

Clujul Medical

Revistă de Medicină și Farmacie

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

4

Volumul LXXXI
2008
ISSN 1222-2119

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

Colegiul de redacție

Redactori șef: 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. 4/2008

CUPRINS

Articole de orientare

VIORICA NĂSTASE, DOINA COZMAN, C. RĂCHIERIU, T. RĂCHIERIU: Factori de risc și vulnerabilitate în structurarea dizarmonică a personalității	423
DOINA ADINA TODEA, NICOLETA ARIEȘANU, LOREDANA ELENA ROȘCA, ANDREEA CRISTINA HERESCU: Beneficiile stopării epidemiei tabagice	428
NICOLETA COSTIN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ, NICOLETA TOHĂNEAN: Sindromul picioarelor neliniștite și boala Parkinson	433
LAURA URIAN, L. PETROV: Actualități în patogeneza și diagnosticul trombocitemiei esențiale în era Jak ₂	438
CARMEN MUREȘAN: Manifestări cardiovasculare întâlnite în boli hematologice	443
L. LAZĂR, F. MARCU, FELICIA CIOARĂ, M. RUS: Rolul kinetoterapiei în prevenția căderilor la vârstnici	451
MIHAELA RUDEANU, ADRIANA MUREȘAN, DANIELA STANCIU, SOIMIȚA SUCIU: Stresul oxidativ în sarcina normală	456

Cercetare clinică

VIORICA NĂSTASE, DOINA COZMAN, C. RĂCHIERIU: Comorbiditatea de axă I-DSM în tulburarea de personalitate borderline – abordare dimensională	460
ANGELICA FILIMON, ANTONIEA POPESCU, DOINA TEODORESCU, OCTAVIA RAICA: Date preliminare asupra diagnosticului precoce al hipoacuziei neonatale prin otoemisii acustice	467
BOGDANA NĂSUI, NINA CIUCIUC, DANIELA CURȘEU, CARMEN IONUȚ: Studiu caz-martor privind relația dintre aportul alimentar de vitamine antioxidante și cancerul mamar	472
OANA-IULIA ȘERBAN, ANTONIEA POPESCU, LIGIA BLAGA: Valoarea diagnostică a testelor de laborator în sepsisul neonatal	477
MIHAELA FADGYAS-STĂNCULETE: Effects of impairments in executive functions and semantics on speech disorganisation in schizophrenia	483
BIANCA ANDREICA-SĂNDICĂ, IOANA RAUCA, N. MIU: Comorbidități în toxicomanii	487
V. ZDRENGHEA, LAURA DAMIAN, VOICHIȚA DUMITRU: Corelații între anxietate, depresie și trăsăturile de personalitate la pacienții cu dependență cronică alcoolică	492
MONICA DEJAN, V. ZDRENGHEA: Caracteristici ale personalității bolnavilor coronarieni	498

ELENA BUZDUGAN, ARIANA CONDOR, CRINA ZINVELIU, S. CRIȘAN, D. RĂDULESCU, C. DUNCEA: Reacția presoare de tip hipertensiv la testarea de efort	504
ȘTEFANIA L. SUTA NEGREA, C. R. DUNCEA: Evoluția indicilor monitorizării Holter TA/24 ore, sub tratamentul cu blocați ai receptorilor AT1 ai angiotensinei II și beta blocant cardioselectiv	510
I. RAUS, I. R. NEGREA, D. GHEBAN, C. CAPUSAN, MAGDA DOHAN: Corelarea aspectelor radio-imagistice cu examenul anatomopatologic și imunohistochimic în tumora osoasă cu celule gigante: studiu pe 25 de cazuri	517
RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU, IOANA JURCĂU, C. BODESCU, O. ANDERCOU, C. BURTA, OANA PUIA, GABRIELA CIOCOI: Evaluarea comparativă a anxietății în stresul nechirurgical și cel chirurgical – perioperator	522
DANIELA RADU: Reinserția psiho-socială a pacienților amputați	527
ELENA ȘÎRBU: Analiza factorilor care influențează evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior plegic în ischemia cerebrală.....	531
Caz clinic	
DOINA ADINA TODEA, NATALIA NEAGOE, ADRIANA PĂRĂU, LOREDANA ELENA ROȘCA, ANDREEA HERESCU: Aspergiloza pulmonară semiinvazivă cu evoluție trenantă	536
LAURA URIAN , L. PETROV: Asocierea boală mieloproliferativă cronică – limfoproliferare cronică, fenomen rar	541
Medicină dentară	
DOINA IULIA ROTARU, MÂNDRA BADEA, RAMONA AVRAM: Lichenul plan oral și afecțiunile sistemice	545
C. R. ROMAN, LIDIA ADRIANA SORCOI, RALUCA FAKO: Cercetări preliminare privind comportarea la coroziune a titanului sinterizat în medii de simulare a fluidelor corpului	549
R-A MOGA: Avantajele examenului radiologic digital, în analiza câmpului protetic, cu ajutorul software-ului imagistic, în comparație cu cel analogic	556
Farmacie	
ANAMARIA BOBOIA, C. POLINICENCU: Prepararea prescripțiilor magistrale în farmacia comunitară din Cluj-Napoca	561
OLGA STANA, C. POLINICENCU: Strategii manageriale ale Casei de Asigurări de Sănătate a județului Sălaj, în 2005-2007, pentru finanțarea tratamentului poliartritei reumatoide, hepatitei virale cronice, bolilor psihice și stărilor post-transplant	566
Istoria medicinei și farmaciei	
ALINA ȘOVREA, ANNE-MARIE CHINDRIȘ, C. BÂRSU: Mari maeștri ai disciplinelor microscopice clujene	571
Index autori	574
Index cuvinte cheie română	577
Index cuvinte cheie engleză	581

Clujul Medical

Nr. 4/2008

CONTENTS

General Articles

VIORICA NĂSTASE, DOINA COZMAN, C. RĂCHIERIU, T. RĂCHIERIU: Risk factors and vulnerability in disharmonic development of personality	423
DOINA ADINA TODEA, NICOLETA ARIEȘANU, LOREDANA ELENA ROȘCA, ANDREEA CRISTINA HERESCU: The benefits of stopping tobacco epidemic	428
NICOLETA COSTIN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ, NICOLETA TOHĂNEAN: Restless legs syndrome and Parkinson's disease	433
LAURA URIAN, L. PETROV: New issues in essential thrombocythemia diagnosis and pathogenesis in Jak ₂ era	438
CARMEN MUREȘAN: Cardiovascular effects in hematologic diseases	443
L. LAZĂR, F. MARCU, FELICIA CIOARĂ, M. RUS: The role of kinetotherapy in preventing the falls with the elderly	451
MIHAELA RUDEANU, ADRIANA MUREȘAN, DANIELA STANCIU, SOIMIȚA SUCIU: Oxidative stress during normal pregnancy	456

Clinical Investigations

VIORICA NĂSTASE, DOINA COZMAN, C. RĂCHIERIU: I-DSM axis comorbidity in the borderline personality disorder – dimensional approach	460
ANGELICA FILIMON, ANTONIEA POPESCU, DOINA TEODORESCU, OCTAVIA RAICA: Preliminary data about early diagnosis of neonatal hipoacusia through transitory evoked otoacoustic emissions	467
BOGDANA NĂSUI, NINA CIUCIUC, DANIELA CURȘEU, CARMEN IONUȚ: Case – control study concerning the dietary intake of antioxidant vitamins and breast cancer risk	472
OANA-IULIA ȘERBAN, ANTONIEA POPESCU, LIGIA BLAGA: The diagnostic value of laboratory tests in neonatal sepsis	477
MIHAELA FADGYAS-STĂNCULETE: Effects of impairments in executive functions and semantics on speech disorganisation in schizophrenia	483
BIANCA ANDREICA-SĂNDICĂ, IOANA RAUCA, N. MIU: Comorbidities in addiction	487
V. ZDRENGHEA, LAURA DAMIAN, VOICHIȚA DUMITRU: Correlations between anxiety, depression and personality traits in males with alcoholism	492
MONICA DEJAN, V. ZDRENGHEA: Personality traits in coronary heart diseases	498
ELENA BUZDUGAN, ARIANA CONDOR, CRINA ZINVELIU, S. CRIȘAN, D. RĂDULESCU, C. DUNCEA: Hypertensive response to exercise testing	504

