.p. ketamine 50 mg/kg and NACC 200 mg/kg, and after that was burned like group 4). Immediately after the burn, 50 ml/kg sterile Ringer lactate was given i.p.

At 24 h after burn, blood samples were collected for determination of serum NO and malondialdehyde.

We conclude that NACC increase NO and decrease malondialdehyde serum concentrations in burn rats.

Keywords: burn injury, N-acetylcysteine, NO, ROS, malondialdehyde.

MORFOGENEZA NORMALĂ A MEMBRULUI SUPERIOR

CARMEN CRIVIL, GRIGORESCU SIDO FR.

Catedra de Anatomie și Embriologie, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Morfogeneza constituie etapa inițială a diferențierii embrionare, caracterizată prin proliferări și migrări de populații celulare nediferențiate, care au ca rezultat modelarea și realizarea formei corpului și organelor. Morfogeneza este urmată de histogeneza, care definește organele ca structură și funcție.

Morfogeneza membrului superior se realizează între săptămânile 4-8 ale dezvoltării embrionare, fiind caracterizată prin fenomene constructive dar și destructive (apoptoză).

Principalele momente ale morfogenezei membrului superior (Stadii Carnegie) sunt:

- St (stadiul). 12: zi. 26-27; 3 mm VC (vertex-coccige); creasta Wolff; mugure membru superior;

- St. 13: zi. 28-31; 4-5mm VC; mugure membru superior (perpendicular pe trunchi) și inferior;

- St. 14: zi. 32; 5-7mm VC; mugure membru superior oblic infero-lateral (flipper-like);

- St. 15: zi. 33-36; 7-8mm VC; strangulația I, membru cu două segmente;

- St 16: zi 37-40; 9-10mm VC; paleta mâinii (paddle shape); raze digitale, marginea mâinii netedă;

- St. 17: zi. 42-43; 13-16mm VC; membru extins ventral și addus; membrană interdigitală și marginea mâinii cu proeminențe digitale ;

- St. 18: zi. 44-47; 16-17mm VC; strangulația II, mâna cu raze și proeminențe digitale mai mari;

- St. 19-20: zi. 48-51; 18-22mm VC; ușoară flexie cot; mâna precardiac;

- St. 21; zi. 52-53; 23-25mm VC; membrana interdigitală mult regresată;

- St. 22; zi. 54-55; 26-29mm VC; rotație laterală cot, cot/genunchi apropiați în poziție fetală;

- St. 23: zi. 56; 30-33mm VC; degete libere, cu articulații vizibile, unghii.

Este necesar de semnalat că axul proximo-distal al membrului superior trece prin degetul 3, lungimea degetelor scăzând lateral și medial, aspect important în evaluarea morfologică a mâinii (normală sau malformată).

Cuvinte cheie: morfogeneza, etape de dezvoltare, stadii Carnegie, axele membrului superior, terminologie, apoptoză.

Prescurtări: AER-Apical ectodermal ridge; PZ-Progress zone; ZPA-Zone of polarizing activity.

Precizare: În textul de față se vor folosi prescurtări echivalente, traduse din engleză și franceză. CEA (AER) - Creasta ectodermală apicală; ZP (PZ) - Zonă de progresiune; ZAPA și ZAPP (ZPA) - Zonă de activitate polarizată anterioară sau/și posterioară, cu următoarele denumiri echivalente: ZPP - Zonă de polarizare posterioară; PNZ - Posterior necrotic zone; ANZ - Anterior necrotic zone; fpp - foyer préaxial primaire; AMNZ - Anterior marginal necrotic zone; PMNZ - Posterior marginal necrotic zone.

Introducere

Membrul superior la om diferă mult de cel inferior datorită staticii și locomoției bipede, atribute dobândite în cursul evoluției sale (aprox. 4-6 milioane de ani). Forma și funcțiile sale, relația mână-creier, au conturat acest segment ca pe “cea mai la îndemână unealtă a omului”. Datorită acestui fapt omul a evoluat permanent, astfel că bipedia, socializarea, conștiința de sine și vorbirea articulată, apar împreună ca atribute pur umane, care au permis progresele tehnologice și științifice existente azi.

Ontogeneza a stârnit interesul oamenilor din momentul apariției conștiinței de sine. Aristotel (1), încercând să explice fenomenele ontogenezei, a abordat subiecte ca preformația și epigeneza. Inventarea microscopului (A van Leewanhoeck, 1632-1723) a lărgit mult orizontul cunoașterii universului

microscopic. *G. Saint Hilaire*, 1818, *J F Meckel jr.* (1781-1833) (1,2) sunt întemeietorii teratogenezei; *E Haeckel* (1866) emite ideea că “ontogeneza este o scurtă recapitulare a filogenezei”; *H Spemann* (1869-1941) și *Hilde Mangold* (1919) (2) cercetează inducția embrionară; *Toivonen*, *Saxen*, *Yamada*, *Tiedemann* (deceniul 6 al sec XX) identifică substanțele de *neuralizare* și *mezodermalizare* (2,3,4,5,6), ca substanțe cu rol în inducția embrionară. *Watson și Crick* (1953) descifrează structura ADN-ului, iar în 1961 *Jacob și Monod* (7,8) clarifică reglarea sintezei proteinelor. Descifrarea genomului uman în ultimele decenii și identificarea unui număr foarte mare de factori de creștere, de transformare, de inductori și represori, de receptori de membrană celulară, precum și folosirea embriologiei experimentale, a fertilizației in vitro, a diagnosticului genetic preimplantare, au permis înțelegerea apariției unor anomalii, prevenirea și tratamentul multora dintre ele etc. (7). Toate progresele realizate în biologia dezvoltării și tehnologiei se răsfrâng benefic și asupra cunoașterii dezvoltării membrului superior, prevenirii și tratării unora dintre anomaliile sale.

Morfogeneza membrelor (superioare și inferioare) urmează aproximativ aceleași etape succesive, diferența constând în faptul că membrele superioare se dezvoltă în avans cu 1-2 zile, față de cele inferioare (9,10,11).

La sfârșitul săptămânii a 3-a, forma corpului embrionar se modifică din cea de *disc plat*, în cea cu formă *cilindrică*, prin fenomenul de *închidere a corpului embrionar*. Acest fapt are loc prin bascularea plicilor embrionare ce se datorează a trei forțe manifeste în timpul creșterii: creșterea rostro-caudală a *tubului neural*, favorizează închiderea rostro-caudală, evoluția *somitelor* favorizează închiderea dorso-latero-ventrală iar *șanțul limitant* (periferia discului embrionar), viitorul *inel ombilical*, având un ritm de creștere mult mai lent, constituie un fel de “balama” ce favorizează închiderea corpului embrionar (12).

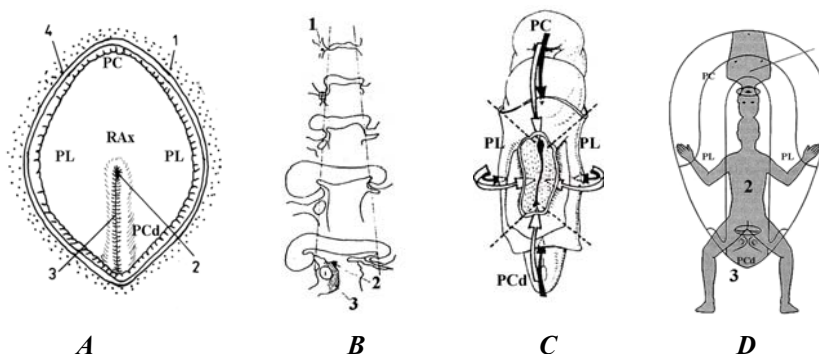


Fig. 1. Etape succesive în dinamica basculării plicilor embrionare, în cadrul închiderii corpului embrionar: A. Vedere dorsală a unui disc embrionar (ziua 16) în stadiul presomitic: PC. Plica cefalică; PL. Plicile laterale; PCd. Plica caudală; 1. Sac vitelin secundar secționat; 2. Nodul primitiv; 3. Linia primitivă; 4. Amnion secționat. B. Secțiuni sagitale succesive ce ilustrează transformarea discului embrionar în embrion cilindric; 1. Mezoderm cardiohepatodiafragmatic; 2. Mugure hepatic; 3. Sept transvers; C. Embrion de 22 zile (3 mm, stadiul Carnegie 11) văzut ventral; D. Fața ectodermală a unui disc embrionar (schemă) înainte de închiderea corpului embrionar și părțile de corp care derivă din acesta; 1. Localizarea celomului pericardic și peretele toracoabdominal supraombilical; 2. Regiunea dorsală a corpului; 3. Peretele abdominopelvin subombilical - modificat după Langman, Arey, Duhamel și Gray (9,10,13,14).

În dezvoltarea normală a membrului superior se succed următoarele *etape (stadii Carnegie)*:

1. Încă înainte de a apare vreo modificare cantitativă sau morfologică în mezodermul somatopleural al plicii laterale (mezodermul lateral) a discului embrionar pe cale de închidere, se realizează “*specificarea câmpului membrilor*” (zilele 22-25). “Planul” de dezvoltare și asimetria membrilor apar înaintea apariției *crestei*, respectiv *mugurelui membrilor*. Mezodermul axial, paraaxial (somatic) și intermediar, influențează (induc) *câmpul mezodermal al membrilor (somatopleura latero-ventrală)* și vor stimula aici proliferarea celulelor și apariția mugurilor membrilor. Paralel cu specificarea, în câmpul mezodermal al membrilor este inițiată *asimetria dorso-ventrală*, fapt ce evidențiază aici un potențial de exprimare pentru gene diferite și pentru caractere specifice (membru superior sau/și inferior) (15).

2. *Mugurele membrului superior (zilele 28-32)* se dezvoltă în somatopleura plicii laterale, (în câmpul mezodermal indus în prealabil) prin condensarea celulelor, care vor edifica *creasta lui Wolff* (zilele 26-27; Stadiul Carnegie 12) și puțin mai târziu *mugurele membrului superior* (zilele 28-32; Stadiul 13), în dreptul somitelor C₄T₂. Mugurele mezodermal proemină sub ectodermul de suprafață, astfel că în

această etapă mugurele membrului este format din *mezoderm condensat* acoperit de o *zonă ectodermală* mai îngroșată (*creasta ectodermală apicală-CEA*). Cele două componente structurale se influențează reciproc prin inducție. Mezodermul induce ectodermul, ce se va îngroșa și va deveni CEA, care la rândul său va induce mezodermul subiacent în care vor apărea două părți distincte: *partea proximală*, care va evolua mai repede spre structuri definitive (cartilaje, vase, etc) și *partea distală*, aflată sub ectoderm, ce rămâne *mezenchim nediferențiat, proliferativ*, pe seama căruia membrul superior va crește proximo-distal prin apoziție, aceasta fiind *zona de progresiune (ZP)*.

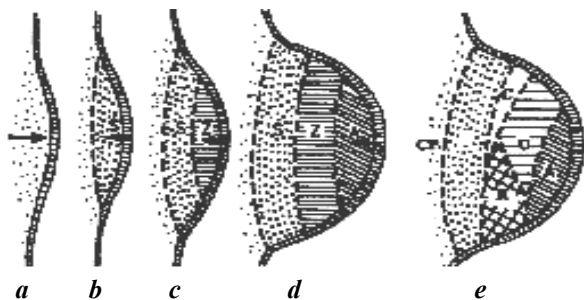


Fig. 2. Aspecte morfogenetice evolutive ale mugurelui membrului superior. a. Mugure format din ectodermul de suprafață (CEA) și mezenchim somatic (ZP); b. S. Stilopod (braț); c. Z. Zigopod (antebraț); d. A. Autopod (mâna); e. CP. Centura pectorală; C. Cot; U. Ulna; R. Radius; A. Autopod (mâna și degetele) (modificat după B Duhamel, 1966).

3. Determinarea axelor proximo-distală, rostro-caudală și dorso-ventrală apare de timpuriu în mugurele membrului. Axul proximo-distal este determinat de CEA și ZP. Polaritatea rostro-caudală (*polii preaxial și postaxial*, viitorii *poli radial, respectiv ulnar*), se datorează ZAPP, zonei de polarizare posterioară (ZPP) (Drews U, 1995) sau zonei necrotice posterioare (ZNP) (15,16,17), o mică zonă mezodermală de apoptoză ce va avea rol în apariția primei strangulații, precum și în definirea axului rostro-caudal, împreună cu orientarea și dispoziția CAE (17).

4. Etapa de paletă; apariția *primei strangulații* (ziua 35; Stadiile 14, 15). În această fază a dezvoltării, forma mugurelui care crește, se modifică datorită apariției unei strangulații circulare, care va avea două consecințe: *distal*, mugurele se aplatizează dorso-ventral și dobândește aspectul unei *palette* (viitoarea *mână*; Stadiul 16), cu margini preaxială și postaxială și respectiv, fețe ventrală și dorsală; *proximal*, mugurele devine cilindric (viitoarele segmente proximale față de mână). În această etapă principalele axe ale membrului superior sunt: proximo-distală, rostro-caudală și dorso-ventrală.

5. A doua strangulație a membrului superior (ziua 44; Stadiile 17, 18). Strangulațiile care se formează permit identificarea segmentelor membrului superior (braț, antebraț, etc). Aceste strangulații se datorează unor fenomene de “necroză celulară” (apoptoză), ce apar în componenta mezodermală a membrului superior în dezvoltare. Strangulațiile vor avea ca efect: *delimitarea segmentelor membrului superior, adducția pe fața anterioară a trunchiului, rotația laterală ce va aduce cotul orientat definitiv posterior și flexia cotului (poziția fetală, Stadiile 19-22).*

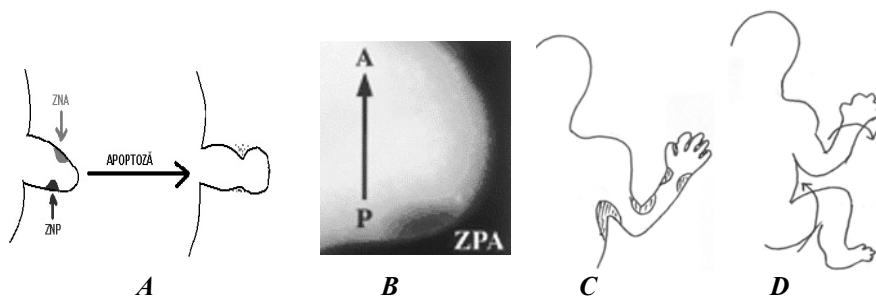


Fig. 3. A. Trecerea de la stadiul de „mugure” al membrului la cel de „paletă” ZNA - ZNP = zone necrotice (apoptoză) anterioară, respectiv posterioară. B. Mugurele membrului superior. A-P. Axul antero-posterior (corect preaxial și postaxial); ZPA. Zone of polarizing activity, PZ-Polarizing zone, ZPP-Zona de polarizare posterioară (18). C. Zone de necroză (apoptoză) care indică locul strangulațiilor, formarea degetelor, gâtului mâinii, cotului, umărului și flexia din cot a membrului superior. D. Direcția rotației membrului în săptămâna 7, care aduc cotul posterior și genunchiul anterior (19).

6. Mâna ca segment aparte al membrului superior se conturează în *etapa de paletă* (ziua 35). În ziua 44 apar *razele digitale*, care proemină la marginea liberă sub formă de mici excrescențe. Razele

digitale sunt solidarizate între ele prin *membrane interdigitale*, care se vor resorbi (apoptoză) treptat (zilele 50-52) până se formează *degetele definitive* (ziua 52) cu *segmentele* lor și *unghiile* (ziua 56; *Stadiul 23*).

Ipoteza de lucru

Literatură conținând date controversate (termeni de orientare în spațiu, aprecierea vârstei embrio-fetale) pe de o parte și existând numeroase achiziții noi, pe de altă parte, o reevaluare a subiectului ar putea fi utilă unor specialiști din domeniul biologiei dezvoltării și medicinei.

Scopul lucrării

Revederea literaturii și completarea cu unele contribuții personale, care vor consta în imagini originale, ajustări și precizări privind terminologia utilizată și surprinderea apoptozei în dezvoltarea membrului superior.

Materialul și metode de lucru

Materialul constă din 83 de embrioni umani cu vârste cuprinse între zilele 26 și 56 de dezvoltare (Stadiile Carnegie 12-23), din care au fost selectați 38 de embrioni (sexul se poate stabili prin examinare directă, doar după săptămânile 7-8 iar ecografic, după săptămânile 12-14), conservați în soluție de formol 5%.

Embrionii au fost evaluați vizual, au fost filmați **video**, respectiv **fotografați** cu centrare și pe membrul superior, utilizând lumină naturală, artificială și transiluminare. Unor embrioni li s-au făcut secțiuni **histologice** prin membrele superioare și colorații cu HE, van Gieson, tricrom Masson și preparate imunohistochimice pentru apoptoză (Bcl-2).

Rezultate

Dintr-un total de 83 de embrioni și feți existenți în colecția autorilor, au fost selectați 38 de embrioni, care însumau suficiente date recoltate (în special fotografii) pentru a putea fi utilizate în mod sugestiv în această lucrare. În fig. 4 și 5 sunt prezentate imagini ale unor etape succesive ale morfogenezei membrului superior, comparativ cu membrul inferior, respectiv etape ale dezvoltării mâinii.

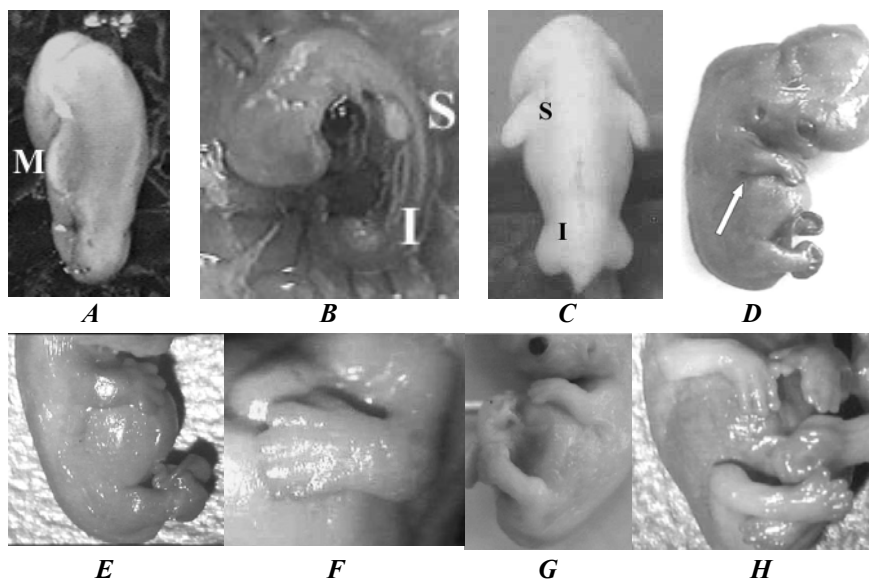


Fig. 4. Etape evolutive ale dezvoltării membrului superior. A. Embrion de 4 săptămâni (ziua 26) văzut din normă posterioară la care există mugurele membrului superior (M), dar nu a apărut mugurele membrului inferior. B. Embrion de 27 zile unde a apărut și mugurele membrului inferior (I); S. Mugurele membrului superior. C. Embrion de 28-30 zile. Mugurele membrului superior este alungit și orientat latero-inferior (flipper-like). D. Mâna în formă de paletă (paddle-shaped) după apariția primei strangulații-săgeata- (zilele 31-32) iar apoi sub formă de placă (plate) (zilele 34-35) - se pot vedea razele digitale. E. Embrion de 44-48 de zile unde apare a doua strangulație, cotul este orientat lateral iar membrul superior s-a extins ventral și este addus pe trunchi. Membrul inferior prezintă ambele strangulații, dar este mai puțin evoluat față de cel superior. F. Embrion de 48-49 zile. Cotul este flectat și orientat inferior. G. Embrion de 49-51 zile ce are cotul flectat, rotat lateral și mâna cu degetele unite prin membrane interdigitale. Genunchiul este discret flectat și pe cale de rotare medială. H. Embrion de 52-54 zile. Ambele membre sunt în adducție, cotul și genunchii flectați și apropiați între ei (poziție fetală). (Stadializare după Nishimura și col., 1974 ; O'Rahilly și Müller, 1987 și Shiota, 1991 ; cit. de Moore KL și Persaud TVN, 1998).

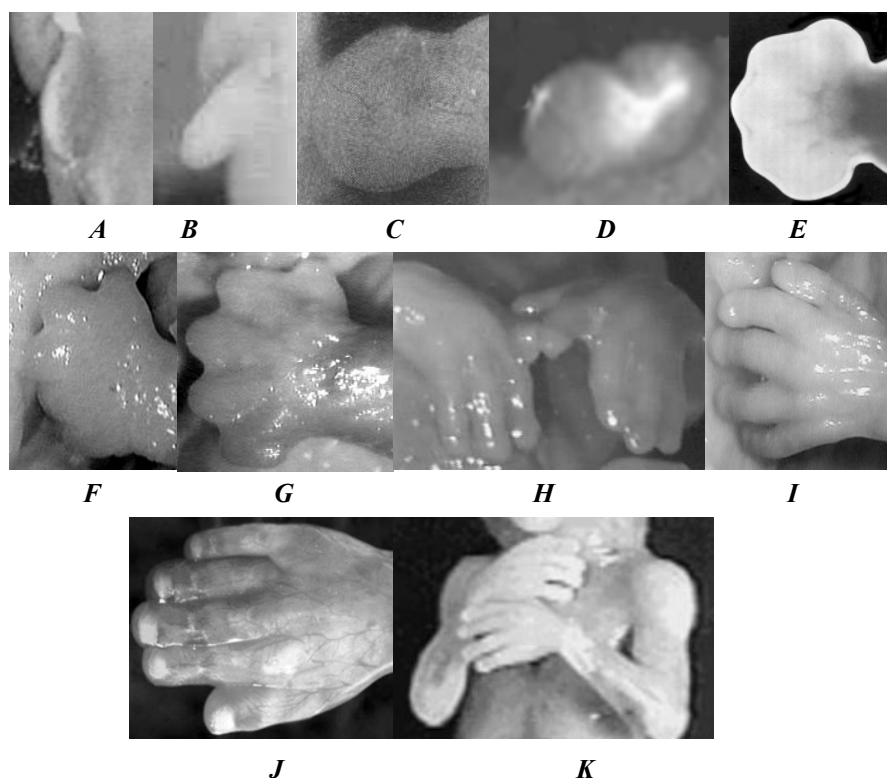


Fig. 5. Etape succesive ale dezvoltării mâinii. A. Mugure cu axul proximo-distal (median) perpendicular pe trunchi; B. Mugure al membrului superior orientat oblic infero-lateral; C. Etapa de paletă; apare prima strangulație care împarte membrul superior în segmentul proximal și distal (mâna); D. Prima strangulație mai accentuată iar mâna are contur regulat; E. Mâna în faza de “paletă” cu raze digitale vizibile prin transparență și conturul marcat de discrete proeminente; F. Proeminențele degetelor mai accentuate; G. Degetele se conturează, fiind unite prin membrane interdigitale; H. Membranele interdigitale se scurtează (apoptoză) și degetele sunt bine conturate; I. Degetele sunt libere și se conturează unghiile pe falanga distală; J. Degete libere și unghiile ating vârful falangei distale; K. Membrul superior format iar mâinile se încrucișează peste planul median, pe fața anterioară a toracelui.

Din punct de vedere structural, rezultatele obținute concordă cu cele din literatura de specialitate (dezvoltarea scheletului, articulațiilor, vaselor și nervilor). O atenție particulară a fost acordată fenomenului de *moarte celulară fiziologică* sau *apoptozei*, care constituie un fapt esențial și în dezvoltarea membrului superior. Acest eveniment a fost surprins pe secțiuni histologice, unele colorate cu HE iar altele pe colorații de imunohistochimie pentru un factor cu rol în apoptoză (Bcl-2), ce ilustrează apariția și evoluția apoptozei în diferite locuri ale membrului superior în dezvoltare.

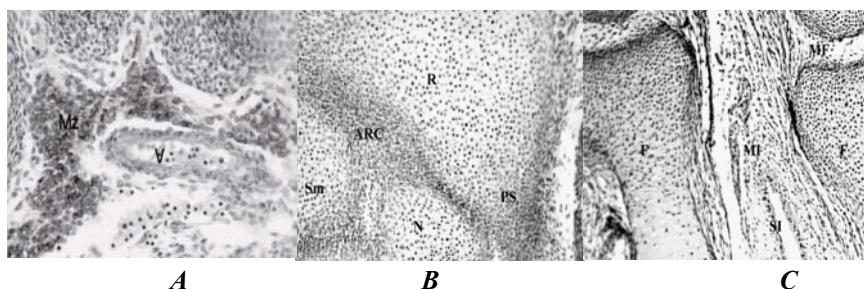


Fig. 6. A. Secțiune transversală prin membrul superior la nivelul unui vas (colorație imunohistochimică bcl2, X 20) V. Vas de sânge cu hematii; Mz. Mezodermul perivascular. Proces apoptotic accentuat la nivelul mezodermului perivascular. B. Secțiune frontală prin articulația radio-carpiană la un embrion de 6 săptămâni (colorație imunohistochimică bcl2, X 10) R. Epifiza distală a radiusului; PS. Procesul stiloid al radiusului; ARC. Spațiul articular radio-carpian ocupat de celule mezenchimale; Sm. Semilunar (lunat); N. Navicular (scafoid). Procesul de apoptoză nu este prezent încă la nivelul spațiului articular, dar este evident la periferia oaselor aflate în faza cartilaginoasă. C. Secțiune frontală prin articulația metacarpo-falangiană la un embrion de 7 săptămâni (colorație HE, X 10). MF. Articulația metacarpo-falangiană; F. Extremitatea proximală a falangelor; Mi. Membrană interdigitală pe cale de resorbție prin apoptoză; SI. Spațiu interdigital (20).

Discuții

Axele membrului superior necesită două categorii de precizări:

- *Adaptarea terminologiei la diferitele momente ale dezvoltării și*
- *Cauzalitatea dispunerii lor spațiale.*

Adaptarea nomenclaturii la momentele dezvoltării

În timpul dezvoltării embrionului și a membrului superior sunt parcurse câteva etape care vor da alt înțeles termenilor folosiți pentru orientarea în spațiu. În perioada de *disc embrionar* se pot identifica următoarele axe și poli: *axul median* suprapus nodului primitiv și liniei primitive, cu polii rostral și caudal (nu există cap); *axul dorso-ventral* cu polii dorsal și ventral, determinați de poziția ectodermului și respectiv endodermului; *axul transversal* cu polii drept și stâng, dispuși la dreapta și stânga liniei mediane.

După închiderea corpului embrionar și înaintea apariției mugurelui membrului superior, acesta devine cilindric iar axele și polii săi vor fi: *axul longitudinal*, cu polii rostral (cranial) și caudal; *axul ventro-dorsal* cu polii ventral (anterior) și dorsal (posterior); *axul transversal* cu polii drept și stâng.

Mugurele membrului superior apare ca o proeminență turtită dorso-ventral în fazele de *mugure* (orientat inițial perpendicular pe trunchi, apoi oblic latero-inferior) și după apariția *primei strangulații* (segmentul distal-mâna- este turtit dorso-ventral iar cel proximal devine cilindric). În aceste situații membrul superior va prezenta un *ax median proximo-distal*; un *ax cranio-caudal* (există cap), cu echivalente în literatura consultată: antero-posterior (termeni incorect folosiți de către unii autori: 15,18,21,22,23, etc.), supero-inferior, rostro-caudal (termeni echivalenți din anatomia comparată) iar în publicațiile recente se utilizează pentru poli, termenii de *preaxial și postaxial* (termeni corecți, indiferent de modificările poziționale ale membrului superior, utilizați de autori ca: England, Brookes, Milaire, etc – 24,25,26, etc). De remarcat este faptul că ultimul autor folosește tot termeni de anterior și posterior când se referă la zonele necrotice ce apar în mezoderm: AMNZ-Anterior marginal necrotic zone și PMNZ-Posterior marginal necrotic zone, termeni echivalenți cu ZPA-Zone of polarizing activity; ZPP-Zona de polarizare posterioară. În acest caz, cei mai potriviți termeni de utilizat ar fi: **ZPPr**, respectiv **ZPPs**, adică Zona de polarizare preaxială, respectiv postaxială; *axul ventro-dorsal*, cu polii respectivi, situație în care se potrivește și termenii de *poli anterior și posterior*.

Membrul superior va suferi în continuare modificări poziționale, deci și termenii fundamentali de orientare se vor modifica parțial și vor fi apropiați sau chiar identici cu denumirile date axelor și polilor ce caracterizează poziția anatomică a adultului (28,29).

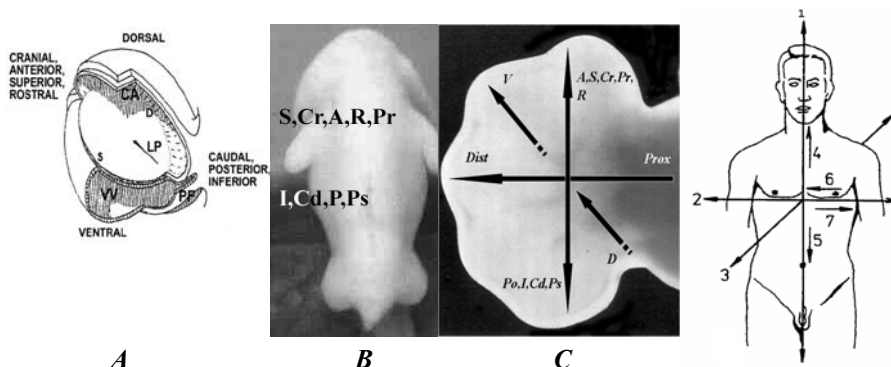


Fig. 7. Pentru evitarea confuziilor privind denumirile axelor și polilor fundamentali la diferite vârste se fac următoarele precizări: A. Disc embrionar; B. Fața dorsală a unui embrion de 5,5 săptămâni. S,Cr,A,R,Pr. Superior, Cranial, Anterior, Rostral, Preaxial; I,Cd,P,Ps. Inferior, Caudal, Posterior, Postaxial; C. Axele membrului superior ale unui embrion în etapa de paletă: A,S,Cr,Pr,R. Anterior, S. Superior, Cr. Cranial, Pr. Preaxial, R. Rostral; Po,I,Cd,Ps. Posterior, Inferior, Caudal, Postaxial; Prox,Dist. Proximal, Distal; D. Dorsal; V. Ventral. D. Poziția anatomică, axele și polii fundamentali la adult: Micile modificări ale unor denumiri se datorează poziției anatomice în viața postnatală: ortostatism, privirea înainte, palmele în supinație, membrele inferioare în adducție, călcăiele apropiate și vârfurile picioarelor ușor depărtate. 1. Ax cranio- (rostro-, supero-) caudal (inferior); 2. Ax transversal cu polii drept și stâng; 3. Ax ventro-(antero-) dorsal (posterior); 4. Superior; 5. Inferior; 6. Medial; 7. Lateral.

Cauzalitatea apariției axelor în mugurele membrului superior

Axul proximo-distal. Între CEA și ZP (ectodermul și mezodermul subiacent) există influențe reciproce care determină direcția de creștere și diferențiere a structurilor membrului superior, adică

polaritatea proximo-distală. CEA induce mezodermul subiacent prin *FGF* (*factori de creștere fibroblastică*), *receptorii FGF* ce reglează dezvoltarea acestui ax și gene din complexul *Hox a și d* care reglează identitatea pozițională din ax (braț, antebraț, mână, degete) (30,31,32,33).

Axul cranio-caudal (rostru-caudal, după unii autori antero-posterior și mai corect preaxial și postaxial). În mezodermul marginii postaxiale a mugurelui membrului superior, apare *zona de activitate polarizată (ZAP)* sau *zona de polarizare posterioară (ZPP)*, o zonă de apoptoză care va defini primul inel de strangulație. Această zonă secretă *Shh* (*sonic hedgehog*). Aceste molecule creează un gradient de concentrații care vor diferenția derivatele cranio-caudale ale membrului superior (ex: marginile radială, respectiv ulnară) (34).

Axul ventro-dorsal. Ectodermul mugurelui membrului superior care recepționează primele informații poziționale de la mezodermul subiacent, va evolua diferit. Regiunea ectodermală dorsală este specificată de *Wnt 7* și *Lmx 1* iar cea ventrală de către gena *Engrailed 1*, limita dintre ele fiind CEA. Aceasta induce mezodermul subiacent în care vor apare structuri ventrale (ex. mușchii flexori), respectiv dorsale (ex. mușchii extensori) (35).

Aprecierea vârstei după modificările evolutive ale membrului superior

Una din marile probleme ale biologiei dezvoltării (embriologiei) rămâne *stabilirea vârstei embrionilor*. Se acceptă azi *stadializarea (23 stadii)* inițiată de Franklin P Mall, 1887, bazată pe analiza a aproximativ 600 de embrioni existenți în Colecția Carnegie Institute, Washington, USA. Corelațiile formă, dimensiuni, proporții, greutate, etc., au făcut mulți alți cercetători. Ex: Keibel și Elze, 1908: *Normentafeln*; Streeter, 1942, 1951 (23 de orizonturi în loc de stadii); Heuser, 1957; O'Rahilly și col., 1973, 1987, 1993; Nishimura și col., 1968, 1974 -colecția conține 1213 embrioni intacti- (cit.11); Harkness și col., (310 embrioni), 1996; Otani și col., 2008, etc. Aceste investigații au scos în evidență faptul că vârsta unui embrion se poate stabili cu dificultate, chiar dacă se cunoaște data fertilizației sau/și data ultimei menstruații, deoarece fiecare embrion are ritmul și particularitățile sale în timpul dezvoltării. Probabil, NI, 1989 ține cont de variabilitatea parametrilor considerați pentru aprecierea vârstei unui embrion, când este atât de succintă în stabilirea perioadelor morfogenetice (36,37,38).