ȘTEFANIA L. SUTA NEGREA, C. R. DUNCEA: The ambulatory blood pressure monitoring indices evolution, using angiotensin receptor blocker and cardio selective beta blocker as treatment	510
I. RAUS, I. R. NEGREA, D. GHEBAN, C. CAPUSAN, MAGDA DOHAN: Correlation of the radio-imaging aspects with the anatomo-pathological and imunohistochemical examination in giant cell tumour: a 25 cases study	517
RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU, IOANA JURCĂU, C. BODESCU, O. ANDERCOU, C. BURTA, OANA PUIA, GABRIELA CIOCOI: Comparative evaluation of anxiety in nonsurgical and surgical - perioperating stress	522
DANIELA RADU: The psycho-social reintegration of amputated patients	527
ELENA ȘÎRBU: A study of the factors influencing the hemiplegic upper limb motricity index in cerebral ischemia	531
Clinical case	
DOINA ADINA TODEA, NATALIA NEAGOE, ADRIANA PĂRĂU, LOREDANA ELENA ROȘCA, ANDREEA HERESCU: Semiinvazive pulmonary aspergilosis with slow evolution	536
LAURA URIAN , L. PETROV: Coincidence of chronic myeloproliferative and lymphoproliferative diseases, a rare phenomenon	541
Dental Medicine	
DOINA IULIA ROTARU, MÂNDRA BADEA, RAMONA AVRAM: Oral lichen planus and systemic diseases	545
C. R. ROMAN, LIDIA ADRIANA SORCOI, RALUCA FAKO: Preliminary studies regarding the behaviour to corrosion of sintered titanium in simulating medium of body fluids	549
R-A MOGA: The advantages of digital radiological examination of the prosthetic field, using the imaging software, relative to the analogical one	556
Pharmacy	
ANAMARIA BOBOIA, C. POLINICENCU: Preparation of The Exquisite Prescriptions in Community Pharmacies from Cluj Napoca	561
OLGA STANA, C. POLINICENCU: Managerial strategies of the County Institution of Health Insurance, Sălaj, between 2005 -2007, for to finance treatment rheumatic polyarthritis, chronic infectious hepatitis, mental affections and post-transplant conditions	566
Medicine and Pharmacy History	
ALINA ȘOVREA, ANNE-MARIE CHINDRIȘ, C. BÂRSU: Great masters of Cluj microscope's disciplines	571
Author's Index	574
Romanian keywords index	577
English keywords index	581

FACTORI DE RISC ȘI VULNERABILITATE ÎN STRUCTURAREA DIZARMONICĂ A PERSONALITĂȚII

VIORICA NĂSTASE¹, DOINA COZMAN², C. RĂCHIERIU³, T. RĂCHIERIU⁴

¹ Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Psihiatrie III, Cluj-Napoca

² Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Catedra de Psihologie Medicală și Sănătate Mintală, Cluj-Napoca

³ Spitalul Clinic de Urgență Octavian Fodor, Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca

⁴ Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica de Chirurgie Buco-Maxilo-Facială, Cluj-Napoca

Rezumat

Personalitatea ca rezultat final al personogenezei, reprezintă subiectul uman considerat integral ca unitate bio-psiho-socio-culturală. Personogeneza este un complex în care se intercondiționează factorii ereditari și de mediu, acționând la nivel individual, familial și comunitar. Ea se finalizează fie cu o structurare armonioasă a personalității, fie cu una dizarmonică. Vulnerabilitatea este definită ca susceptibilitatea pentru rezultate negative ale dezvoltării care poate să apară în condiții de risc crescut. Factorii de risc pentru o dezvoltare dizarmonică a personalității sunt reprezentați de caracteristicile biopsihologice și condițiile sociale care sugerează că dezvoltarea copilului va fi maladaptativă.

Cuvinte cheie: *personalitate dizarmonică, personogeneză, factori de risc individuali, factori de risc familiali, factori de risc comunitari.*

Personalitatea definește subiectul uman considerat integral ca unitate bio-psiho-socio-culturală, iar personogeneza este de fapt istoria devenirii individului sub toate aspectele sale: biosomatic, psihic și socio-cultural. Ea este un proces complex în care se intercondiționează factorii ereditari și cei de mediu printr-un proces care implică nu numai o influență mutuală și reverberantă, ci și o continuitate ordonată și secvențială de-a lungul vieții individului.

Personogeneza se finalizează fie prin structurarea unei personalități armonioase în care trăsăturile de personalitate se află în echilibru și asigură o integrare armonioasă în mediul social, fie printr-o structurare dizarmonică în cadrul căreia trăsăturile de personalitate se află într-un dezechilibru care are ca efect disfuncționalitatea întregului ansamblu, ducând la incapacitate de integrare armonioasă în mediul social (maladaptare).

Un termen care se suprapune într-o mare proporție cu termenul de dezvoltare dizarmonică este cel de **„dezvoltare cu risc”**. **Factorii de risc** pentru o dezvoltare dizarmonică cuprind caracteristicile biopsihologice sau factorii sociali sau asocierea acestora, sugerând o dezvoltare a copilului maladaptativă și fără succes în adolescență sau ca adult (1). Mai recent cercetătorii și teoreticienii care au elaborat conceptul „cu risc” au extins modelele de risc, incluzând concepte înrudite ca „vulnerabilitate” și concepte complementare ca „factori de protecție” și „reziliență”.

Vulnerabilitatea a fost definită ca predispoziția individuală „de a dezvolta variate forme psihopatologice ori comportamente necorespunzătoare” sau „susceptibilitatea pentru rezultate negative ale dezvoltării care poate să apară sub condiții de risc crescut” (Zimmerman și Arunkumar 1994 apud 2). Această susceptibilitate a fost atribuită în parte factorilor genetici sau temperamentalii (Rutter 1985 apud 3; 2,4,5).

În literatură a fost folosit și termenul de **„non-vulnerabilitate”** interșanjabil cu reziliența, în dezvoltarea cu succes a copilului. Acest termen ar sugera că nu există nici un cost din partea copilului

deși o serie de lucrări sugerează că acești copii folosesc totuși strategii internalizate pentru a face față acestor factori de risc, ei experimentând mai multă anxietate și depresie.

Factorii de risc acționează la nivel individual, familial și comunitar. De cele multe ori ei coapar și interacționează după model *cumulativ*, fie *aditiv*, fie *exponențial*. Tocmai de aceea acești factori sunt greu de studiat separat. Developmentaliștii au încercat să delimiteze care este factorul princeps în dezvoltarea personalității: natura umană cu încărcătura genetică moștenită sau mediul ambiant în care se dezvoltă copilul.

De-a lungul secolului al XX-lea, diferitele teorii privind dezvoltarea personalității au pus alternativ accentul fie pe determinismul genetic fie pe cel ambiental, pentru ca din 1990 până în prezent să se abandoneze noțiunea de cauză bazală unică și să se accepte originea multifactorială a majorității bolilor, inclusiv a tulburărilor de personalitate. În cadrul acestei opinii toți factorii de risc, fie individuali-genetici, fie de mediu-familiali sau comunitari, implică efecte mai degrabă probabilistice decât deterministice, este criticat determinismul genetic al comportamentului, este restabilită importanța factorilor de mediu și a intercondiționării genă-mediu (6).

Factori de risc implicați în structurarea dizarmonică a personalității cuprind:

Factorii de risc individuali

A. Temperamentul copilului - temperamentul dificil, caracterizat prin: afectivitate negativă, răspuns scăzut la stimuli, adaptabilitate scăzută la schimbări;

B. Deficite și dificultăți neuropsihologice: a. Deficite în diverse funcții ale limbajului (învățarea limbajului, fluența limbajului); b. Deficite ale memoriei; c. Deficite ale coordonării motorii; d. Deficite ale integrării stimulilor auditivi și vizuali; e. Deficite ale funcțiilor executive ale gândirii (raționamente abstracte, organizarea conceptelor, planificarea);

C. Nivele subclinice de tulburări de conduită - semne precoc (de exemplu în școala elementară) de nivele ușoare (subclinice) de răzvrătire și agresiune, tipuri multiple de comportamente antisociale și multiple situații în care acestea sunt vizibile (de exemplu acasă, la școală și în comunitate).

Factori de risc parentali și familiali

A. Complicații pre- și perinatale: a. sarcina cu complicații incluzând infecții materne; b. prematuritatea și greutatea mică la naștere; c. tulburări respiratorii la naștere; d. leziuni minore la naștere;

B. Psihopatologie și comportament criminal în familie: a. comportament criminal; b. părinți cu tulburare de personalitate tip antisocial; c. alcoolism; d. depresie; e. psihoze; f. frați cu comportament antisocial;

C. Metode de pedepsire a copiilor de către părinți: a. metode dure (pedepse corporale dure); b. inconsecvența pedepselor;

D. Monitorizarea copilului: a. supraveghere insuficientă; b. lipsa supravegherii locurilor prin care umblă tânărul;

E. Calitatea relațiilor familiale: a. acceptare parentală scăzută față de copil; b. lipsa căldurii afective și a suportului emoțional; c. atașament nesigur și dezorganizat;

F. Abuzul asupra copilului: a. abuzul fizic; b. abuzul emoțional; c. abuzul sexual; d. neglijarea;

G. Conflicte familiale: a. nefericire în relațiile maritale; b. conflicte interpersonale; c. agresivitate între părinți; d. divorțul parental;

H. Mărimea familiei și poziția ordinală a copilului: a. familii numeroase cu mulți copii; b. poziția de ultim născut în familie;

I. Vârsta mamei – mariajul precoce și vârsta tânără a mamei la naștere;

J. Traume în mica copilărie – inclusiv pierderea unui părinte;

K. Probleme socio-economice în familie: sărăcie, șomaj, primire de ajutor social, traiul în azile pentru săraci.

Factori de risc comunitari

A. Factori legați de școală: - frecventarea de școli în care se pune accent redus pe învățătura de calitate, timp redus petrecut de către profesor la lecții, raritatea folosirii de către profesor a laudei și aprecierii pentru munca școlară, accent redus pe responsabilitatea individuală a elevilor, condiții proaste de lucru pentru copil (mobilier necorespunzător), indisponibilitatea profesorului în rezolvarea problemelor copiilor;

B. Factori demografici: - domiciliu în mediu urban – orașe caracterizate prin mari crime; zone suprapopulate; izolarea socială a părinților; absența infrastructurilor de recreere; absența grădinițelor; - migrația părinților, permanentă sau temporară, atât din mediul rural, cel urban cât și peste hotare;

C. Cultura violenței prin cinematografie, televiziune, reviste și ziare.

Predispozițiile genetice ce conturează trăsăturile temperamentale ale copilului pot constitui o sursă de vulnerabilitate pentru o structurare dizarmonică a personalității.