Concluzii

1. Membrul superior se dezvoltă din ectoderm (epidermul și nervii) și mezoderm (schelet, articulații, mușchi, vase).
2. Stadiile Carnegie de dezvoltare sunt acceptate și utilizate de majoritatea autorilor pentru aprecierea vârstei embrionilor.
3. Denumirile mai corecte ale axelor și polilor membrului superior, după închiderea corpului embrionar, ar fi: *axul proximo-distal, cu polii cu același nume; axul cranio-caudal, cu polii preaxial și postaxial; axul ventro-dorsal, cu polii ventral (anterior) și dorsal (posterior), conform NI caracteristică poziției anatomice a adultului.*
4. Determinarea orientării axelor și polilor membrului superior se datorează fenomenelor de inducție reciprocă, ce au loc în perioadele timpurii ale dezvoltării (perioade critice teratogenetice) între ectodermul și mezodermul mugurelui membrului superior.
5. Morfogeneza membrului superior se încheie în jurul zilei 56, când degetele devin libere (au dispărut membranele interdigitale prin apoptoză), unghiile ating marginea liberă a falangelor distale și când începe perioada fetală.
6. Schimbările de formă, dimensiuni, poziții și proporții între segmentele membrului superior ce se dezvoltă, constituie factori importanți de evaluare a vârstei, desigur alături și de ceilalți parametri cuprinși în stadiile Carnegie.
7. Revederea morfogenezei membrului superior prin examinare directă, alături de alte examinări, în special in vivo (ecografie, RMN, reconstrucții virtuale 3D și 4D, etc.) practicate în imaginerie, constituie un aport de cunoaștere utilizabil de specialiști din domeniul fundamental și aplicativ.

Bibliografie

1. IONESCU M, *Anatomia umană*. Idei, Fapte, Evoluție, Scrisul Românesc, Craiova; 1987: 45-60.
2. ALEXANDRE H, A history of mammalian embryological research, *Int J Dev Biol*, 2001:475-467.
3. BALINSKI BI, *An introduction to embryology*, Saunders, Philadelphia, 1968: 257-297.

4. DE HAAN RL, URSPRUNG H, *Organogenesis*, New York, 1965: 254-272.
5. HOPWOOD N, A history of normal plates, tables and stages in vertebrate embryology, *Int J Dev Biol*; 51; 2007: 1-26.
6. HORDER TJ, The organizer concept and modern embryology: Anglo-American perspectives, *Int J Dev Biol*, 45; 2001: 97-132.
7. YU HUANG, HAIFENG LI, HAIYAN HU, XIFENG YAN, WATERMAN MS, HAIYAN HUANG, XIANGHONG J ZHOU, Systematic discovery of functional modules and context-specific functional annotation of human genome, *Bioinformatics*, 2007; 23 (13): 1222-1229.
8. GRIGORESCU-SIDO FR, *Embriologie generală și specială*, Ed. Casa cărții de știință, Cluj-Napoca, 2006: 125-137.
9. LANGMAN J, *Medical embryology*, Forth Ed, Williams&Wilkins, Baltimore: 37-74.
10. AREY LB, *Developmental anatomy*, WB Saunders Co., Philadelphia, 1966: 210-213.
11. MOORE KL, PERSAUD TVN, *The developing human*, 6th Ed, WB Saunders Co., Philadelphia, 1998:433-451.
12. GRIGORESCU SIDO FR, *Anatomia clinică a diafragmei*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca: 23-38.
13. DUHAMEL B, HAEGEL P, PAGES R, *Morphogenese pathologique*, Masson et Cie, 1966: 173-220.
14. WILLIAMS PL, WARWICK R, DYSON M, BANNISTER LH, *Gray's Anatomy*, 37th Ed., Ch Livingstone, Edimburg, 1989: 116-159.
15. ROS MA, LOPES-MARTINEZ A, KAY SIMANDL B, RODRIGUEZ C, BELMONTE JCJ, DAHN R, FALLON JF, The limb field mesoderm determines initial limb bud anteroposterior asymmetry and ectodermal expressions; *Development*; 1996; 122: 2319-2330.
16. DREWS U, *Color atlas of Embryology*, Thime, New York, 1995: 82-116.
17. ALTABEF M, CLARKE DW, TICKLE C, Dorso-ventral ectodermal compartments and origin of apical ectodermal ridge in developing chick limb; *Development*; 1997; 124: 4547-4556.
18. MACIAS D, GANAN Y, The role of the polarizing zone in the pattern of experimental chondrogenesis in the chick embryo interdigital space; *Int J Dev Biol*; 1991; 35: 63-67.
19. ELMORE SUSAN, Apoptosis: A review of programmed cell death, *Toxicol Pathol*; 2007; 35 (4): 495-516.
20. CRIVII C, L'apoptose pendant le développement des membres supérieures, 88ème *Congrès de l'Association des Morphologistes*, Nantes, Juin 2006.
21. KUHLMAN J, NISWANDER L, Limb deformity protein: rol in mesodermal induction of the apical ectodermal ridge, *Development*; 1997; 124: 133-139.
22. WOLPERT L, Pattern formation in epithelial development: the vertebrate limb and feather bud spacing, *Phil Trans R Soc Lond B*; 1998; 353: 871-875.
23. CATALA M, Control of positioning of the vertebrate limb axes during development; *Morphologie*; 2000 Jun; 84 (256): 17-23.
24. ENGLAND MA, *Life before birth*, Sec. Ed. Mosby-Wolfe, London, 1996: 1-32; 173-204.
25. BROOKES M, ZIETMAN A, *Clinical embryology*. A color atlas ant text, London, 2000: 300-307.
26. MILAIRE J, A new interpretation of necrotic changes occaring in the developing limb bud paddle of mouse embryos based upon recent observations in four different phenotypes; *Int J Dev Biol*; 1992; 36: 169-178.
27. OTANI H, UDAGAWA J, LUNDTH T, HATTA T, HASHIMOTO R, MATSUMOTO A, SATOW F, Morphometric study on the characteristic external feathures of normal and abnormal human embryos, *Congenit Anom* (Kyoro), 2008 Mar; 48 (1): 18-28.
28. CHRIST B, JACOB HY, JACOB M, BRAND B, Principles of hand ontogenesis in man; *Acta Morphol Neerl Scand*; 1986; 24 (4): 249-268.
29. SADLER TW, *Langman's Medical Embryology*, Sixth Ed., Williams&Wilkins, Baltimore, 1995: 39-96.
30. HARA KENJI, KIMURA JUN, IDE HIROYUKI, Effect of FGFs on the morphogenetic potency and AER-maintenance activity of cultured progress zone of chick limb bud; *Int J Dev Biol*; 1998; 42: 591-599.
31. KAWAKAMI Y, CAPDEVILA J, BÜSCHER D, ITOH T, ESTEBAN C, BELMONTE J, WNT signals control FGF-dependent limb initiation and AER induction in the chick embryo, *Cell*; 104; 2001: 891-900.

32. DUDLEY AT, ROS MA, TABIN CA, Re-examination of proximodistal patterning during vertebrate limb development, *Nature*; 418; 2002: 539-544.
33. SAUNDERS JW, GASSELING MT, Ectodermal - Mesenchymal interactions in the Origin of Limb Symmetry, *Epithelial Mesenchymal Interactions*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1968, 78-97.
34. RIDDLE RD, JOHNSON RL, LAUFER E, TABIN C, Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA; *Cell*; 1993; 75: 1401-1416.
35. CHEN H, JOHNSON LR, Dorsoventral patterning of the vertebrate limb: a process governed by multiple events, *Cell Tissue Research*; 296; 1999: 67-73.
36. HARKNESS LM, BAIRD DT, Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7-23: developmental stages in the post-implantation embryos; *Human Reproduction Update*; 1996; 3 (1): 3-23.
37. HARKNESS LM, RODGER M, BAIRD DT, Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7-23: ultrasound scanning and direct measurements; *Human Reproduction Update*; 1996; 3 (1): 25-33.
38. TERMINOLOGIA ANATOMICA. FCAT, *Federative Committee on Anatomical Terminology*, Thime, Stuttgart, New York; 1998: 1-3; 7-44.

Normal morphogenesis of the upper limb

CARMEN CRIVIL, GRIGORESCU SIDO FR.

Summary

Morphogenesis, the first step in embryo differentiation, is governed by proliferation and migration of undifferentiated cell populations, to pattern the shape of the whole body and the organs. Histogenesis follows the morphogenesis to obtain the final structure and function of the embryo. The upper limbs are formed between 4-th and 8-th week, and the cell are submitted to constructive or destroying processes, in the same time.

The Carnegie stages of upper limb development are:

- the 12-th stage: 26-27 days; 3mm VC (vertex-coccyx); Wolff crest; small upper limb bud;
- the 13-th stage: 28-31 days; 4-5mm VC; well-developed the upper's limb bud, perpendicular on the trunk, and small lower limb bud;
- the 14-th stage: 32 day; 5-7mm VC; the upper's limb bud is "flipper-like" (oblique);
- the 15-th stage: 33-36 days; 7-8mm VC; first node, the limb with two segments;
- the 16-th stage: 37-40 days; 9-10mm VC; "paddle" shaped, digital rays, flat hand border;
- the 17-th stage: 42-43 days; 13-16mm VC; the limb in ventral extension and adduction, the interdigital notches and elevated hand border;
- the 18-th stage: 44-47 days; 16-17mm VC; second node, the hand with prominent rays;
- the 19-th – 20-th stages: 48-51 days; 18-22mm VC; the elbow bends, precardiac hand;
- the 21-st stage: 52-53 days; 23-25mm VC; regressed interdigital membrane;
- the 22-nd stage: 54-55 days; 26-29mm VC; the elbow rotated laterally; the elbow is near the knee in fetal position;
- the 23-rd stage: 56 day; 30-33mm VC; distinct fingers, visible joints, nails.

It's necessary to point out that the proximo-distal axis of upper limb goes through the third finger, the length of the fingers decrease laterally and medially, important aspects in morphological evaluation of the hand (normal or malformed).

Keywords: morphogenesis, development stages, Carnegie stages, upper limb axis, terminology, apoptosis.

COLECISTITA ACUTĂ ALITIAZICĂ INDUSĂ EXPERIMENTAL PE CALE LAPAROSCOPICĂ UTILIZÂND L- α -PHOSPHATIDYLCHOLINE

B. STANCU ¹, A. ANDERCOU ¹, A. MIRONIUC ¹, B. HOINOIU ², M. IONAC ², V. MICLĂUȘ ³

¹ Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca

² Centrul de Chirurgie Laparoscopică și Microchirurgie “Pius Brânzeu”, Universitatea de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” Timișoara

³ Catedra de Histologie, Facultatea de Medicină Veterinară, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj Napoca

Rezumat

Introducere: Colecistita acută alitiazică prezintă dificultăți tehnice chirurgicale crescute față de colecistitele cronice datorită intensității procesului inflamator și aderențelor pericolecistice care impun adesea conversia. Studiul experimental are ca obiective inducerea colecistitei acute alitiazice la porc, injectând L- α -Phosphatidylcholine intracolecistic în manieră laparoscopică și evaluarea facilității realizării ulterior a colecistectomiei laparoscopice.

Material și metodă: L- α -Phosphatidylcholine este un produs de hidroliză al Lecitinei, fiind un constituent normal al bilei, având proprietăți citolitice și de perturbare a membranei. Modelul experimental a cuprins 20 porci rasa comună, împărțiți în două loturi egale, și a urmărit modificările macroscopice și histologice ale peretelui colecistic după injectarea intracolecistică a L- α -Phosphatidylcholine în concentrație de peste 1mmol/l. Colecistectomia laparoscopică a fost efectuată la 3 și la 7 zile.

Rezultate: La momentul reintervenției s-au constatat numeroase aderențe colecisto-epiploice, colecisto-gastrice, colecisto-enterale și colecisto-parietale. Macroscopic, intensitatea procesului inflamator colecistic și pericolecistic a fost mai accentuată la lotul operat tardiv făcând mai dificilă colecistectomia. Histologia a relevat edemul peretelui colecistic, inflamație și chiar necroza membranei mucoase. Durata medie a intervenției de inducere a colecistitei acute a fost 28 de minute. Timpul operator al colecistectomiei laparoscopice la primul lot a avut o medie de 71 minute iar la al doilea lot media a fost de 94 minute.

Concluzii: Inducerea colecistitei acute alitiazice este posibilă injectând pe cale laparoscopică, intracolecistic L- α -Phosphatidylcholine la concentrații de peste 1 mmol/l, leziuni inflamatorii intense fiind evidențiate atât macroscopic cât și microscopic. Acest model experimental este util pentru trainingul chirurgilor laparoscopiști în tratamentul colecistitei acute.

Cuvinte cheie: colecistita acută alitiazică, L- α -Phosphatidylcholine, colecistectomie laparoscopică.

Introducere

Colecistita acută este una dintre cele mai frecvente complicații ale litiazei veziculare (12% din litiaze). Într-un procent situat sub 10% din cazuri ea poate surveni și la colecistopatiile alitiazice. Astfel colecistita acută reprezintă în total aproximativ 25% din totalitatea colecistitelor, fiind însă de o gravitate și o dificultate tehnică mult crescută față de colecistitele cronice datorită intensității procesului inflamator și a aderențelor pericolecistice care impun adesea conversia la tehnica deschisă, clasică a colecistectomiei cu numeroase dezavantaje pentru pacient. Colecistita acută alitiazică este o suferință severă și adesea fatală cu incidență crescută la pacienți după intervenții chirurgicale sau traumatisme precum și la copii.

În prezent, după studiul literaturii de specialitate, majoritatea autorilor recomandă ca moment optim pentru colecistectomia laparoscopică din cadrul colecistitei acute primele 48-72 ore de la debutul acesteia. Dezbateri există însă și în ceea ce privește tehnica chirurgicală utilizată, unii autori recomandând alegerea tehnicii anterograde iar alții tehnica retrogradă (1,2).

Pentru inducerea experimentală a colecistitei acute în studiul de față s-a folosit substanța L- α -Phosphatidylcholine (Laph) cunoscută și sub denumirea de L- α -Lecitină. S-a urmărit aspectul macroscopic și apoi microscopic al pieselor după colecistectomia laparoscopică, precum și modalitățile tehnice de rezolvare a colecistectomiei laparoscopice pentru colecistita acută astfel indusă.

După studierea literaturii de specialitate, dacă inflamația peretelui vezicular este secundară fenomenului litiazic, în cadrul colecistitei acute alitiazice mecanismele fiziopatologice nu sunt încă pe deplin clarificate. Pe lângă distensia acută a colecistului și prezența cronică a calculilor, pentru stimularea chimică a epitelului colecistului s-a utilizat încă din 1969 de către Gottfries, Lizolecitină, care este un produs de hidroliză al Lecitinei (3).

Aceasta a fost aleasă deoarece este un constituent normal al bilei și mai ales datorită observației creșterii concentrației sale la nivelul colecistului la pacienții cu colecistită acută. Laph are proprietăți citolitice și de perturbare a membranei, fiind capabilă să inducă inflamație acută la nivelul veziculei biliare la animale de experiență (iepuri, porci de guineea, pisici etc.) (4).

Material și metodă

Proiectul de cercetare experimentală a cuprins două loturi de câte 10 porci rasa comună (Suis scrofa), de sex feminin, de greutate aproximativ 30-35 kg, acesta fiind animalul de laborator cel mai apropiat din punct de vedere anatomic omului în ceea ce privește realizarea colecistectomiei laparoscopice.

Pe perioada experimentului porcii au fost ținuți în condiții standard de laborator, la lumină controlată 12h din 24h, temperatura controlată de 22°C, hrăniți printr-o dietă standard de laborator, aceasta fiind sistată cu 24 de ore înaintea intervenției chirurgicale.

S-a urmărit pregătirea preoperatorie a animalelor de experiență, preanestezia, anestezia, inducerea colecistitei acute, managementul postoperator, iar în finalul studiului după efectuarea colecistectomiei laparoscopice, decesul prin inducție al animalelor și dirijarea lor spre crematoriu.

Aparatura folosită a fost: turn de laparoscopie Stryker cu instrumentarul adecvat, aparat ventilație/anestezie Stephan, monitor funcții vitale EKG și pulsoximetrie, BCL monitor și laringoscop cu lama Miller 4 Kawe. Inițial s-a efectuat preanestezia animalelor, la o greutate de aproximativ 30 kg cu Dormicum, 0,1 mg /kg corp și Ketamină 20 mg/kg corp. Injectarea s-a efectuat intramuscular după o prealabilă toaletare cu alcool sanitar. A urmat inducția anestezică cu Thiopental 5 mg/kg corp. Ulterior animalul a fost intubat cu sondă de intubație oro-traheală. Pe toată perioada derulării tehnicii chirurgicale s-a administrat inhalator O₂ 100% și Isofluran 1,5 – 2% aproximativ 300 ml la 6 ore. Monitorizarea funcțiilor vitale a animalelor, intraoperator, s-a efectuat cu ajutorul pulsoximetriei, alurii ventriculare, cât și a EKG-ului.

Dispozitivul operator a fost cel utilizat frecvent în Clinica Chirurgicală II Cluj Napoca care realizează o îmbinare a celor două dispuneri descrise de către școala nord-americană și de către școala franceză, plasând operatorul de partea stângă a subiectului. Alături de el, la extremitatea distală a animalului se află cameramanul, iar vis-a-vis, asistentul. Presiunea utilizată la nivelul cavității peritoneale prin insuflarea de CO₂ a fost de 12 mmHg.

S-au folosit pentru abordul laparoscopic 4 trocare: 2 trocare de 10 mm și 2 trocare de 5 mm. Primul trocar (scopic, 10mm) este plasat imediat supraombilical. Al doilea trocar (10 mm) este plasat la câțiva cm sub apendicele xifoid și puțin în stânga liniei mediane. Prin această canulă am acționat cu pense, cârlig, sonda de aspirare/lavaj, foarfeci, aplicator de clipuri, și altele, pentru extirparea colecistului. Al treilea trocar (5 mm) este plasat pe linia medio-claviculară, la 2 laturi de deget sub rebordul costal drept. Prin canula sa se acționează cu pensa care tragează colul vezicii biliare, pentru a expune pediculul cistic. Acest trocar a fost folosit pentru introducerea intracolecistică cu ajutorul unui ac de puncție a Laph. După injectare orificiul colecistic a fost sigilat prin aplicarea unui clip la acest nivel. Al patrulea trocar (5 mm) a fost introdus pe linia axilară anterioară, la 2 laturi de deget sub rebordul costal drept. Prin canula sa a fost manevrată pensa care ridică fundul colecistului împreună cu ficatul.



Fig.1. Aparatura laparoscopică și de anestezie

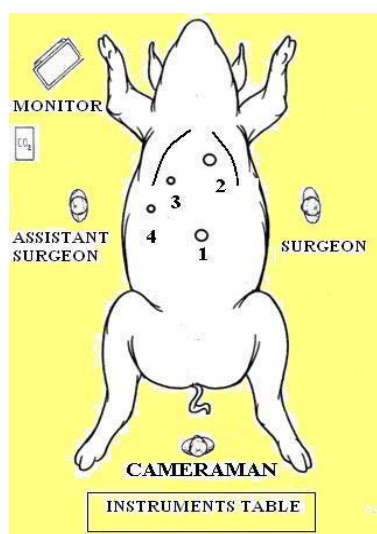


Fig. 2. Poziția echipei și a troacarelor de lucru.

La ambele loturi de porci, într-un prim timp operator, s-a realizat inducerea colecistitei acute prin injectarea intracolecistică la nivelul fundusului vezicular, prin abord laparoscopic, a Laph după cliparea inițială a ductului cistic. S-au injectat 2 flacoane a 250 mg Laph la fiecare animal de experiență realizând astfel o concentrație de 1 mmol/l.



Fig.3. Injectarea Laph intracolecistic.

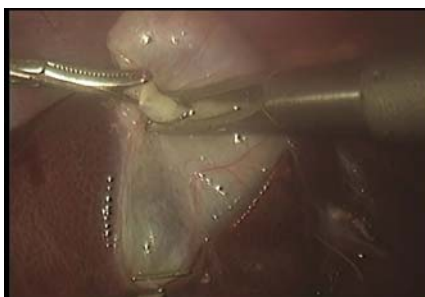


Fig.4. Cliparea locului de punție colecistică.

S-a reinterventat chirurgical tot pe cale laparoscopică, precoce la 3 zile, pentru a realiza colecistectomia laparoscopică la subiecții din primul lot iar la cel de-al doilea lot de porci colecistectomia laparoscopică a fost realizată tardiv la 7 zile. După efectuarea colecistectomiei laparoscopice s-a indus decesul animalelor de experiență. S-au recoltat cu ocazia celei de-a doua intervenții chirurgicale probe histopatologice de la nivelul colecistului în vederea prelucrării lor și pentru a studia modificările de organ microscopice la subiecții studiați.

S-a urmărit aprecierea facilității realizării colecistectomiei laparoscopice atât în cadrul intervențiilor precoce cât și tardive precum și stabilirea modificărilor macroscopice de organ aparute după inducerea colecistitei acute. Tehnica chirurgicală a cuprins atât colecistectomii laparoscopice anterograde cât și colecistectomii laparoscopice retrograde.

Rezultate

Supraviețuirea animalelor de experiență după injectarea Lph a fost constatată în toate cazurile însă cu o stare generală alterată și o scădere a apetitului acestora.

După aspectul macroscopic, intraoperator, la ambele loturi cu ocazia reintervenției s-au constatat importante modificări inflamatorii la nivelul colecistului. Acestea au constat în numeroase aderențe colecisto-epiploice, colecisto-gastrice, colecisto-enterale și colecisto-parietale. Liza aderențelor și disecția colecistului s-a făcut cu dificultate, fiind necesară hemostaza cu, cârligul electrocauter.

În mod evident, la nivel macroscopic, intensitatea procesului inflamator colecistic și pericolecistic mult mai accentuată la lotul operat tardiv a făcut mai dificilă colecistectomia.



Fig. 5. Aspect intraoperator la 3 zile.

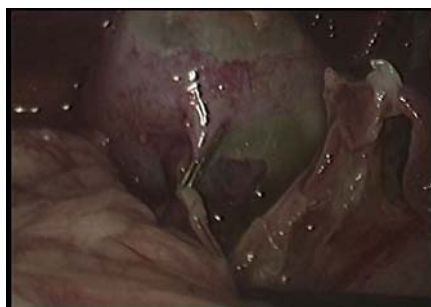


Fig. 6. Aspect intraoperator la 7 zile.

Au fost efectuate colorații ale secțiunilor pieselor operatorii cu Hematoxilină-eozină iar apoi cu ajutorul microscopului (16x) a fost studiat aspectul histologic al acestora. Astfel la 3 zile apar dilatații vasculare, edem, distrucții ale structurii normale vilozelor a mucoasei colecistice precum și eroziuni ale celulelor epiteliale. Întreg epiteliul apare afectat asociat cu edem în corion și stază pronunțată în profunzime. La 7 zile, epiteliul apare denudat total cu edem pronunțat și degenerescență proteică pronunțată și absența vilozităților.

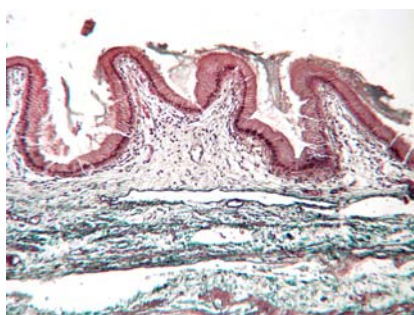


Fig. 7. Aspect histologic colecistic la 3 zile

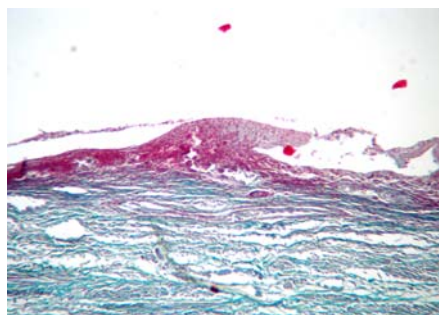


Fig. 8. Aspect histologic colecistic la 7 zile.

Durata primei intervenții de inducere a colecistitei acute a avut o medie de 28 de minute. La primul lot aderențele au fost mult mai facil de disecat față de al doilea lot, timpul operator fiind mai redus, având o medie de 71 minute spre deosebire de cel de-al doilea lot la care media a fost de 94 minute.

În mod cert la loturile studiate momentul operator optim pentru efectuarea colecistectomiei laparoscopice este cel precoce, la 48-72 de ore, fapt relevat de durata mai scurtă a procedurii și de realizarea ei mai facilă datorită aderențelor mult mai laxe, mai ușor de disecat și lizat.

S-au efectuat câte 5 colecistectomii laparoscopice anterograde (CLA) și 5 colecistectomii laparoscopice retrograde (CLR) la fiecare lot. Datorită sindromului aderențial și al hemoragiei mai intense în cursul disecției, tehnica anterogradă a fost mai dificil de realizat, însă cu o medie ușor apropiată ca timp în cadrul celor două loturi față de tehnica retrogradă. Astfel atât CLA cât și CLR s-au dovedit tehnici chirurgicale fezabile și sigure pentru realizarea dezideratului propus cu un ușor avantaj în favoarea tehnicii retrograde, ambele fiind de elecție.

Conform clasificării propuse de către Cuschieri care distinge patru grade de dificultate la cea de-a doua intervenție am încadrat colecistectomiile laparoscopice efectuate în gradul II (cazuri operabile, dar de dificultate medie) și gradul III (cazuri de operabilitate incertă) (5).

Dacă la primul lot operat precoce din cele 10 colecistectomii doar două au fost încadrate în gradul III la lotul operat tardiv șase colecistectomii au fost încadrate în gradul III, restul corespunzând gradului II, aceste observații corespunzând datelor din literatura de specialitate. La intervențiile din gradul II au existat aderențe inflamatorii la nivelul colecistului, disecția elementelor pediculului cistic făcându-se cu o oarecare dificultate, deseori aplicarea penselor și hemostaza fiind dificilă. La cele din gradul III am

întâlnit pericolecistita intensă, pediculul cistic este dificil de vizualizat, decolarea veziculei din patul hepatic fiind îngrenată prin suprimarea spațiului de clivaj.

Discuții

Colecistita acută a fost indusă de-a lungul timpului la animalul de experiență prin multiple procedee. Astfel s-au utilizat cu succes în combinație sau nu cu ligatura ductului cistic, injectarea de suc pancreatic sau gastric în colecist sau prin administrare intravenoasă de agenți patogeni cum ar fi endotoxina *Escherichia coli*, acid ellagic, sau un complex flavonoid cum este preparatul Rutin. Deși acești factori cauzează răspunsul inflamator, ei pot să nu fie implicați în etiologia naturală a bolii la om deoarece ei nu se găsesc în mod normal în colecist (6).

Laph este un fosfolipid care este întâlnit în compoziția bilei pacienților cu colecistită acută. Efectul Laph la nivel colecistic, a fost studiat pentru prima dată de către Gottfries care a injectat, prin canularea ductului cistic, soluție Ringer singură sau combinată cu Laph la nivelul colecistului ocluzionat la iepure pentru 48 de ore. Nu s-au constatat anomalii la colecistul iepurilor tratați cu soluție Ringer, pe când la cei tratați cu Laph s-a evidențiat necroza membranei mucoase, edemul peretelui colecistic și inflamație realizând astfel colecistita acută alitiazică (3,7).

Alți autori ca Neiderhiser în 1986 au introdus Laph dizolvată în bilă și instilată la nivelul colecistului unor porci de guinea și a observat un efect dependent de concentrația acesteia. La concentrații reduse (< 0.5 mmol/l), colecistul nu a fost afectat și mucoasa a absorbit Laph însă la concentrații de peste 1 mmol/l, Laph a indus leziuni din cadrul colecistitei acute. Aceste modificări histologice au fost identice cu cele observate la om. Diferă doar prin faptul că la colecistul uman întâlnim hemoragii extensive și în unele cazuri gangrenă și perforație. Acestea sunt datorate probabil complicațiilor majore cauzate de o durată mai lungă a suferinței la subiecții umani (8,9).

Autori portughezi conduși de Texeira au indus de asemenea colecistita acută la porci utilizând Laph după ligatura ductului cistic însă utilizând tehnica deschisă și colecistectomia clasică. O parte din acești subiecți au fost tratați cu Diclofenac iar ceilalți nu (10).

Astfel răspunsul inflamator la nivelul colecistului poate fi explicat prin 3 factori: a) Inflamație mecanică produsă de către presiunea intraluminală, crescând cu extensia și având ca rezultat ischemia mucoasei și a peretelui vezicii biliare; b) Inflamația chimică produsă prin descărcarea de Laph și alți factori tisulari (nu prea bine clarificați); 3) Inflamația bacteriană, care poate avea un rol semnificativ la peste 50% din pacienții cu colecistită acută. Agentul bacterian cel mai frecvent izolat de la acești pacienți este *Escherichia coli*, specii de *Klebsiella*, *Streptococcus* group D, specii de *Staphylococcus* și specii de *Clostridium* (11).

Dintre tehnicile laparoscopice, colecistectomia retrogradă laparoscopică este tehnica cea mai frecvent utilizată, decolarea colecistului din patul său hepatic făcându-se de la col spre fundul veziculei biliare. Alte tehnici chirurgicale utilizate sunt colecistectomia anterogradă care evoluează dinspre fundul veziculei biliare către pediculul cistic, și colecistectomia bipolară care utilizează o combinație a celor două metode anterior descrise, prin ligatura și secționarea pediculului cistic urmată de decolarea anterogradă a colecistului.

Punctul cheie al intervenției este reprezentat de identificarea corectă a elementelor anatomice după realizarea pneumoperitoneului și introducerea trocarelor. Aceasta în cazul colecistitei acute presupune inițial liza aderențelor și apoi izolarea, cliparea și secționarea ductului cistic și a arterei cistice, ambele putând prezenta variante anatomice care trebuie recunoscute de către chirurg (2).

Dificultățile tehnice ale studiului de față au fost date de hemoragia intraoperatorie în cazul reintervenției datorită procesului aderențial și la momentul sigilării locului de punționare a colecistului cu clipuri, la nivelul fundusului care însă au fost depășite cu succes. Complicațiile intraoperatorii pot fi însă mult mai importante și mai ales invalidante pentru pacienții umani în cazul unei colecistite acute care trenează de mai multe zile, existând în practica clinică dificultăți la disecția pediculului cistic și lezarea accidentală elementelor sale sau adiacente (coledoc, pedicul hepatic) prin lipsa identificării corecte a anatomiei locale și a unui bun plan de clivaj (12,13).

Concluzii

Inducerea colecistitei acute este posibilă injectând intracolecistic L- α -Phosphatidylcholine la concentrații de peste 1 mmol/l. Leziunile inflamatorii intense atât colecistice cât și pericolecistice produse, au fost tratate cu succes, cu realizarea colecistectomiei laparoscopice precoce și tardive la cele două loturi studiate.

În mod cert la loturile studiate momentul operator optim pentru efectuarea colecistectomiei laparoscopice este cel precoce, la 48-72 de ore, fapt relevat de durata mai scurtă a procedurii și de realizarea ei mai facilă datorită aderențelor mult mai laxe, mai ușor de disecat și lizat, putând astfel realiza o analogie între modelul experimental și cel uman.

Acest model experimental este foarte util în pregătirea chirurgilor lapaoscopiști în tratamentul colecistitei acute alitiazice subliniind posibilitatea introducerii ei în programul cursurilor postuniversitare de chirurgie laparoscopică.

Acest studiu experimental a fost realizat în cadrul unui proiect de cercetare pentru doctoranzi intitulat „TRATMENTUL LAPAROSCOPIC AL COLECISTITEI ACUTE”, tip Mobilitate Doctoranzi din cadrul Planului Național de Cercetare, Dezvoltare și Inovare - PN II, Programul Resurse Umane, Contract de Finanțare CNCSIS Nr. 16/ 01.10.2007). Studiul a fost efectuat la Centrul de Chirurgie Laparoscopică și Microchirurgie „Pius Brânzeu”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara.

Pe această cale autorii mulțumesc CNCSIS pentru finanțare și sprijinul acordat.

Bibliografie

1. DUCA S.: *Chirurgia Laparoscopică*, Ed. Paralela 45, Cluj-Napoca, 2001, 131-167;
2. ALECU L.: *Atlas de tehnici de chirurgie laparoscopică a căilor biliare*, Ed. Universitară “Carol Davila”, București, 2003, 281-287;
3. GOTTFRIES A.: *Lysolecithin: a factor in the pathogenesis of acute cholecystitis? An experimental study on rabbits based on clinical findings in humans*, Acta Chir. Scand., 1969, 135(3):213-217.
4. RYBAR P., KRIVANEK R., SAMUELY T., LEWIS R.N., MCELHANEY R.N., HIANIK T.: *Study of the interaction of an alpha-helical transmembrane peptide with phosphatidylcholine bilayer membranes by means of densimetry and ultrasound velocimetry*, Biochim. Biophys. Acta., 2007, 1768(6):1466-1478.
5. RADU H.: *Colecistectomia laparoscopică în circumstanțe speciale*, Ed. Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, 2005, 83-182;
6. MYERS S.I., HALEY-RUSSELL D., PARKS L., HUSBAND K.: *Common bile duct ligation in rabbit: a new model of acute cholecystitis description of histology and bile analysis*, J Surg. Res., 1988, 45(6):556-564;
7. THORNELL E., JIVEGARD L., BUKHAVE K., RASK-MADSEN J., SVANVIK J.: *Prostaglandin E2 formation by the gall bladder in experimental cholecystitis*, Gut, 1986, 27, 370-373;
8. NEIDERHISER D. H.: *Acute acalculous cholecystitis induced by Lysophosphatidylcholine*, AJP, 1986, 124 (3), 559-563;
9. KAMINSKI D.L., DESHPANDE Y.G., QUALY J., THOMAS L.A.: *The role of prostaglandins in feline experimental cholecystitis*, W. J. Surgery, 1985, 98(4):760-768;
10. TEIXEIRA J.P., MALHEIRO L., PONTINHA N., FRIÕES F., DA FONSECA F., SALEIRO V., SARAIVA A.C.: *Infectious factors in acute acalculous cholecystitis*, Hepatogastroenterology. 2002, 49(48):1484-1486.
11. COLLES S.M., CHISOLM G.M.: *Lysophosphatidylcholine-induced cellular injury in cultured fibroblasts involves oxidative events*, Journal of Lipid Research, 2000, 41, 1188-119;
12. LAI B.S., KWONG K.H., LEUNG K.L.: *Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis*, Br. J. Surg., 1998, 85, 764-767;
13. NICOLAU A.E.: *Chirurgie laparoscopică de urgență*, Ed. CNI Coresi, București, 2004, 72-85.

The acute acalculous cholecystitis experimentally induced by laparoscopy with L- α -phosphatidylcholine

B. STANCU, A. ANDERCOU, A. MIRONIUC, B. HOINOIU, M. IONAC, V. MICLĂUȘ

Summary

Introduction: The acute acalculous cholecystitis presents higher technical difficulties than chronic cholecystitis because of the intensity of the inflammatory process and of the pericholecystic adhesions which often lead to conversion. The experimental study has as main objectives the induction of the acute acalculous cholecystitis in pig, by injecting L- α -Phosphatidylcholine into the gallbladder using laparoscopy and to evaluate the facility of the subsequent laparoscopic cholecystectomy.

Material and method: L- α -Phosphatidylcholine is a hydrolysis product of Lecithin, being a normal constituent of bile, having cytolytic features and of membrane perturbation. The experimental pattern included 20 common race pigs, divided in to equal groups, and aimed to research the macroscopic and histological changes of the gallbladder's wall after injecting into the gallbladder L- α -Phosphatidylcholine in concentration over 1 mmol/l. The laparoscopic cholecystectomy was performed at 3 and 7 days after this procedure.

Results: At the reintervention moment there were noticed many gallbladder-epiploic, gallbladder-gastric, gallbladder-enteral and parietal-gallbladder adhesions. Macroscopic, the intensity of the gallbladder and near gallbladder inflammatory process was strongly marked in the group which was operated later making more difficult the cholecystectomy. The histology emphasized the gallbladder's wall oedema, inflammation and the even the necrosis of the mucous membrane. The medium operative time to induce the acute cholecystitis was 28 minutes. The laparoscopic cholecystectomy on the first group had a medium time of 71 minutes and at the second group medium time was 94 minutes.

Conclusions: The experimental induction of the acute acalculous cholecystitis is possible by injecting using laparoscopy into the gallbladder L- α -Phosphatidylcholine in concentration over 1 mmol/l, the marked inflammatory lesions being emphasized also macroscopic and microscopic. This experimental pattern is very useful for laparoscopic surgeons' training in the treatment of the acute cholecystitis.

Keywords: acute acalculous cholecystitis, L- α -Phosphatidylcholine, laparoscopic cholecystectomy.

CLASSIFICATION OF CALCANEUS X-RAYS USING MULTIFRACTAL ANALYSIS

I. STEFAN¹, C. VERTAN², H.F. JELINEK³, B. BADEA⁴, A. PRIE¹

¹ Emergency County Hospital, Traumatology Department, Baia Mare

² Image Processing and Analysis Laboratory, "Politehnica" University, Bucharest

³ School of Community Health, Charles Sturt University, Australia

⁴ University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Medical Imagery

Summary

Multifractal analysis was applied to trabecular structure of the calcaneus, as it appears on the plain lateral radiograph. Its capacity to recognize a radiograph as belonging to a pre- or postmenopausal group was investigated. The study was done on 3 different regions of interest (ROI), after digital processing. Two instance-based learning algorithms – nearest neighbor (1-nn) and 3-nearest neighbor (3-nn) – were used to objectively assess the ability of multifractal analysis combined with nearest neighbor decision algorithms to discriminate the two sets of radiographs. Using this method, 19 out of 24 X-rays were correctly classified ($p = 0.004$).

Keywords: multifractal analysis, trabecular, calcaneum, radiograph.

Introduction

Bone strength is determined by bone mineral density (BMD) and bone quality (1). While BMD is assessed with high precision and accuracy using dual-energy X-ray absorptiometry (2), bone quality is not specifically estimated using current diagnostic methods. Trabecular architecture is accepted as one of the main factors defining bone quality (3). Computerized analysis of radiographic patterns of trabecular bone is one of the current noninvasive methods studying trabecular bone architecture (4). Fractal analysis was used to study trabecular bone structure on X-rays (5,6), histological (7), computerised tomography (CT) (8) and magnetic resonance imaging (MRI) sections (9) or 3-D reconstructions of various acquisitions (10). However trabecular structure is not a true fractal object; it is not self-similar (scale invariant) through all scales of observation.

Natural objects are multifractals. They are statistically self-similar only in a defined and limited range of scales. Multifractals may be thought of as fractals within fractals (11). Thus, they exhibit subpatterns and are characterized by multiple exponents called generalized dimensions $D(q)$ which include the dimensions associated with characterising monofractals. Monofractals are characterized by only one exponent: the fractal dimension (fd) that can be expressed as either the global, information or correlation dimension (12).

The multifractal model provides more information about the structure of a natural object than fractal models (13). The multifractal spectrum indicates how a pattern behaves if amplified in certain ways. It also characterizes the variety within a pattern inasmuch as it depends on the scale at which the pattern is observed (14).

The aim of the present work is to determine if multifractal analysis applied to trabecular structure of the calcaneus, as it appears on the plain lateral radiograph, can be used to classify X-rays as belonging to a pre- or postmenopausal group. As accelerated bone loss at menopause is one of the major causes of osteoporosis (15), leading to an increased risk of fracture, any automated method able to detect subtle changes of the trabecular texture accompanying this process could be important to early recognition and improved therapy outcomes.

Materials and methods

We analyzed 2 sets of 12 radiographs from two groups of women: a premenopausal group between 26 and 38 years (yrs) (mean age = 33 yrs, standard deviation = 3,8 yrs) and a postmenopausal group with ages between 48 and 65 yrs (mean age = 56 yrs, standard deviation = 5,5 yrs).

Radiographs were digitized using a 2.0 Mpixel Fuji FinePix 2600 Zoom camera and grayscale images obtained using a public domain programme from the National Institutes of Health, ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>). Three 150/150 pixels regions of interest (ROI) were selected on each X-ray. ROI 0 corresponds to the thalamic region, ROI 1 to Ward's triangle and ROI 2 to the region where the posterior plantar group of trabeculae intersects the thalamic group (Fig. 1).

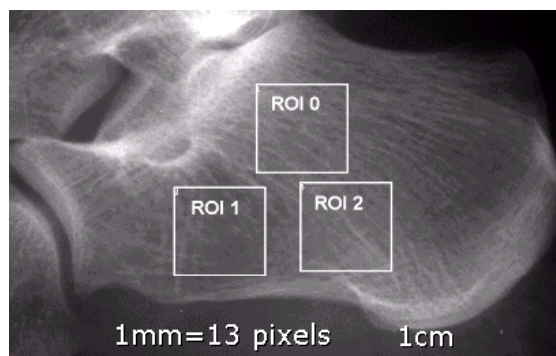


Fig. 1. The three ROI analysed on each X-ray.

The ROI were binarized using a dynamic thresholding technique from ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/index.html>) (Fig. 2).

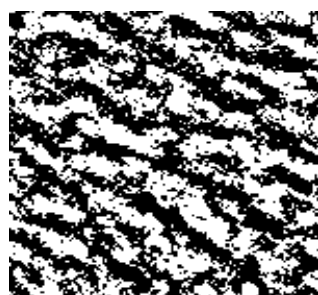


Fig. 2. Binarized ROI.

Multifractal analysis based on the box-counting method was applied to all ROI (FracTop v0.3b <http://www.csu.edu.au/faculty/sciagr/eis/fractop/>). Integer values from -5 to $+5$ were attributed to the generalised dimension spectrum for q . Because $D(q)$ is not defined for $q = 1$, the result for each ROI, was a set of 10 parameters, plotted as the multifractal spectrum. Values of $D(q)$ for positive q will emphasize the contribution of regions with a dense pattern while for negative q , the contribution of a sparse pattern.

In order to classify objects characterized by 10 parameters and to determine the ability of multifractal analysis to discriminate between the two sets of radiographs, two instance-based learning algorithms – nearest neighbor (1-nn) and 3-nearest neighbor (3-nn) – were used.

The 2 sets of 12 radiographs represented the training set for the 1-nn and 3-nn algorithms, with membership of each X-ray image to one of the two sets known. Successively, each X-ray was considered a new, unknown object and was classified using the k-nn algorithm applied to the remaining 23 radiographs (leave-one-out algorithm). If the X-ray was classified to the set which it belonged to, the classification was correct. Otherwise, it was considered an error.

Results

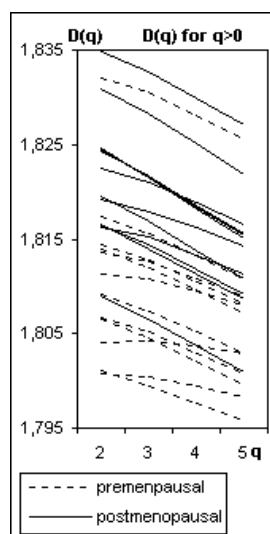
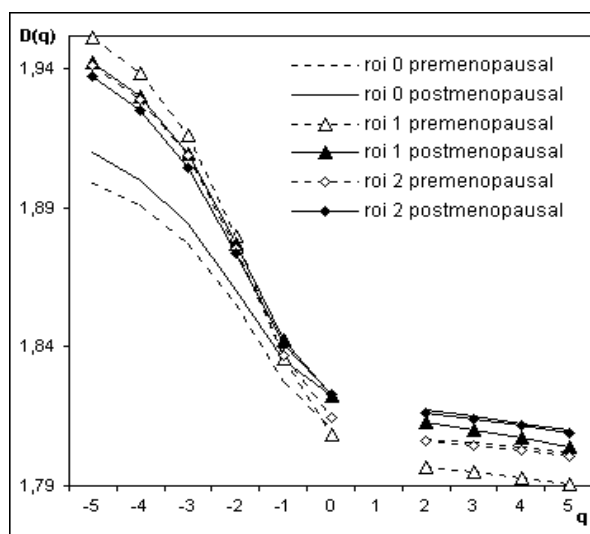
The values of D_q for each ROI and each q , for the premenopausal and postmenopausal group were compared. We found the difference statistically significant for all ROI and $q = 0, \dots, 5$ (Table 1).

Table 1. P-values obtained by comparing values of D_q for each ROI and each q , for the premenopausal and postmenopausal group. Grey cells: statistically significant difference.

p-value	q	q	q	q	q	q	q	q	q	q
	-5	-4	-3	-2	-1	0	2	3	4	5
ROI 0	0.541	0.5638	0.592	0.5026	0.0105	0.0004	0.0059	0.0053	0.0082	0.012
ROI 1	0.3518	0.3217	0.2981	0.5574	0.0863	0.0034	0.0024	0.003	0.0038	0.0047
ROI 2	0.7115	0.6593	0.6018	0.7236	0.1721	0.0065	0.0096	0.0114	0.0129	0.0145

Also, multifractal spectra for the premenopausal and postmenopausal group, for each ROI and positive q , indicate a good separation, especially for ROI 0 (Fig. 6).

Medium values for the multifractal spectra for each ROI were then calculated (Fig.7) and indicate also a good separation for positive q for all ROI.

**Fig. 6.** Multifractal spectra for ROI 0, $q > 0$.**Fig.7.** Medium values for the multifractal spectra for each ROI.**Table 2.** Number of errors resulting from the application of 1-nn and 3-nn algorithms to data from each ROI.

No. of errors	1-nn	3-nn
ROI 0	7	5
ROI 1	5	6
ROI 2	12	11

Classification of X-rays

1-nn applied to data from ROI 1 and 3-nn applied to data from ROI 0 rendered the minimum number of five errors (Table 2). That means that 19 out of 24 X-rays (80%) were correctly classified ($X^2_{1,24} = 8.16$, $p = 0.004$).

Discussion

It is widely accepted now that an accurate assessment of trabecular microarchitecture will improve diagnosis of osteoporosis, enhance prediction of fracture risk, enable selection of appropriate therapy and better estimation of therapy results. Osteoporosis is a major health problem and some figures are very suggestive: in the USA 25% of women older than 50 years have osteoporosis, 32% of women who live to age 80 have hip fractures (16), 20-24% of hip fracture patients die in the first year after injury, 50% will be permanently disabled, 20-25% will require long-term nursing care. Trabecular microarchitecture was studied also in relation with other metabolic bone diseases (osteomalacia, Paget's disease, hyperparathyroidism), renal osteodystrophy, celiac disease, Crohn's disease, Ehlers Danlos syndrome, osteoarthritis, microgravity condition and the list is far from complete.

Trabecular microarchitecture can be assessed on bone biopsy specimens using histomorphometry. Three-dimensional trabecular architecture was also studied using high-resolution (HR) digital imaging techniques such as HR-MR and micro(μ)-MR, HR peripheral quantitative CT, μ CT, synchrotron radiation μ CT. These are currently research tools. None of these methods established itself so far as a practical clinical noninvasive technique able to measure or quantify trabecular architecture.

Along with these highly sophisticated imaging techniques, computerized analysis of radiographic patterns of trabecular bone still represents a valid field of research (4). The main advantage of such an approach is that cheap X-rays obtained during routine clinical practice are analysed using classical digital image analysis techniques. The X-ray being a 2-dimensional projection of a 3-dimensional structure was considered a possible handicap, but the research done proved otherwise (17). Another problem which has to be addressed is the need to obtain well-controlled sequential reproducible X-rays.

Dougherty and Henebry (18) applied lacunarity analysis to thresholded transaxial CT images of lumbar vertebrae and found a multifractal nature of the images. Caligiuri, Giger & collaborators (19) estimated fd using a “surface area” method applied to conventional radiographs of the spine. Their results suggested a multifractal model of bone structure. Also, fd correlated better than bone mass measurements with presence of a fracture elsewhere in the spine. Santoro, Maraldi & collaborators (20) suggested the possibility to use multifractal analysis to investigate radiographs of cancellous bone and its capacity to distinguish radiographs of osteoporotic and normal bone. They found a modified multifractal spectrum in an osteoporotic bone radiograph compared to a normal bone radiograph.

We found k-nn classification to offer certain advantages. It can be used to classify objects characterized by multiple parameters. Also, using this algorithm and the training set, new radiographs can be classified. In fact, the whole algorithm from acquisition of the image to classification can be fully automated and eventually applied for the study of other sets of radiographs separated by other criteria (sex, BMD, presence of osteoporotic fracture).

In a previous work (21), we used fractal analysis (box-counting) on the same images with the same purpose. Classification of X-rays was done using data from 2 or 3 ROI. In this study the minimum number of errors was six. With multifractal analysis, data from one ROI are sufficient and even render less errors.

Selecting multiple ROI is important. Data from ROI 0 and 1 served the purpose of our work better than ROI 2.

Conclusions

1. Multifractal analysis rendered less errors than fractal analysis in the attempt to classify calcaneus X-rays of pre-/postmenopausal women.
2. Multifractal models may be better suited for analysis of radiographic images of trabecular bone than fractal models.
3. Distinction between the two sets of X-rays is more evident for positive values of q, which means that contribution of regions with dense pattern may have an important role.
4. Medium values of D(q) for positive q were constantly higher for the postmenopausal group.
5. Analysing multiple ROI is important. The ‘ideal’ ROI may vary with the purpose of the study.

References

1. WATTS N.B.: Bone quality: getting closer to a definition. *J Bone Miner Res* 2002, 17, 1148–1150
2. BOLOSIU C.R.: Densitometria osoasa cu fascicul dual de raze X: “Standardul de aur” in evaluarea osteoporozei. Aspecte tehnice, Clujul Medical, 2004, 4, 668-675
3. BOUXSEIN M.L.: Mechanisms of osteoporosis therapy: a bone strength perspective. *Clin Cornerstone*, 2003, Suppl 2: S13-21.
4. LINK T.M., MAJUMDAR S.: Current diagnostic techniques in the evaluation of bone architecture, *Curr Osteoporos Rep*, 2004, 2, 47-52
5. MAJUMDAR S., LIN J., LINK T., MILLARD J., AUGAT P., OUYANG X., NEWITT D., GOULD R., KOTHARI M., GENANT H.: Fractal analysis of radiographs: Assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength, *Med. Phys.*, 1999, 26(7), 1330-1340

6. BENHAMOU C.L., LESPESSAILLES E., JACQUET G., HARBA R., JENNANE R., LOUSSOT T., TOURLIERE D., OHLEY W.: Fractal organization of trabecular bone images on calcaneus radiographs, *J Bone Miner Res* 1994, 9,1909-18
7. PARKINSON I. H., FAZZALARI N. L.: Fractal analysis of trabecular bone: a standardised methodology, *Image Anal Stereol* 2000,19, 45-49
8. DOUGHERTY G.: Fractal signature and lacunarity in the measurement of the texture of trabecular bone in clinical CT images. *Medical Eng & Phys* 2001, 23, 369-380
9. ZAIA A., ELEONORI R., MAPONI P., ROSSI R., MURRI R.: MR Imaging and Osteoporosis: Fractal Lacunarity Analysis of Trabecular Bone, *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2006,10(3), 484-9
10. PEARSON M., LANDINI G.: A memory-efficient computer procedure to estimate the fractal dimension of trabecular bone, *Bioimaging*, 1997, 5(2), 58-64
11. DRAKE J.B., WEISHAMPEL J.F.: Multifractal analysis of canopy height measures in a longleaf pine savanna, *For. Ecol. Manage.*, 2000, 128, 121-127
12. TAKAYASHU H.: *Fractals in the physical sciences*. Manchester and New York: Manchester University Press; 1990.
13. VOSS R.F.: Fractals in nature: From characterization to simulation. p. 21–69. In H.-O. Peitgen and D. Saupe (ed.) *The science of fractal images*. Springer-Verlag, New York, NY,1988.
14. KARPERIAN A.: Notes on the generalized dimension spectrum and multifractality, <http://www.geocities.com/akarpe@sbcglobal.net/multifract.html>
15. HERNANDEZ C.J., BEAUPRE G.S., CARTER D.R.: A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis, *Osteoporos Int* (2003) 14: 843–847
16. IQBAL M.M.: Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment, *South Med J.* 2000, 93(1), 2-18
17. LUO G., KINNEY J. H., KAUFMAN J. J., HAUPT D., CHIABRERA A., SIFFERT R. S.: Relationship Between Plain Radiographic Patterns and Threedimensional Trabecular Architecture in The Human Calcaneus, *Osteoporos Int* (1999) 9:339–345
18. DOUGHERTY G., HENEBRY G.M.: Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis. *Med Eng Phys.*, 2002, 24(2),129-138.
19. CALIGIURI P., GIGER M.L., FAVUS M., DOI K.: Multifractal analysis of radiographic bone structure in osteoporosis, *Med Phys*, 1994, 21(4),503-508.
20. SANTORO R. , MARALDI N.M., CAMPAGNA S., TURCHETTI G.: Uniform partitions and a dimensions spectrum for lacunar measures, *J. Phys. A: Math. Gen.* 2002, 35, 1871-1884 .
21. STEFAN I., PRIE A., BADEA R., VERTAN C.: Assessment of age related changes in trabecular bone structure of calcaneus using fractal analysis (II), Abstr. in: *Abstracts Book, National Conference SOROT*, 14 –15 October 2004, Bucharest.

Clasificarea radiografiilor calcaneului folosind analiza multifractală

I. STEFAN, C. VERTAN, H.F. JELINEK, B. BADEA, A. PRIE

Rezumat

Analiza multifractală a fost aplicată structurii trabeculare a calcaneului, așa cum apare pe radiografia de profil. Am investigat capacitatea acesteia de a recunoaște o radiografie ca aparținând unui grup pre- sau postmenopauză. Studiul s-a efectuat pe 3 regiuni de interes diferite, după prelucrare digitală. Pentru a obiectiva capacitatea de a discrimina cele 2 seturi de radiografii, am utilizat 2 metode de clasificare din categoria învățării supravegheate și anume regula “celui mai apropiat vecin” (nn - nearest neighbor) și regula “celor mai apropiați 3 vecini” (3-nn). Utilizând acest protocol, 19 din 24 de radiografii au fost corect clasificate.

Cuvinte cheie: analiza multifractală, trabecular, calcaneu, radiografie.

Caz clinic

SINDROM RUBINSTEIN - TAYBI, ASOCIAT CU HISTIOCITOZĂ X

MARIANA MARC¹, BIANCA SIMIONESCU¹, MONICA NICOARĂ³, N. MIU¹, P. FLORESCU²

¹Pediatrie Nr.2, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Departamentul de Anatomopatologie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

³Secția de Recuperare Pediatrică, Spitalul de Urgență " Dr. Constantin Opriș" Baia Mare

Rezumat

În 1963 Rubinstein și Taybi au descris pentru prima dată sindromul care le poartă numele (RTS). Acesta e un sindrom malformativ bine delimitat, caracterizat prin anomalii faciale, police și haluce lățite, statură mică, retard mental. Anomalia genică este localizată la nivelul cromozomului 16p13.3 și afectează gena care codifică o proteină de transport pentru cAMP – response element binding protein sau gena CBP, responsabilă de fenotipul RTS.

Prevalența RTS este de un caz la 10.000 nou născuți vii. Acest sindrom are o frecvență de la 1 la 600 de pacienți spitalizați pentru retard mental. Majoritatea cazurilor sunt sporadice. Sindromul poate fi recunoscut în perioada neonatală datorită anomaliilor caracteristice (police, haluce, facies). Prezentăm observația clinică a unui sugar care întrunește caracteristicile RTS, dar, în plus, dezvoltă o histiocitoză cu celule Langerhans.

Cuvinte cheie : RTS, sindrom haluce lățit – police lățit, retard mental, retard de creștere, histiocitoză.

Introducere

În 1963 Rubinstein și Taybi au descris un nou sindrom caracterizat prin haluce și police lățite, anomalii faciale, tulburări de creștere și retard mental (1,2).

La pacienții cu RTS s-au identificat 18 mutații cromozomiale (3). Cea mai frecventă anomalie este localizată la nivelul cromozomului 16p13.3. Până în prezent s-au publicat în jur de 700 de observații (4,5). Prevalența RTS în populația generală este de aproximativ 1/300 000 persoane (6). Acest sindrom este mult mai frecvent la pacienți întâlniți în clinicile pentru bolnavi cu retard mental (7). Rata de supraviețuire este bună. Principalele cauze de mortalitate în copilărie sunt dificultățile de alimentație la vârsta de sugar, infecțiile respiratorii și malformațiile cardiace (8).

Tablou clinic

Pacienții pot prezenta :

- **anomalii faciale** – maxilar hipoplazic cu palat îngust* (100%), nas proeminent* (90%), fante palpebrale antimongoloide* (88%) urechi malformate, jos implantate* (84%), strabism (69%), fontanela anterioară largă* (41%), microcefalie (35%), gură mică*, dinți neregulați (9,10);
- **anomalii digitale** – haluce lățite (100%)*, police lățite cu angulație radială* (11);
- **anomalii oculare** strabism (69%), glaucom, anomalii retiniene, ptoză palpebrală microftalmie, coloboma, cataractă congenitală, atrofie de nerv optic, cheloid cornean (12,13,14);
- **tulburări de creștere și dezvoltare** cu retard mental: IQ sub 50 prezent la peste 50% dintre pacienți, dificultăți de vorbire (90%), hipotonie (67%)*, retard de creștere, înălțimea medie a bărbatilor fiind de 153 cm iar a femeilor de 147 cm, dificultăți de hrănire*, ecolalie (15);
- **anomalii scheletale** – retard de maturare osoasă (49%), hipermobilitate articulară (15);
- **anomalii cutanate** – hirsutism (75%), nevi capilari occipitali sau frontali*(peste 50%), formare de cheloid, keratosis pilaris (16);

- **anomalii cardiace** (36,6%), anomalii ECG (30%), aritmii cardiace, DSV, PCA, DSA, stenoza arterei pulmonare, bicuspidia valvei aortice, tulburări de conducere (17,18);

- **anomalii diverse** - criptorhidie* (78%), tulburări afective, anomalii de lobulație pulmonară, agenezie renală, polisplenie, hipoplazie timică, magacolon, meningioame multiple, stenoza traheală congenitală, epilepsie, hipotiroidism congenital (19,20).

** Elementele menționate cu asterisc se găsesc și la pacientul nostru.*

Anomalia genetică

CBP (cyclic adenosinemonophosphate bindingprotein) este o proteină nucleară de mari dimensiuni implicată în reglarea transcripției, a remodelării cromatinei și în integrarea unor căi de transducție a semnalului celular. Modificarea genei CBP prin rearanjări cromozomiale sau mutații punctiforme duce la RTS. Delețiile se regăsesc la aproximativ 10 - 15% dintre bolnavi și sunt căutate în primă intenție (21,22). Dacă nu se identifică nici o deleție în ADN-ul pacientului, se caută mutații punctiforme. Anomalia poate fi localizată pe oricare dintre cei 32 exoni ai genei. Recent s-au descris anomalii ale genei EP300, similare CBP, prezentă la pacienții cu RTS (23,24,25).

Observație clinică

Prezentăm cazul sugarului GA, de sex masculin, care s-a internat în serviciul nostru, (FO-23225) în 28.06.07 la vârsta de 8 luni, pentru încadrarea unui sindrom hepatosplenomegalic.

Din AP reținem următoarele: este al 4 lea copil al unor părinți aparent sănătoși, (tata 37 ani, mama 38 ani, cu 4 avorturi spontane). Copilul provine din a 8-a sarcină, cu evoluție normală, naștere prin secțiune cezariană la 43 săptămâni de gestație, cu greutatea de 3400gr, triplă circulară de cordon și asfixie severă, Indicele Apgar: 3/5/8. S-a externat din maternitate la vârsta de 5 zile cu diagnosticul: *Asfixie perinatală severă. Hemangioame fronto – nazo – maxilare. Ectopie testiculară stângă.*

A fost alimentat natural 6 zile, mixt până la 3 săptămâni apoi artificial cu lapte praf.

La vârsta de 2 săptămâni s-a internat în secția de Pediatrie a unui spital județean, cu crize de apnee și cianoză, interpretate în contextul unei pneumonii. După ameliorarea afecțiunii acute, s-a transferat în secția de recuperare pediatrică din același centru, pentru un retard al creșterii. Aspectul somatic al sugarului cu dismorfism cranio-facial și anomalii ale degetelor a sugerat o cromozomopatie cu fenotip sugestiv pentru sindromul Rubinstein Taybi. Evoluția în această secție a fost marcată de dificultăți de alimentație traduse prin regurgitări frecvente, în cantitate mare, ce au impus terapie pozițională și tratament antireflux. Curba ponderală a fost staționară apoi lent ascendentă. A prezentat frecvente intercurse respiratorii cu febră înaltă, stridor laringian intermitent, secreții rinoadenoidiene persistente, ce făceau dificilă alimentația. Pe parcursul internării în secția de recuperare pediatrică s-a surprins apariția unor leziuni de **dermatită seboreică localizate la nivelul scalpului, a sprâncenelor și obrazilor** cu evoluție lent favorabilă sub tratament corticoid local. De asemenea, s-a remarcat o hepatosplenomegalie cu creștere progresivă, dar rapidă. Aceste motive au justificat transpunerea în serviciul nostru.

Examenul clinic la internarea în clinică, evidențiază un sugar de 8 luni (Fig.1) cu stare generală mediu alterată, G – 6300 g, L – 55 cm, IP – 0,81, tegumente și mucoase palide, țesut celular subcutanat absent pe torace și abdomen, slab reprezentat pe membre, torace îngustat uniform, cu perimetrul de 40cm, **dismorfism cranio-facial** cu aparentă macrocranie, PC-40cm, FA-7,5/5,5cm, frunte olimpiantă, fante palpebrale antimongoloide, epicantus bilateral, hipertelorism, nări antevergate, nas proeminent, microretrogație, **hemangioame faciale** plane (rădăcina nasului, buza superioară), hemangiom plan occipital. Se remarcă **hipotonie musculară generalizată**, hiperlaxitate ligamentară, **haluce și police lățite bilateral cu deviație radială** (Fig.2), abdomen destins, **ficat mărit de volum** cu marginea inferioară ascuțită la 5cm sub rebordul costal, consistența crescută, suprafața regulată, **splina palpabilă** la 4 cm sub rebord, consistență crescută, **hernie inghinală stângă** reductibilă, **ectopie testiculară stângă**.

Dismorfismul cranio-facial, la care se adaugă anomaliile policelor și halucelor, ectopia testiculară și retardul psiho-motor pledează pentru un **sindrom Rubinstein-Taybi**. În plus, se asociază o hepatosplenomegalie, neîncadrabilă în acest context.

Examinările paraclinice pun în evidență o **anemie hipocromă microcitară**, regenerativă. Hematii-4.000.000/mm³, Hb-10,1g%, Ht-29%, VEM-58μ³, HEM-24pg, Reticulociți- 4,4 %, sideremie - 54μg%. Leucograma (în afara unui context infecțios): **L-25.900/mm³**, Ne-34%, Mo-8%, Li-56,1%, Eo-0,1%, Ba-1,8%. Trombociți- 438.000/mm³. Persistă un sindrom inflamator bio-umoral: **VSH-50/h, CRP-6 mg%.**



Fig. 1. Aspect general al sugarului cu sindrom Rubinstein- Taybi



Fig.2. Police lățit cu deviație radială

Explorarea funcțională a ficatului: ASAT-48,3U/l, ALAT-33,5U/l, γ GT-18U/l, Proteine totale-7,2g%, Alb-4,05, A/G- 1,24. **Serologia pentru virusurile:** CMV, HIV 1 și 2 a fost negativă. La fel și anticorpii față de Toxoplasma Gondii. În schimb, Ac.EBV-VCA-IgM pozitivi (0,35), Ac EBV-EBNA IgG au fost negativi. S-a exclus o infecție cu virus hepatitic B sau C. **Examinările bacteriologice** prin culturi din produse patologice au rămas negative.

Radiografia toracică efectuată în absența unei infecții respiratorii evidențiază desen pulmonar interstițial accentuat perihilar bilateral, cu aspect reticulomicronodular. **Două ecografii abdominale succesive** efectuate la 2 săptămâni interval, arată următorul aspect: Ficatul are 98 mm în axul renal, 50 mm lobul stâng, normorefectogen, VP – 5 mm. Splina, omogenă, are 93/26 mm. CBP, pancreas, rinichi ecografic normale. Vezica urinară în vacuitate. Concluzie: hepatosplenomegalie. **Ecografia transfontanelară** – nu evidențiază modificări sugestive pentru o hidrocefalie sau calcifieri cerebrale.

Analiza histologică a fragmentului hepatic biopsiat, relevă următoarele: structura lobulară a ficatului este păstrată, structura trabeculară este deranjată de modificări distrofice care la colorațiile speciale pentru lipoizi și glicogen au fost negative. Spațiile porte sunt moderat infiltrate cu celule inflamatorii polimorfe printre care numeroase eozinofile, celule mari cu nucleu clivați și raport nucleu/citoplasmatic redus. **Imunohistochimia este pozitivă pentru proteina S-100 (celule Langerhans).** **Examenul histopatologic confirmă diagnosticul de histiocitoză X** cu modificări fibrotice hepatice încadrabile în stadiul II/III cu fibroză stelată și poduri portoportale (Fig. 3). **Medulograma** evidențiază linii celulare normale.

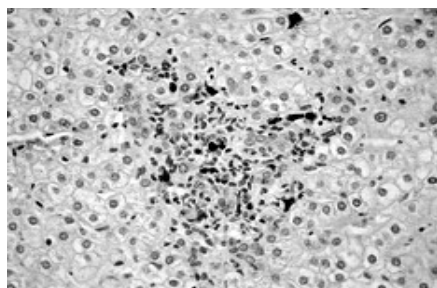


Fig.3. Biopsie hepatică: Imunohistochimia pozitivă pentru proteina S-100 (celule Langerhans).

Precizarea diagnosticului de histiocitoză X a impus transpunerea cazului în secția de Oncopediatrie în vederea instituirii terapiei citostatice.

Comentariu

Reevaluând tabloul clinic, reținem următoarele elemente sugestive pentru diagnosticul de histiocitoză X: **dermatita atopică** în antecedentele recente ale copilului, cu remisie parțială sub tratament corticoid local; **afectarea pulmonară cronică** cu aspect radiologic de infiltrate interstițiale și focare nodulare diseminate; **hepatomegalia** cu histologie sugestivă **și splenomegalia**. Lipsește: afectarea osoasă (radiografiile de calotă craniană și oase lungi nu evidențiază modificările caracteristice). Nu prezintă

semnele unui diabet insipid (teoretic apare doar la 10- 15% din cazuri), dar această manifestare clinică poate să se instaleze la distanță în timp față de semnele de debut (26). Anemia decelată la caz are un caracter hipocrom.microcitar, regenerativ și nu este expresia afectării hematologice în cadrul histiocitozei, medulograma având un aspect normal.

În concluzie, este vorba de o **histiocitoză de clasa I, cu celule Langerhans, forma cu afectare sistemică, pluriviscerală** (hepatică, splenică, pulmonară și cutanată). Ca particularități semnalăm: lipsa afectării osoase, considerată ca fiind cea mai frecventă localizare a leziunilor (la 80% din cazuri) și absența afectării hipofizare, manifestată prin diabet insipid. Nota de unicitate o constituie asocierea dintre o anomalie congenitală (RTS) și un proces proliferativ histiocitar, asociere întâmplătoare sau, posibil ca având un determinism etiopatogenetic comun, dar necunoscut.

Sfatul genetic

RTS se transmite autosomal dominant, cel mai frecvent ca mutație de novo, pacientul fiind unicul membru al familiei afectat de boală. Recomandările pentru evaluarea părinților probandului includ examinarea clinică, în vederea depistării caracteristicilor asociate RTS. În absența modificărilor clinice sugestive, testarea genetică a părinților nu este necesară.

Riscul de transmitere al bolii depinde de statusul genetic al părinților probandului. Dacă părinții nu sunt clinic afectați, riscul de recurență este de aproximativ 0,1%. Dacă nici unul dintre părinți nu are detectabilă mutația CBP identificată la proband, se presupune că este vorba de o mutație de novo și riscul apariției bolii în fratrie depinde de probabilitatea existenței unui mozaicism la nivelul liniei germinale. Indivizii cu RTS se reproduc rareori. Riscul teoretic de transmitere a bolii este de 50%.