Predispozițiile temperamentale care afectează viața emoțională de timpuriu, se accentuează în timp și marchează structurarea personalității. Încă din primele zile de viață se pot observa trei patternuri comportamentale ale nou-născuților. 1. *Temperamentul ușor* - la sugarii care sunt predictibili, cu reflexe regulate, ritmice, cu reacții în general pozitive și care nu creează probleme; 2. *Temperamentul dificil iritabil* – la sugarii neritmici, cu o intensitate mare a reacției, copii pe care Chess i-a numit „ucigători de mamă”; 3. *Temperamentul lent* – la sugarii cu timp de reacție mare, atât în declanșarea reacțiilor cât și în adaptarea la noi situații/stimuli. (7,8). Aceste caracteristici temperamentale au fost găsite ca stabile atât după un termen scurt (2 ani) cât și mediu și chiar sunt predictive ale trăsăturilor temperamentale din copilăria târzie.

Studiile pe gemeni și persoane adoptate indică proporțiile relative ale influenței genetice și ambientale, rezultatele studiilor de genetică moleculară arată de fapt care gene individuale ar putea influența personalitatea. Pasul următor al cercetărilor genetice va face trecerea de la găsirea genelor la explicația modului cum lucrează genele (genomica funcțională). Sunt binecunoscute studiile lui Rowe, Plomin, Daniels și Loehlin (9,10,11) efectuate pe gemeni mono sau dizigoți sau pe frați nongemelari, crescuți împreună sau separat, studii ce au concluzionat importanța factorului genetic în percepția părinților de către copii precum și în percepția părinților despre propria lor activitate parentală. În ceea ce privește contribuția factorilor de mediu Plomin a subliniat că similaritatea fraților este dată de factorii de mediu comuni pe când Loehlin descrie contribuțiile inegale ale mediului comun al gemenilor mono și dizigoți.

Studiile de genetică moleculară au identificat gene implicate în variația unor trăsături de personalitate precum: polimorfismul variantelor secvenței exonice a genei pentru receptorul dopaminergic D4 (D4DR) situată pe brațul scurt al cromozomului 11, responsabil de aproximativ 11% din variația genetică în cadrul trăsăturii de căutare a noului precum și polimorfismul genei care reglează expresivitatea mecanismului de captare a serotoninei (5HTTLPR) genă aflată pe segmentul q12 al cromozomului 17. Alela scurtă a fost asociată cu niveluri înalte ale nevrozismului (9,12,13,14).

Din multitudinea factorilor de mediu enumerați care pot influența încrederea în sine, cunoașterea de sine și concepția despre sine – aspecte definitorii pentru personalitatea unui copil, părinții sunt cei mai influenți. Influența lor educativă se concretizează în modelele comportamentale pe care le oferă copilului, modul în care înțeleg să-i controleze activitățile și felul în care răsplătesc/pedepsesc copilul pentru anumite comportamente. Toate aceste definesc **stilul educativ al părinților** (8,15).

Copiii ai căror *părinți* sunt *suprapermisivi*, relaxați și nedisciplinați, furnizează un model care, imitat, va întări iresponsabilitatea copiilor lor. Ei tind să devină exploatare, revendicativi, necooperanți și agresivi, dezvoltând comportamente antisociale.

Copiii expuși *controlului parental întâmplător* și capricios pot deveni imobili și inactivi sau ambivalenți în activitate și sentimente, trăsături care pot persista mult timp după ce mediul lor de viață s-a schimbat, devenind uniform și previzibil.

Copiii *hiperprotejați* de părinți învață să fie deficienți în comportamentele adaptative și autoapreciative, dar învață să se și vadă pe ei înșiși inferiori și să devină temători în a părăsi mediul protector.

Abuzul din punct de vedere medical înseamnă fie o acțiune fie o inacțiune care, fiind orientată asupra copilului, îi afectează sănătatea fizico-psihică, cu consecințe temporare sau definitive (16,17). Abuzul include: a. *Maltratarea fizică* cu diferite vătămări prin lovire, arsuri, opăriri, otrăviri deliberate, sufocare deliberată a copilului; b. *Abuzul emoțional*, manifestat prin ostilitate, lipsa atenției, abandonul copilului; c. *Abuzul sexual* care poate fi penetrant, nonpenetrant, intrafamiliar, extrafamiliar; d. *Neglijarea* ce constă în lipsa unui ajutor fizic și medical, a unei supravegheri, a afectivității sau a stimulării. Se pare că abuzul fizic asupra copiilor și adolescenților conduce la multe probleme externalizate în perioada adultă precum agresiunea fizică, abuzul de substanțe și delincvența, iar copiii abuzați sexual manifestă ca adulți probleme legate de internalizare, în special depresia, scăderea stimei de sine și comportament antisocial (18).

Patologia fizică sau psihică (*depresia, psihozele, alcoolismul*) inclusiv o *tulburare de personalitate a unuia sau ambilor părinți* amprentează negativ dezvoltarea personalității copilului, conducând la distorsiune de comunicare în familie, tensiune și conflicte persistente, neclaritate a rolurilor, perturbare a modelelor de identificare precum și lipsa de afecțiune sau de educare.

Alături de părinți, **profesorii** au un rol important în dezvoltarea concepției despre sine și a stimei de sine realiste, prin încurajarea și laudarea copilului pentru reușitele sale și tratarea cu respect pentru ca acesta să se simtă valoros. Stima de sine negativă poate fi cauzată de *critica* frecventă a copilului, *compararea* frecventă cu alți copii precum și ignorarea sau *ridiculizarea* copilului, putând duce la apariția anxietății, scăderea performanțelor școlare, risc crescut pentru consumul de alcool, tutun și droguri.

O problemă de actualitate și relativ recent apărută la o scară largă, în special în țările Europei Centrale și de Est, printre care și România, este **migrația părinților** în căutarea bunăstării dincolo de granițele țării. Atât în cazul copiilor cu ambii părinți plecați cât și în cazul copiilor cu un singur părinte plecat există riscul atât al neglijării emoționale cât și a altor forme de neglijare precum sunt: *neglijarea alimentară, vestimentară, medicală, neglijarea locuinței, neglijarea educației* (substimulare, instabilitatea sistemului de pedepse și recompense, lipsa modelelor de învățare a abilităților de viață independente, lipsa de urmărire și supraveghere ca școlar). Copiii rămași singuri pot dezvolta: tulburări ale conduitei școlare, sentimente de abandon, de nesiguranță, tristețe, anxietate, stări depresive, atitudine de indiferență, încăpățănare, absența aspirațiilor pe termen lung, tulburări ale stimei de sine, toleranță la frustrare de nivel prea scăzut sau prea ridicat, lipsa de motivație, comportamente delincvente, toate cu consecințe negative asupra dezvoltării personalității copilului (19).

Din cele menționate observăm că în cursul dezvoltării copilul poate fi expus unei **constelații de factori de risc** ce interacționează prin mecanisme multiple, aditive sau multiplicative, influențând dezvoltarea personalității fie în sensul unei structurări armonice cu o integrare corespunzătoare în familie și societate, fie a uneia dizarmonice cu incapacitate de integrare armonioasă în mediul social.

Bibliografie

1. RAUH H: "At-risk" concept. In HOPKINS B, BARR GR, MICHEL FG et al (eds): *The Cambridge Encyclopedia of Child Development*, University Press, Cambridge, 2005, 393-397.
2. ENGLE LP, CASTLE S, MENON P: Child Development: Vulnerability and Resilience. In: *Food Consumption and Nutrition Division (FCND) Discussion Paper no.12*, Washington 1996, 1-5.
3. SALKIND JN, MARGOLIS L, GOODNIGHT MD: *Child Development*, MacMillan Reference USA, NewYork, 2002, 70, 225-226, 346-348.
4. LĂZĂRESCU M: *Psihopatologie clinică*, Editura Helicon, Timișoara, 1994, 80-89.
5. BACOS D. Sindroame psihopatologice ale conduitelor. În MIRCEA T (ed): *Tratat de psihopatologie a dezvoltării copilului și adolescentului*. Artpress, Timișoara, 2006, 179-197.
6. RUTTER M, MOFFIT ET, CASPI A: Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psyc* 2006; 47(3/4):226-261.
7. YULE W: Developmental psychology through infancy, childhood and adolescence. In GELDER GM, LOPEZ-IBOR JJ, ANDREASEN N et al (eds): *New Oxford Textbook of Psychiatry, electronic edition*, University Press, Oxford, 2003, 39.
8. MILLON T, GROSSMAN S, MILLON C et al: *Personality Disorders in Modern Life, 2nd ed*, John Wiley&Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, 2004, 74-116
9. MATTHEWS G, DEARY JI, WHITEMAN CM: *Psihologia personalității. Trăsături, cauze, consecințe*, Polirom, Iași, 2005, 157-186, 234-237.
10. PLOMIN R: *Genetics and Experience. The Interplay Between Nature and Nurture*, Sage Publications Inc, Thousand Oaks, California, 1994, 41-81, 104-151.
11. LOEHLIN CJ: *Genes and Environment in Personality Development*, Sage Publications Inc, Newbury Park California, 1992, 1-68, 105-126.
12. CLONINGER RC, ADOLFSSON R, SVRAKIC MN: Mapping genes for human personality. *Nat Genet* 1996; 12 january 3-4.
13. KNUTSON B, HEINZ A: Psychobiology of Personality Disorders. In PANKSEPP J (ed): *Textbook of Biological Psychiatry*, John Wiley&Sons Inc, New Jersey, 2004, 145-157.

14. BENJAMIN J, LI L, PATTERSON C et al: Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12 january 81-84.
15. MAUGHAN B: The influence of family, school and thye environment. In GELDER GM, LOPEZ-IBOR JJ, ANDREASEN N et al (eds): *New Oxford Textbook of Psychiatry, electronic edition*, University Press, Oxford, 2003, 221
16. IFTENE F: *Psihiatria copilului și adolescentului*, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 1999, 18-19, 244-256.
17. SKUSE D, BENTOVIM A: Physical and Emotional Maltreatment. In RUTTER M, TAYLOR E, HERSOV L: *Child and Adolescent Psychiatry. Modern Approaches 3rd Edition*, Blackwell Science, Oxford, 1994, 490-504.
18. TRICKETT KP: Sexual and physical abuse and development of social competence. In LUTHAR SS, BURACK JA, CICCETTI D et al (eds): *Developmental Psychopathology Perspectives on Adjustment, Risk and disorder*, University Press Cambridge, 1997, 390-416.
19. LUCA C, GULEI SA, AZOIȚEI DN et al: *Metodologie asistență socială, psihologică și juridică a copiilor rămași singuri acasă ca urmare a plecării părinților la muncă în străinătate*, Editura Terra Nostra, Iași, 2007, 50-54

Risk factors and vulnerability in disharmonic development of personality

VIORICA NĂSTASE, DOINA COZMAN, C. RĂCHIERIU, T. RĂCHIERIU

Summary

As a final result of the personality development, personality represents the human subject considered in its integrity as a bio-psycho-socio-cultural unit. The development of personality is a complex process based on the interplay between the hereditary and environmental factors which act at individual, family and community levels. The development of personality ends either in a harmonic structuring of personality or in a disharmonic one. Vulnerability is defined as the susceptibility towards negative results of the development, which can occur in high risk conditions. The risk factors for a disharmonic personality development are represented by thos biopsychological characteristics and social conditions which suggest that the development of the child would be maladaptative.

Keywords: disharmonic personality, personality development, individual risk factors, family risk factors, community risk factors.

BENEFICIILE STOPĂRII EPIDEMIEI TABAGICE

DOINA ADINA TODEA¹, NICOLETA ARIEȘANU¹, LOREDANA ELENA ROȘCA¹,
ANDREEA CRISTINA HERESCU²

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

² Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie “Leon Daniello” Cluj Napoca

Rezumat

Fumatul este considerat actualmente o epidemie de mare amploare, iar stoparea lui reprezintă un obiectiv principal al Organizației Mondiale a Sănătății, deoarece se estimează că până în 2030 vor fi 8 milioane de decese pe an și aproximativ un miliard de persoane vor deceda în secolul XXI datorită tutunului. Consumul de tutun este un factor de risc pentru 6 din cele 8 cauze principale de mortalitate din lume. Renunțarea la fumat trebuie să aibă drept fundament beneficiile imediate și pe termen lung generate de abandonarea acestui obicei, iar problemele de sănătate reprezintă capul de listă al motivelor renunțării la fumat.

Cuvinte cheie: *fumatul, afecțiuni respiratorii, afecțiuni cardiovasculare.*

Fumatul este cunoscut ca un fenomen cu un impact negativ deosebit asupra sănătății, fiind identificat ca cea mai importantă cauză de mortalitate care poate fi prevenită în societatea noastră. Consumul de tutun este un important factor de risc pentru o gamă largă de boli afectând aproape fiecare organ, având efecte negative asupra dezvoltării intrauterine a fătului și asupra sarcinii. Fumatul în sine este un obicei larg răspândit în întreaga lume, practicat de bărbați și femei, copii și adulți și afectând viața și sănătatea a milioane de oameni.

Fumatul de țigarete reprezintă principala manifestare a dependenței de nicotină reprezentând aproximativ 98% din formele de utilizare ale tutunului, dar trebuie luate în considerare și celelalte forme de utilizare a tutunului precum țigările de foi, pipa, tutunul pentru mestecat care determină și ele dependență față de nicotină.

Fumul de țigară conține peste 4000 de compuși chimici, nicotina fiind principala componentă psihoactivă ce produce modificări la nivelul creierului, care temporar dau o stare de bună dispoziție, de plăcere și aceste stări în timp duc la creșterea consumului de țigarete și la dependența de nicotină.

Pentru mulți fumători de țigări cu experiență ritualul de ținere, aprindere și fumatul sunt aproape la fel de plăcute ca și stimularea prin nicotină.

Tutunul este singurul produs legal care dăunează fiecărei persoane expuse și omoară până la jumătate din cei care îl folosesc dar cu toate acestea este foarte utilizat în lume datorită prețului mic, unei politici de marketing agresive, o informare scăzută asupra riscurilor consumului de tutun, iar majoritatea efectelor negative ale consumului de tutun apar după ani chiar decenii de la începerea utilizării (1).

În secolul XX 100 de milioane de oameni au fost uciși de tutun, în mod curent 5,4 milioane de persoane decedează anual datorită fumatului și se estimează că un miliard de persoane vor deceda datorită acestui drog în secolul XXI.

În România prevalența fumatului este de 22,2 % la bărbați și de 14,8 % la femei la vârste cuprinse între 13-15 ani cu o prevalență medie 18,3 %, iar la vârste cuprinse între 15-59 de ani de 33 % la bărbați, 27,1 % la femei, prevalența medie fiind de 30%.

Primul pas în lupta mondială împotriva epidemiei tabagice a fost reprezentat de semnarea Convenției Cadru a Organizației Mondiale a Sănătății pentru Controlul Tutunului la Geneva în mai 2003. România a semnat în 25 iunie 2004 și a ratificat în 27 ianuarie 2006 această convenție. Pentru atingerea obiectivelor Convenției Cadru de Control a Tutunului Organizația Mondială a Sănătății a creat pachetul

MPOWER ce cuprinde 6 pași care pot contracara epidemia tabagică și reduce rata mortalității datorită tutunului :

- M - Monitorizarea consumului de tutun și a măsurilor de prevenire;
- P - Protejarea oamenilor de fumul de țigară;
- O - Oferirea suportului pentru renunțarea la fumat;
- W - Avertizarea asupra consecințelor fumatului asupra sănătății;
- E - Aplicarea de restricții asupra publicității și promovării tutunului, precum și asupra sponsorizărilor relaționate la tutun;
- R - Creșterea taxelor asupra tutunului (2).

Fumatul este un factor de risc pentru 6 din cele 8 cauze principale de mortalitate din lume (cardiopatie ischemică, patologie cardiovasculară, accidente vasculare cerebrale, infecții de tract respirator inferior, boli pulmonare obstructive, tuberculoza, neoplazii) (3).

Renunțarea la fumat trebuie să aibă drept fundament beneficiile imediate și pe termen lung generate de abandonarea acestui obicei, cunoscut fiind faptul că problemele de sănătate ocupă capul de listă printre motivele renunțării și aproape jumătate dintre cei care continuă să fumeze decedează datorită unor afecțiuni cauzate de fumat.