Bibliografie

1. RUBINSTEIN JH, TAYBI H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child*. 1963 Jun;105:588–608.
2. RUBINSTEIN JH. Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957-1988. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;6:3–16.
3. BEVERSTOC K, GEOFFREY C., GERT-JAN B.; HENNEKAM, RAOUL C M. Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Hum Genet*. 1993 Feb;52(2):249–254.
4. BARTSCH O, RASI S, DELICADO A, et al: Evidence for a new contiguous gene syndrome, the chromosome 16p13.3 deletion syndrome alias severe Rubinstein-Taybi syndrome. *Hum Genet* 2006; 120;2: 179-186.
5. BLOUGH R I, PETRIJ F, DAUWERSE JG, et al: Variation in microdeletions of the cyclic AMP-responsive element-binding protein gene at chromosome band 16p13.3 in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2000 Jan 3; 90: 29-34.
6. HENNEKAM RC: Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006; 981-985.
7. Hall JG. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. *Am J Hum Genet*. 1990 May;5:857–873.
8. MOE JK, HOLLAND MD, JOHNSON RK: Breastfeeding practices of infants with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hum Lact* 1998 Dec; 1;4: 311-315.
9. DAVISON BC, ELLIS HL, KUZENKO JA, ROBERTS DF. Mental retardation with facial abnormalities, broad thumbs and toes and unusual dermatoglyphics. *Med Child Neurol*. 1997 Oct;9: 588-593.
10. BAYLE P, BAZEX J, LAMANT L, et al: Multiple perforating and non perforating pilomatrichomas in a patient with Churg-Strauss syndrome and Rubinstein-Taybi syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004 Sep; 5: 607-610.
11. HENNEKAM RC, VAN DEN BOOGART MJ, VAN de KAMP JJ. Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;6:48–50.
12. VAN GENDEREN MM, KINDS GF, RIEMSLANG FC, HENNEKAM RC: Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2000 Oct; 84(10): 1177-1184.
13. HENNEKAM RC, TILANUS M, HAMEL BC, VOSHART-VAN HEEREN Breuning Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature *Am J Hum Genet* 1993 February; 52;2: 255–262.

14. VAN GENDEREN MM., KINDS GF, RIEMSLANG FC: Ocular features in Rubinstein Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review literature. *Br. Ophthalmol* 2000 Oct;84; 10:1177-8413.
15. STEVENS CA, HENNEKAM RC, BLACKBURN BL. Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;6:51–55.
16. HENDRIX JD Jr, GREER KE: Rubinstein-Taybi syndrome with multiple flamboyant keloids. *Cutis* 1996 May; 57;5, 346-348.
17. BARTSCH O, WAGNER A, HINKEL GK, et al: FISH studies in 45 patients with Rubinstein-Taybi syndrome: deletions associated with polysplenia, hypoplastic left heart and death in infancy. *Eur J Hum Genet* 1999 Oct-Nov; 7: 748-756
18. STEVENS CA, BHAKTA MG: Cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995 Nov 20; 59: 346-348.
19. JONNES KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th ed.* Philadelphia: WB Saunders; 1996: 342-349.
20. KARGI AE, BALCI S, AKOZ T, et al: A case with some clinical findings overlapping to Rubinstein-Taybi, Rubinstein-Taybi-like syndrome or multiple pterygium syndrome: coincidental findings or a new entity? *Turk J Pediatr* 2001 Apr-Jun; 43;2: 166-171.
21. MURATA T, KUROKAWA R, KRONES A, et al: Defect of histone acetyltransferase activity of the nuclear transcriptional coactivator CBP in Rubinstein-Taybi syndrome. *Hum Mol Genet* 2001 May 1; 10: 1071-1076.
22. WEBER JL, MAY PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. Deletion at chromosome 16p13.3 as a cause of Rubinstein-Taybi syndrome: clinical aspects. *Am J Hum Genet.* 1989 Mar;44;3:388–396.
23. PETRIJ F, DAUWERSE HG, BLOUGH RI, et al: Diagnostic analysis of the Rubinstein-Taybi syndrome: five cosmids should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutations. *J Med Genet* 2000 Mar; 37;3: 168-176.
24. PETRIJ F, DORSMAN JC, DAUWERSE HG, et al: Rubinstein-Taybi syndrome caused by a De Novo reciprocal translocation t(2;16)(q36.3;p13.3) . *Am J Med Genet* 2000 May 1; 92: 47-52.
25. ROELFSEMA JH, WHITE SJ, ARIYUREK Y, et al: Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J. Hum Genet* 2005; 76;4: 572-580.
26. POPA G.. *Manual de oncohematologie pediatrică. Ed.Casa Cărții de Știință.* Cluj-Napoca, 2007: 118-127.

Rubinstein-Taybi syndrome associated with Langerhans cell hystiocytosis

MARIANA MARC, BIANCA SIMIONESCU, MONICA NICOARĂ, N. MIU, P. FLORESCU

Summary

In 1963, Rubinstein and Taybi first described Rubinstein – Taybi Syndrome (RTS). RTS is a well – delineated malformation syndrome characterized by facial abnormalities, broad thumbs, broad great toes, short stature and mental retardation.

The locus of RTS is located on band 16p13.3, which includes a gene encoding a binding protein for cAMP – response element binding protein or CBP gene that is responsible for the phenotype of RTS.

The prevalence of RTS is as high as a case per 10 000 live births, and is present in approximately 1 in 600 patients seen in mental retardation clinics. Most cases of RTS are sporadic. The syndrome can often be recognized in the neonatal period by the typical abnormalities seen in the thumbs, the great toes, and the face. We report the case of a baby with the typical abnormalities of the RTS, who subsequently developed a Langerhans hystiocytosis.

Key words – RTS, broad thumb – hallux syndrome, mental retardation, growth retardation, hystiocytosis.

DATE EPIDEMIOLOGICE PRIVIND LEZIUNILE LICHENOIDE ȘI DE LICHEN PLAN ORAL LA PACIENȚII CU OBTURAȚII DE AMALGAM DE ARGINT

DOINA IULIA ROTARU¹, L. MUREȘANU¹, RAMONA AVRAM², MÂNDRA BADEA²

¹Catedra de Odontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină Dentară

²Catedra de Prevenție în Medicina Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină Dentară

Rezumat

Introducere: leziunile lichenoidale și de lichen plan oral pot fi corelate cu obturațiile de amalgam de argint.

Obiectiv: scopul lucrării este de a determina incidența reacțiilor lichenoidale și de lichen plan oral la pacienții cu obturații de amalgam de argint.

Material și metodă: s-a realizat un studiu prospectiv pe un număr de 96 pacienți cu reacții lichenoidale sau leziuni de lichen plan oral și obturații de amalgam de argint.

Rezultate: incidența reacțiilor lichenoidale la pacienții cu obturații de amalgam de argint este de 0,58%; incidența leziunilor de lichen plan oral la pacienți cu restaurări dentare realizate numai din amalgam de argint a fost de 0,94%. În rândul femeilor leziunile s-au înregistrat cu o rată mai mare decât cea corespunzătoare bărbaților (65,62% față de 34,37%). Incidența leziunilor nu crește odată cu înaintarea în vârstă.

Concluzii: Reacțiile lichenoidale orale sunt corelate etiologic cu obturațiile de amalgam de argint. Gravitatea leziunilor lichenoidale este influențată favorabil de înlocuirea obturațiilor de amalgam de argint. Se impune selectarea cu grijă a cazurilor în care este recomandată cu adevărat înlocuirea obturațiilor de amalgam de argint.

Cuvinte cheie: reacții lichenoidale orale, lichen plan oral, amalgam de argint.

Introducere

O multitudine de materiale de restaurare dentară pot fi cauza reacțiilor lichenoidale orale [1-4]. Cele mai multe studii au vizat amalgamul de argint. Substratul reacțiilor lichenoidale induse de amalgamul de argint pare a fi o reacție de hipersensibilitate de contact la mercurul eliberat prin coroziunea obturațiilor [5-8]. Se crede că mercurul eliberat treptat din obturații se combină cu o proteină proprie din structura epitelului; astfel iau naștere conjugate mercur-proteină cu rol antigenic, care sunt captate și procesate de celulele Langerhans. Antigenul este prezentat apoi celulelor T din prima stație ganglionară aferentă; acestea devin celule T activate. O parte din ele se deplasează în epiteliu ca celule T citotoxice, iar o altă parte rămân ca celule T de memorie. La un al doilea contact cu antigenul celulele T activate pot iniția o reacție lichenoidă prin eliberarea de citokine [1,9-11]. Reacțiile lichenoidale pot fi declanșate și de alte componente ale obturațiilor de amalgam, microorganisme sau însăși structura de suprafață a materialului; galvanismul poate contribui la dezvoltarea leziunilor de LPO prin accelerarea ratei de coroziune a diverselor restaurări metalice, cu formarea de săruri metalice răspunzătoare de reacții de hipersensibilitate [12].

Material și metodă

Studiul realizat se încadrează în categoria studiilor prospective. Lotul de studiu a fost selectat dintre pacienții care s-au adresat pentru consult stomatologic în Ambulatorul Clinicii de Odontologie Cluj-Napoca între anii 1997 – 2007 și a inclus 58 de cazuri cu reacții lichenoidale orale asociate obturațiilor de amalgam de argint. Diagnosticul a fost stabilit pe baza manifestărilor clinice caracteristice (leziuni keratozice specifice ale mucoasei orale, mai frecvent unilaterale, localizate în contact intim sau imediată vecinătate a obturațiilor de amalgam de argint), iar în unele cazuri cu diagnostic incert s-a efectuat

examenul histopatologic pentru confirmare. Pentru extinderea lotului și posibilitatea realizării unui studiu comparativ s-au mai selecționat 38 subiecți cu leziuni de lichen plan oral (LPO) și obturații de amalgam de argint. Au fost excluși din studiu pacienții care aveau și restaurări dentare realizate din alte tipuri de materile. S-a obținut astfel un lot de studiu de 96 pacienți.

S-au notat datele demografice ale pacienților - vârsta în momentul consultului, sexul – și s-a efectuat examen clinic.

Toți pacienții cu LPO și RLO au fost chestionați la consult asupra antecedentelor personale patologice (în special alergice) și stomatologice privind realizarea diverselor restaurări dentare și eventualele corelații dintre acestea și instalarea leziunilor mucoasei orale.

Analiza datelor s-a realizat folosind statistica descriptivă.

Rezultate

Din cele 10.910 cazuri examinate, 10.736 aveau obturații realizate din amalgam de argint. Diagnosticul de *reacții lichenoide orale asociate obturațiilor de amalgam de argint* a fost stabilit în 58 cazuri, ceea ce reprezintă un procent de 0,54%; diagnosticul de *lichen plan oral* la pacienți cu restaurări dentare realizate numai din amalgam de argint a fost pus în 101 cazuri, adică în procent de 0,94%. În studiul de față prevalența leziunilor lichenoide și de LPO la pacienții cu obturații de amalgam de argint a fost de 1,48% (tabel nr.1).

Tabel nr. 1. Frecvența leziunilor lichenoide și de lichen plan oral la pacienții cu obturații de amalgam de argint în lotul studiat.

Loturi	Nr. cazuri
pacienți cu obturații de amalgam de argint	10.736
pacienți cu RLO+LPO	159 (1,48%)
pacienți cu RLO	58 (0,54%)
pacienți cu LPO	101 (0,94%)

S-a notat și analizat vârsta pacienților în momentul consultului, pe sexe și în funcție de tipul leziunilor orale: LP (cu leziuni bilaterale, localizate atât la distanță cât și în vecinătatea restaurărilor dentare) respectiv reacții lichenoide (de regulă cu leziuni asimetrice, localizate în contact intim sau imediată vecinătate a obturațiilor de amalgam de argint).

În grupul total de 96 cazuri cu leziuni lichenoide și de LPO (localizate în vecinătatea și/sau la distanță de obturațiile de amalgam de argint) 33 au fost bărbați și 63 femei. Se observă predominanța sexului feminin, într-un raport de 63F/33B = 1,9. Proporția bărbaților în grup a fost de 34,37%, iar cea a femeilor de 65,62%.

În grupul pacienților cu *reacții lichenoide orale asociate obturațiilor de amalgam de argint* au existat 20 bărbați și 38 femei; rata sexului a fost de 38F/20B = 1,9 în favoarea sexului feminin. Proporția bărbaților în grup a fost de 34,48%, iar cea a femeilor de 65,51%. În grupul pacienților cu *lichen plan oral și obturații de amalgam de argint* au existat 13 bărbați și 25 femei, rata sexului a fost de 25F/13B = 1,92 în favoarea sexului feminin. Proporția bărbaților în grup a fost de 34,21%, iar cea a femeilor de 65,78%. Se observă în toate trei grupurile predominanța sexului feminin (tabel nr.2).

Tabel nr.2. Frecvența pe sexe în funcție de tipul leziunilor orale (lichen plan oral, respectiv reacții lichenoide orale asociate obturațiilor de amalgam de argint).

Sex	Reacții lichenoide orale	Lichen plan oral	Grup total
masculin	20 (34,48%)	13 (34,21%)	33 (34,37%)
feminin	38 (65,51%)	25 (65,78%)	63 (65,62%)
Total	58 (60,41%)	38 (39,58%)	96 (100%)

Grupul total al pacienților cu leziuni lichenoide și de LPO a conținut 96 cazuri cu vârsta la consultație cuprinsă între 24-75 ani și media de vârstă = 49,42 ani. Pentru sexul masculin vârsta în momentul consultului a fost cuprinsă între 30-70 ani, cu o medie de vârstă = 51,15 ani, iar pentru sexul feminin vârsta în momentul consultului a fost cuprinsă între 24-75 ani, cu o medie de 48,52 ani (tabel nr.3).

În grupul pacienților cu reacții lichenoide orale asociate obturațiilor de amalgam de argint media de vârstă a fost de 51,8 ani pentru sexul masculin și de 50,18 ani pentru sexul feminin, în întregul grup media de vârstă fiind de 50,74 ani. Media de vârstă la consultație în grupul pacienților cu LPO și obturații de amalgam de argint a fost de 50,15 ani pentru sexul masculin, de 46 ani pentru sexul feminin și de 47,42 în întregul grup (tabel nr.4).

Tabel nr.3. Vârsta pe sexe la consultație în grupul total (RLO și LPO).

Sex	Vârsta la consultație			
	Medie	Min.	Max.	Abaterea. std.
masculin	51,15	30	70	11,62
feminin	48,52	24	75	15,1

Tabel nr. 4. Media vârstei la consultație pe sexe în funcție de tipul leziunilor orale.

Grup studiat	Media vârstei la consult		Grup total
	Sex		
	masculin	feminin	
LPO	50,15	46	47,42
RLO	51,8	50,18	50,74
Grup total	51,15	48,52	49,42

Comparația mediilor de vârstă între grupul cu reacții lichenoidale orale și LPO nu arată diferențe semnificative statistic ($p>0,05$), obturațiile de amalgam de argint neavând o influență asupra vârstei de debut a leziunilor orale.

Discuții

Reacțiile lichenoidale orale au fost asociate pentru prima dată cu restaurările de amalgam de argint corodat în 1979; ulterior au fost efectuate o multitudine de studii ale căror rezultate se constituie în argumente pro și contra utilizării amalgamului ca material de restaurare dentară.

Prevalența leziunilor lichenoidale și de lichen plan oral la pacienții cu obturații de amalgam de argint găsită în studiul de față a fost de 1,48%, prevalența leziunilor lichenoidale orale de 0,54%, respectiv prevalența leziunilor de lichen plan oral la pacienții cu obturații de amalgam de argint de 0,94%. Valorile găsite sunt apropiate de cele citate în literatura de specialitate [1].

În privința datelor demografice rezultatele studiului nu au arătat diferențe semnificative din punct de vedere al mediei de vârstă sau a proporției pe sexe între grupul total al cazurilor de leziuni lichenoidale și de lichen plan oral (asociate obturațiilor de amalgam de argint), grupul cazurilor cu reacții lichenoidale orale și respectiv al celor cu lichen plan oral. Aceasta arată că deși există o corelație evidentă între obturațiile de amalgam de argint și leziunile mucoasei orale, acestea nu influențează vârsta de debut a afecțiunii.

Diferențierea clinică a leziunilor lichenoidale induse de diverse restaurări dentare și respectiv lichenul plan idiopatic de multe ori nu poate fi făcută cu certitudine. Stomatologia restaurativă este prevalentă la adultul de vârstă medie (precum și ulterior) de aceea coexistența cu lichenul plan oral poate fi întâmplătoare. Acesta este motivul pentru care înlocuirea parțială sau totală a materialelor de restaurare dentară adiacente leziunilor orale trebuie să aibă în vedere raportul risc-beneficiu, ținând cont de simptomatologie, posibilitatea malignizării, costuri, complexitate și acceptul pacientului. Diagnosticul de leziune lichenoidă orală trebuie confirmat prin examen histopatologic înainte de a lua în discuție înlocuirea materialelor de restaurare dentară.

Frecvența redusă a leziunilor lichenoidale orale asociate obturațiilor de amalgam de argint găsită în studiul de față arată faptul că se impune reevaluarea acestui material de obturație; utilizarea sa este contraindicată la un procent mic din populația generală.

Reacțiile lichenoidale orale pot fi asociate cu multe alte materiale de restaurare dentară. Dacă compoziția materialului de restaurare dentară este cunoscută, fiecare component trebuie evaluat prin teste de sensibilitate cutanată. Rezultatele trebuie însă interpretate cu grijă deoarece testele cutanate alergologice pot da reacții fals negative (dacă leziunile orale reprezintă mai mult o iritație dată de lucrare decât o hipersensibilitate). De asemenea rezultatele pot fi fals pozitive cel puțin din două motive: tegumentul este mai sensibil decât mucoasa orală, respectiv în testele de sensibilitate cutanată sunt utilizate de obicei sărurile metalice; dacă metalul nu ionizează in vivo rezultatele testului sunt irelevante.

Alt aspect important de semnalat este faptul că multe leziuni lichenoidale necesită luni sau chiar ani de zile pentru a se remite, chiar dacă agentul etiologic a fost corect identificat și eliminat; de asemenea, după îndepărtarea materialului de restaurare incriminat, dispariția simptomatologiei poate fi așteptată în 3 luni.

Concluzii

Reacțiile lichenoidale orale sunt corelate etiologic cu obturațiile de amalgam de argint.

Gravitatea leziunilor lichenoidale orale este influențată favorabil de înlocuirea obturațiilor de amalgam de argint.

Frecvența reacțiilor lichenoidale orale asociate obturațiilor de amalgam de argint în lotul studiat (0,54%) impune selectarea cu grijă a cazurilor în care este recomandată cu adevărat înlocuirea acestora.

Bibliografie

1. ȚOVARU Ș. *Patologie medicală stomatologică*. București: Editura Cerma, 1999, 121-9.
2. DUNSCHÉ A, FRANK MP, LÜTGES J, ACIL Y, BRASCH J, CHRISTOPHERS E, et al. Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam. *Br J Dermatol* 2003; 148:741-7.
3. ROY S, ROGER III, BRUCE AJ. Lichenoid contact stomatitis: is inorganic mercury culprit? *Arch Dermatol* 2004; 140:1524-6.
4. ISSA Y, DUXBURY AJ, MACFARLANE TV, BRUNTON PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J* 2005; 198:361-5.
5. LAEIJENDECKER R, SYBREN K, DEKKER et al. Oral Lichen Planus and Allergy to Dental Amalgam Restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140:1434-8.
6. PAR-OLOV OSTMAN, ANNIKA SKOGLUND. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81:459-65.
7. LEISTEVUO J, LEISTEVUO T, TENEVUO J. Mercury in saliva and the risk of exceeding limits for sewage in relation to exposure to amalgam fillings. *Arch Environ Health* 2002 Jul-Aug; 57(4):366-70.
8. LINDH U, HUDECEK R, DANERSUND A, ERIKSSON S, LINDVALL A. Removal of dental amalgam and other metal alloys supported by antioxidant therapy alleviates symptoms and improves quality of life in patients with amalgam-associated ill health. *Neuroendocrinol Lett* 2002 Oct-Dec; 23(5-6):459-82.
9. AYDIN N, KARAOGLANOGLU S, YIGIT A, KELES MS, KIRPINAR I, SEVEN N. Neuropsychological effects of low mercury exposure in dental-staff in Erzurum, Turkey. *Int Dent J*, 2003; 53(2):85-91.
10. BRATEL J et al. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *J Dent*. 1996; 24:41-6.
11. BARCLAY MD. Dental amalgam may cause oral lichen planus. *Arch Dermatol* 2004; 140:1434-8, 1524-6.
12. BOLEWSKA J, HANSEN HJ, HOLMSTRUP P, PINDBORG JJ, STANGERUP M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:55-63.

Epidemiological data of oral lichenoid reactions and oral lichen planus in patients with silver amalgam restorations

DOINA IULIA ROTARU, L. MUREȘANU, RAMONA AVRAM, MÂNDRA BADEA

Summary

Introduction: Oral lichenoid reactions and oral lichen planus are common in patients with amalgam restorations.

Objective: This study intends to determine the incidence of oral lichenoid reactions and oral lichen planus in patients with amalgam restorations.

Material and method: The study includes 98 patients with oral lichenoid reactions and oral lichen planus and amalgam restorations.

Results: The incidence of oral lichenoid reactions in patients with silver amalgam was 0,58% ; the incidence of oral lichen planus in patients with amalgam restorations was 0,94%. In women the incidence was higher compared to men (65,62%, and 34,37% respectively). The incidence of lesions appears to not increase with age in both sexes.

Conclusions: The incidence of oral lichenoid reactions in patients with amalgam restorations is common, mainly for women.

Keywords: oral lichenoid reactions, oral lichen planus, amalgam restorations.

MODIFICĂRILE PARODONȚIULUI MARGINAL ÎN BOLILE ENDOCRINE

IOANA DUNCEA¹, ANGELA POP², CARMEN GEORGESCU³

¹ Catedra de Protetică Dentară, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

² Catedra de Odontologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

³ Catedra de Endocrinologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Există puține studii care se referă la patologia parodontiului marginal în bolile endocrine. Tulburările endocrine acționează asupra parodontiului marginal prin acțiune directă, producând edem al părților moi, demineralizări sau creșteri ale masei osului alveolar și ale maxilarelor, în hiper- și hipofuncția glandei hipofize, hipofuncția glandei tiroide, hiperfuncția glandelor paratiroide, sau indirectă, prin alterări ale funcției de apărare locală, în hipertiroidism, tulburările funcției gonadale, hiper- și hipocorticism.

Acțiunea directă asupra parodontiului marginal: în sindromul acromegalic gingiile sunt hipertrofiate, cornoase, răsfărâte ca un burelet în jurul coletului și bombate în spațiile interdentare; în nanismul hipofizar, alături de rezorbții alveolare se întâlnesc anodonția parțială sau totală, reducerea în volum a mandibulei și retrognația; în hipofuncția glandei tiroide apare un aspect palid al gingiei, prin hiperkeratoză, edem gingival, creșterea ușoară a mobilității dentare; în boala Recklinghausen demineralizarea osoasă generalizată este evidentă și la nivelul osului alveolar determinând dispariția laminei dura, lărgirea alveolei și mobilizarea dintelui; în hiperparatiroidism apar alterații în țesuturile dure orale sau exacerbări ale unor procese patologice comune, cum ar fi afecțiunile parodontale și o incidență crescută de torus. Acțiune indirectă asupra parodontiului marginal: în hipertiroidism gingiile sunt subțiri, fine, lucioase, de culoare roz aprinsă și sângerează cu ușurință; în hiperestrogenie gingiile sunt subțiri, fine, lucioase, cu tendință la sângerare.

Pe parcursul vieții reproductive a femeii, nivelele fluctuante de hormoni sexuali afectează direct sau indirect sănătatea orală, sub forma inflamației, gingivitei, parodontitei și alterării florei microbiene; în climacterium apare o reducere severă de masă osoasă, cu efecte adeseori devastatoare asupra parodontiului, consecința unei rezorbții osoase care afectează atât componenta minerală, cât și cea organică a osului alveolar; în sindromul Turner apar punji parodontale adânci; în sindromul Klinefelter se descriu inflamații gingivale, în patogeniza cărora sunt implicate nivelul hormonal, mecanismele imunitare, medicația și obiceiurile de igienă dentară; în sindromul Cushing se întâlnesc forme severe de parodontopatii, determinate de osteoporoza generalizată; în hipocorticism apare hiperpigmentarea mucoasei bucale, inclusiv gingivale, datorită depozitării melaninei în regiunea stratului bazal celular al epitelului și scăderea rezistenței la infecții ducând la proliferare bacteriană excesivă, formarea plăcii dentare și apariția parodontoziei.

Cuvinte cheie: boala parodontală, boli endocrine.

Parodontiul marginal cuprinde totalitatea țesuturilor care asigură susținerea și menținerea dinților în oasele maxilare. El este afectat mai ales de boli cu evoluție cronică, cu punct de plecare, cel mai adesea, la nivelul gingiei și a șanțului gingival (1). Între parodontiul marginal și restul organismului există influențe reciproce.

Parodontitele sunt o familie de boli inflamatorii cronice ale parodontiului (2). În urma unor cercetări aprofundate s-a precizat rolul principal, determinant al factorului microbial în producerea bolii parodontale, ceilalți factori - favorizanți sau predispozanți - individualizând aspectul clinic al parodontitei și severitatea acesteia (1,3). Între placa dentară și sistemul de apărare al individului există un echilibru

dinamic. Apariția paradontitelor este rezultatul modificării echilibrului dintre capacitatea de apărare, cuprinzând rezistență locală și generală a organismului și acțiunea nocivă a unor factori de risc extrinseci și intrinseci asupra parodontiului (4).

Factorii de risc locali pot avea un rol determinant în alterarea parodontiului de susținere prin: iritație directă, favorizarea congestiei locale, a producerii infiltratului inflamator și a infecției, cu microorganismele prezente în cavitatea bucală, sau un rol favorizant al alterării acestuia, prin: traume ocluzale (ce duc la formarea de țesut de granulație reacțional) (5), tartru dentar, carii dentare, edentații, parafuncții, anomalii dento-maxilare, prezența unor factori iatrogeni și obiceiuri vicioase (1).

Factorii de risc loco-regionali sunt favorizanți și cuprind: hipofuncția (subsolicitarea) sistemului dento-parodontal, a mușchilor masticatori și limitarea mișcărilor în articulația temporo-mandibulară sau hiperfuncția (suprasolicitarea) sistemului dento-parodontal sau a mușchilor masticatori și modificarea funcției de întreținere a aparatului dentomaxilar.

Factorii de risc sistemici au un rol favorizant și sunt reprezentați de diverse afecțiuni generale ce afectează și parodontiul. Cei mai importanți sunt: bolile endocrine, diabetul, osteoporoza, stresul și infecțiile HIV (6).

Tulburările endocrine acționează asupra parodontiului marginal prin acțiune directă (edem al părților moi, demineralizări sau creșteri ale masei osului alveolar și al maxilarelor) în hiper și hipofuncția glandei hipofize, hipofuncția glandei tiroide, hiperfuncția glandelor paratiroide sau indirect, prin alterări ale funcției de apărare locale, în hipertirodism, tulburările funcției gonadale, hiper- și hipocorticism (1).

A. Disfuncții endocrine ce acționează direct asupra parodontiului marginal.

Hiperfuncția glandei hipofize în cadrul sindromului acromegalic duce la o creștere în volum a maxilarelor, a cavităților alveolare și astfel, conținutul dinților al căror volum rămâne nemodificat este compromisă, având drept consecință mișcarea lor cu ușurință și edentația spontană. Spațiile dentare secundare duc la un impact traumatic alimentar asupra papilelor gingivale și la gingivită, prin retenție de placă bacteriană. Gingiile sunt hipertrofiat (hipertrofie ce se include în procesul general de hiperplazie și hipertrofie a structurilor moi din acromegalie), cornuase, răsfrânte ca un burelet în jurul coletului și bombate în spațiile interdente (7).

Hipofuncția glandei hipofize se poate însoți de incongruență dento-alveolară, cu înghesuire (8). În nanismul hipofizar, alături de rezorbții alveolare se întâlnesc anodonția parțială sau totală, reducerea în volum a mandibulei și retrognația (6).

Hipofuncția glandei tiroide poate determina un aspect palid al gingiei, prin hiperkeratoză, edem gingival, creșterea ușoară a mobilității dentare (8). În mixedem, gingiile sunt hipertrofiat și palide, impresie datorată edemului mucoas care le infiltrază (7). Copiii cu hipotiroidism pot prezenta malocluzie (prin dezvoltarea deficitară a arcadei dentare), erupție întârziată a dinților, protruzia limbii și risc crescut de îmbolnăvire a parodontiului (1).

Hiperfuncția glandelor paratiroide

Boala Recklinghausen este caracterizată prin demineralizare osoasă generalizată, evidentă și la nivelul osului alveolar (8). Această demineralizare determină dispariția laminei dura, lărgirea alveolei și mobilizarea dintelui. În masivul mandibular pot apărea goluri osoase - geode - sau tumori cu mieloplax, adesea semnalându-se apariția unor tumori gingivale denumite epulis (7).

Hiperparatiroidismul primar (HPT) este o afecțiune sistemică care determină hipercalcemie și afectează remodelarea osoasă (9). Afecțiunile osoase metabolice, cum este cazul HPT, pot afecta întregul schelet și pot de asemenea cauza disfuncții în cavitatea bucală, prin inducerea de alterații în țesuturile dure orale sau prin exacerbarea unor procese patologice comune, cum ar fi afecțiunile parodontale. Există puține studii care se referă la modificările orale cauzate de HPT (10).

Padbury și colab. (10) cercetând într-un studiu recent (2006) impactul HPT asupra cavității orale au găsit o incidență semnificativ crescută de torus în grupul pacienților cu HPT, față de martori. Mecanismul posibil ar fi explicat de faptul că HPT, conform noilor descoperiri, duce la o pierdere preferențială de os cortical și la păstrarea sau creșterea osului trabecular (11). Analizând radiografiile computerizate periapicale, autorii au găsit la pacienții cu HPT o reducere semnificativă a laminei dura radiculară, ceea ce reflectă impactul localizat al PTH asupra spațiului parodontal, cu pierderea de os cortical în zona adiacentă dintelui și apariția mecanismelor compensatorii de creștere osoasă sub forma de torus, mai lateral. Densitatea alveolară interdentală a fost și ea semnificativ redusă la acești pacienți, cu tendința de scădere a densității alveolare interradiculare (10).

S-a observat o corelație pozitivă semnificativă între lărgimea spațiului parodontal și nivelul seric de PTH. Astfel, pe măsura agravării afecțiunii (creșterea nivelului de PTH), crește și lărgimea spațiului parodontal. S-a descoperit de asemenea un raport direct, semnificativ, între prezența torusului și creșterea lărgimii spațiului parodontal.

Structura osului trabecular determinată calitativ nu a înregistrat diferențe semnificative față de martori. Evaluarea panoramică a relevat reducerea grosimii osului cortical la nivelul ramurii mandibulare și la nivelul unghiului mandibulei, aceasta fiind în conexiune cu efectele catabolice preferențiale ale PTH asupra osului cortical.

Absența diferențelor calitative ale osului trabecular poate fi pusă mai degrabă pe seama diagnosticării precoc, în prezent, a HPT, decât pe lipsa efectelor dramatice posibile ale HPT asupra acestui os (10).

Autorii nu au găsit nici o diferență între pacienți cu HPT și grupul de control, în ceea ce privește numărul dinților prezenți sau afectarea epiteliului joncțional. De asemenea nu au fost descoperite diferențe în ceea ce privește alți parametri parodontali, cum ar fi sângerarea la sondare și nivelul furcăției. HPT și afecțiunea parodontală prezintă ambele o predilecție pentru rezorbția osoasă, care diferă însă ca etiologie și întindere.

Descoperirea unor semne importante de pierdere osoasă și absența unor alterări ale parametrilor clinici parodontali la grupul cu HPT, față de cel de control sugerează că afecțiunea sistemică afectează cavitatea orală dar densitatea osoasă redusă nu predispune la alterarea țesutului joncțional. Este posibil ca, pe fondul unei stări predispozante inflamatorii, injuriile sistemice produse de HPT să agraveze o stare preexistentă. HPT nu a fost însă capabil ca prin acțiune proprie să provoace pierderea joncțiunii epiteliale (10).

B. Disfuncții endocrine ce acționează indirect asupra parodonțiului marginal.

În **hipertiroidism** procesele parodontale apar ca urmare a metabolismului bazal crescut, cu tendință la acidoză și reducerea proceselor de inhibiție corticală, care realizează un arc reflex nociv la nivelul parodonțiului (6). Vascularizația periferică intensă și metabolismul accelerat fac ca gingiile să fie subțiri, fine, lucioase, de culoare roz aprinsă și să sângereze cu ușurință (7). Tabloul clinic poate include și ulceratii orale și leziuni de necroză gingivală, acompaniate de o faringită și o amigdalită infecțioasă. Leziunile gingivale și palatine sunt acoperite de o membrană gri (12). Pacienții cu hipertiroidism pot prezenta o evoluție rapidă și severă a parodontozei, uneori cu apariția osteoporozei, datorită unui turn-over osos crescut prin acțiunea hormonilor tiroidieni (1). Concentrațiile crescute de preparate de Iod, utilizate pentru tratarea hipertrofiei tiroidiene pot provoca dureri la nivelul gingiilor, glandelor salivare edemate și salivatie excesivă (1).

Tulburările funcțiilor gonadale. Hormonii sexuali au un rol trofic asupra epiteliilor (7).

În **hiperestrogenie** gingiile sunt subțiri, fine, lucioase, cu tendință la sângerare (7). Țesutul gingival răspunde la nivelele crescute de estrogeni și progesteron prin vasodilatație marcată și creșterea permeabilității capilare. Ca și consecință apare o migrare de lichid și leucocite în spațiile extracelulare (edem și leucocitoză) (1).

Se consideră că epiteliul gingival are față de hormonii estrogeni receptivitate și deci comportament asemănător epiteliului vaginal. Se explică astfel sângerarea gingiilor la pubertate, în anumite faze ale ciclului ovarian sau în hiperestrogenie (7).

În **sarcină**, fenomenele inflamatorii gingivale sunt semnificative. Ele se instalează începând cu luna a 2-a, iar vârful frecvenței se constată la jumătatea trimestrului al 3-lea. Gingivita la femeile însărcinate se caracterizează prin eritem, edeme, sângereări gingivale, hiperplazie. Leziunile orale pot prezenta uneori o situație dramatică: hiperplazie gingivală cu aspect pseudotumoral - epulis. Apariția unei astfel de tumori hipervascularizate în perioada sarcinii sugerează implicarea unor factori hormonal (12).

Progesteronul diminuează rezistența gingivală la factorii agresivi, inhibând producția de IL6 (12).