Abandonarea fumatului și riscul de cancer pulmonar

Numeroase studii documentează reducerea riscului relativ de a dezvolta cancer pulmonar la ex-fumători comparativ cu cei care continuă să fumeze. În aceste studii, foștii fumători prezintă o creștere a riscului de cancer pulmonar cu 10-80% față de persoanele care nu au fumat niciodată, dar comparativ cu fumătorii curenți, riscul lor este redus cu 20-90% (4). Riscul relativ estimat variază în funcție de perioada de abținere, numărul de ani de fumat influențând puternic posibilitatea de apariție a cancerului pulmonar. Riscul scade semnificativ abia după 5 ani de abținere, comparativ cu cei care continuă să fumeze, iar beneficiile cresc direct proporțional cu durata abținerei. Există studii de cohortă în acest sens, desfășurate în Marea Britanie, SUA și Japonia, care demonstrează o reducere a riscului de mortalitate prin cancer pulmonar cu 80-90% la persoanele care au abandonat fumatul timp de cel puțin 15 ani (5). De asemenea a fost raportată și scăderea riscului pentru fiecare tip histologic de cancer pulmonar, cercetările dovedind că rata de declin a riscului scade mai rapid pentru carcinomul scuamos, carcinomul cu celule mici și carcinomul cu celule mari, în timp ce adenocarcinomul și carcinomul bronhoalveolar sunt mai puțin influențate de renunțarea la fumat (6).

Abandonarea fumatului și riscul de cancer non pulmonar

Relația dintre fumat și apariția de neoplasme cu diverse localizări, altele decât respiratorii, este dezbătută din ce în ce mai mult. Cauza dezvoltării acestor neoplasme este fie expunerea directă a țesuturilor la constituenții fumatului de țigară (ex. cancerul din sfera orală), fie acțiunea indirectă a produșilor cancerigeni rezultați în urma fumatului, în timpul proceselor de absorbție, transport sau activare metabolică (ex. cancerul vezicii urinare).

Cancerul oral are ca factor de risc major fumatul, identificându-se o relație de tip expunere-efect între cantitatea de țigări consumată și apariția cancerului. Proporția de decese prin cancer oral atribuită fumatului în 1989 în SUA a fost de 92% la bărbați și 61% la femei (7). Riscul de cancer oral scade după câțiva ani de la abandonarea fumatului, astfel că după 3-5 ani de abținere, riscul se reduce cu 50%, iar după 10 ani, riscul este egal cu cel al persoanelor care nu au fumat niciodată (8).

Fumatul este de asemenea un factor de risc major și independent pentru cancerul esofagian. În SUA, în 1989, procentul de decese prin cancer esofagian datorat fumatului a fost de 78% la bărbați și 75% la femei (9). Renunțarea la fumat reduce la jumătate riscul de apariție al cancerului esofagian după 5 ani de abținere (10).

Deși relația dintre cancerul pancreatic și expunerea la fumat nu este atât de puternică ca și în cazul precedentelor localizări, proporția de decese prin cancer pancreatic atribuită fumatului a fost de 29% la bărbați și 34% la femei în SUA în 1989 (7). Un important studiu caz-control efectuat în Los Angeles notează o reducere substanțială a riscului de cancer pancreatic abia după 10 ani de abținere (9), în timp ce un studiu similar efectuat în Anglia sugerează că ar fi nevoie de peste 20 de ani de abținere pentru scăderea semnificativă a riscului (11).

Cancerul vezicii urinare recunoaște de asemenea fumatul printre factorii de risc, deși relația de cauzalitate a fost mult discutată. În 1985, în SUA, procentul de decese prin cancer de vezică urinară atribuit fumatului a fost de 47% la bărbați și 37% la femei (7). Un studiu condus de Wynder și

colaboratorii indică reducerea riscului de cancer de vezică cu 50% după 6 ani de la renunțarea la fumat, riscul fiind similar cu al persoanelor nefumătoare abia după 15 ani de abținere (12).

Se menționează de asemenea o asociere între cancerul de col uterin și fumat, relația nefiind una cauzală (7). Compuși ai fumului de țigară au fost identificați în mucusul cervical la femeile fumătoare, acești compuși având rol mutagen și scăzând imunitatea locală (13). După primul an de la abandonarea fumatului, riscul de apariție al cancerului de col uterin scade comparativ cu femeile ce continuă să fumeze.

Abandonarea fumatului și patologia cardio-vasculară

Implicarea fumatului în *patologia coronariană* a fost dovedită în numeroase studii, la fel și beneficiile legate de renunțarea la acest obicei. La debutul principalelor afecțiuni coronariene (angina pectorală, infarctul miocardic și moartea subită coronariană) contribuie o serie de procese patologice ce interrelționează și sunt influențate în diferite moduri de fumat: ateroscleroza, tromboza, spasmul arterelor coronare, aritmiile și hipoxemia (4). Indiferent de locația sau designul studiilor, concluziile acestora susțin cu fermitate reducerea riscului de apariție a bolilor coronariene la cei care renunță la fumat. După renunțarea la fumat, are loc o scădere rapidă a riscului de boli coronariene, urmată apoi de o reducere mai lentă, graduală a riscului, pe parcursul mai multor ani. Un studiu prospectiv efectuat de Goldberg și colaboratorii pe un lot de 325 de pacienți cu infarct miocardic, arată o rată de supraviețuire la 1, 5 și 10 ani de 99, 97 și 95 procente la cei care au abandonat fumatul la aflarea diagnosticului, în contrast cu cei care au continuat să fumeze și a căror rate de supraviețuire au fost de 98, 84, respectiv 51% (14). Fumatul influențează și restenozarea după efectuarea angioplastiei coronariene, Galan și colaboratorii descriind o rată de restenozare de 55% la fumători, comparativ cu 38% la cei care au abandonat fumatul după efectuarea intervenției (15).

O altă entitate patologică influențată de fumat este *anevrismul aortei abdominale*, care recunoaște drept principală cauză ateroscleroza. Deoarece fumatul are un rol important în accelerarea procesului de ateroscleroză, prin analogie, numeroase studii au publicat o rată de deces prin ruptura de anevrism aortic abdominal mai ridicată la fumători comparativ cu nefumătorii. Beneficiile renunțării la fumat în acest caz constau în reducerea mortalității cu 50% față de cei care continuă să fumeze, riscul de deces prin ruptură de anevrism rămânând totuși mai crescut de două ori față de cei care nu au fumat niciodată (5).

Fumatul este principalul factor de risc implicat în apariția *arteriopatiei obliterante periferice*. Renunțarea la fumat reduce cu 58% riscul de apariție a arteriopatiei periferice.

Accidentele vasculare cerebrale, cu cele două principale forme, ischemică și hemoragică, reprezintă a treia cauză de mortalitate în SUA, aproximativ 400000 de americani fiind afectați anual. Asocierea dintre fumat și apariția accidentelor vasculare cerebrale a fost descrisă în special la tineri. De asemenea, femeile fumătoare au un risc crescut de hemoragie subarahnoidiană, în special dacă asociază și consumul de anticoncepționale. Abandonarea fumatului reduce substanțial riscul de apariție al accidentelor vasculare cerebrale, riscul fiind egal cu cel al nefumătorilor după 5 ani de abținere (16).

Beneficiile abandonării fumatului pentru făt

Fumatul matern este asociat cu o serie de complicații ale sarcinii cum ar fi abrupcio placentae, placenta praevia, hemoragii, rupturi premature ale membranelor sau naștere prematură. De asemenea, feții născuți de mame fumătoare au o greutate mai mică la naștere (cu aproximativ 200 g). Studiile arată o rată cu 25-50% mai mare a mortalității perinatale în cazul mamelor fumătoare, comparativ cu cele care nu fumează (4). Femeile care abandonează fumatul înainte de apariția sarcinii sau în primele 3 luni de gestație nu prezintă riscuri obstetricale suplimentare, în schimb cele care renunță la fumat după 30 de săptămâni de gestație sau continuă să fumeze pe tot parcursul sarcinii se expun riscurilor menționate anterior (4). Estimările recente sugerează că eliminarea fumatului în timpul sarcinii poate preveni 5% dintre decesele perinatale, 20% dintre nașterile de feți cu greutate scăzută și 8% dintre nașterile premature din SUA.

Beneficiile abandonării fumatului pentru copii

Numeroase studii arată că acei copii ai căror părinți fumează, au un risc crescut de a dezvolta infecții respiratorii (pneumonii, bronșite, etc). S-a descris chiar o relație de tipul doză-răspuns între infecțiile respiratorii la copil și nivelul de expunere la fumul de țigară (4). Impactul renunțării la fumat al mamelor în timpul sarcinii sau după naștere asupra riscului de infecții respiratorii la copii nu a fost suficient studiat, dar având în vedere relația doză-răspuns dintre fumatul pasiv și infecțiile respiratorii,

este de așteptat ca abandonarea fumatului de către mame să elimine excesul de risc asupra copiilor în aceste cazuri. Mai mult chiar, copiii ai căror părinți sunt fumători este foarte probabil că vor fuma și ei în viitor (4).