Există ipoteza că steroizii sexuali afectează direct subspeciile de *Bacteroides melaninogenicus*. Ea este susținută de observația că estradiolul și progesteronul se pot substitui vitaminei K, un important factor de creștere în metabolismul acestor microorganisme (13). Cercetările sugerează faptul că progesteronul și estradiolul sunt implicați în procesul de respirație anaerobă al *B. melaninogenicus* și *B. gingivalis* (14). În plus, interschimbul între menadionă și steroizii gonadali ridică suspiciunea că, estradiolul și progesteronul existenți la nivelul mucoasei gingivale sănătoase sunt factori primari de creștere în vivo, pentru aceste bacterii, la pacientele însărcinate (14).

Pe lângă bacteriile descrise anterior, la paciențele cu nivele crescute de progesteron apare și o multiplicare excesivă a unor bacterii Gram negative, cum ar fi *Prevotella intermedia*, care poate fi și ea, cauză de gingivită la femeia gravidă (14).

O altă cauză a apariției gingivitei la paciențele cu nivele ridicate de hormoni sexuali este faptul că aceștia provoacă un răspuns exagerat al gingiei la placa dentară formată, producându-se astfel o reacție inflamatorie la nivel gingival. Ceea ce caracterizează acest tip de gingivită este faptul că placa dentară este minimă (14).

Contraceptivele orale acționează printr-un mecanism asemănător celui din sarcină, astfel că ne putem aștepta ca paciențele care le folosesc să prezinte modificări gingivale identice cu cele din perioada gravidității. Ele sunt reprezentate în special de inflamație și edem. Cele mai importante modificări ale gingiei se observă în primele luni de tratament, după care acestea tind să diminueze în intensitate (15).

La **pubertate**, gingivita apare în egală măsură atât la fete, cât și la băieți. În etiologia ei sunt implicate, cel mai adesea, bacterii din specia *Capnocytophaga* (1). Nivelele circulante de estrogen și progesteron, precum și efectul lor asupra inflamației gingiei este tranzitor și dispare în perioada post-pubertală (15).

În **climacterium**, prin deficitul sexoid fiziologic - în menopauză - brutal, în andropauză - lent, apare o reducere severă de masă osoasă, cu efecte adeseori devastatoare asupra sistemului osos, inclusiv asupra parodontiului de susținere. Reducerea estrogenilor poate constitui un factor etiologic pentru manifestările atrofice gingivale. Mucoasa bucală este uscată ca urmare a reducerii secreției salivare (7).

Gingivita de menopauză, denumită și gingivita atrofică senilă apare în unele situații de menopauză normală, fiziologică, după histerectomii, ovariectomii sau iradiere pentru tumori maligne. Principalele manifestări la nivelul parodontiului sunt disconfortul oral, caracterizat prin durere, senzație de arsură și un gust neplăcut în gură și pierderea osoasă datorată osteoporozei (16). Femeile cu igienă bucală corespunzătoare au risc mai mic de a dezvolta parodontopatii (14).

În ultimii ani, cercetătorii au încercat să descopere o legătură între osteopenie/osteoporoză și parodontopatie, la femeile aflate în menopauză (14). Studiile recente par să susțină ideea că pierderea osoasă consecutivă osteoporozei de menopauză afectează și dintele. Boala parodontală, în perioada de menopauză este consecința unei rezorbții osoase care afectează atât componenta minerală, cât și cea organică a osului alveolar. Aceasta se produce la nivelul crestei alveolare, fapt ce favorizează rezorbția osoasă prin infecție parodontală (16).

Este nevoie de studii aprofundate referitoare la acest aspect, pentru a determina dacă tratamentul osteoporozei va putea ameliora cursul bolii parodontale (16).

În concluzie, pe parcursul vieții reproductive a femeii, nivelele fluctuante de hormoni sexuali afectează direct sau indirect sănătatea orală, sub forma inflamației, gingivitei, parodontitei și alterării florei microbiene de la nivelul cavității bucale (16).

Sindromul Turner este o disgenezie gonadală cu cromozomi de tipul 45,X, în care sunt afectate creșterea generală și somatică. Există doar un număr redus de studii despre starea de sănătate parodontală a femeilor cu acest sindrom. Ardabatskaya și Zarubina (1973) au descris o gingivită cronică la majoritatea pacienților cu sindrom Turner, însoțită la unii, de mobilitate dentară și punji parodontale. Burcoveanu și Gavrilița (1978) au descoperit de asemenea parodontopatii marginale la majoritatea pacienților cu acest sindrom.

Evaluarea stării parodontale a dentiției permanente la un grup de femei finlandeze cu sindrom Turner, comparativ cu surorile sănătoase ale unora dintre acestea, folosite ca subiecți de control a arătat că femeile 45,X au prezentat o situație parodontală globală, mai bună decât a subiecților de control. Cu toate acestea, la subiecții cu punji parodontale adânci (mai mari de 4 mm), numărul punjiilor a fost mai mare la femeile cu sindrom Turner, decât la martori. În plus, tratamentul sistemic cu estrogeni administrat majorității pacienților cu acest sindrom este posibil să fi contribuit la modificarea stării gingivale sau parodontale. Concentrațiile serice de IgG și IgM la femeile cu sindrom Turner au fost semnificativ mai mici decât la femeile sănătoase, acest fapt putând afecta sistemele de apărare antiinfecțioasă orală (17).

Sindromul Klinefelter este de asemenea o disgenezie gonadală, cu cromozomi de tipul 47,XXY, în care sunt afectate creșterea și dezvoltarea somatică. Au fost efectuate puține studii pe tema sănătății parodontale la acești pacienți. Rusu și colab. (18) au descoperit leziuni parodontale, care au fost explicate ca fiind rezultatul raportului direct între factorii genetici și cei neuroendocrini. Burcoveanu și Gavrilița (18) au găsit o parodontopatie marginală cronică superficială sau profundă, la toți pacienții cu sindrom Klinefelter. Un studiu mai recent a urmărit starea parodontiului marginal, în dentiția permanentă,

la un grup de bărbați finlandezi cu caracteristica 47,XXY, precum și la unii dintre frații sănătoși ai acestora. Rezultatele au arătat că numărul mediu de dinți restanți a fost semnificativ mai redus la grupul cu sindrom Klinefelter. Gingivita a fost prezentă în proporții asemănătoare la ambele grupuri. Indicele gingival ajustat în funcție de vârsta medie și valoarea indicelui de sângerare gingivală au fost semnificativ crescuți la pacienți cu sindrom Klinefelter, față de martori. De asemenea, valoarea indicelui mediu de tartru la toți bărbații cu 47,XXY a fost semnificativ mai ridicată, decât la subiecți de control. Distribuția procentuală a valorilor indicelui gingival pentru toate suprafețele dentare relevă clar diferențele de gravitate a inflamației, între grupurile de studiu. Bărbații cu sindrom Klinefelter au prezentat o formă de gingivită mai gravă și starea de sănătate parodontală mai proastă decât subiecții de control.

Leziunile parodontale pot reprezenta rezultanta unui raport direct între factorii genetici și neuroendocrini. Aceasta sugerează faptul că gingia metabolizează hormonii sexuali, cum ar fi de exemplu hormonii androgeni. Se știe că echilibrul hormonal este perturbat la pacienții cu sindrom Klinefelter. Tratamentul acestora poate include terapia sistemică hormonală. Aceasta poate crește sensibilitatea gingiei la factori iritanți și ar putea fi una dintre explicațiile pentru starea parodontală proastă la acești pacienți.

De asemenea, este cunoscut faptul că, reacția imunitară este sub control genetic și că, cromozomul X joacă un rol activ în determinarea imunocapacității umane. Astfel, mecanismele imunologice sunt și ele implicate în patogeniza afecțiunii parodontale.

Este posibil ca, secreția salivară să diminueze la unii dintre pacienții cu sindrom Klinefelter, din cauza medicației psihiatrice. Ori, se știe că scăderea secreției salivare este asociată cu creșterea riscului de apariție a afecțiunilor parodontale. Nivelul crescut de tartru la acești pacienți, poate fi una din cauzele creșterii inflamației gingivale (18).

În concluzie, gravitatea inflamației gingivale a fost mai mare la bărbații cu sindrom Klinefelter față de subiecții de control. În patogeniza acestora sunt implicați factori hormonal, mecanismele imunitare, medicația și obiceiurile de igienă dentară (18).

Glandele suprarenale

În hipercorticism gingiile sunt subțiri și sângerează cu ușurință, ca o consecință a friabilității vasculare, datorată lizei proteice a pereților vasculari (7). Nivelele circulante crescute de cortisol, în asociere cu stresul, pot duce la apariția gingivitei ulcero-necrotice (13).

În sindromul Cushing întâlnim forme severe de parodontopatii, determinate de osteoporoza generalizată (6).

În hipocorticism (boala Addison) apare hiperpigmentarea mucoasei gingivale, a palatului, mucoasei bucale, limbii, buzelor, datorită depozitării melaninei în regiunea stratului bazal celular al epitelului și scăderii rezistenței la infecții. Aceasta din urmă duce la proliferare bacteriană excesivă la nivelul cavității bucale, formarea plăcii dentare și apariția parodontozei (13).

Modificările concentrațiilor serice de steroizi endogeni sunt asociate cu alterări ale florei microbiene vaginale, florei tractului urinar, gastrointestinal, dar și cu alterarea florei microbiene subgingivale. Majoritatea autorilor au atribuit modificările florei microbiene unor răspunsuri specifice, tisulare sau imunologice, legate de acțiunea steroizilor asupra țesutului și nu datorită acțiuni directe a hormonilor asupra bacteriilor. În unele studii efectuate in vitro asupra bacteriilor gram pozitive s-a demonstrat însă, că anumiți steroizi inhibă dezvoltarea bacteriană și măresc apărarea celulară (13).

Concluzii

1. Deși aparent, la prima vedere nu există decât puține legături între patologia endocrină și cea bucală, un demers aprofundat permite descoperirea unor raporturi strânse între acestea.

2. Tulburările endocrine acționează asupra parodonțiului marginal prin modificări directe (edem al părților moi, demineralizări sau creșteri ale masei osului alveolar și al maxilarelor), în hiper și hipofuncția glandei hipofize, hipofuncția glandei tiroide, hiperfuncția glandelor paratiroide sau indirect, prin alterări ale funcției de apărare locală în hipertirodism, tulburările funcției gonadale, hiper și hipocorticism.

3. Este importantă identificarea manifestărilor parodontale care apar într-un context endocrin, în vederea formulării unui diagnostic precoce corect și a recomandărilor profilactice și terapeutice interdisciplinare corespunzătoare.

Bibliografie

1. DUMITRIU T., DUMITRIU S. *Parodontologie*, Ed. Medicală Românească, 1999, 62-64,129-133.
2. LOWE GDO The Relationship between Infection, Inflammation and Cardiovascular Disease: An Overview, *Annals of Periodontology*, 2001 6(1): 1-8.
3. GENCO RJ, GROSSI SG, HO A, NISHIMURA F, MURAYAMA Y. A Proposed model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes and Periodontal Infections, *J Periodontol* 2005; 76: 2075-2084.
4. BARTOLD PM, MARSHALL RI, HAYNES DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review, *J Periodontol*. 2005;76 (11 Suppl):2006-74 .
5. POPA S. *Protecția dentară*. Editura Medicală București, 2001: 23.
6. JENEY FRANCISC L. ȘTEFAN, ALINA ELENA PARVU *Ghid de diagnostic în parodontologie*, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2006, 30-55.
7. DUMITRACHE C., IONESCU B., RANETTI A. *Endocrinologie*, Ed. Național, București, 1997, 20-25; 443-444.
8. DUMITRIU H.T. *Parodontologie*, Ed. Viața Medicală Românească, București, 1998, 95-99; 163-164.
9. BILEZIKIAN JP, BRANDI ML, RUBIN M, SILVERBERG SJ. Primary hiperparathyroidism: new concepts in clinical densitometric and biochemical features. *J Int Med* 2005;257: 6-17.
10. PADBURY ALLAN D., JR., TÖZÜM TOLGA F., TABA MARIO, JR., EALBA ERIN L., WEST BRADY T., BURNEY RICHARD E., GAUGER PAUL G., GIANNOBILE WILLIAM V. AND MCCAULEY LAURIE K. The Impact of Primary Hyperparathyroidism on the Oral Cavity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91 (9): 3439-3445.
11. DEMPSTER DW, COSMAN F, KURLAND ES, ZHOU H, NIEVES J, WOELFERT L, SHANE E, PLAVETIC K, MULLER R, BILEZIKIAN J, LINDSAY R. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study, *J Bone Miner Res*, 2001;16: 1846-1853 .
12. IONESCU O., SONNET E., ROUDAUT N., PREDINE-HUG F. KERLAN V. Signes buccaux de la pathologie endocrinienne, *Ann. Endocrinol.*, 2004; 65,5: 459-465.
13. SOORY M. Hormonal Factors in Periodontal Disease, *Dent Update*, 2000, 380-383.
14. WEINBERG M. Woman and Oral Health, *U.S. Pharmacist*, 2002.
15. GENCO RJ., GROSSI SG. Is Estrogen Deficiency a Risk Factor for Periodontal Disease?, *Compend Contin Educ Dent Suppl.*, 1998, 23-29.
16. MATTSO J., CERUTIS D. Osteoporosis: a review and its dental implications, *Compend Contin Educ Dent*, 2002, 1001-1004.
17. VÄISÄNEN PERTTI, TAKALA IRMA, ALVESALO LASSI Periodontal health in 45,X woman (Turner's Syndrome), *Proc Finn Dent Soc* 1989, 85 : 35-40.
18. VÄISÄNEN PERTTI, TAKALA IRMA, ALVESALO LASSI, MARKKANEN HELENA Periodontal health in 47,XXY men (Klinefelter Syndrome), *Proc Finn Dent Soc* 1989, 85 : 441-444.

Modification of marginal periodontium in endocrine diseases

IOANA DUNCEA, ANGELA POP, CARMEN GEORGESCU

Summary

Few studies regarding the pathology of the marginal periodontium in endocrine diseases have been carried out. Endocrine disorders act upon the marginal periodontium through direct actions, causing soft tissue edema, demineralization or increases in alveolar and maxillary bone mass, in the hyper and hypofunction of the pituitary gland, the hypofunction of the thyroid gland, the hyperfunction of the parathyroid glands, or indirectly, by altering the local defense function in hyperthyroidism, by causing disturbances of the gonadal glands, hiper and hypocorticism.

The direct influence on the marginal periodontium: in the acromegaly syndrome the gingivae are hypertrophied, horny, turned down, lip-like around the tooth neck and elevated in the interdental spaces; in hypophyseal nanism, beside alveolar resorption, partial or complete anodontia are present, along with reduced mandibular dimensions and retrognathism; in the hypofunction of the thyroid gland the gingiva are pale, due to hyperkeratosis, gingival edema is noticeable and a slight increase in tooth mobility; at the Recklinghausen's disease characterized by generalized bone demineralization, which can also be observed in the alveolar bone leads to loss of lamina dura, alveolar widening and tooth mobility. Hyperparathyroidism may cause hard-tissue alterations or exacerbations of common pathological processes, like periodontitis and a high incidence of torus. The indirect influence upon the marginal periodontium: in hyperthyroidism the gingivae are thin, soft, shiny, bright pink and bleed easily; in hyperestrogenism the gingivae are thin, shiny and bleed easily.

Throughout a woman's reproductive life the fluctuant levels of sexual hormones influence her oral health either directly or indirectly, resulting in inflammation, gingivitis, periodontitis and alteration of the microbial flora; in climacterium a serious reduction in bone mass, this often has devastating effects on the periodontium and is a consequence of bone resorption, which affects both the mineral and the organic components of the alveolar bone; in Turner Syndrome emerge deep periodontal pouches; Klinefelter Syndrome is characterized by gingival inflammations whose pathogeneses include hormone level, immune mechanisms, medication and dental hygiene; in Cushing Syndrome emerge severe forms of paradontopathies caused by generalized osteoporosis; in hypocorticism characterized by the hyperpigmentation of the oral and gingival mucous membrane, due to melanin deposits in the basal cell layer of the epithelium, and a decreased resistance to infections. This leads to an extensive proliferation of bacteria within the oral cavity, as well as to dental plaque and paradontopathies.

Keywords: periodontal disease, endocrine diseases.

URMĂRIREA RADIOLOGICĂ A EVOLUȚIEI MODIFICĂRIILOR ÎNĂLȚIMII NIVELULUI OSOS, ÎN CAZUL PUNȚILOR DENTARE DE DOUĂ ELEMENTE

R-A Moga

Catedra de Odontologie, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Doctorand, Catedra de Radiologie Stomatologică, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Creșterea gradului de individualizare, al conceperii planului protetic al punților dentare ce protezează breșe edentate de două elemente, este condiționată de utilizarea tuturor datelor oferite de examenul radiologic digital al câmpului protetic analizat.

În prezent sistemele radiologice digitale oferă o serie de date suplimentare despre câmpul protetic care sunt indisponibile în cazul utilizării sistemelor radiologice analogice, acest lucru datorită posibilităților crescute de analiză oferite de software. Aceste date sunt analizate și prelucrate cu ajutorul unei variante a metodei elementului finit prin intermediul unor metode matematice de calcul din cadrul fizicii solidului. Prin această analiză se obțin o serie de date referitoare la numărul de dinți stâlpi necesari precum și la valoarea numerică a forțelor funcționale ce acționează la nivelul acestora din urmă. Astfel aceste aspecte pot contribui la sporirea gradului de individualizare al conceperii planului protetic fix.

Acest studiu face parte dintr-o lucrare mai amplă care tratează modalitatea de creștere a gradului de individualizare al conceperii planului protetic fix cu ajutorul informațiilor oferite de radiologia digitală și apoi analizate și prelucrate matematic cu ajutorul relațiilor matematice din cadrul fizicii solidului.

Cuvinte-cheie: radiologie digitală, metoda elementului finit, individualizare, plan protetic, edentație bidentară.

Introducere

În realizarea acestui studiu s-a pornit de la ipoteza potrivit căreia se poate realiza o creștere a gradului de succes al conceperii planului de tratament protetic prin intermediul punților dentare de două elemente, comparativ cu nivelul de succes considerat a fi nesatisfăcător al unei lucrări protetice de același tip dar realizată prin intermediul metodei clasice (1,2).

Obiectivul acestui studiu a fost reprezentat de evaluarea modificărilor radiologice observate în urma examenelor radiologice de control la 3, 6, 9 și 12 luni, asupra suportului osos al dinților stâlpi, comparativ cu rezultatele examinării radiologice inițiale.

Material și metodă

Eșantionul de studiu a fost reprezentat 10 de cazuri clinice, care prezintă edentații bidentare parțiale asimetrice, neprotezate, în cadranele I-IV și care s-au prezentat pentru tratament protetic în cabinetul stomatologic. Pacienții cuprinși în acest studiu au fost pe deplin informați cu privire la acest studiu și au semnat un acord de participare supunându-se criteriilor de eligibilitate.

Criteriile de incluziune și excluziune a pacienților au fost:

- criterii de incluziune: localizarea topografică a edentației, cadranele I-IV; edentații parțiale asimetrice neprotezate; vârsta cuprinsă între 20-65 ani, indiferent de sexul pacientului; dinți stâlpi fără procese periapicale; tipul de lucrare aleasă punți metalo-ceramice; pacienți care acceptă clauza ambivalenței;

- criterii de excludere: vârstă până la 20 ani; protezate anterior; dinți stâlpi tratați endodontic în cadrul tratamentelor anterioare; edentații parțiale cu spațiu micșorat sau închis; pacienți cu mare mobilitate; dinți stâlpi cu procese periapicale; pacienți care nu acceptă clauza ambivalenței.

Referitor la definirea tratamentului administrat, în cadrul lotului de pacienți urmărit, s-a identificat o grupă martor, de 5 cazuri, care a fost tratată prin metoda clasică a cărei eficacitate a fost dovedită pe parcursul timpului, și o grupă de 5 cazuri, tratată prin metoda clasică îmbunătățită.

Reabilitarea breșelor edentate unidentare s-a realizat cu ajutorul unor punți dentare metalo-ceramice, din aliajele de Cr-Co și mase ceramice Vita-Omega. Modalitatea de preparare a dinților stâlpi a fost prin devitalizare și șlefuire tangențială. Materialul de amprentare a fost reprezentat de Silaplast Futur și Silasoft N (Detax-Germany), amprentarea s-a realizat prin metoda Wash technique în trei timpi.

Înainte de conceperea planului de tratament s-au realizat pentru fiecare caz în parte câte o examinare radiologică digitală de tipul C.T. dentar, și radiografiile periapicale intraorale digitale ale osului și dinților vecini breșei edentate. Pe baza analizei imaginilor radiologice digitale, fig.1, prin intermediul măsurătorilor realizate cu ajutorul instrumentelor digitale oferite de software se obțin dimensiunile reale ale bazelor poliedrice de suport. Pe baza acestora și prin intermediul analizei și prelucrării matematice se vor alege în mod justificat numărul de dinți stâlpi necesari, prin metoda clasică de calcul a coeficienților de rezistență parodontală.



Fig. 1

Examinările radiologice digitale de evaluare a înălțimii osoase se repetă la intervale regulate de 3, 6, 9 și 12 luni, prin tehnica radiologică paralelă. Radiografiile retroalveolare periapicale digitale au fost realizate cu sistemul digital Kodak digital system, iar software-ul cu ajutorul căruia s-au realizat măsurătorile digitale a fost Kodak Dental Imaging Software.

Lotul studiat, cuprinzând un număr de 10 cazuri și având o edentație bidentară, localizată în zona laterală, la nivelul Pm I și a Pm II, s-a împărțit astfel: 5 cazuri cu edentație maxilară și 5 cu edentație mandibulară. Cele 3 puncte sunt notate cu a₁, a₂, a₃ pentru dințele stâlp mezial, respectiv caninul, b₁, b₂, b₃, d₁, d₂, d₃ pentru breșa edentată, și c₁, c₂, c₃ pentru dințele stâlp distal, respectiv al primul molar.

Criteriul principal de evaluare, este reprezentat de evaluarea modificării înălțimii osoase în cele trei puncte alocate fiecărei unități dentare prezente/absente, pe parcursul perioadei de urmărire de 12 luni.

S-a realizat o analiză statistică descriptivă simplă, care a confirmat omogenitatea celor trei grupuri, singura diferență fiind reprezentată de tipul de tratament aplicat.

În a doua etapă s-a realizat o analiză statistică complexă: respectiv testul t(Student).

Rezultate

Tabel 1. Diferența exprimată în milimetri între nivelul osos inițial și cel la 12 luni în cele 12 puncte măsurate.

caz nr.-tip metoda-zona topografică	a1	a2	a3	b1	b2	b3	d1	d2	d3	c1	c2	c3
caz I -maxilară-cercetată	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
caz II -maxilară-cercetată	0	0	0	0	0	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0
caz V -maxilară-cercetată	0	0	0	0	0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0
caz VII -mandibulă-cercetată	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
caz X -mandibulă-cercetată	0	0	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0	0	0
caz III -maxilară-clasică	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0	0
caz IV -maxilară-clasică	0	0	0	0.15	0.2	0.2	0.2	0.05	0	0	0	0
caz VI -mandibulă-clasică	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.15	0	0	0	0	0
caz VIII -mandibulă-clasică	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0	0	0
caz IX -mandibulă-clasică	0	0	0.1	0.1	0.15	0.15	0.2	0.15	0.15	0	0	0

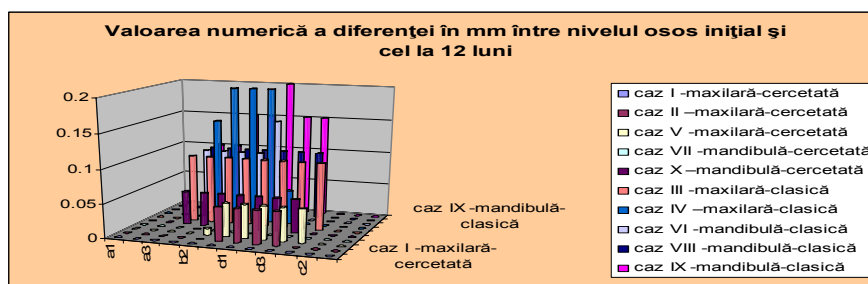


Fig. 2

Tabel 2. Raportul valorilor numerice reale ale mediilor gradului de atrofie osoasă în punctele a1-c3 pe parcursul celor 12 luni.

Tip metodă- medie valori -puncte	a1	a2	a3	b1	b2	b3	d1	d2	d3	c1	c2	c3
metoda cercetată-media valorilor înălțimii	0	0	0.01	0.01	0.012	0.03	0.03	0.03	0.03	0.01	0	0
metoda clasică-media valorilor înălțimii	0	0	0.08	0.11	0.13	0.13	0.15	0.08	0.07	0.02	0	0

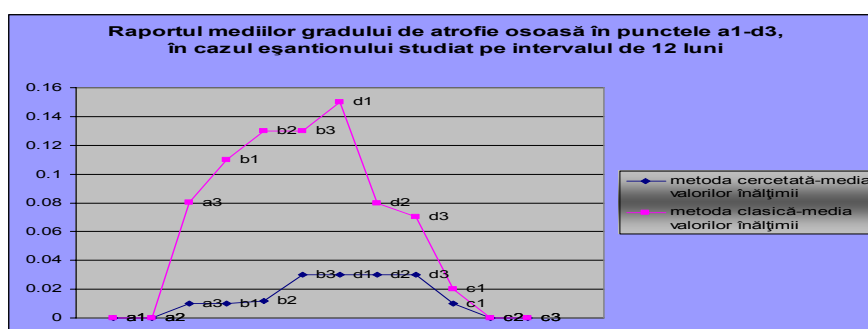


Fig. 3

Discuții

Obiectivul principal al acestui studiu a fost reprezentat de urmărirea și evaluarea modificărilor radiologice, observate în urma examenelor radiologice digitale de control la 3, 6, 9, și 12 luni, asupra suportului osos al dinților stâlpi, comparativ cu rezultatele examinării radiologice digitale inițiale.

Astfel s-a observat că aceste modificări exprimate în milimetri, respectiv tabelul 1 și fig 2, sunt mai reduse/absente în cazul lucrărilor protetice a căror concepere s-a realizat cu ajutorul metodei matematice de alegerea a dinților stâlpi, bazată pe informațiile oferite de radiologia digitală precum și pe o serie de calcule matematice din domeniul fizicii solidului, respectiv metoda clasică îmbunătățită, decât în cazul celor a căror concepere s-a realizat prin metoda clasică (2,3), ceea ce denotă o îmbunătățire a gradului de individualizare a conceperei planului protetic fix.

Îndeplinirea acestui obiectiv a confirmat ipoteza de pornire a studiului, cuantificând în același timp și gradul de individualizare/succes al metodei cercetate, respectiv metoda clasică îmbunătățită, comparativ cu metoda clasică (2,3), în cadrul realizării conceperei planului de tratament protetic fix.

Metoda cercetată, respectiv metoda clasică îmbunătățită cu ajutorul modelelor matematice din cadrul fizicii solidului, se bazează pe utilizarea unor valori numerice reale ale dimensiunilor câmpului protetic, neutilizate în practică în mod curent, și oferite de examenul radiologic digital, prin intermediul instrumentelor digitale de măsurat ale software-ului, și apoi prelucrate cu ajutorul unei variante a metodei elementului finit.

Evaluarea gradului de îmbunătățire/succes al individualizării punților dentare din două elemente, prin metoda cercetată este prezentat în cadrul tabelului 2 și mai sugestiv în cadrul fig.3. Această evaluare s-a realizat prin intermediul unei analize statistice simple și descriptive pe baza valorilor numerice ale rapoartelor mediilor diferențelor înălțimilor osoase, între metoda clasică și metoda cercetată, reprezentând de câte ori modificările osoase sunt mai reduse prin metoda cercetată comparativ cu cea clasică. Astfel gradul de succes al metodei cercetate, potrivit analizei statistice simple, este de 10,83 ori mai ridicat comparativ cu metoda clasică.

Apresiasi calității și validității rezultatelor s-a realizat prin intermediul analizei statistice descriptive, simple și complexe, confirmându-se omogenitatea celor două grupe în toate privințele (stare

generală de sănătate, sex, tip edentație, localizare topografică, grad de relativă integritate a câmpului protetic, stare de igienă orală) singura diferență fiind reprezentată de tipul de tratament aplicat. S-a realizat o analiză statistică complexă: respectiv testul t (Student), valoarea obișnuită, respectiv "p", fiind mai mică de 0,05, ceea ce arată o diferență statistic semnificativă între diferența de resorbție osoasă măsurată pe parcursul intervalului de 12 luni, în punctul d₁, între grupul tratat cu ajutorul metodei clasice și cel reabilitat cu ajutorul metodei cercetate.

Există posibilitatea ca în cazul în care se reabilitează prin metoda cercetată câmpuri protetice care au un grad ridicat de distrucție ale diferitelor elemente componente, să apară o modificare a valorilor medii ale gradului de succes, comparativ cu metoda clasică. Acest lucru se datorează faptului că acest studiu precum și analiza statistică s-au realizat pe o serie de cazuri clinice care prezentau un grad redus de distrucție a elementelor componente ale câmpului protetic, precum și o stare generală bună. Această alegere s-a făcut pentru a elimina din start eventuale influențe pe care le-ar fi putut induce modificările distructive majore ale câmpului protetic, anterioare reabilitării protetice, precum și starea generală având un grad variabil de alterare, asupra evoluției ulterioare a cazurilor.

În literatura de specialitate sunt prezentate o serie de metode de realizare a conceperii unui plan protetic fix cu ajutorul metodei elementului finit (4,5,6). Sunt prezentate o serie de sisteme de tipul CAD/CAM, care au ca obiectiv principal obținerea unei amprente optice a câmpului protetic urmând ca mai apoi prin intermediul unui strung să fie frezat fie scheletul viitoarei lucrări protetice fixe, fie chiar lucrarea protetică, fără însă a se interveni asupra modalității de individualizare a viitoarei lucrări protetice fixe.

Gradul de individualizare oferit de actualele metode de concepere a unui plan de tratament protetic prin intermediul punților dentare, bazat pe alegerea numărului de dinți stâlpi este considerat nesatisfăcător de o serie de autori (3,7). În cadrul unora alegerea este realizată în mod aleator de către medic, pe baza experienței sale (3), în altele computerul realizând în final pe baza unor software-uri calcularea forțelor funcționale și alegerea tipurilor de materiale necesare, precum și conceperea planului protetic (7).

Software-urile existente pe piață, bazate pe metoda elementului finit, respectiv Ansys sau Pro/Engineer 2000, alocă valori aleatorii forțelor active, în marja prezentată în literatura de specialitate, din acest motiv valoarea reală a calculului efectuate este redusă, la fel și gradul de individualizare. Prin această metodă nu s-a tratat până în prezent ansamblul reprezentat de baza poliedrică de suport.

În cadrul metodei cercetate, informațiile despre bazele poliedrice de suport oferite de examenul radiologic digital sunt utilizate pentru alegerea numărului de dinți stâlpi, aspect important pentru realizarea conceperii unui plan protetic fix având un grad crescut de individualizare. Din acest motiv tocmai această utilizare a informațiilor oferite de bazele poliedrice de suport asigură creșterea gradului de succes al metodei cercetate comparativ cu metoda clasică.

Concluzii

În contextul celor prezentate anterior o serie de concluzii referitoare la îmbunătățirea metodei clasice de alegerea a dinților stâlpi și a forțelor funcționale se pot desprinde, scopul acestora din urmă fiind de a crește gradul de individualizare al conceperii planului protetic fix.

1. Metoda cercetată, respectiv metoda clasică îmbunătățită are un grad de succes mai ridicat decât metoda clasică, de aproximativ 10,83 ori, potrivit analizei statistice simple.
2. Metoda cercetată este aplicabilă în practica clinică și este superioară metodei clasice.
3. Există posibilitatea ca în cazul în care se reabilitează o serie de câmpuri protetice care au un grad ridicat de distrucție ale diferitelor elemente componente să apară o modificare a valorilor medii ale gradului de succes, comparativ cu metoda clasică.
4. Utilizarea informațiilor oferite de examenul radiologic digital poate îmbunătăți gradul de succes al planului de tratament protetic prin intermediul punților dentare.

Bibliografie

1. BRATU D, NUSSBAUM R., *Bazele clinice și tehnice ale protezării fixe*, Edit Signata, Timisoara, 2001, pag 50-800
2. POPA S., *Protetica dentară*, vol I, Ed. Medicală, Cluj-Napoca, 2001, pag. 29-180

3. BRATU D., LERETTER M., ROMÂN U M., NEGRUTIU M., FABRICKY M. - *Coroana mixta*, Editura Helicon, Timișoara, 1998, pag: 140-345
4. HOLMES D.C., DIAZ-ARNOLD A.M., LEARY J.M. - Influence of post dimension on stress distribution in dentin, *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1996, nr.75, pag 140-147
5. ESKITASCIOGLU G, BELLI S, KALKAN M.: Evaluation of two post core systems using two different methods (fracture strength test and a finite elemental stress analysis): *J Endod*, 2002, nr.28, pag: 629-633.
6. STANDLEE JP, CAPUTO AA, HOLCOMB J, TRABUT KC.: The retentive and stress-distributing properties of a threaded endodontic dowel: *J Prosthet Dent*, 1980, nr.44, pag: 398-404.
7. DREUCEAN M. - raport de cercetare grant- Modelarea, proiectarea și realizarea practică a unui sistem de implanturi medicale destinat chirurgiei maxilo-faciale și ortopedice.- Universitatea Politehnică din Timișoara, 157A237, www.google.com-14.02.2008

The radiological investigation of the modification's evolution of the bone high, in the case of two elements dental bridges

MOGA R-A

Summary

The rising of the success rate in conceiving the prosthetic plan of two elements fixed prosthetic bridges, depends by the use of all the data obtained through the digital radiological exam of the prosthetic field.

Nowadays the digital radiological systems offers a series of extra data which are not available in case of using the analogical ones, especially due to the high possibility of analyze offered by the software. These obtained data are analysed and processed through mathematical methods using the finite element method, through the mathematical methods from the solid's physics. Using this kind of analyse are obtained a series of data related to the number of pilar teeth and the numerical values of the vertical functional forces which acts on the last ones. These aspects can contribute to the rising of the level of personalization in conceiving the prosthetic plan.

This study is part of a larger study, which subject is the way of rising the level of personalization in the conceiving the prosthetic plan, with the help of dental digital radiological data and that analysed and processed through mathematical methods using mathematical calculations from the solid physics.