Abandonarea fumatului și patologia pulmonară non neoplazică

Fumul de tutun stimulează secreția bronșică de mucus prin hipertrofia și hiperplazia glandelor mucoase, inhibă mișcarea cililor bronșici și activitatea macrofagelor alveolare, cu scăderea consecutivă a rezistenței bronșice la infecții, favorizează acumularea macrofagelor și neutrofilelor în jurul căilor aeriene distale, determină eliberarea de enzime proteolitice din macrofagele alveolare, din neutrofilele din căile aeriene mici și din țesutul alveolar, inactivează antiproteazele prezente în mod normal în țesutul pulmonar, stimulează receptorii de iritație din submucoasa bronhiilor, determinând creșterea reactivității bronșice, induce transformarea metaplazică a mucoasei bronșice (17). Ansamblul acestor modificări se regăsește în clinică sub aspectul bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC), fiind cunoscut faptul că fumatul este cel mai important factor de risc pentru această afecțiune iar renunțarea la fumat reprezintă cea mai bună metodă de a ameliora funcția pulmonară.

Principalii parametri urmăriți în evaluarea efectelor benefice ale abandonării fumatului asupra plămânului sunt: simptomele respiratorii (tuse, emisie de spută, dispnee, wheezing), funcția ventilatorie (volumul expirator maxim per secundă - VEMS), hiperreactivitatea bronșică și inflamația locală și sistemică (18).

Un studiu efectuat de Kanner și colaboratorii pe 5887 de fumători urmăriți timp de 5 ani după renunțarea la fumat evidențiază scăderea prevalenței simptomelor respiratorii cu >80% după 5 ani de abținere (19). Abandonarea fumatului reduce sau normalizează rata de declin a VEMS, unul dintre studiile care susține acest fapt este cel al lui Fletcher și Peto, care urmărind pacienți cu obstrucție bronșică moderată observă o rată de declin a VEMS de 37 ml/an la ex fumători comparativ cu 62 ml/an la cei care continuă să fumeze (20). Hiperreactivitatea bronșică nu se modifică semnificativ, dar se previne agravarea acesteia prin renunțarea la fumat (21). Inflamația bronșică, evaluată prin aspectele endoscopice (edem, eritem, secreții mucoase) și analiza lichidului de lavaj bronhiolo-alveolar dispare după renunțarea la fumat în cazul persoanelor fără simptomatologie respiratorie, în timp ce la pacienții cu BPOC sau bronșită cronică, modificările inflamatorii sunt foarte puțin reversibile (22).

În concluzie, faptul că renunțarea la fumat reduce morbiditatea și mortalitatea prin boli datorate fumatului trebuie să determine clinicianul să intervină prin informarea corectă asupra riscurilor pe care la presupune fumatul, prin mesaje personalizate despre impactul negativ asupra stării de sănătate și beneficiile semnificative ale renunțării la fumat, precum și prin sprijinirea celor care doresc să renunțe prin intervenții de specialitate.

Bibliografie

1. P. TONNESEN, L. CARROZZI, K.O. FAGERSTROM, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390–417.
2. WHO REPORT on the global TOBACCO epidemic, 2008. The MPOWER package.
3. CD MATHERS, D.LONCAR. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11): e442
4. *The Surgeon Generals Report on the Health Benefits of Smoking Cessation*, US Department of Health and Human Services, Public-Health Service, Center for Diseases Control, Center for Chronic Diseases Prevention and Health Promovation, Office on Smoking and Health, Rockville, Maryland 1990;
5. R DOLL, R PETO . Mortality in relation to smoking: 20 years observation on male British doctors, *British Medical Journal*, 2:1525-1536, Dec 25, 1976;
6. IT HIGGINS, EL WYNDER - Reduction in risk of lung cancer among ex-smokers with particular reference to histologic type, *Cancer*, 62 (11): 2397-2401, Dec 1, 1988;
7. *Reducing the Health Consequences of Smoking - 25 years of progression - A Surgeon Generals Report*, US Department of Health and Human Services, Public-Health Service, Center for Diseases Control, Center for Chronic Diseases Prevention and Health Promovation, Office on Smoking and Health, Rockville, Maryland 1989;

8. J ISCOVICH, R CASTELLETTO, J ESTEVE, N MUNOZ - Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina, *International Journal of Cancer*, 40 (6), 734-740, dec 15, 1987;
9. TM MACK, MC YU, R HANISCH - Pancreas cancer and smoking beverage consumption and past medical history, *Journal of the National Cancer Institute* 76(1), 49-60, 1986;
10. JM CARSTENSEN, G PERSHAGEN, G EKLAND: Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years observation of 25000 Swedish men, *Journal of Epidemiology and Community Health* 41 : 166-172, 1987;
11. J CUZICK, AG BABIKER - Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease, *International Journal of Cancer* 43(3), 415-421, 1989;
12. WYNDER EL, R GOLDSMITH - The epidemiology of bladder cancer. A second look, *Cancer* 40 (3), 1246-1268, 1977;
13. IM SASSON, MJ HALEY, D HOFFMANN, EL WYNDER, D HELLBERG - Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus, *NEJM* 312 (5), 315-316, Jan 31, 1985;
14. R GOLDBERG, M SZKLO, V CHANDRA - The effect of cigarette smoking on the long-term prognosis of myocardial infarction, *American Journal of Epidemiology*, 114(3):431, 1981;
15. KM GALAN, U DELIGONUL, MJ KERN - Increased frequency of restenosis in patients continuing to smoke cigarettes after percutaneous transluminal coronary angioplasty, *American Journal of Cardiology*, 61:260-263, 1988;
16. R SHINTON, G BEEVERS - Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke, *BMJ* 29, 789-794, 1989;
17. A SOMESAN, GH DANCAU - Fumatul-implicatii etiopatogenetice in bolile respiratorii cronice și ulcerul gastro-duodenal, *Med Moderna*, vol 14, nr8, aug 2006,
18. BWM WILLEMSE, DS POSTMA, W TIMENS, NH HACKEN - The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation, *Eur Resp J*, 23:464-476, 2004;
19. RE KANNER, JE CONNETT, DE WILLIAMS, AS BUIST - Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999;106:410-416;
20. C FLETCHER, R PETO. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-1648;
21. TK LIM, RG TAYLOR, A WATSON, JOYCE PRIDE NB. Changes in bronchial responsiveness to inhaled histamine over four years in middle aged male smokers and ex-smokers. *Thorax* 1988;43:599-604
22. CM SKOLD, J HED, A EKLUND. Smoking cessation rapidly reduces cell recovery in bronchoalveolar lavage fluid, while alveolar macrophage fluorescence remains high. *Chest* 1992;101:989-995

The benefits of stopping tobacco epidemic

DOINA ADINA TODEA, NICOLETA ARIEȘANU, LOREDANA ELENA ROȘCA, ANDREEA CRISTINA HERESCU

Summary

Now tobacco smoking is considered to be an devastating epidemic and fighting against tobacco smoking is a main objective of World Health Organization (WHO). By 2030 there will be more than 8 million deaths every year and one billion estimated deaths during the 21st century because of tobacco smoking. Tobacco use is a risk factor for six of the eight leading causes of death. Smoking cessation is important for the immediately and long term benefits and health problems represents one of the most important factors that favours smoking cessation.

Key words: smoking, respiratory diseases, cardiovascular diseases.

SINDROMUL PICIOARELOR NELINIȘTITE ȘI BOALA PARKINSON

NICOLETA COSTIN¹, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ², NICOLETA TOHĂNEAN²

¹ Spitalul Județean Satu Mare, Secția Neurologie

² Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, Secția Neurologie I

Rezumat

Sindromul picioarelor neliniștite (restless legs syndrome - RLS) a fost descris pentru prima dată în secolul 17, dar abia în ultimii zece ani s-au obținut date științifice privind fenotipul, epidemiologia și patogeniza sa. Cercetările clinice au fost cele care au atras atenția asupra asemănărilor între sindromul picioarelor neliniștite și boala Parkinson (BP), ambele fiind consecința disfuncției sistemului dopaminergic central. Afecțiune neurologică frecventă, RLS poate fi idiopatic sau secundar (în contextul unei anemii, insuficiențe renale, polineuropatii, sarcini, etc). În majoritatea cazurilor, boala se ameliorează considerabil prin administrarea medicației dopaminergice, de obicei în doze mai mici decât cele utilizate în boala Parkinson. Atât în RLS cât și în BP s-a evidențiat, prin imaginerie funcțională, o alterare a transmiterii dopaminergice centrale și posibilitatea influențării simptomelor prin terapia dopaminergică. Aceste observații, alături de evidența asocierii frecvente a RLS cu boala Parkinson, au determinat speculații conform cărora cele două entități ar avea mecanisme fiziopatologice similare sau chiar că ar reprezenta diferite forme ale aceleiași maladii. Încercarea de a găsi căi patogenetice comune în cele două boli, a scos însă la iveală și diferențele existente între cele două afecțiuni.

Cuvinte cheie : sindromul picioarelor neliniștite, boala Parkinson.

Sindromul picioarelor neliniștite (restless legs syndrome - RLS) reprezintă o tulburare neurologică de motilitate, caracterizată prin nevoia imperioasă de mișcare a membrelor inferioare, însoțită de o senzație de disconfort acut, cu apariție tipic vesperală sau la repaus prelungit și cu un impact major asupra calității somnului (1).

Boala Parkinson (BP), este a doua din cele mai frecvente boli neurodegenerative, fiind caracterizată clinic de tremor postural, bradikinezie, rigiditate și instabilitate posturală ca rezultat al pierderii neuronilor dopaminergici din substanța neagră pars compacta. Într-un procent de până la 20% pacienții prezintă și semne ale RLS.

În 1995, International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) a adoptat un set de patru criterii obligatorii pentru diagnosticul pozitiv:

1. nevoie imperioasă de a mișca membrele asociată cu parestezii;
2. neliniște motorie;
3. agravarea acuzelor în repaus și ameliorare cel puțin parțială la mișcare;
4. apariția/accentuarea simptomelor în cursul serii sau al nopții (2).

Fără a fi obligatorii pentru diagnosticul pozitiv, există în tabloul clinic și alte elemente care susțin diagnosticul:

- Tulburări ale somnului;
- Mișcări periodice ale membrelor în somn;
- Caracterul cronic al simptomelor cu perioade de exacerbări și remisiuni;
- Istoric familial pozitiv de RLS;
- Ameliorarea simptomelor la terapia dopaminergică.

În 2003 aceste criterii au fost revizuite și s-au formulat criteriile de diagnostic pozitiv la vârstnici și la copii.

Din perspectiva **etiologiei**, se descriu :

a. RLS formă idiopatică: cu varianta sporadică sau familială (cu transmitere autosomal dominantă). În formele familiale s-a descris fenomenul de anticipație genetică, cu scăderea progresivă a vârstei de debut a bolii. Formele familiale se deosebesc de cele secundare și prin debut la vârste mai tinere și evoluție mai lentă a bolii.

b. RLS formă secundară, când simptomatologia caracteristică apare în entități bine determinate. Acestea pot fi:

- diabet zaharat
- boala Parkinson
- neuropatie periferică
- sindroame anemice
- alcoolism
- depresie
- carcinoame
- insuficiență renală avansată
- deficit de foliați, magneziu, testosteron
- sarcina
- porfirie acută intermitentă
- artrita reumatoidă
- afecțiuni dermatologice
- exces de cafea
- forme induse iatrogen după tratament cu anticonvulsivante (fenitoin), antidepressive (amitriptilina, paroxetina), betablocante, litiu, neuroleptice, antagoniști histaminici H2 (3).

În majoritatea cazurilor idiopatice, boala se ameliorează considerabil prin administrarea medicației dopaminergice, de obicei în doze mai mici decât cele utilizate în BP. Răspunsul la terapia dopaminergică, alterarea transmiterii dopaminergice centrale evidențiată prin imaginerie funcțională în ambele boli și observația existenței unei asocieri într-un procent important de cazuri, a determinat o serie de speculații. Astfel, se consideră că cele două entități ar avea mecanisme fiziopatologice similare sau chiar că ar putea reprezenta forme diferite ale aceleiași maladii.

Cu toate acestea, deosebirile dintre BP și RLS sunt numeroase. Astfel :

- ✓ La pacienții cu BP simptomatologia RLS este mai ușoară decât în formele idiopatice;
- ✓ După tratament dopaminergic îndelungat, pacienții cu RLS suferă o modificare a tabloului clinic prin fenomenul de augmentare, în timp ce pacienții cu boala Parkinson dezvoltă diskinezii și fluctuații motorii;
- ✓ În BP există o creștere a nivelului total de fier și feritină de la nivelul substanței negre care generează stres oxidativ și posibil și degenerare dopaminergică;
- ✓ În RLS există un deficit de fier și severitatea simptomatologiei se corelează negativ cu nivelul seric al feritinei (4,5).

Asemănările și deosebirile dintre cele două entități susțin existența unor conexiuni între verigile fiziopatologice fără însă ca mecanismul de bază să fie identic. Alterarea sistemului dopaminergic s-a dovedit însă un element important în ambele afecțiuni.

Fiziopatologie

Mecanismul fiziopatologic major din RLS este în prezent doar parțial conturat. Dovezile recente sugerează că în apariția bolii intervine o interrelație complexă între activitatea sistemelor dopaminergic, opioid și metabolismul fierului la nivel cerebral (6).

Atât în BP, cât și în RLS, disfuncția sistemului dopaminergic central joacă un rol esențial. Această disfuncție are însă un substrat diferit: astfel, în RLS se produce o pierdere a celulelor din sistemul mezocorticolimbic (mecanism sugerat indirect de răspunsul terapeutic favorabil la tratamentul dopaminergic), iar în BP are loc distrucția celulelor dopaminergice din substanța neagră cu deaferentare striatală secundară. Leziunile substanței negre nu au putut fi dovedite în RLS. Mai mult decât atât, pacienții cu RLS prezintă la nivelul substanței negre un număr de celule dopaminergice mai mare decât populația de control.

Tulburările somnului sunt elemente importante ale tabloului clinic atât în BP, cât și în RLS. Datele acumulate până în prezent favorizează ipoteza conform căreia în BP calea dopaminică

mezocorticolimbică este implicată în reglarea ciclului somn-veghe, în timp ce în RLS tulburarea de somn este consecința alterării sistemului dopaminergic diencefalo-spinal.

Studiile de imagiere funcțională pot fi utilizate pentru a investiga statusul receptorilor dopaminici centrali și pentru a căuta corelația între RLS și BP (7). Linke și colaboratorii au studiat transportul dopaminei la nivelul striatului măsurând legarea unui ligand, I IPT cu ajutorul SPECT (single photon emission tomography). În acest studiu au fost luați în studiu 28 de pacienți cu RLS, 29 pacienți cu BP (forme incipiente) și 23 pacienți control. Autorii nu au găsit diferențe semnificative în ceea ce privește transportul dopaminei la pacienții cu RLS comparativ cu grupul de control, date care pun la îndoială disfuncția dopaminergică presinaptică striatală ca element de legătură între RLS și BP (8,3).

Prin urmare, legătura între cele două entități rămâne încă neclară și în ciuda eforturilor de identificare a unor căi patogenetice comune celor două afecțiuni, acest lucru nu s-a reușit. Cele mai puternice dovezi în favoarea existenței unor puncte comune celor două afecțiuni sunt efectul benefic al tratamentului substitutiv dopaminergic și răspunsul fluctuant la acest tratament în timp ce studiile imagistice oferă informații contradictorii.

În RLS există o scădere a fierului la nivelul sistemului nervos central (SNC) și un număr posibil crescut de celule dopaminergice, în timp ce în boala Parkinson există o concentrație crescută de fier în SNC și o scădere a numărului celulelor dopaminergice.

Istoricul familial și studiile pe gemeni sugerează implicarea factorilor genetici în patogeneza RLS. Până în prezent, s-au identificat următoarele mutații în RLS: RLS1-cromozomul 12q, RLS2-14q, RLS3-9p24-22. De asemenea, studiile epidemiologice au identificat factori de mediu care cresc riscul pentru RLS, cum ar fi: starea de sănătate fizică și mentală precară, sexul, vârsta, diabetul zaharat, fumatul. Prin urmare, se consideră că în apariția RLS sunt incriminați factori genetici, factori de mediu și interacțiunea dintre aceștia.

În prezent, RLS nu poate fi considerat ca predictor pentru dezvoltarea bolii Parkinson. Cu toate acestea, datele furnizate de studii clinice sugerează că RLS se dezvoltă cu o rată considerabil mai mare la pacienții cu boală Parkinson, comparativ cu populația de control (9).

Calitatea vieții în RLS

RLS nu crește mortalitatea iar consecințele asupra stării de sănătate sunt legate de tulburările de somn. Boala implică simptome senzorio-motorii care survin doar o perioadă din zi și nu întotdeauna zilnic. Prin urmare, de ce să o tratăm ?

Semnificația clinică a morbidității RLS este legată mai mult de alterarea calității vieții decât de simptomele specifice bolii. Marea majoritate a pacienților diagnosticați cu această boală acuză alterarea somnului și tulburări senzoriale implicând durere și disconfort, iar o parte din acești pacienți pot dezvolta în timp deficit cognitiv.

Pentru a aprecia impactul bolii asupra calității vieții, se utilizează în prezent două scale de evaluare:

- John Hopkins RLS Quality of life questionare, care are bune proprietăți psihometrice și reflectă severitatea bolii;
- RLS Quality of life Questionare-1 a fost elaborată pe baza opiniei experților utilizând date culese de la un mare număr de pacienți prin intermediul internetului (10). Această scală a fost utilizată pentru a aprecia calitatea somnului și impactul asupra vieții pacientului.

Marea majoritate a studiilor au utilizat scala Hopkins care permite o bună evaluare a independenței pacientului în funcție de severitatea bolii și prin aceasta permite evaluarea efectului tratamentului asupra simptomelor.

Tratamentul RLS

Deși există numeroase opțiuni terapeutice în RLS, tratamentul este unul simptomatic și nu curativ. Din această cauză tratamentul trebuie inițiat doar atunci când beneficiile justifică administrarea unor medicamente al căror cost și efecte secundare sunt considerabile. Tratamentul trebuie individualizat în funcție de frecvența simptomelor și de impactul lor asupra calității vieții.