Keywords: digital radiology, finite element method, individualisation, prosthetic plan, two units edentulous space.

EVALUAREA CEDĂRII „*IN VITRO*” A FELODIPINEI DIN PRODUSUL INOVATOR ȘI O FORMULARE EXPERIMENTALĂ ÎN DIFERITE MEDII DE DIZOLVARE

ANCA POP, I. TOMUȚĂ, R. IOVANOV, S.E. LEUCUȚA

Universitatea „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie, Catedra de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie

Rezumat

Scopul aceste lucrări experimentale a fost studierea cedării *in vitro* a felodipinei din produsul inovator și o formulare experimentală, în diferite medii de dizolvare conținând laurilsulfat de sodiu (LSNa) în diferite concentrații 0.25%, 0.50%, 0.75%, 1.00%.

Din ambele produse studiate și în toate mediile folosite cedarea felodipinei a avut loc după o cinetică de ordinul zero. Scăderea concentrației de LSNa de la 1% la 0.25% a dus la scăderea vitezei de cedare a felodipinei atât la produsul inovator, cât și în cazul formulării experimentale.

Conform rezultatelor obținute, o testare superficială a cedării felodipinei din cele două produse în mediu recomandat de USP 27 (soluție de laurilsulfat de sodiu 1.00%), poate duce la concluzia că cele două produse au profiluri de dizolvare similare (valoarea factorului de similaritate f_2 este 53.72), și respectiv cele două produse au un comportament similar *in vitro*. La o analiză detaliată a cedării felodipinei *in vitro* în care se evaluează cedarea în mai multe medii, iar similaritatea profilurilor de dizolvare se evaluează atât cu factorul de similaritate f_2 cât și cu factorul diferență f_1 , sau se face evaluarea în intervalul de cedare 5–10 ore, se constată că cele două produse nu au un comportament similar *in vitro*, fapt care poate determina diferențe în biodisponibilitate.

Cuvinte cheie: felodipina, solubilitate scăzută, cedare *in vitro*, profil de dizolvare, mediu de dizolvare biorelevant.

Introducere

Testul de dizolvare *in vitro* este folosit în mod obișnuit la controlul de calitate al medicamentelor (verificarea reproductibilității caracteristicilor seriilor industriale), pentru scutirea de studii de bioechivalență (când sunt întrunite anumite condiții) iar în faza de formulare este considerat unul dintre cele mai importante teste în vederea optimizării formulării [1,2]. Alegerea condițiilor în care să se realizeze studiile de dizolvare *in vitro* sunt foarte greu de stabilit pentru substanțele medicamentoase greu solubile sau foarte greu solubile în apă, la care viteza de absorbție este determinată de viteza de dizolvare (substanțe medicamentoase din clasa II conform Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică). Dezvoltarea unui metode de dizolvare biorelevante pentru această clasă de substanțe medicamentoase este o adevărată provocare [3].

Felodipina este substanță medicamentoasă din clasa II a Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică, puternic lipofilă practic insolubilă în apă. Din acest motiv studiile de dizolvare pe formulări care conțin felodipină trebuie realizate în medii de dizolvare modificate pentru a crește solubilitatea.

Obiectivul acestui studiu experimental a fost compararea profilului de dizolvare a unei formulări experimentale de comprimate cu cedare modificată cu felodipină cu cel al produsului inovator, în diferite medii de dizolvare, conținând proporții diferite de tensioactiv laurilsulfat de sodiu.

Materiale și metode

Materiale

Felodipina pulbere 10 – 350 μm (Everlight Chemical Industrial Corporation, Taiwan), Plendil 10 mg comprimate (Astra Zeneca, Suedia), hidroxipropilmetilceluloză (Methocel-Colorcon, Anglia), hidroxipropilceluloză (Shin-Etsu Chemical, Japonia), ceară de Carnauba (S&D Chemicals, Germania), lactoză anhidră (DMV, Olanda), celuloză microcristalină (JRS Pharma, Germania), polietilenglicol - PEG 6000 (Merck, Germania), ulei de ricin hidrogenat (Cognis, Germania), galat de propil (Eastman Chemical, Anglia), dioxid de siliciu coloidal (Degussa, Germania), stearil fumarat de sodiu (JRS Pharma, Germania), laurilsulfat de natriu – LSNa (Merck, Germania).

Prepararea formulărilor experimentale

Comprimatele s-au obținut prin comprimarea directă a amestecului de pulberi cu ajutorul unei mașini cu excentric Korsch EK 0, cu ponson lenticular cu diametrul de 8 mm. Mașina s-a reglat pentru a obține minicompriate cu masa medie de 210 mg, corespunzătoare unui conținut de 10mg/comprimat și rezistență mecanică de minim 6-8 kg forță. *Formula calitativă*: felodipina, hidroxipropilmetilceluloză, hidroxipropilceluloză, ceară de Carnauba, lactoză anhidră, celuloză microcristalină, polietilenglicol 6000, ulei de ricin hidrogenat, galat de propil, dioxid de siliciu coloidal, stearil fumarat de sodiu.

Condițiile de realizare a studiului de cedare “in vitro”

Studiul cedării *in vitro* a felodipinei s-a realizat cu ajutorul unui aparat de dizolvare cu coșuleț, de tip PharmaTest PT-DT7. Volumul mediului de dizolvare a fost 500 ml, temperatura mediului de $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, iar viteza de agitație de 100 rpm. După 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, și 10 ore s-au prelevat 5 ml soluție, s-au filtrat iar cantitatea de felodipină dizolvată s-a determinat prin dozare HPLC. Imediat după prelevare volumul de soluție prelevată este înlocuit cu aceeași cantitate de mediu de dizolvare încălzit la 37°C . *Determinarea cantitativă a felodipinei*: HPLC Agilent 1100 series; coloană cromatografică Zorbax C8, 5 μm x 4.6 x 250; fază mobilă: acetonitril: soluție apoasă 0.1% acid fosforic (75:25); debit: 1.2 ml/min; detecție UV 240 nm; timp de retenție 2.9 min.

Evaluarea similarității profilurilor de dizolvare

Pentru evaluarea similarității profilurilor de dizolvare s-au folosit factorii f_1 și f_2 , metode recomandate de ANM, EMEA și FDA [4,5,6,7,8,9,10].

Evaluarea cineticii de dizolvare

În ultimii ani mai multe modele au fost dezvoltate pentru evaluarea cineticii de cedare a substanței medicamentoase din sisteme farmaceutice cu cedare controlată. Cel mai mare avantaj al filtrării datelor experimentale cu un asemenea model cinetic este faptul că datele de cedarea substanței medicamentoase *in vitro* pot fi tratate și analizate matematic și statistic. Cinetica de cedare a substanței medicamentoase s-a evaluat utilizând următoarele modele: ordin zero, ordin unu, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale și Higuchi [11,12,13,14].

Rezultate și discuții

Dizolvarea felodipinei din produsul inovator în diferite medii de dizolvare.

Rezultatele obținute la cedare “in vitro” produsului inovator și a formulării experimentale în cele patru medii în care s-a realizat studiul sunt prezentate în fig. 1.

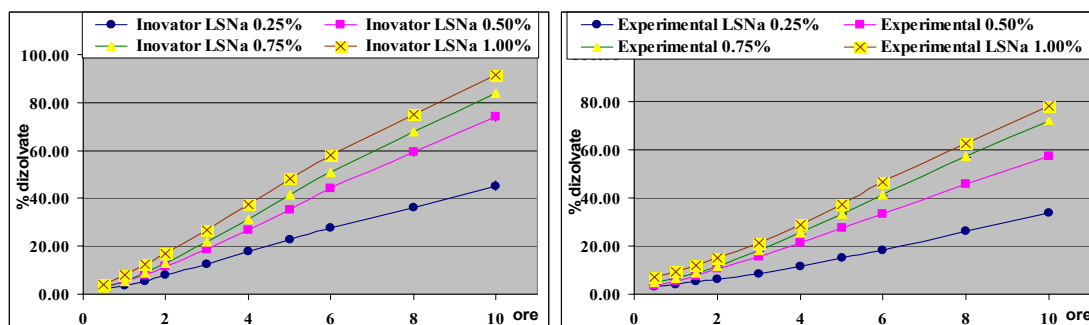


Fig. 1. Cedare “in vitro” felodipinei din produsul inovator și formularea experimentală în mediile de dizolvare folosite în studiu.

Conform rezultatelor obținute se observă o comportare relativ asemănătoare a celor două produse studiate (produsul inovator și formularea experimentală) la dizolvare în medii cu concentrații

diferite de LSNa. Creșterea concentrației de laurilsulfat de sodiu din mediul de dizolvare duce la creșterea vitezei de cedare a substanței medicamentoase și respectiv a procentului de substanță medicamentoasă cedată la toate intervalele de recoltare a probelor, atât la produsul inovator cât și la formularea experimentală.

Compararea profilelor de dizolvare a felodipinei din două produse, în diferite medii

Rezultatele obținute la compararea profilurilor de dizolvare a felodipinei din cele două produse studiate în diferite medii de dizolvare sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Rezultatele obținute la compararea profilurilor de dizolvare în cazul produsului inovator și a formulării experimentale în diferite medii de dizolvare.

Medii în care se compară profilurile	Produs inovator		Formulare experimentală	
	f_1	f_2	f_1	f_2
LSNa 1.00% - LSNa 0.75%	13.51	62.56	12.2	68.8
LSNa 1.00% - LSNa 0.50%	24.24	48.44	28.45	48.41
LSNa 1.00% - LSNa 0.25%	54	30.64	58.77	31.97
LSNa 0.75% - LSNa 0.5%	12.77	63.17	18.51	57.84
LSNa 0.75% - LSNa 0.25%	35.82	44.5	53.04	35.9
LSNa 0.50% - LSNa 0.25%	36.64	42.84	42.37	45.49

La concentrații apropiate de LSNa, (1.00% - 0.75%) sau (0.75% - 0.50%), dacă luăm în considerare reglementările oficiale de evaluare a similarității profilurilor de dizolvare [6-10], profilurile de dizolvare găsite sunt similare (tabelul 1). În cazul în care se compară profilurile de dizolvare în medii cu concentrații de LSNa diferite (1.00% comparativ cu 0.50%); (1.00% comparativ cu 0.25%); (0.75% comparativ cu 0.25%) sau concentrații reduse de LSNa (0.50% comparativ cu 0.25%), profilurile de dizolvare obținute nu mai sunt similare (tabelul 1). Rezultatele obținute în cazul formulării experimentale au fost similare cu cele obținute în cazul produsului inovator.

Compararea profilelor de dizolvare a felodipinei din cele două produse, în același mediu

Rezultatele obținute la compararea profilurilor de dizolvare a felodipinei din cele două produse studiate în același mediu, luând în considerare toate punctele de prelevare a probelor sau numai punctele de prelevare a probelor de la timpii 5 – 10 ore sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Rezultatele obținute la compararea profilurilor în același mediu de dizolvare.

Medii în care se compară profilurile	toate punctele		punctele 5 – 10 ore	
	f_1	f_2	f_1	f_2
laurilsulfat de sodiu 1.00%	18.17	53.72	17.64	45.83
laurilsulfat de sodiu 0.75%	16.81	57.99	16.46	49.56
laurilsulfat de sodiu 0.50%	20.91	53.99	22.94	44.84
laurilsulfat de sodiu 0.25%	29.39	58.38	29.62	40.13

Din compararea profilurilor de dizolvare a felodipinei din cele două produse studiate (produsul inovator și formularea experimentală) în cele patru medii de dizolvare se constată că produsele au profiluri de dizolvare similare dacă luăm în considerare factorul de similaritate f_2 . În toate cazurile factorul de similaritate f_2 a fost mai mare de 50. În cazul în care luăm în considerare factorul de diferență f_1 , profilurile de dizolvare nu mai pot fi considerate similare, deoarece valoarea factorului diferență este mai mare de 15. Din analiza vizuală a profilurilor de dizolvare se constată că cele mai mari diferențe, în toate mediile de dizolvare studiate sunt în ultimele 5 ore. Mai mult, cu scăderea concentrației de laurilsulfat de sodiu se observă creșterea diferențelor dintre profilurile de dizolvare la ultimii timpi de prelevare a probelor. Din acest motiv, s-a considerat utilă evaluarea similarității profilurilor de dizolvare luând în considerare numai valorile obținute la timpii de dizolvare 5-10 ore.

Din compararea profilurilor de dizolvare a celor două produse studiate (produsul inovator și formularea experimentală) luând în considerare numai ultima parte a profilului de dizolvare (punctele de prelevare de la orele 5 - 10) se constată că produsele nu au profiluri de dizolvare similare în nici unul dintre mediile în care s-a studiat cedare “in vitro”. În toate cazurile factorul de similaritate f_2 a fost mai mic de 50, iar factorul de diferență f_1 a fost mai mare de 15. Rezultatele obținute la evaluarea similarității profilurilor de dizolvare luând în calcul punctele de prelevare de la orele 5 – 10 confirmă observația vizuală, și anume faptul că profilurile de dizolvare sunt similare în primele 5 ore de dizolvare și nesimilare ulterior.

Similaritatea profilurilor de dizolvare în primele ore de dizolvare și lipsa de similaritate în ultimele ore s-ar putea datora granulometriei diferite a particulelor de felodipină. În cazul formulării experimentale s-a folosit felodipină pulbere cu granulometria 10 – 350 μm , produsul inovator fiind probabil realizat cu felodipină micronizată.

În primele ore de dizolvare, din ambele produse se dizolvă felodipină din particule cu granulometrie mică, ceea ce determină profiluri de dizolvare similare. După 5 ore, în cazul formulării experimentale, particulele mici au fost complet dizolvate și ca urmare are loc dizolvarea din particule cu granulometrie mare, ceea ce face să se obțină procente mai mici de substanță medicamentoasă dizolvată și respectiv profiluri de dizolvare nesimilare comparativ cu produsul inovator. Cu cât concentrația de laurilsulfat de sodiu este mai mică cu atât diferența dintre procentele dizolvate la ultimele ore este mai mare, ceea ce înseamnă că utilizarea unui mediu de dizolvare cu o concentrație mare de laurilsulfat de sodiu (de exemplu 1%) poate duce la nivelarea diferențelor dintre cele două formulări.

Analiza cineticii de cedare a felodipinei

Rezultatele obținute la evaluarea cineticii de cedare din formulările studiate sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Rezultatele obținute la evaluarea cineticii de cedare a felodipinei din formulările studiate.

Model		Produs Inovator				Formulara Experimentală			
		1.00% LSNa	0.75% LSNa	0.50% LSNa	0.25% LSNa	1.00% LSNa	0.75% LSNa	0.50% LSNa	0.25% LSNa
Baker and Lonsdale	k	0.0107	0.0079	0.0059	0.0022	0.0071	0.0055	0.0035	0.0011
	r ²	0.73833	0.71075	0.71798	0.76320	0.74983	0.72365	0.75335	0.75832
Hixon and Crowell	k	0.0417	0.0353	0.0297	0.0171	0.0325	0.0284	0.022	0.0117
	r ²	0.96285	0.95185	0.95973	0.98846	0.96696	0.96040	0.98044	0.97909
Higuchi	K	22.52	19.81	17.31	10.87	18.72	16.73	13.56	7.75
	r ²	0.80503	0.7671	0.76542	0.78941	0.80277	0.76959	0.78814	0.77671
Ordin întâi	K	0.1414	0.1175	0.0978	0.0544	0.1082	0.0932	0.0712	0.0365
	r ²	0.93257	0.92387	0.93713	0.98099	0.94419	0.93867	0.96749	0.97304
Peppas	k	9.18	6.74	5.77	4.09	7.44	5.64	4.99	2.71
	n	1.0077	1.1048	1.1155	1.05	1.0193	1.1083	1.061	1.0868
	r ²	0.99762	0.99718	0.99850	0.99829	0.99603	0.99792	0.99914	0.99199
Ordin zero	K	9.32	8.28	7.24	4.52	7.73	6.97	5.63	3.22
	r ²	0.99759	0.99233	0.99275	0.99709	0.99584	0.99286	0.99741	0.98873

Din analiza datelor obținute, se observă că cedarea substanței medicamentoase are loc după o cinetică de ordinul 0 (s-a obținut cel mai mare coeficient de corelație) în toate mediile în care s-a evaluat cedarea substanței medicamentoase. În ambele cazuri valoarea coeficientului „n” a ecuației lui Peppas este aproximativ 1 ceea ce confirmă faptul că cedarea substanței medicamentoase are loc după o cinetică de ordinul zero.

În cazul produsului inovator, comparând viteza de cedare a felodipinei în mediul de 1.00% LSNa ($k = 9.32$) cu cea din 0,25% LSNa ($k = 4.52$) se constată că viteza de cedare s-a redus la jumătate. Și în cazul formulării experimentale dacă se compară viteza de cedare a felodipinei în mediul de 1.00% LSNa ($k = 7.73$) cu cea din 0,25% LSNa ($k = 3.22$) se constată că viteza de cedare s-a redus la jumătate.

Compararea cineticii de cedare a felodipinei între cele două produse studiate

În tabelul 4 sunt prezentate constantele vitezelor de cedare conform ecuației de ordinul zero, a felodipinei din cele două produse care au fost studiate în cele patru medii de dizolvare în care s-a evaluat cedarea. În ultima coloană este prezentat raportul procentual dintre constanta vitezei de cedare a felodipinei din formularea experimentală comparativ cu constanta vitezei de cedare a felodipinei din produsul inovator.

Tabelul 4. Constantele vitezelor ecuației de cedare a felodipinei de ordinul zero din produsele studiate și raportul dintre ele.

Mediu de dizolvare	Constanta de viteză		Raport % ($k_1/k_2 \cdot 100$)
	Produsul Inovator (k_1)	Formulara Experimentală (k_2)	
laurilsulfat de sodiu 1.00%	9.32	7.73	82.98
laurilsulfat de sodiu 0.75%	8.28	6.97	84.20
laurilsulfat de sodiu 0.50%	7.24	5.63	77.79
laurilsulfat de sodiu 0.25%	4.52	3.22	71.21

Conform rezultatelor obținute se constată că în mediul de 1.00% LSNa valoarea constantei de cedare a felodipinei din formularea experimentală reprezintă numai 82.98% din valoarea constantei de cedare a felodipinei din produsul inovator și aceasta scade cu 11.77 procente, la 71.21 în cazul în care mediul de dizolvare este 0,25% LSNa.

Concluzii

A fost studiată cedarea felodipinei din două produse cu cedare modificată, produsul inovator și o formulare experimentală în diferite medii de dizolvare (LSNa în diferite concentrații 0.25%, 0.50%, 0.75%, 1.00%). Din ambele produse studiate și în toate mediile folosite cedarea felodipinei a avut loc după o cinetică de ordinul zero.

Odată cu scăderea concentrație de LSNa se constată scăderea vitezei de cedare a felodipinei și respectiv a procentelor de substanță medicamentoasă cedată la diferite intervale de recoltare a probelor. Rezultatele obținute la formularea experimentală au fost similare cu cele obținute la produsul inovator, dar în toate mediile constanta vitezei de cedare și respectiv procentele de substanță medicamentoasă cedate în cazul formulării experimentale au fost mai mici comparativ cu cele obținute în cazul produsului inovator.

În cazul în care s-ar face numai o testare a cedării felodipinei din cele două produse în mediul recomandat de USP 27 (soluție de laurilsulfat de sodiu 1.00%), se poate ajunge la concluzia că cele două produse au profiluri de dizolvare similare (valoarea factorului de similaritate f_2 este 53.72), și deci cele două produse au un comportament similar *in vitro*. La o analiză mai aprofundată, în care cedarea felodipinei este evaluată în mai multe medii, iar similaritatea profilurilor de dizolvare se calculează și cu ajutorul factorului diferență f_1 , sau se face evaluarea numai în intervalul de cedare 5 – 10 ore, se constată că cele două produse nu au un comportament similar *in vitro*. Mai mult, din analiza cineticii de cedare se constată că deși cedarea din ambele produse are loc după o cinetică de ordinul zero, constanta vitezei de cedare în cazul formulării experimentale este cu aproximativ 20% mai mică decât constanta vitezei de cedare a produsului inovator, în cazul în care testarea s-a realizat în mediu de 1% LSNa și aproximativ 30% în cazul în care testarea s-a realizat în mediu de 0.25% LSNa.

Conform datelor obținute formularea experimentală prezintă un comportament diferit *in vitro* comparativ cu produsul inovator, iar acest aspect poartă să antreneze repercusiuni asupra biodisponibilității.

În concluzie, trebuie ca alegerea unui mediu de dizolvare biorelevant să se facă cu discernământ, pentru că anumite condiții de dizolvare pot să niveleze diferențele de formulare existente între produse, cu consecințe asupra biodisponibilității.

Bibliografie

1. DRESSMAN J.B., AMIDNE G.L., REPPAS C., SHAH V.P.: Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage form, *Pharma Res*, 1995, 15, 11-22.
2. SHAH V.P., KONECNY J.J., EVERETT R.L., MCCULLOUGH B., NOORIZADEH A.C., SKELLY J.P.: In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosages forms in the presence of surfactants, *Pharm Res.*, 1989, 6, 612-618.
3. JINNO J., OH D.M., CRISON J.R., AMIDON G.L.: Dissolution of water-insoluble drugs: the combined effect of pH and surfactant, *J. Pharma Sci*, 2000, 89, 268-274.
4. *** ANM, Hotărârea nr. 54/15.12.2006 a Consiliului Științific ANM referitoare la aprobarea Ghidului privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței (www.anm.ro).
5. *** Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, *The European Agency for the Evaluation of Medical Products*, Committee for Proprietary Medical Products, London, December 2000.
6. *** Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations, *Food and Drug Administration - CDER*, October 2000.
7. *** Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, *Food and Drug Administration - CDER*, August 1997.
8. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations, *Food and Drug Administration - CDER*, October 2000.

9. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, *Food and Drug Administration - CDER*, August 1997.
10. SHAH V.P., TSONG YI, SATHE P.: In vitro dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f_2 , *Pharm. Res.* 1998, 15, 889-896.
11. POLLI J.E., REKHI G.S., SHAH V.P.: Methods to Compare Dissolution Profiles, *Drug Information Journal*, 1996, 30, 1113-1120.
12. KORSMEYER R.W., GURNY R., DOELKER E.M., BURI P., PEPPAS N.A.: Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers, *Int. J. Pharm.* 1983, 15, 25–35.
13. PEPPAS N.A.: Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helv.*, 1985, 60, 110–111.
14. HIXSON A.W., CROWELL J.H.: Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind. Eng. Chem.* 1931, 23, 923–931.
15. Baker R.W., Lonsdale H.S.: Controlled release: mechanisms and rates. In *Controlled Release of Biologically Active Agents*; Tanquary, A.C.; Lacey, R.E., Ed; Plenum Press, New York, 1974, 15–71.

Felodipine form inovator product and one experimental formulation “*in vitro*” release evaluation in diferent dissolution medium

ANCA POP, I. TOMUȚĂ, R. IOVANOV, S.E. LEUCUȚA

Summary

The aim of this experimental works was to study felodipine *in vitro* release from innovator product and one experimental formulation in different media (different concentration sodium lauryl sulfate 0.25%, 0.50%, 0.75%, 1.00%).

From both products and in all studied media the felodipine has zero order release kinetic. The reduction of the sodium lauryl sulphate concentration from dissolution media gave a lower release kinetic for both products (innovator and experimental formulation).

In concordance with the results obtained, a superficial testing of felodipine release in the dissolution medium from USP 27 (sodium lauryl sulfate 1.0%), can conduct to the conclusion that both product has similar dissolution profile (value of f_2 large 50) and similar dissolution behavior respectively. A detailed analysis of *in vitro* felodipine release, that includes evaluation of the release in different dissolution media and similarity profile dissolution evaluation using difference factor f_1 or similarity dissolution profile evaluation on 5 – 10h dissolution interval, showed that the two products have not a similar *in vitro* release behavior.

Keywords: felodipine, low solubility, *in vitro* release, profile comparison, biorelevant dissolution media.

STUDIUL INFLUENȚEI FACTORILOR DE PROCES ASUPRA CARACTERISTICILOR GRANULELOR DE CLARITROMICINĂ OBȚINUTE PRIN COMPACTARE

CAMELIA FLOREA, S.E. LEUCUȚA

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie, Catedra de Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie

Rezumat

Obiectivul studiului a fost evaluarea influenței relative a setării parametrilor în etapa de granulare uscată (compactare) asupra caracteristicilor granulelor de claritromicină: densitatea aparentă, densitatea aparentă după tasare, friabilitatea și dimensiunea granulelor. S-a aplicat un plan de experiențe factorial complet. Au fost studiați următorii parametri de proces: forța de compactare, distanța între role, viteza rolelor și sita.

Ca urmare a planului experimental aplicat, s-a evaluat zona optimă de operare (“design space”) în ceea ce privește parametrii evaluați și influența relativă a fiecărei variabile. S-au stabilit parametrii optimi care să asigure productivitate maximă și conformitatea produsului rezultat în urma procesului pentru utilizare ulterioară în etapa de comprimare.

Cuvinte cheie: optimizare, planuri experimentale, compactare.

Introducere

Etapă de compactare face parte din procesul tehnologic de fabricație a produsului claritromicină comprimate, compactarea fiind metodă de granulare care precede comprimarea și care are rolul de a îmbunătăți curgerea și gradul de compactibilitate a amestecului de comprimare prin creșterea mărimii particulelor și a densității.

Obiectivul studiului a fost evaluarea influenței relative a setării parametrilor în etapa de compactare asupra caracteristicilor granulelor de claritromicină: densitatea aparentă, densitatea aparentă după tasare, friabilitatea și dimensiunea granulelor prin aplicarea metodei planurilor de experiențe (“experimental design”) (1-7).

Materiale și metodă

Materiale utilizate: claritromicină lotul B6343005, producător Sandoz Spania, celuloză microcristalină (Avicel PH102) lotul X00232503G, producător FMC Byopolimer, croscarmeloză sodică (Ac-di-sol) lotul T617C, producător FMC Byopolimer, dioxid de siliciu coloidal (Syloid 244FP) lotul 1000099677, producător Grace Davison.

Echipamente utilizate: compactor Gerteis 250/25/3, sita oscilantă Frewitt MF-6, omogenizator Tumbler Zanchetta Canguro 900.

Experiențele au fost efectuate prin aplicarea unui plan factorial complet, utilizând platforma <DOE> a aplicației JMP version 6, considerând următorii parametri de proces la compactare și limitele lor: forța de compactare (7-13 kN/cm), distanța dintre role (1.4-4 mm), viteza rolelor (4-10 rpm), sita utilizată (1 și 1.5 mm).

Preparare (8-11). După cântărire, claritromicina, celuloza microcristalină, croscarmeloza sodică și Syloid-ul 244FP au fost cernute folosind granulatorul oscilant Frewitt MF-6 cu sita cu dimensiunea ochiurilor de 1.0 mm, după care au fost omogenizate 5 minute într-o tobă de amestecare Zanchetta Pharmabin la 15 rpm. Amestecul rezultat a fost compactat, utilizând compactorul Gerteis Mini-pactor 250/25/3.

Au fost evaluate caracteristicile granulelor rezultate: densitatea aparentă, densitatea tasată, friabilitatea și dimensiunea granulelor. Densitatea aparentă, înainte și după tasare, a fost determinată pe 50 g granule, utilizând echipamentul Erweka Density Tester SVM102. Dimensiunea granulelor a fost determinată utilizând aparatul Retsch Sieve analyses AS200 și un set de site cu dimensiunea ochiurilor de

100 μm , 250 μm , 500 μm și 800 μm . Friabilitatea a fost testată pe 20 g granulat utilizând aparatul Pharmatest, calculând variația masei pulberii sub 100 μm după 100 rotații.

Procesarea și interpretarea datelor s-a făcut utilizând aplicația JMP versiunea 6, aplicând metoda celor mai mici pătrate pe platforma <fit model> în corelație cu platforma <contour profiler> pentru a stabili influența relativă a fiecărui parametru și zona optimă de operare („design space”) (10,11).

Rezultate și discuții

În tabelul 1 și tabelul nr.2 sunt prezentate modelul experimental și rezultatele experimentale obținute în ceea ce privește caracteristicile granulelor. Cu “+” sunt notate limitele de sus ale intervalelor iar cu “-” limitele de jos ale intervalelor aplicate. Sita utilizată s-a notat cu 1 (1mm) respectiv 2 (1.5mm). Parametrii de proces sunt menționați în modelul experimental în următoarea ordine și cu următoarele limite: forța de compactare (7-13 kN/cm), distanța dintre role (1.4-4 mm), viteza rolelor (4-10 rpm), sita (1 and 1.5 mm).

Tabelul 1. Modelul experimental și rezultatele obținute în faza de compactare –partea 1.

	Modelul experimental	Productivitate %	Densitatea aparentă, g/cm ³	Densitatea după tasare, g/cm ³	Indice Carr	Indice Hausner	Friabilitate %
1	0001	32	0.543	0.642	18.2	1.182	3.01
2	---+1	19	0.523	0.701	34.1	1.341	3.91
3	++-1	27	0.544	0.66	21.3	1.213	1.31
4	+---1	9	0.592	0.686	15.9	1.159	4.45
5	-++1	50	0.544	0.653	20.1	1.201	3.27
6	----1	7	0.556	0.691	24.3	1.243	4.32
7	-+-1	32	0.544	0.66	21.3	1.213	3.15
8	+++1	80	0.556	0.686	23.4	1.234	1.92
9	0001	35	0.555	0.691	24.5	1.245	2.9
10	++-1	26	0.595	0.709	19.2	1.192	4.69
11	---+2	20	0.582	0.734	26.2	1.262	3.66
12	++-2	30	0.569	0.734	29.1	1.291	2.08
13	+++2	76	0.589	0.709	20.4	1.204	2.09
14	+--2	21	0.584	0.704	20.6	1.206	4.51
15	-++2	51	0.508	0.66	29.9	1.299	2.72
16	---2	7	0.567	0.712	25.6	1.256	3.65
17	-+-2	23	0.529	0.657	24.3	1.243	3.3
18	+--2	9	0.61	0.691	13.3	1.133	3.66
19	0002	22	0.568	0.679	19.5	1.195	2.9
20	0001	27	0.557	0.674	21	1.21	3.3

Tabelul 2. Modelul experimental și rezultatele obținute în faza de compactare –partea a 2-a (granulometrie).

	Modelul experimental	Granule sub 100 μm %	Granule între 100-250 μm %	Granule între 250-500 μm %	Granule între 500-800 μm %	Granule peste 800 μm %	Granule peste 500 μm %
1	0001	14.14	31.81	24.85	17.13	12.07	29.2
2	---+1	12.14	24.02	18.22	20.74	23.52	44.26
3	++-1	5.3	23.84	30.16	23.73	17.39	41.12
4	+---1	15.43	27.76	20.63	18.57	17.41	35.98
5	-++1	6.39	26.51	26.15	19.85	20.42	40.27
6	----1	8.93	18.49	17.03	25.65	29.81	55.46
7	-+-1	7.42	25.56	23.56	20.75	22.33	43.08
8	+++1	9.56	30.39	25.43	19.11	15.52	34.63
9	0001	9.11	27.75	23.97	20.92	17.57	38.49
10	++-1	13.47	23.41	17.95	21.77	22.97	44.74
11	---+2	34.9	8.14	7.88	20.68	28.82	49.5
12	++-2	43.84	12.98	12.2	15.26	15.6	30.86
13	+++2	30.51	13.94	16.5	20.71	18.06	38.77
14	+--2	44.48	13.39	12.34	15.69	14.09	29.78
15	-++2	35.91	17.57	17.54	16.07	12.97	29.04
16	---2	23.75	9.25	11.8	25.07	30.07	55.14
17	-+-2	38.27	16.69	14.79	15.81	14.45	30.26
18	+--2	31.43	11.29	15.1	21.7	20.19	41.89
19	0002	32.17	15.66	15.22	18.59	18.33	36.92
20	0001	5.87	20.09	22.42	26.29	25.57	51.86

Tabelul 3 prezintă evaluarea statistică a influenței parametrilor de proces ai compactării asupra caracteristicilor granulelor obținute. “Rsquare” este coeficientul de determinare și este o măsură a variației cauzată de model spre deosebire de eroarea întâmplătoare. “Estimate” reprezintă estimarea coeficientului corespunzător fiecărui parametru în ecuația modelului. “Std Error” reprezintă eroarea standard a coeficientului estimat, utilizată pentru evaluarea t. “t Ratio” este raportul dintre coeficientul estimat și eroarea standard. Ca regulă empirică, o valoare mai mare de 2 se consideră semnificativă. “Prob>|t|” reprezintă probabilitatea de a obține aleator o valoare “t-ratio” mai mare. O valoare mai mică de 0.05 se consideră o probabilitate semnificativă.

Productivitatea depinde foarte mult de viteza rolor și de distanța dintre role și mai puțin de forța de compactare (corelație pozitivă). În cadrul optimizării parametrilor de proces, se va avea în vedere menținerea productivității la un nivel cât mai ridicat din motive de eficiență, dar nu va fi considerat critic.

Tabelul 3. Evaluarea statistică a influenței parametrilor de proces ai compactării asupra caracteristicilor granulelor obținute.

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Productivitatea, Rsquare 0.855534				
Intercept	-42.15249	14.06968	-3.00	0.0090
Forță de comp. (kN/cm)	1.4375	0.725903	1.98	0.0663
Joc role (mm)	12.547626	1.741978	7.20	<.0001
Viteză role (rpm)	4.1458333	0.725903	5.71	<.0001
Sita (mm)	-4.647691	7.830606	-0.59	0.5617
Densitatea aparentă, Rsquare 0.699151				
Intercept	0.5078082	0.026071	19.48	<.0001
Forță de comp. (kN/cm)	0.0059583	0.001345	4.43	0.0005
Joc role (mm)	-0.01132	0.003228	-3.51	0.0032
Viteză role (rpm)	-0.000625	0.001345	-0.46	0.6489
Sita (mm)	0.0236307	0.01451	1.63	0.1242
Densitatea tasată, Rsquare 0.445911				
Intercept	0.6337783	0.035455	17.88	<.0001
Forță de comp. (kN/cm)	0.0023125	0.001829	1.26	0.2255
Joc role (mm)	-0.010499	0.00439	-2.39	0.0303
Viteză role (rpm)	0.0013542	0.001829	0.74	0.4706
Sita (mm)	0.0401783	0.019733	2.04	0.0598
Friabilitatea granulelor, Rsquare 0.711775				
Intercept	5.9081463	0.896191	6.59	<.0001
Forță de comp. (kN/cm)	-0.068125	0.046238	-1.47	0.1613
Joc role (mm)	-0.6517	0.110958	-5.87	<.0001
Viteză role (rpm)	0.0177083	0.046238	0.38	0.7071
Sita (mm)	-0.256157	0.498783	-0.51	0.6150
Fracțiunea de particule între 100-250 μm, Rsquare 0.527788				
Intercept	31.889751	8.209876	3.88	0.0015
Forță de comp. (kN/cm)	0.40625	0.423576	0.96	0.3527
Joc role (mm)	1.9724787	1.016471	1.94	0.0714
Viteză role (rpm)	0.3395833	0.423576	0.80	0.4352
Sita (mm)	-15.39873	4.569279	-3.37	0.0042
Fracțiunea de particule între 250-500 μm, Rsquare 0.715569				
Intercept	21.184356	4.496175	4.71	0.0003
Forță de comp. (kN/cm)	0.4729167	0.231973	2.04	0.0595
Joc role (mm)	2.6814331	0.556675	4.82	0.0002
Viteză role (rpm)	-0.010417	0.231973	-0.04	0.9648
Sita (mm)	-7.987476	2.502386	-3.19	0.0061
Fracțiunea de particule între 500-800 μm, Rsquare 0.673381				
Intercept	18.38668	3.908256	4.70	0.0003
Forță de comp. (kN/cm)	-0.016667	0.20164	-0.08	0.9352
Joc role (mm)	-1.319603	0.483884	-2.73	0.0156
Viteză role (rpm)	-0.175	0.20164	-0.87	0.3991
Sita (mm)	10.333708	2.175174	4.75	0.0003
Fracțiunea de particule peste 800 μm, Rsquare 0.614112				
Intercept	28.734385	8.109725	3.54	0.0030
Forță de comp. (kN/cm)	-0.866667	0.418409	-2.07	0.0560
Joc role (mm)	-3.34407	1.004071	-3.33	0.0046
Viteză role (rpm)	-0.154167	0.418409	-0.37	0.7177
Sita (mm)	12.953243	4.513539	2.87	0.0117

Densitatea aparentă depinde de forța de compactare (crește cu creșterea forței de compactare) și de distanța dintre role (scade odată cu creșterea distanței dintre role). Densitatea aparentă după tasare depinde semnificativ de distanța dintre role (corelație negativă) și sită (corelație pozitivă). Friabilitatea granulelor scade odată cu creșterea distanței dintre role.

În urma experienței dobândite ulterior cu echipamentul de compactare, s-a constatat că după primele câteva kilograme de pulbere procesată există o acumulare de pulbere fină, sub 100 μm care rămâne constantă ulterior. Datorită utilizării unor cantități mici de pulbere în experiment, corelat cu utilizarea la început a sitei de 1mm la primele 10 experimente, apoi a sitei de 1.5 mm la următoarele 9 experimente, acest fapt a determinat o eroare majoră la determinarea procentului de particule sub 100 micrometri. Pentru a elimina această sursă majoră de eroare, s-a eliminat din calcule și din evaluările ulterioare fracțiunea de particule sub 100 μm , recalculând procentele celorlalte fracțiuni.

Procentul de particule cu dimensiune mică crește semnificativ în următoarele condiții: sita cu dimensiunea ochiurilor mică, creșterea distanței dintre role. Procentul de granule cu dimensiune medie (250-500 μm) crește semnificativ în următoarele condiții: creșterea distanței dintre role, sita cu dimensiunea ochiurilor mai mică, creșterea forței de compactare. Procentul de granule cu dimensiune relativ mare (500-800 μm) crește semnificativ în următoarele condiții: sita cu dimensiunea ochiurilor mai mare, reducerea distanței dintre role. Procentul de granule cu dimensiune mare (peste 800 μm) crește semnificativ în următoarele condiții: reducerea distanței dintre role, sita cu dimensiunea ochiurilor mai mare.

Aplicația JMP® permite optimizarea parametrilor de proces cu obținerea “design space”-ului în care modificarea parametrilor permite obținerea unui produs conform. Acesta este un domeniu în care factorii de formulare și procedeu de preparare conferă calitatea dorită parametrului ales. Pentru aceasta, se reprezintă grafic domeniul a doi parametri de proces, în condițiile în care ceilalți parametri se setează la anumite valori, a căror influență este luată în considerare la optimizare. “Design-space”-ul rezultă prin suprapunerea zonelor de influență asupra diverselor caracteristici ale produselor care rezultă din setarea limitelor de acceptabilitate pentru fiecare parametru în parte. Zona de “design-space” este reprezentată grafic prin zona albă, în care toate caracteristicile produsului sunt în limitele prevăzute în specificație. Fiecare limită a unui parametru are o linie continuă și una punctată, linia punctată indicând zona spre valori mai mari, pentru a permite orientarea în spațiu.

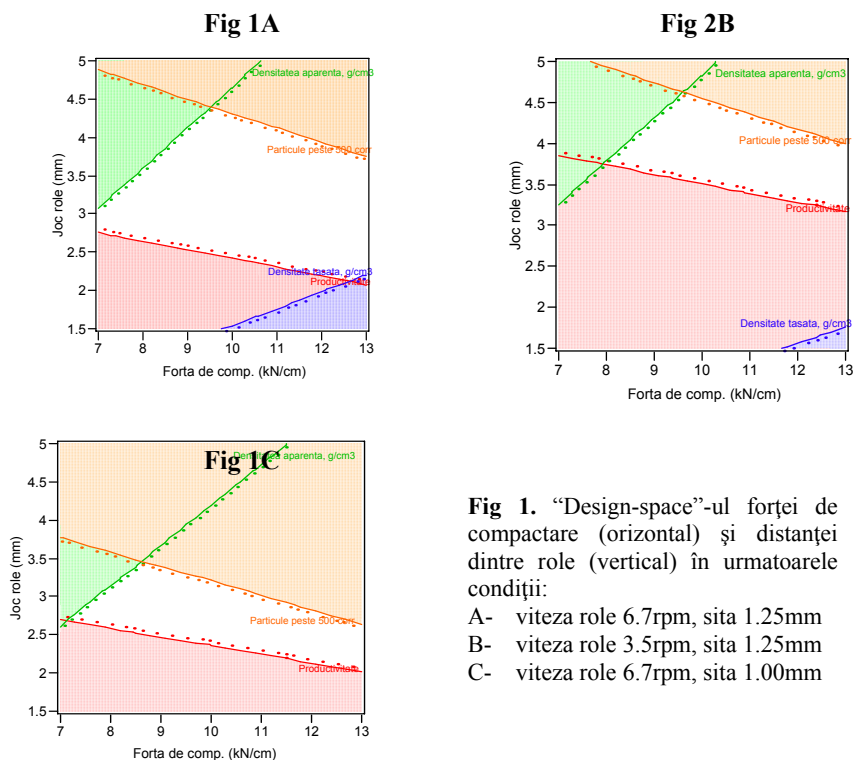


Fig 1. “Design-space”-ul forței de compactare (orizontal) și distanței dintre role (vertical) în următoarele condiții:

- A- viteza role 6.7rpm, sita 1.25mm
- B- viteza role 3.5rpm, sita 1.25mm
- C- viteza role 6.7rpm, sita 1.00mm

“Design-space”-ul s-a studiat prin setarea următoarelor limite restrictive, rezultate din studiile de optimizare a procesului de comprimare: productivitate minim 25 g/min, densitatea aparentă minim 0.54g/cm³, densitatea după tasare maxim 0.70g/cm³, procentul de granule peste 500 μ m minim 45%.

În fig. 1B se poate observa că viteza mică a rolor (3.5 rpm) influențează puternic (negativ) productivitatea, ceea ce nu este de dorit. În fig.1C se poate observa că utilizarea sitei cu dimensiunea ochiurilor mică (1 mm) determină reducerea dimensiunii granulelor, reducând semnificativ fracțiunea de granule peste 500 micrometri.

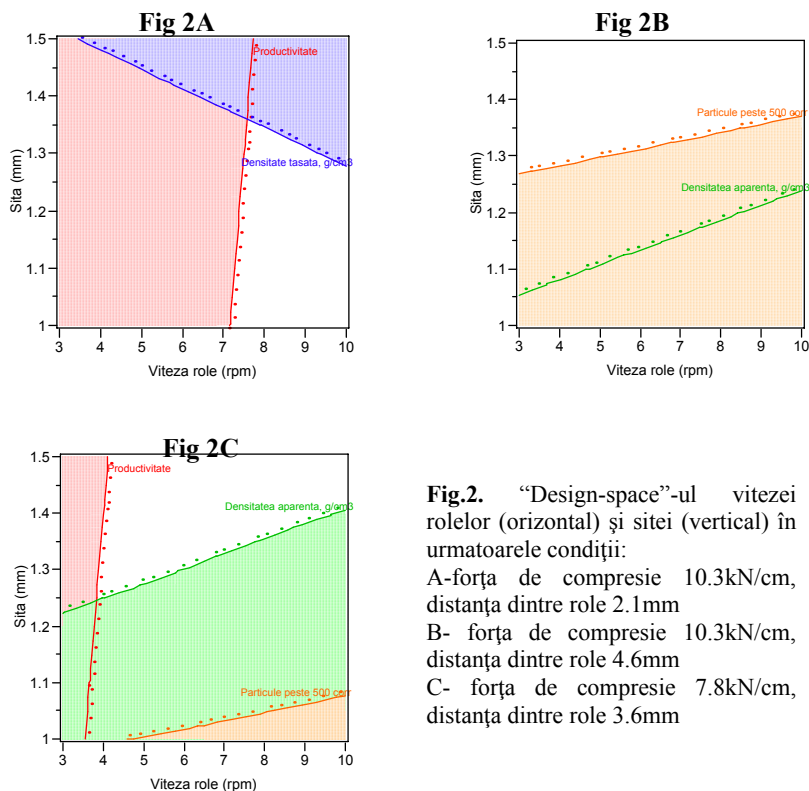


Fig.2. “Design-space”-ul vitezei rolor (orizontal) și sitei (vertical) în următoarele condiții:

A- forța de compresie 10.3kN/cm,
distanța dintre role 2.1mm
B- forța de compresie 10.3kN/cm,
distanța dintre role 4.6mm
C- forța de compresie 7.8kN/cm,
distanța dintre role 3.6mm

În fig 2A se observă că utilizarea unei distanțe între role mică, scade productivitatea și determină creșterea densității după tasare a granulelor. În fig. 2 B se observă faptul că utilizarea unei distanțe mari între role (4.6mm), determină scăderea dimensiunii granulelor și a densității aparente a granulelor. Aplicare unei forțe de compactare mică, determină scăderea sub limită a densității aparente a granulelor (vezi figura 2 C).

Concluzii

Pe baza observațiilor și evaluărilor făcute, s-au stabilit următoarele limite de operare pentru faza de compactare: forța de compresie 9-12 kN/cm, distanța dintre role 2-4 mm, viteza rolor 4-8 rpm, sita 1.25 mm. Aceste limite asigură conformitatea granulelor obținute cu specificația prestabilită și permite obținerea în următoarea etapă tehnologică, cea de comprimare, a unui produs finit corespunzător.

Bibliografie

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *ICH Topic Q10 Pharmaceutical Quality System, step 3 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System*, 2007. EMEA-CHMP-ICH-214732/2007, Retrieved January 9, 2008, Web site: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/21473207en.pdf>

2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *ICH Topic Q8 Pharmaceutical Development step 5 Note for Guidance on Pharmaceutical Development*, 2007. EMEA-CHMP-ICH-167068/2004, Retrieved January 9, 2008, Web site: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804en.pdf>
3. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Annex to ICH Q8 Pharmaceutical Development step 2.*, 2007. Retrieved January 9, 2008, Web site: <http://www.ich.org/cache/compo/363-272-1.html#Q8A>
4. ANTONY, J. *Design of Experiments for Engineers and Scientists*. Elsevier Science and Technology Books, 2003
5. ARMSTRONG, N.A., & JAMES, K.C. *Pharmaceutical experimental design and interpretation*. Taylor and Francis Group, 1996
6. JMP, A BUSINESS UNIT OF SAS INSTITUTE . *Design of Experiments*. NC, USA: SAS Institute Inc., 2005
7. LEWIS, G.A. Optimization methods. In: Swarbrick J. (Ed.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa, New York, 2007, 2452-2467.
8. MILLER, R.W., & SHESKEY, P.J. Roller compaction technology for the pharmaceutical industry. In: Swarbrick J. (Ed.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa, New York, 2007, 3159-3176.
9. PARIKH, D.P. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Tehnology*, second edition. Taylor and Francis Group , 2005
10. LEUCUTA S.E. *Tehnologie farmaceutica industrială*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2001
11. TOMUTA I., LEUCUTA S.E. Use of experimental design for identifying the most important formulation and technological variables in pelletization by powder layering. *J.Drug Deliv. Sci.Technol. (Paris)*, 2004, 14,215-221

The influence of process variables on the characteristics of the clarithromycin granules prepared by compaction

CAMELIA FLOREA, S.E. LEUCUȚA

Summary

The objective of the study was to evaluate relative influence of setting parameters in dry granulation (compaction) phase on physical characteristics of clarithromycin granules: untapped and tapped density, friability and particle size distribution. Full factorial experimental design was applied. The following variables have been considered: compaction force, gap, role speed and sieve.

As a result, we have evaluated the design space in what concerns the parameters evaluated and the relative influence of each variable. We were able to establish optimum parameters setting to assure highest productivity and compliance of the product in order to allow efficient processing in the tableting phase.

Keywords: optimisation, experimental design, compaction.

STUDY OF THE ACTIVITY OF NATIONAL DRUG AUTHORITIES OF SEVERAL EUROPEAN COUNTRIES IN 2006

ANA MARIA MERMEZE¹, M. BOJIȚĂ²

¹ National Medicines Agency

² “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca

Summary

The authorization for the release on the market of a medicine represents an important stage in the legal chain of medicines in the European Union. This authorization may be obtained through procedures agreed at the European level, in which national drug authorities participate together with the European Medicines Agency. Comparing the activity of the Romanian authority, the National medicines Agency, in 2006, with that of national authorities in the Netherlands, France and Iceland (member states of the Common European Economic Space), we found that there is the same preoccupation for the quality assurance of the activity of medicines authorization, a finding based on the large number of marketing authorizations issued according to the legal procedures.

Keywords: medicines authorization, Medicines Agency.

Introduction

Medicines are a special category of goods because of their impact on human health and life. Therefore all the activities related to medicines, from research to their use, are submitted to special regulations, one of the most important being the requirement to obtain a marketing authorization. In the EU this authorization may be obtained at a national level, being issued by the national authority of the member state, or at the European level, by a centralized or de-centralized procedure or by the mutual recognition of the authorization issued by the member states, whenever the case. For the centralized procedure, the European Medicines Agency is responsible for the scientific assessment of the dossiers [1].

The evaluation potential and activity at the highest standards of scientific competence are documented by the competent authorities of the EU countries by their participation in the authorization procedures for release on the market of medicines within the EU. Among the EU competent authorities with a high potential and a rich tradition we mention: the Medicines Evaluation Board – the Netherlands authority; the federal Institute for Drugs and medical devices – the German authority; the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – the British authority; l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – the French authority.

In Romania the competent marketing authority is the National Medicines Agency (NMA), which contributed to the elaboration of the Romanian legislation in line with the EU directives in the field [2].

This paper aims to achieve a comparative study of the activities of the national medicines authorities of some EU countries, including Romania, regarding the marketing authorization.

Material and method

In order to analyze the activity of the NMA and other national medicines authorities we used the information available on their web sites regarding the marketing authorization. We chose the national authorities in the Netherlands and France, as EU members, and the national authority of Iceland, as a non-member, but part of the Common European Economic Space, for reasons of availability and variety of information.

The comparative method was used, serving the aim of the study and which allows for drawing conclusions regarding the development of the activity of the NMA as the competent authority of an EU member state in the domain of medicines authorization.

Results and discussion

1. Romania

Well aware of the high standards to be reached in order to be in line with the EU competent authorities, NMA set off in the EU by elaboration of a large number of decisions of the Scientific Council in the domain of medicines authorization, many of them being approved by orders of the Ministry of Public Health and applied at present.

The year 2006, the last before joining the EU, represented a very good year for the marketing authorization of medicines for human use in Romania. Thus, during 2006 the NMA issued 2177 marketing authorizations for medicines, 1680 of which through the national procedure, 129 by the simplified nCADREAC (New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries) procedure for medicines centrally authorized in the EU (authorizations which were withdrawn by the Ministry of Public Health, together with other authorizations obtained this way, at the moment when Romania joined the EU), and 368 authorizations by the simplified nCADREAC procedure for medicines authorized in the EU by mutual recognition.

Starting from the fact that any marketing authorization is issued following the evaluation of the documentation at the highest scientific level, the number of 2177 authorizations for good quality, safe and efficient medicines represented a great effort and a lot of work by the NMA, which puts it on the same level with other EU competent authorities in the pharmaceutical domain [3].

2. The Netherlands

The competent authority in the field of medicinal products in the Netherlands, the Medicines Evaluation Board (MEB), focuses on the same principles of evaluation and monitoring of the efficacy, safety and quality of medicinal drugs for human use.

MEB is one of the first five competent authorities in EU regarding the mutual recognition procedure and the decentralized procedure. The first product authorized in EU by the new decentralized procedure was evaluated by MEB, the Netherlands being the reference member state. Netherlands holds a top place regarding the number of applications submitted and consequently also regarding the number of mutual recognition procedures initiated in the Netherlands as a reference member state. For the mutual recognition procedure, it has a number of 355 authorizations, and for the decentralized procedure, 197 authorizations, which places MEB after the authority in Germany (228 authorizations) or Denmark (215 authorizations) from this point of view.

Regarding the medicinal drugs authorized by the centralized procedure, in the course of 2006, 77 drugs containing new active substances were reported to the Dutch authority.

The year 2006 was a good year for the Netherlands by the issue of 841 marketing authorizations and the attainment of the aim of MEB of being one of the most important authorities in the field of medicines in EU [4].

3. France

For the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS), the year 2006 was a year of intense activity for the maintenance of the standards attained, with emphasis on transparency, so that the competent authority in France was the first agency that made public the reviews on national pharmacovigilance commissions and marketing authorization commissions.

For 2006, France holds 3764 marketing authorizations obtained by the national procedure, of which 1693 renewed authorizations. Regarding the European marketing authorization procedures, France holds the fourth place, of the 25 member states in 2006. A number of 78 authorizations issued by the centralized procedure were reported to France in 2006.

Of all 113 mutual recognition procedures, France was a reference member state in 26, while in 87 procedures it participated as an interested member state, which places AFSSAPS on the seventh place in the mutual recognition procedure with France as a reference member state. Regarding the decentralized procedure, a number of 10 procedures were initiated in this country in 2006.

From the above it can be seen that the competent authority in France is one of the important authorities in the field of medicinal drugs in EU, being at the same time an authority that aims at self-improvement, by a greater involvement in public health projects, the achievement of European and international commitments and the wish to become one of the first three competent authorities in the field of medicines at European level [5].

4. Iceland

The competent authority in Iceland, Icelandic Medicines Control Agency (IMCA), is part of EES not the EU, but based on the EES Agreement, it has the obligation to comply to the same work procedures. It contributes to the European activity in the field of medicinal drugs, actively participating in the work carried out by the European Medicines Agency and by national authorities in the field of medicines.

Thus, in 2006, Iceland was for the first time a reference state member for the European mutual recognition procedure. This brought a new perspective on the standards to be attained by the IMCA, resulting in its reorganization during the year 2006. Although Iceland is not among the states with a high potential for the evaluation and marketing of medicinal drugs, in 2006 IMCA issued 679 marketing authorizations, of which 200 authorizations for drugs under the marketing authorization procedure and 479 authorizations for already authorized drugs under the renewal procedure. Of the 200 authorizations, a great number (98 authorizations) is represented by drugs authorized by the centralized procedure, followed by mutual recognition procedures and the decentralized procedure accounting for 48 procedures, the rest of 54 authorizations being granted by the national procedure. In 2006, Iceland was chosen in a number of 13 procedures as a reference state member. The number of authorization renewals was 479, of which 319 national renewals or renewals by European mutual recognition procedures, and 160 renewals for drugs authorized by the centralized procedure.

For 2007, the authority in Iceland aims to take new responsibilities regarding the transparency of its work, the taking and monitoring of data on medicinal drugs from the Ministry of Health and National Security [6].

Conclusions

The authorization for the marketing of medicinal drugs in the EU and EES is an extremely important activity of national authorities in the field, which collaborate with one another as well as with the European Medicines Agency, in order to ensure the quality, efficacy and safety standards for the drugs used in the member states.

The activity of the NMA in 2006 consisted of both the elaboration of regulations in accordance with the European legislation in the field of medicinal drugs and the issue of a large number of authorizations for the marketing of drugs in Romania, by legal procedures before the integration of Romania in EU.

The activity of national authorities in the field of medicines in the Netherlands, France and Iceland shows a constant concern for quality in the authorization of medicinal drugs in EU and EES and for the continuous improvement of work in this field.

This is why the activity of these authorities may represent a model for the activity of NMA, as the national authority of a EU member state starting with 2007.

References

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L 311, 28/11/2001.
2. Law 95/2006 regarding the health reform. Monitorul Oficial 372/2006
3. National Medicines Agency. <http://www.anm.ro>
4. Medicines Evaluation Board. <http://www.chg-meb.nl>
5. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. <http://agmed.sant.gouv.fr>
6. Icelandic Medicines Control Agency. <http://www.lyfjastofnun.is>

Studiu al activității autorităților naționale ale medicamentului din mai multe țări europene în 2006

ANA MARIA MERMEZE, M. BOJIȚĂ

Rezumat

Autorizarea pentru eliberarea unui medicament pe piață reprezintă o etapă importantă a lanțului legal al medicamentelor în Uniunea Europeană. Această autorizație poate fi obținută prin proceduri agreeate la nivel european, în care autoritățile naționale ale medicamentelor participă împreună cu Agenția Europeană a Medicamentului. Comparând activitatea autorității române, Agenția Națională a Medicamentului, în 2006, cu cea a autorităților naționale din Olanda, Franța și Islanda (state membre ale spațiului economic european comun), am observat că este prezentă aceeași preocupare pentru asigurarea calității în activitatea de autorizare a medicamentelor, observație bazată pe numărul mare de autorizații de piață eliberate conform procedurilor legale.

Cuvinte cheie: autorizarea medicamentelor, Agenția Medicamentului.

ARNICA MONTANA, REMEDIU HOMEOPATIC MIRACULOS PARTEA A II-A – ABORDAREA HOMEOPATICĂ

RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU, C. BURTA, IOANA JURCĂU, ANNE-MARIE
CHINDRIȘ

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea reprezintă o continuare a unui studiu început în 2004. Articolul prezintă remediul homeopatic *Arnica montana* după tiparul clasic de prezentare în *Materia Medica homeopatică*, adică caracterizare generală, etiologie, patogenezie, simptomatologie, modalități, indicații clinice, relații cu alte remedii homeopatice, precum și un **glosar de termeni** menit să facă înțelese anumite noțiuni caracteristice vocabularului homeopatic. Expresiile boldate redau caracteristicile cele mai importante ale remediului *Arnica montana*.

Cuvinte cheie: Arnica, Materia Medica, simptome, utilizare clinică.

Rezumat anterior

În Europa, Arnica montana (*A. montana*) este utilizată de secole de către homeopați și fitoterapeuți. În uzul local, *A. montana* poate fi folosită ca tinctură, unguent, ulei fiind aplicate doar pe pielea intactă. În diluții homeopatice *A. montana* este utilizată în tratarea multor suferințe, fiind considerată “remedial miraculor al homeopatiei”, util pentru orice injurii sau accident, traumă acută, intervenție chirurgicală, lucrare stomatologică sau chiar șoc. *A. montana* este adesea remediu de primă alegere în multe cazuri de oboseală sau extenuare psihică, după exerciții fizice și leziuni sportive care pot induce luxații sau contuzii, motiv pentru care *A. montana* este numită și “remediul sportivilor”. *A. montana* este și un remediu feminin, foarte util pentru pregătirea organismului femeii pentru condițiile traumatice perinatale, precum și pentru unele situații patologice. În condițiile unei preparări adecvate, *A. montana* poate duce la diminuarea semnificativă a timpului de vindecare, la reducerea inflamației.

Cuvinte cheie: Arnica montana, mod de acțiune, indicație de utilizare, tratament fitoterapeutic, tratament homeopatic.

Introducere

Lucrarea continuă un studiu despre remediul homeopatic *Arnica montana* (*A. montana*), început în 2004 (1). *A. montana* este considerat un remediu al sindroamelor post-traumatice.

CARACTERIZARE GENERALĂ. *Arnica montana* produce condiții similare cu cele rezultate din accidentări, căderi, lovituri, contuzii, acufene, fenomene putride, condiții septice (2,3). Simptomele sunt simetrice (4) și adesea alternante. Acționează cel mai bine la pletorici, puțin la cei slăbiți, cu dispnee (3,5).

ETIOLOGIE. **Traumatism** muscular închis, surmenaj fizic sau psihic și consecințele acestora (2-4).

FARMACOLOGIE – PATOGENEZIE. Există o afinitate crescută a plantei *A. montana* pentru vasele sanguine (capilare), cu apariția stazei, purpuri, a diferitelor tipuri de hemoragii, alterarea tonusului vascular cu paloare sau îmbujorare. Acțiunea asupra *sistemului nervos central* dă naștere la agitație, prostrație, tulburări de vedere, tremurături sau chiar convulsii. Afinitatea *A. montana* pentru *țesutul muscular* cauzează contracții musculare intense și hipertrofie, mialgie, cu senzația de contuzie. Implicarea asupra *sistemului digestiv* conduce la greață, vomă, diaree și dizenterie. Local acționează asupra *pielii* producând iritare severă și erupții (2,3,6-8).

PROVING - TESTARE *A. montana* a fost testată de Hahnemann și este descrisă în primul volum al „Materiei Medica Pura” (2).

TIP PSIHOSOMATIC Persoanele *A. montana* sunt pletorice, sanguine, cu expresie plină de viață, facies foarte congestiv, nervoase (femeile) (5, 6).

SIMPTOMATOLOGIE

□ **Mental - Psihologie.** Durerea este intolerabilă, de aceea există o **teamă de a fi atins** sau ca cineva să se apropie (2,3,4,9), ex. în gută (9). Pacientul *A. montana* este inconștient (3,5), iritabil, morocănos (2,3,9) și taciturn, dorește să fie lăsat singur mai ales când are dureri (7). Este **exagerat de excitabil** (2), nervos (1), râde fără motiv (2), indiferent (2,3,9), capricios (2), cu încrederea în sine pierdută (2,9). Se sperie ușor (2) având panică cu simptome cardiace (7,9), teroarea unei morți iminente (2), agorafobie (2,3). Subiectul *A. montana* este incapabil să se concentreze (2), uită frecvent (2,9) și este incapabil de orice formă de muncă activă continuă (2,3). Caracteristică, în cazurile grave, este întrebarea din partea celui bolnav, de ce este necesar să se prezinte la doctor dacă este sănătos (2-5,7,9).

□ **Cap.** Subiectul *A. montana* are capul și fața fierbinți, asociat cu răceala nasului și a corpului (3,9), simte spasme la nivelul capului (2,3), are tendința de a cădea pe partea stângă când se țin ochii închiși și vertij și amețeală, la diferite mișcări, însoțite de greață (2). Cefalea este frecventă și poate fi severă, ca și cum capul ar fi destins din interior sau ca și cum un cui ar fi fost introdus în craniu (2,3); este adesea unilaterală, agravată dimineața. Pacientul *A. montana* poate prezenta confuzie (3), hidrocefalie (5), hemoragie cerebrală (9). *A. montana* ajută la recuperarea după: un traumatism printr-un obiect contondent la nivelul ochiului sau orbitei, extracții dentare sau alte intervenții stomatologice, operație, inclusiv în chirurgia plastică (7).

□ **Ochi.** Persoanele *A. montana* prezintă manifestări datorate rănirii ochilor (4): ochi învinețiți (4), hemoragii sub-conjunctivale sau retiniene (2-4,9), diplopie post-leziune, mai ales craniană și conjunctivită cu lacrimi arzătoare (2,3). După privirea de aproape, la televizor sau suprasolicitare apare surmenajul ocular (2,3). Subiectul *A. montana* trebuie să țină ochii deschiși, pentru că la închiderea lor amețește (3).

□ **Ureche.** Subiectul *A. montana* manifestă: dureri ascuțite în și în jurul urechilor (2,3) și la nivelul cartilajului urechii, ca și cum ar fi contuzionate (3), acufene și sensibilitate diminuată și surzeală după o explozie sau traumatism la cap (2,3).

□ **Nas.** Nasul subiectului *A. montana* este dureros (3). Furnicăturile intranasale pot precede epistaxisul (2), de culoare închisă, apărut când se spală pe față, după injurii, după fiecare criză de tuse (convulsivă) (2,3), sau în asociere cu febra tifoidă (2,7).

□ **Față.** Fața pacientului *A. montana* este **scofâlcită** și poate prezenta herpes facial (3).

□ **Gură.** În cazul subiectului *A. montana*, **halena** este **fetidă** (3), buzele prezintă senzație de arsură fierbinte (2,3), limba are un depozit galben subțire, iar salivă este excesivă (1). Pacientul *A. montana* simte uscăciune și sete (3), gust rău (2,3) sau amar (3) în gură. După extracția dentară apare suferință gingivală (3).

□ **Stomac.** Eructațiile, regurgitățile (5), flatulența și vărsăturile subiectului *A. montana* (2) au miros de ouă stricate (2,3,6,7). Disfagia este asociată cu greață, vărsături cu sânge coagulat de culoare închisă (2,3). Caracteristice sunt și: aversiunea față de starea de sațietate (3), gastrita, durerea epigastrică în timpul mesei (2,3) iradiată spre partea dorsală – **ca și cum stomacul ar fi apăsător către coloană** (3).

□ **Preferințe, aversiuni, sete.** (2,3). Persoana *A. montana* are apetitul variabil: • aversiune față de alimente, cu dezgust pentru carne, bulion și lapte, posibil anorexie, sau o simplă saturare, foame exagerată; • dorințe pentru oțet și alcool. Setea poate fi excesivă, mai ales pentru apă rece, sau complet absentă.

□ **Abdomen.** Subiectul *A. montana* poate manifesta: *junghiuri sub coastele false* (3), dureri abdominale ascuțite (2,3) și colicative (2), *distensie abdominală, flatulență* (2,3), *meteorism* (3), „*stare tifoidă*” (2,3).

□ **Scaun.** Scaunele subiectului *A. montana* sunt tipic **diareice**, cu caracteristicile: *însoțite de tenesme solicitante* (2,3,5), *neplăcute, brăzdate cu sânge, putride, posibil involuntare, de tip dizenteric* (2,3,5), *brune* (3), *însoțite de ischemie* (2) și *dureri musculare* (3), *cu un interval considerabil de timp între ele* (5); *pacientul trebuie să se întindă în pat după fiecare scaun, dar fenomenele se agravează la*

*decubitul lateral stâng (3). Poate exista și constipație; **rectul este plin**, fecalele nu se evacuează, au aspect de panglică (3).*

□ **Urină - Aparatul urinar.** La persoana de tip *A. montana* pot apare: disurie (2), tenesme vezicale, hematurie (2,3), pierderi involuntare de urină (5) și enurezis nocturn (2), întârzieri în începerea micțiunii (2), retenția urinară după efort (2,3) sau sarcină (5).

□ **Aparatul genital feminin.** *A. montana* este un excelent remediu în sarcină și travaliu pentru (2,3,5): durerile severe din regiunea uterină, care pot împiedica subiectul să meargă drept și mișcările uterine dureroase din sarcină, mai ales cele nocturne, care interferează cu somnul (2); senzația că fătul ar fi situat transversal (3); atenuarea durerii uterine ca de contuzie (3,5,7); accelerarea dilatării colului (7) și ameliorarea durerii de după expulzarea fătului (7). Femeia *A. montana* poate prezenta: tulburări ale ciclului menstrual (8), hemoragii uterine post-coit (3), metroragii cu senzație de contuzie pelviană (6,7), dureri mamelonare (3), mastite post-injurii (3), *menopauza* (6) asociată cu oboseală și astenie, palpitații, căldura capului, răceala corpului și hematoame la cele mai mici contacte sau lovituri (2).

□ **Sistemul respirator.** Subiectul *A. montana* prezintă tuse (5) cu caracteristicile: uscată și gâdilitoare, cu hemoptizie (2,3,9), dureroasă, **violentă, spasmodică** (9), **însoțită de herpes facial** (3), produsă de plâns și tristețe (3,7), agravată dimineața (2) și la efort (3), manifestată noaptea, în somn (3); copilul *A. montana* poate prezenta tuse convulsivă, este suferind, iritabil și plânge înainte de paroxism (2,3). Pacientul *A. montana* poate manifesta (3): amigdalită acută, inflamația palatului și a uvulei, uscăciune și iritație în partea inferioară a traheei, răgușeală după folosirea excesivă a vocii, dispnee cu hemoptizie, pneumonie, dureri pleurale, dureri ale oaselor și cartilagiile pieptului, contracții și dureri înțepătoare toracice (2,3).

□ **Sistemul cardiovascular.** Subiectul *A. montana* are pulsul plin, puternic (5) sau slab și neregulat (3) și simte dureri (2) și înțepături cardiace (3), palpitații nocturne (2) sau la efort (6); prezintă frecvent dispnee epuizantă (3,6), **angină pectorală** cu durerea mai ales la nivelul cotului stâng (3), hipertensiune arterială (6), activitate cardiacă neregulată și slabă (2), cardiopatie degenerativă (7) sau hipertrofică și extremități edemate, ca și cum ar fi contuzionate (3).

□ **Extremități - Aparatul locomotor.** Câteva simptome sunt tipice subiectului *A. montana*: suferința după efort fizic exagerat și senzația că orice loc pe care se așează este tare (3); răceala cadaverică la nivelul antebrățului (2,3), mai ales la copii (5), frica de a nu fi atins sau strivit de persoanele care se apropie de el (3,5). Picioarele și mâinile pacientului *A. montana* sunt simțite ca fiind foarte grele, edemate și dureroase (2), ca și cum ar fi cu contuzionate sau lovite (3,9). La nivelul coloanei poate apare hiperestezia spinală cu spasme bruște la nivelul gâtului și mușchilor para-spinali (2) și durere (3,9). Durerile severe din regiunea pelviană, cu senzație de contuzie, pot împiedica subiectul să meargă drept (2,3,6). Subiectul *A. montana* prezintă adesea mialgii (4,7): apărute după efortul muscular exagerat, la frig și umezeală (2), șederea pe acea parte a corpului (7); agravate de orice mișcare (2) exagerată (4,8); însoțite de (2) dureri ascuțite în membre, de senzația de contuzie și de slăbiciune musculară. Pacientul *A. montana* poate dezvolta: entorse (7), luxații, întinderi și dislocări articulare (2-4), fracturi (7), dislocarea încheieturii soldului, cu durere; paralizie (pe stânga) după traumatism sau accident vascular cerebral (3,7), artrită agravată la umed, rece și la zdruncinături (7), costo-condrită (7), gută (2,3,7) și reumatism (3).

□ **Tegument - Pielea.** Subiectul *A. montana* este predispus la **erupții** - eczematoase, papulare, psoriazice, ulcerative (2), pustuloase (2,3), sau ca de scabie (3) - cu **distribuție simetrică** (2,3), apărute posttraumatice. Caracteristice sunt aparițiile în serie ale abceselor sau furunculilor (2,3,5). Pacientul *A. montana* poate avea pielea *laoc* albăstră (3), cu paloare sau roșeață (2), cu arii colorate diferite, ex. de echimoze (3).

□ **Somn.** Somnul subiectului *A. montana* are următoarele caracteristici: este alterat, deși pacientul este astenic (8), poate fi amânat până la ora 2 sau 3 a.m. (2); tulburat de vise anxioase și înspăimântătoare (2,3); insomnie și neliniște când este obosit și pierderi involuntare de scaun în somn (2). Pacientul *A. montana* poate prezenta somnolență comatoasă peste zi, însoțită de multe căscături de somn (2), iar la trezire, de capul fierbinte (3); are o continuă mișcare, datorată senzației că patul este tare (2).

□ **Febră.** Subiectul *A. montana* poate prezenta sindroame febrile cu: manifestări de febră tifoidă, frisoane în tot corpul, căldură internă, cu picioare și mâini reci (3), capul fierbinte și roșu, iar restul corpului rece (2,3,9,10), transpirații nocturne urât (acid) mirositoare (3).

□ **Generalități.** *A. montana* este de primă alegere în: traumatisme (5), suprasolicitări (4) fizice sau psihice (8), intervenții chirurgicale (4,7), la vârstnici (9). Subiectul *A. montana*: are **senzația de vânătaie** pe tot corpul, ca după lovituri sau izbituri (2,4,9,10); se simte epuizat și obosit (2); totul i se

pare tare, chiar și perna sau patul (7,9), de aceea se mișcă dintr-un loc în altul în căutarea unei zone moi (5,9); are senzația de smulgeri sau convulsii musculare, agravate la orice mișcare sau zdruncinătură, de aceea se teme când cineva se apropie de el (7); are tendința la hemoragii posttraumatice, hematoame spontane, purpură sau echimoze (2,8,9); poate avea stare septică cu eliminări putride (2,8).

MODALITĂȚI

○ **Agravare:** la cel mai mic contact (2-5), la repaus (pacientul simte patul ca dur) (2,4), la mișcări (2,3,5) și orice exercițiu fizic (2), noaptea, la frig umez (3), la expunerea la soare fierbinte (2,4), la vin (2,3,5). ○ **Ameliorare** la: căldură pe locurile afectate, decubitul (5) **cu capul mai jos decât corpul** (2-5).

INDICAȚII CLINICE (11)

● Leziune sau traumatism fizic sau psihic (2,6-8,10); traumatism la cap (7) sau coloană (5) sindroame posttraumatice (5-8), chiar vechi de ani de zile (4) sau ușoare (5), intervenții chirurgicale (2,4,7) sau stomatologie (2,7), patologia sportivă (10). ● Contuzii (2,5-7,10), leziuni cu instrumente neascuțite (5), entorse (7), luxații și întinderi articulare (4) fracturi (2,4,6) care supurează abundent (5), surmenaj muscular (2,8). ● Echimoze (6,10), purpură (6,7), sângerări (2,5) - hemoptizii (2,6), metroragie (6), accidente vasculare cerebrale hemoragice (2,7) - exudate hemoragice (5), resorbția hematomului (5,10) tulburări vasculare (2,7,8), hipertensiune arterială (6). ● Sarcină și travaliu (4,6,7). ● În stările acute și în toate cazurile grele, în care pacientul neagă că este bolnav (4). ● Insomnii, cefalee și vertij (6), astenie psihică (2,6). ● Curbatură în tot corpul (5,10), malarie (7). ● Gastrită (7). ● Tulburări cauzate de băuturi alcoolice sau vapori de cărbune (5). ● Angină, pneumonie, tuse convulsivă și gripă (7) la început (10), laringită (6), ● Artrită, costochondrită, gută și reumatism (7). ● Dermatoze (8), abcese, eczeme și psoriazis (7), furunculoză (6).

RELAȚII CU ALTE REMEDII HOMEOPATICE

Remediile homeopatice sunt notate cu prescurtările clasice (11):

□ **COMPLEMENTARE:** Acon, Ipec (3), Rhus-t, Sul-ac, Am-c, Bov (7).

□ **COMPARAȚII – DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL:** ● **Ars-alb:** anxios, nu se ameliorează nici măcar la mișcare (9). ● **Bapt** când există ceva putrid, durere inflamatorie, când patul este prea tare, când răspunde apoi adoarme pe loc (7). ● **Bell-p:** contuzii cu extravazare, senzație de durere inflamatorie, vânătăie (7); traumatisme pelviene (6). ● **Calendula:** traumatisme deschise (6). ● **Hypericum:** traumatisme ale nervilor periferici (6). ● **Rhus-t:** trebuie să se miște, se ameliorează la mișcare (9). ● **Staphysagria:** plăgi tăiate, cicatrici postoperatorii (6). ● **Vitex trifolia = Arnica indiană** (3): contuzii și dureri, cefalee la nivelul tâmpelor, dureri articulare, abdominale și testiculare.

□ **URMEAZĂ BINE DUPĂ** (5): Acon, Apis, Ham, Ipec, Verat.

□ **ESTE URMATĂ DE** (3): Sul.ac.

□ **ANTIDOTURI:** Acon-nap, Ars-alb, Cin-off, Ign-a și Ipec (4), Camph-off (3).

GLOSAR

○ *A.m.* = planta Arnica Montana.

○ *A. montana* = remediul homeopatic Arnica Montana.

○ *Materia Medica Homeopatica* = colecție a foarte multor patogenezii minuțios descrise și reunite; prima a fost alcătuită de Hahnemann (6, 8).

○ *Modalitatea* = este modul în care un simptom semnificativ este modulat de diferiți factori; se apreciază doar în funcție de ansamblul simptomatologiei, dar absența sa din tablou nu elimină medicamentul indicat de ale semne.

○ *Proving* = testarea unui produs în vederea înscrierii în rândul remediilor homeopatice.

○ *Patogenezie* = protocol de experimentare pe omul sănătos; totalitatea simptomelor pe care diverse substanțe le pot determina la omul sănătos; constă în experimentarea unui produs ales pentru a deveni un remediu homeopatic; protocoalele experimentale urmează metoda clasică elaborată de Hahnemann (6,8).

○ *Remediul de fond* = acest tip de remediu homeopatic este „fructul” întregii cercetări homeopate, el este similitudină, cel mai adecvat între aspectul clinic trecut și prezent și materia medicală; prescrierea lui este posibilă doar dacă există categorii de semne numite „esențiale” sau superior valorizate, adică semne etiologice, psihice sau generale.

○ *Remedii complementare* = două remedii homeopatice care posedă descrieri foarte apropiate cantitativ sau calitative (6,8).

Bibliografie selectivă

1. MOLDOVAN-JURCĂU R., JURCĂU I., BOJIȚĂ M., Arnica montana, remediu homeopatic miraculos (Partea I – O trecere în revistă a caracteristicilor plantei și a utilizărilor terapeutice), *Clujul Medical*, 2004, vol.LXXVII, nr. 4, 676-683.
2. GIBSON D, *Studies of homeopathic remedies*, Ed. Beaconsfield, London, 2000, pag. 50-5.
3. BOERICKE W, *Homeopathic Materia Medica*, Motilal Banarsidass Publishers, Delhi, 1993, pag 76-9.
4. JAYASURIA A, *Homeopatie clinică*, Ed. pag 204-5.
5. ALLEN HC, *Materia Medica*, Ed. Serapis, Timișoara 2001, pag 28-30.
6. SAREMBAUD A, *Homéopathie*, Ed. Masson Paris 1991, pag 66-67.
7. BUNGEȚIANU GH, CHIRILĂ P, *Manual de homeopatie*, Ed. Medicală, București 1983, pag 147-8.
8. MORRISON R, *Ghid practic de remedii homeopatice*, Ed. Tao, 2001, pag 25-27.
9. BOYD H, *Introduction to homeopathic medicine*, Beaconsfield Publishers LTD, England 1989, pag 76, 91-3, 109, 135, 146, 177.
10. BOULET J, *Dicționar de homeopatie*, Ed. Z 2000, 1999, pag 51-2.
11. BOERICKE OE, *Repertoriu homeopatic*, Ed. Serapis, 2001.

Arnica Montana - marvelous homeopathic remedy 2nd part – homeopathic approach

RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU, C. BURTA, IOANA JURCĂU, ANNE-MARIE CHINDRIȘ

Summary

The paper is a continuation of a study initiated in 2004. The article presents the *Arnica montana* homeopathic remedy according to the classic presentation pattern in Homeopathic Materia Medica, i.e. general characterization, etiology, pathogenesis, symptomatology, modalities, clinical indications, correlations with other homeopathic remedies, as well as a *glossary of terms* aimed at explaining certain notions characteristic of the homeopathic vocabulary. The expressions in bold show the most important characteristics of the *Arnica montana* remedy.

Keywords: Arnica, Materia Medica, symptoms, clinical use.

Previous summary

In Europe, Arnica montana (*A. montana*) has been used for centuries by homeopaths and phytotherapists. When used topically, *A. montana* can be applied as a tincture, ointment or oil, but only to unbroken skin. In homeopathic dilutions, *A. montana* is used for the treatment of many disorders, being considered as the “miracle homeopathic remedy”, useful in any injury or accident, acute trauma, surgery, dental care or even shock. *A. montana* is frequently a first choice remedy in many cases of fatigue or mental exhaustion, after physical exercise and sports injuries that may result in dislocations and contusions, which is why *A. montana* is also termed the “Sportsman’s remedy”. *A. montana* is also a female remedy, extremely useful for the preparation of the woman’s organism for perinatal traumatic conditions, as well as for some pathological situations. Under the conditions of adequate preparation, *A. montana* can lead to a significant decrease in the healing time and to the reduction of inflammation.

Keywords: Arnica montana, action modality, indication of use, phytotherapeutic treatment, homeopathic treatment.

PARTICIPAREA CLUJEANĂ LA PRIMUL CONGRES INTERNAȚIONAL DE ISTORIA MEDICINII DESFĂȘURAT ÎN ROMÂNIA

CRISTIAN BÂRSU

Catedra Istoria Medicinei, U. M. F. "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Istoria Medicinei prezintă în general diverse aspecte ale dezvoltării teoriei și practicii medicale de-a lungul secolelor. Relativ rar se întreprind cercetări referitoare la istoria Istoriei Medicinei. Din această categorie de preocupări face parte prezenta lucrare. Scopul său este de a releva împlinirea a 75 de ani (în 2007) de când România a fructificat o importantă ocazie de a fi mai cunoscută în domeniul științei și culturii mondiale. În perioada 10–18 septembrie 1932 a avut loc la București ediția a noua a Congresului Internațional de Istoria Medicinei. Despre această manifestare s-a scris puțin. Accentul major a fost pus pe contribuțiile lui Victor Gomoiu (1882–1960) – întemeietorul Societății Române de Istoria Medicinei (S.R.I.M.) și președinte al Societății Internaționale de Istoria Medicinei (S.I.I.M.) între 1936 și 1945 – și ale lui Valeriu Lucian Bologa (1892–1971) – care a fost primul profesor român de Istoria Medicinei, președinte al S.R.I.M. (1956–1971) și vicepreședinte al S.I.I.M. timp de șase ani (1964–1970).

Marcarea a trei sferturi de veac de când România a găzduit reuniunea amintită a fost precedată în 2006 de aniversarea a 75 de ani de existență a celei dintâi Catedre de Istoria Medicinei din România, făurită la Facultatea de Medicină a Universității Românești din Cluj. În lumina celor două repere iatro-istorice sunt prezentate datele privind participarea clujeană la Congresul Internațional de Istoria Medicinei din 1932.

S.R.I.M. a fost fondată în 1929, din inițiativa lui Victor Gomoiu. Primul președinte a fost chirurgul Constantin Dimitrescu-Severeanu (1840–1930), iar ca secretar general a fost ales la început V. Gomoiu. În aceeași perioadă Ion Cantacuzino (1868–1934) plănuia să înființeze un „Cerc de Istoria Medicinei”, dar acesta nu a fost realizat, deoarece în 1929 Cantacuzino a aderat cu entuziasm la S.R.I.M. (1). Ținând cont că mișcarea medico-istorică din România era în faza de coagulare, se poate considera că a fost un curaj cu totul deosebit din partea lui Gomoiu să organizeze o reuniune mondială de anvergură în țară. Cu câteva săptămâni înaintea ședinței inaugurale a Congresului, V. Bologa – care fusese inițial reticent față de posibilitatea ca manifestarea să se desfășoare în parametrii necesari unui eveniment internațional – a notat în mesajul trimis lui V. Gomoiu, la aniversarea vârstei de 50 de ani, că „a face lucru minunat, care va fi congresul de la București, sub împrejurări atât de nefavorabile [n. n. – criza economică din România] – aceasta o poate numai neîntrecutul organizator și optimistul neînfrânt Victor Gomoiu” (2).

Pentru a avea o imagine clară a etapei de efervescență științifică în care se afla seria acestor prestigioase manifestări mondiale de iatro-istorie, ar fi util de enumerat primele congrese. Cel dintâi a avut loc la Anvers în 1920. Al doilea a fost organizat la Paris în 1921. În continuare s-au desfășurat astfel de reuniuni la: Londra – în 1922, Bruxelles – în 1924, Geneva – în 1925 și la Leyda – Amsterdam – în 1927. În 1928 Congresul s-a desfășurat sub forma unei secțiuni a Congresului Mondial de Științe Istorice, ținut la Oslo. În 1930 Congresul Internațional de Istoria Medicinei s-a derulat la Roma. De notat că participarea românească la reuniunile din anii 1927, 1928 și 1930 a fost bine apreciată (3).

Aceste importante manifestări au fost organizate de S.I.I.M., care a fost ctitorită în 1919. Primul său președinte a fost Jean Joseph Tricot-Royer (1875–1951). Reuniunile mondiale au avut loc pe fundalul unei semnificative mișcări medico-istorice în Europa, a cărei afirmare datează de la finele secolului al

XIX-lea și începutul celui de-al XX-lea veac. Atunci s-au constituit nuclee active medico-istorice în: Germania, Franța, Italia, Anglia, Polonia etc.

În România, preocupările iatro-istorice s-au manifestat în a doua jumătate a secolului al XIX-lea. Prima Catedră de specialitate și-a început activitatea la Cluj în 1921. Este foarte important de subliniat faptul că Iuliu Hațieganu (1885–1959) – primul decan al Facultății Românești de Medicină din Cluj – a avut încă de la începutul mandatului său (în toamna anului 1919) ideea înființării Catedrei de Istoria Medicinii. Consiliul Profesoratului a fost de acord și la ședința din 12 decembrie 1919 a decis ca la această Catedră să fie invitat prin contract un profesor francez, deoarece în învățământul medical superior din București și Iași nu exista un specialist în domeniu (4). Alegerea parazitologului și medico-istoricului francez Jules Guiart (1870–1965) ca profesor de Istoria Medicinii și propunerea lui Valeriu Bologa ca asistent al său au fost făcute la inițiativa lui Emil Racoviță (1868–1947).

J. Guiart a condus Catedra (denumită Institut în perioada interbelică) timp de aproape un deceniu (1921–1930), apoi V. Bologa a fost șeful acesteia din 1930 până în 1962, când a fost pensionat. În calitate de profesor consultant a activat până la finalul vieții sale (1962–1971).

Este deosebit de semnificativ faptul că, deși Guiart își încetase activitatea didactică la Cluj în 1930, totuși a sprijinit efectiv delegația românească la Congresul din 1932, în calitate de profesor onorific la Catedra de Istoria Medicinii din Cluj. De asemenea atunci a reprezentat Ministerul Instrucțiunii Publice al Franței și Universitatea din Lyon.

Comitetul de onoare al reuniunii internaționale din 1932 a fost prezidat de Regele Carol al II-lea (1893–1953). Vice-președinții acestui comitet au fost: Ion Cantacuzino – președintele S.R.I.M., Davide Giordano (1864–1954) – președintele S.I.I.M., Jean J. Tricot-Royer – reprezentant al Guvernului Belgiei și al Universității Catolice din Louvain, ca și președinte fondator al S.I.I.M., Nicolae Iorga (1871–1940), Alexandru Vaida-Voevod (1872–1950) – președintele Consiliului de Miniștri și ministrul Afacerilor Externe – și Dumitru R. Ioanițescu – ministrul Muncii, Sănătății și Prevederilor Sociale. Membrii Comitetului de onoare au fost: Patriarhul Miron Cristea (1868–1939), Constantin Angelescu (1869–1948) – președintele Atheneului Român, Prințul Basarab C. Brâncoveanu – Epitrop al Așezămintelor Brâncovenesti și vice-președinte al S.R.I.M., Pietro Capparoni (1868–1938), senator, delegat al Ministerului Educației Naționale al Italiei și al Institutului Italian de Istoria Artei Sanitare, Maxime Laignel-Lavastine (1875–1953), reprezentant al Guvernului Franței și al Universității din Paris, Alexandru Lahovary (1855–?) – decanul Corpului diplomatic român, Dimitrie Gerota (1867–1938) – ca fost președinte al S.R.I.M., Jules Guiart, Antoine Edouard Jeanselme (1858–1935), Ștefan Minovici (1867–1935) – ca fost decan al Facultății de Farmacie din București, Dimitrie Mezincescu (1880–1961) – efor și reprezentant al Spitalelor Civile din București, Iuliu Moldovan (1882–1966), Ion Răducanu (1884–1964) – rectorul Academiei de Înalte Studii Economice din București, care fusese ministrul Muncii, Sănătății și Ocrotirilor Sociale în intervalul 1929–1930, Alexandru Slătineanu (1873–1939) – de la Facultatea de Medicină din Iași, generalul medic Nicolae Vicol (1861–1936) – vice-președinte al S.R.I.M. etc. De reținut că M. Laignel-Lavastine, J. Guiart și A. E. Jeanselme deveniseră membrii de onoare ai S.R.I.M. De asemenea este notabil faptul că o mare parte a acestor personalități erau deja membri în Academia Română, care a fost reprezentată de Gheorghe Marinescu (1863–1938), în calitate de membru titular (ales în 1905). Carol al II-lea era președintele de onoare și protector al Academiei. Ca membrii titulari activau: I. Cantacuzino (din 1925), N. Iorga (din 1910), E. Racoviță (din 1920). Din rândul membrilor corespondenți făceau parte: D. Gerota (din 1916), St. Minovici (din 1925) și I. Moldovan (din 1920). Ca membru corespondent străin era J. Guiart (din 1924). În privința lui C. Angelescu, acesta a devenit membru de onoare în 1934, iar I. Răducanu a fost ales membru corespondent în anul 1936 (5). Facultatea de Medicină din Iași a fost reprezentată de Constantin I. Parhon (1874–1969), Facultatea de Farmacie din București – de Nicolae Deleanu (1879–1959), iar Facultatea de Medicină Veterinară din Capitală – de Paul Riegler (1867–1937).

Președintele Comitetului de organizare și executiv a fost V. Gomoiu, iar secretar general a fost soția sa, Viorica Gomoiu. Ca membri au activat vicepreședinții S.R.I.M.: N. Deleanu, Mihail Manicatlă (1867–1954) și P. Riegler, ca și Victor Papilian (1888–1956), Nicolae Minovici (1868–1941) – director fondator al Societății „Salvarea” din București și Ion Glăvan (1895–1970) șeful Spitalului din Oradea (6). Ar fi util de precizat faptul că Glăvan începuse în 1930 să redacteze „Istoricul oftalmologiei și al învățământului de oftalmologie din România”, amplă lucrare pe care avea să o editeze, cu sprijinul lui V. Gomoiu, abia în 1939.

De la Facultatea de Medicină și Farmacie din Cluj au participat: Valeriu Bologa – reprezentant al Institutului (Catedrei) de Istoria Medicinii și Farmaciei și al acestei Facultăți, pediatra Valeria Bologa (1896–1972), Iuliu Hațieganu – profesor la Clinica Medicală, dermatologul Alexandru Lenghel (1897–?) – care desfășura și o activitate onorifică în cadrul Catedrei Istoria Medicinii și Farmaciei, Traian Popovici (1894–1952) – șef de lucrări la Ginecologie, împreună cu soția Alma Popovici-Mohora – prima stomatologă din România și reprezentantă a revistei „Viața Medicală” din Cluj, Iuliu Moldovan – profesor la Igienă și Igienă socială, Victor Papilian – profesor de anatomie, care se afirmase și ca scriitor – și Iuliu Orient (1869–1940) – conferențiar la Toxicologie, cunoscut și ca istoric al farmaciei ardelene. De asemenea au luat parte la Congres: Nicolae Minovici – care se transferase atunci ca profesor la Catedra de Medicină legală din București, Ioan Nițescu (1885–1971) – care se mutase de la Cluj la București, ca profesor de fiziologie și oftalmologul Ion Glăvan – care-și încheiase activitatea universitară la Clinica Oftalmologică din Cluj și se stabilise la Oradea. O mențiune specială ar fi de făcut pentru participarea lui Emil Racoviță (1868 – 1947), care era profesor la Facultatea de Științe din Cluj, dar în paralel ținea și cursurile de biologie pentru studenții de la Medicină (dintr-o eroare, prenumele său a fost trecut Eugen în volumul în extenso al Congresului) (7). Deși în lista participanților numele lui Titu Gane – profesor de Pediatrie la Cluj – nu a fost menționat, totuși semnătura sa figurează pe foaia personalităților care au luat parte la ședința extraordinară a „Fundației Carol I”, din 10 septembrie 1932, desfășurată cu prilejul Congresului.

La această reuniune au fost prezenți delegați din 33 de țări de pe toate continentele. Enumerarea țărilor conturează ecoul deosebit al vieții medicale românești în întreaga lume: Albania, Anglia, Argentina, Australia, Austria, Bulgaria, Belgia, Brazilia, Cehoslovacia, China, Costa Rica, Danemarca, Egipt, Elveția, Franța, Germania, Grecia, Italia, Iugoslavia, Japonia, Letonia, Lituania, Maroc, Mexic, Noua Zeelandă, Olanda, Polonia, Portugalia, România, Siria, Spania, Turcia și S.U.A. (8). Au fost absenți reprezentanți din: Canada, Estonia, Finlanda, Norvegia, Suedia, Ungaria, U. R. S. S. etc.

La inaugurare Jules Guiart a subliniat cooperarea între universitățile românești și cele franceze, dând ca exemplu Universitatea din Lyon – unde-și desfășura activitatea. La cea prestigioasă instituție academică se conferiseră titlurile de Doctor Honoris Causa savanților: N. Iorga, E. Racoviță și I. Cantacuzino. Cu ocazia aceluiași moment festiv, Peter Stoianoff – delegatul Guvernului Bulgariei și al Universității din Sofia – a evocat bunele relații dintre țara sa și România și faptul că România sprijinise Bulgaria în lupta sa pentru independență.

Pe aceeași direcție a conturării relațiilor medicale franco-române s-a aflat expunerea lui A. Laignel-Lavastine, intitulată „Simplă rememorare a relațiilor franco-române din Istoria Medicinii”. De notat că Laignel-Lavastine a citat date din lucrarea lui V. Bologa „Începuturile medicinei științifice românești”, studiu pe care autorul îl realizase în 1930. Astfel a fost subliniat prestigiul pe care profesorul român îl avea deja în Franța.

O deosebită contribuție la acel memorabil Congres a fost cea a lui J. Guiart. Comunicarea sa a fost intitulată „Istoria Facultății de Medicină și Farmacie din Cluj”. Autorul a inclus, pe lângă câteva date din perioada învățământului medico-farmaceutic clujean în limba maghiară, fapte și argumente care arătau că după Marea Unire a Transilvaniei cu România, Facultatea românească de Medicină și Farmacie se afirmase ca o instituție de valoare deosebită prin caracterul său novator, prin organizarea sa exemplară și prin realizările importante ale membrilor săi.

Titlurile expunerilor reprezentanților clujeni au fost axate pe evoluția medicinei în țările din Balcani și pe combaterea pestei în Europa. Această tematică fusese selectată de V. Gomoiu dintr-o listă de șase propuneri, dată de Laignel-Lavastine, în calitate de secretar al S.I.I.M. Cel care a avut cuvântul decisiv în alegerea lor a fost N. Iorga (9).

În contextul primei teme, V. Bologa a prezentat comunicarea “Primii naturaliști în România”, în care a relevat preocupările în domeniu ale lui Mihail Halici (1643–1712), Dimitrie Cantemir (1673–1723), Gheorghe Șincai (1754–1816) și Constantin Caracș (1773–1828). J. Guiart a susținut lucrarea anterior menționată, iar I. Glăvan a comunicat “Istoria oftalmologiei și a învățământului de oftalmologie în România”. În cadrul celei de-a doua teme, J. Guiart a conturat reperele pentru o “Istorie a pestei în Franța și mijloacele de combatere a acesteia”. Al. Lenghel a expus studiul “Istoria pestei la Cluj în 1738–1739”, în care a subliniat că atunci a fost ultima epidemie de pestă, care a afectat Clujul. La Varia, V. Bologa a prezentat comunicarea “Un medic luxemburghez în Transilvania: André Etienne (1751–1797)”, iar I. Orient a susținut lucrarea “Elemente artistice ale medicinei și farmaciei călugărești, în Sibiu”.

Farmacistul clujean Dimitrie [n.n. – în programul Congresului prenumele său a fost trecut Dumitru] A. Olaru (1881–1943) a prezentat comunicarea „Un farmacist din Transilvania, medic al regilor din Lahore în India”, în care detaliat viața și activitatea lui Johann Martin Honigberger (1795–1869).

La finalul reuniunii au fost vizitate câteva orașe din România. La Cluj ar fi trebuit să sosească: A. Laignel-Lavastine, P. Capparoni, Isidor Fischer și J. Guiart, însoțiți de câțiva participanți români. Dintre invitații străini nu a ajuns decât Guiart. Profesorul Bologa pregătise cu migală o amplă expoziție grafică a istoriei medicinei românești, pe care a amenajat-o în Biblioteca Universitară. Prin expozatele rare prezentate - cărți, reviste, foi volante, gravuri și fotografii – Bologa a reușit să evoce întreaga evoluție a medicinei românești. Expoziția și diversele tipărituri din istoria medicinei și a științei, ca și ghidurile orașului Cluj, publicate pentru invitați, au fost finanțate dintr-un fond inițiat de Bologa, având ca sponsori: Președenția Consiliului de Miniștri, Primăria Clujului, Prefectura locală, Filiala clujeană a Băncii Naționale, Decanatul și unii membri ai corpului profesoral ai Facultății de Medicină. De menționat faptul că expoziția a fost atât prima, cât și ultima manifestare de profil din perioada interbelică, desfășurată în România. Aceasta a rămas deschisă pentru public și pentru medici până în al doilea trimestru al anului 1933.

În 1934 au fost publicate, în condiții elegante, sub forma unui impunător volum – de aproape 800 de pagini ilustrate – toate comunicările desfășurate în 1932. De remarcat că lucrările au fost prezentate în extenso și în limba originală în care au fost ținute. Pentru a completa panorama Congresului, au fost incluse în volum și relatările tuturor manifestărilor culturale ocazionate de acest eveniment. Așa cum a reliefat V. Bologa, acest volum „a însemnat consacrarea definitivă a contribuției românești la patrimoniul istoriografiei medicale universale” (10).

Bibliografie

1. CONSTANTINESCU M., POP I. C.: Victor Gomoiu inedit, în *Simpozion Victor Gomoiu. Nouă decenii de la naștere*, sub red. Schiau M., Olaru Al., I. P. Oltenia, 1972, 62.
2. BOLOGA V.: Animatorul mișcării medico-istorice românești, în vol. *Doctorului Victor Gomoiu*, [București, 1932], 69.
3. DUȚESCU B.: *Victor Gomoiu (1882 – 1960)*, Ed. Medicală. București, 1970, 187.
4. BÂRSU C. D.: *Mărturisiri pentru viitor. Mărturii ale începutului Facultății de Medicină din Cluj (1919 – 1920)*, Ed. Med. Univ. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004, 119.
5. RUSU DORINA N.: *Membrii Academiei Române 1863-2003*. Dicționar. Ediția a III-a. Ed. Enciclopedică/ Ed. Academiei Române, București, 2003.
6. ***: *Neuvième Congrès International d'Histoire de la Médecine*. București (România), 10 - 18 septembre, 1932. Comptes-rendus, par Gomoiu V., Gomoiu Viorica, Imprimeria „Furnica”, București, [1934], 9.
7. BOJIȚĂ M., PASCU O., POPESCU H., BÂRSU C.: *Școala Clujeană de Medicină și Farmacie*. Ediția a doua, Ed. Med. Univ. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004.
8. ***: *Neuvième Congrès International d'Histoire de la Médecine*, 17 - 20.
9. DUȚESCU B.: Op. cit., 188.
10. BOLOGA V.: În amintirea lui Victor Gomoiu (1882 – 1960), în vol. *Valeriu L. Bologa. 1892 – 1971*, sub red. Duțescu B., Ed. Medicală, București, 1976, 76.

Recenzii

PAGINI DIN TRECUTUL FARMACIEI MILITARE ROMÂNEȘTI

CONSTANTIN IUGULESCU

Ed. SITECH, Craiova, 2008, 350 p.,
ISBN 978-973-746-802-4



Volumul, editat postum, reprezintă teza de doctorat a lector univ. col. (rez.) dr. farm. Constantin Iugulescu (1924–2006), susținută în data de 10 februarie 1975, la I.M.F. Târgu-Mureș, sub conducerea științifică a prof. dr. doc. Josif Spielmann.

Motivația și scopul lucrării se desprind încă din „Cuvânt înainte”: „Din nefericire, despre contribuția specifică farmaciei de campanie nu s-a scris decât puțin și nesemnificativ. După multe decenii de neglijare și în lipsa unei inițiative oficiale, folosind numeroase surse de documentare încercăm, în paginile ce urmează, să dezvăluim o mică parte din marea epopee a activității farmaciștilor militari, cu gând de recunoștință din partea generației noastre și cu intenția de edificare a celor ce vor veni după noi”.

Pentru sistematizarea vastului material documentar, autorul a impus o periodizare proprie istoriei farmaciei militare românești, astfel: perioada prefarmaceutică militară (până la 1831), debutul și organizarea farmaciei militare (1831–1858), reorganizarea și afirmarea națională (1859–1877), ascensiunea și efortul în războaie (1878–1945), perioada comunistă (1946–1989). În ceea ce privește ultima perioadă, lucrarea se referă doar la intervalul 1946–1975, textul fiind refăcut după exemplarul original al tezei de doctorat, care cuprinde și însemnările manuscrise ale autorului.

Volumul este structurat în 12 capitole, după cum urmează: „Farmacia militară românească în studii și articole istorice”, „Farmacia militară pe plan internațional”, „Primele farmacii militare românești”, „Farmacia militară în perioada de afirmare națională (1859–1877)”, „Farmacia militară în războiul pentru independența de stat a României”, „Anii de ascensiune ai farmaciei militare românești (1878–1916)”, „Farmacia militară până la intrarea României în primul război mondial”, „Serviciul farmaceutic militar românesc în primul război mondial (1916–1919)”, „Farmacia militară românească în perioada interbelică (1919–1940)”, „Farmacia militară românească în cel de-al doilea război mondial (1940–1945)”, „Farmacia militară românească în perioada 1946–1975”, „Farmacia militară românească în manuscrise și imagini (1832–1975)”.

Ultimul capitol prezintă facsimile ale unor manuscrise de mare valoare istorică, aflate în custodia Arhivelor Naționale, care cuprind perioada de început a farmaciei militare românești (1832–1861), precum și fotografii din războiul pentru independență, primul război mondial, perioada interbelică și cel

de-al doilea război mondial, alături de fotografiile șefilor Laboratorului Central de Chimie al Armatei (1862–1976) și ale farmaciștilor șefi ai Armatei Române (1837–1949).

Volumul cuprinde și scurte biografii ale personalităților care au contribuit la afirmarea pe plan național și internațional a farmaciei militare românești: Francisc Xaverius Pruzinsky (1802–1874), Carol Davila (1828–1884), Constantin Stabil (1860–1905), Constantin Merișanu (1864–1931), Ștefan Gavrilăș (1871–1926), Gheorghe P. Grințescu (1878–1956), Alexandru Ionescu-Matiu (1883–1975).

Documentarea a avut la bază numeroase fonduri de arhivă, cercetate de către autor în Arhivele Ministerului Apărării Naționale, Arhivele Naționale, Biblioteca Academiei Române, Biblioteca Muzeului Militar Central. În plus, bibliografia cuprinde peste 350 de referințe cu privire la decizii, instrucțiuni, legi, periodice, volume și articole de specialitate românești și străine.

Lucrarea se constituie într-un reper important pentru specialiștii și iubitorii istoriei farmaciei românești, atât din punctul de vedere al efortului de documentare, cât și al dorinței autorului de a scoate la lumină adevărul istoric.

Șef lucrări dr. GEORGE DAN MOGOȘANU

Facultatea de Farmacie din Craiova