Nu există o frecvență minimă de apariție a simptomelor care să justifice tratamentul medicamentos, dar studiile clinice recomandă tratament atunci când simptomele apar cu o frecvență de cel puțin 15 nopți/lună. Cu toate acestea, majoritatea clinicienilor inițiază terapia medicamentoasă la pacienții la care simptomele determină alterarea semnificativă a somnului nocturn, chiar dacă aceasta se întâmplă cu o frecvență de doar una sau două nopți/săptămână (11).

Un alt aspect de care trebuie să ținem cont este că, în majoritatea cazurilor, medicația orală necesită 30-90 de minute pentru a deveni eficientă. Simptomele RLS în formele ușoare și moderate durează în medie o oră/noapte, aspect care limitează administrarea medicației după debutul simptomelor.

Unii pacienți recurg la medicație doar în situații care necesită o imobilizare prelungită cum ar fi o călătorie lungă, sau alte situații susceptibile de a declanșa simptomatologia.

Întrucât RLS este o boală cronică, alegerea medicației va ține cont de nevoile pacientului și de complicațiile pe termen lung ale medicației alese. Adeseori, în evoluția bolii sunt necesare schimbări ale medicației sau ale dozelor pentru a obține un efect terapeutic maxim și pentru a minimaliza efectele secundare. Majoritatea clinicienilor vor utiliza un preparat medicamentos pe care îl vor titra căutând doza minimă eficientă.

Fiind o afecțiune cu simptome cu caracter circadian, momentul de administrare a medicației poate avea de asemenea un impact asupra bolii. În majoritatea cazurilor se recomandă administrarea medicației cu puțin timp înainte de debutul simptomelor. În cazul în care este necesar, se poate recurge la doze suplimentare pe parcursul nopții pentru a controla simptomatologia până la orele dimineții. Dozele matinale sunt rareori necesare, de obicei în formele foarte severe.

Există pacienți cu forme severe de boală care necesită terapie asociată pentru controlul simptomelor, dar aceste cazuri sunt extrem de rare.

Principalele clase medicamentoase utilizate în tratamentul RLS sunt :

1. Agoniștii dopaminergici

Dintre toate clasele medicamentoase disponibile pentru tratamentul RLS, agoniștii dopaminergici au fost cel mai mult studiați și reprezintă prima opțiune terapeutică. Ameliorarea simptomelor este imediată și considerabilă. Întrucât dozele utilizate sunt mai mici decât cele din boala Parkinson, și efectele adverse sunt mai reduse. Spre deosebire de pacienții cu BP, pacienții cu RLS tratați cu agoniști dopaminergici nu vor prezenta niciodată halucinații sau hipotensiune ortostatică. Acest fapt se explică nu numai prin dozele mai mici utilizate în RLS, ci și prin diferențele patogenetice dintre cele două entități (12).

Nu s-au făcut încă studii comparative privind eficacitatea diferiților agoniști dopaminergici în RLS, dar se pare că toți agoniștii disponibili în prezent au eficiență similară în RLS.

2. Levodopa

Levodopa a fost utilizată de peste 20 de ani pentru tratamentul RLS. Eficiența sa este dovedită, ca și rapiditatea în ameliorarea simptomelor. Unii autori consideră că Levodopa este mai puțin utilă în RLS decât agoniștii dopaminergici, dar datele sunt anecdotice. Un dezavantaj pe care îl prezintă Levodopa în RLS este fenomenul de augmentare, care este menționat cu o frecvență mai mare decât în cazul utilizării agoniștilor dopaminergici.

Fenomenul de augmentare este cel mai de temut efect advers al tratamentului dopaminergic în RLS. El este definit de creșterea intensității simptomelor și debut mai precoce al acestora în cursul zilei, creșterea numărului segmentelor anatomice interesate de acuzele senzorio-motorii și o ameliorare redusă a simptomatologiei prin mișcare.

3. Opioidele

Utilizarea narcoticelor în tratamentul RLS a fost pentru prima dată menționată încă de la descrierea bolii.

În ciuda răspunsului terapeutic consistent și susținut al simptomelor la opioide, utilizarea lor este limitată de toleranță și riscul de dependență. Deși nu există studii care să compare eficacitatea opioizilor în tratamentul RLS, majoritatea autorilor recomandă metadona la pacienții la care nu s-a obținut ameliorarea cu tratament dopaminergic. Un avantaj aparent al acestei clase medicamentoase este absența fenomenului de augmentare.

4. Benzodiazepinele

În ciuda utilizării largi în trecut, nu există date științifice care să recomande utilizarea benzodiazepinelor în tratamentul RLS. Majoritatea experților consideră că benzodiazepinele pot interveni în inducerea somnului dar ele ameliorează rareori simptomele RLS dacă ele sunt severe. Totuși, această clasă poate fi utilizată în formele moderate de boală sau ca terapie adjuvantă pentru combaterea insomniei reziduale.

Întrucât antihistaminicele augmentează simptomele RLS, benzodiazepinele sunt preferate pentru tratamentul tulburărilor de somn.

Sedativele non-benzodiazepinice de tipul Zolpidem, Zaleplon, Eszopiclone nu au fost testate în RLS, dar se pare că au un efect similar cu benzodiazepinele.

5. Alte clase medicamentoase

Numeroase alte preparate au fost utilizate în tratamentul RLS : anticonvulsivantele, Clonidina, Baclofenul, Tramadolul, Magnezil. Cu excepția Gabapentinului, nici unul din aceste medicamente nu poate fi recomandat ca tratament de prima sau a doua linie în RLS datorită faptului că nu au o susținere științifică. Administrarea fierului pe cale orală se însoțește de o rată de absorbție redusă și s-a dovedit eficace numai în anumite studii. Administrarea intravenoasă de fier s-a însoțit de ameliorare dramatică a tabloului clinic la unii pacienți, dar poate asocia unele efecte secundare (12) .

Bibliografie

1. FOLTYNIE et al - *Parkinson's Disease*, Ed. Churchill Livingstone, 2002
2. GOETZ, CG. *Textbook of Clinical Neurology*. 2nd ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2003
3. A. HUFSCHEIDT, C.H. LÜCKING – *Neurologie Integrală de la simptom la tratament*, Ed. Polirom, 2002
4. WETTER TC, COLLADO-SEIDEL V., OERTEL WH.- *Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome*, J. Neurol., 2002;249:146-51
5. CONNOR JR, WANG XS, PATTON SM, MENZIES SL, et al., -*Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome*, Neurology, 2003;61:304-309
6. NOBLE J. *Textbook of Primary Care Medicine*. 3rd ed. St. Louis, Mosby; 2001
7. LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ – *Strategii terapeutice moderne în boala Parkinson*, Ed. Medicală Universitară 'Iuliu Hațieganu' Cluj-Napoca, 2002
8. LEWIS P. ROWLAND – *Merritt's Neurology*, tenth edition, Ed. Lippincott Williams and Wilkins; 1999
9. D.J. WEATHERALL, J.G.G. LEDINGHAM, D.A. WARREL – *Tratat de medicină Neurologie*, Ed. Tehnică, București, 2000
10. WILLIAM G. ONDO- *Restless Legs Syndrome diagnosis and treatment*, Informa Healthcare, New York, 2007
11. JANKOVIC J., TOLOSA E., *Parkinson's disease and movement disorders*, fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia U.S.A., 2007
12. CHAUDHURI R. K., ODIN P., OLANOW C. W. , *Restless Legs Syndrome*, Taylor&Francis , Abingdon U.K., 2004

Restless legs syndrome and Parkinson's disease

NICOLETA COSTIN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ, NICOLETA TOHĂNEAN

Summary

Although restless legs syndrome (RLS) was described in 17th century, most meaningful research concerning RLS phenotype, epidemiology and pathophysiology has occurred within the past ten years. Clinical researches showed resemblances between RLS and Parkinson's disease (PD), both of them having an underlying central dopaminergic deficiency. RLS is a common neurological disorder occurring primary or secondary (iron deficiency, renal failure, neuropathy, pregnancy, etc.). In most of the cases, symptoms have an appreciable relief after the dopaminergic treatment, usually in lower doses compared to those used in PD. The consistent therapeutic response at dopaminergic therapy, the central dopaminergic deficiency proved with functional imagery and the association between the two disorders have strengthened the hypothesis that there is likely to be a link between RLS and PD. The effort of finding common pathogenetic ways for the two diseases showed also a lot of differences between them.

Keywords : restless legs syndrome, Parkinson's disease.

ACTUALITĂȚI ÎN PATOGENEZA ȘI DIAGNOSTICUL TROMBOCITEMIEI ESENȚIALE ÎN ERA JAK₂

LAURA URIAN, L. PETROV

Catedra Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Trombocitemia esențială, policitemia vera și metaplasia mieloidă cu mielofibroză constituie grupul bolilor mieloproliferative “clasice” bcr/abl negative. Fiecare entitate reprezintă o boală clonală a celulei stem caracterizată prin trombocitoză, eritrocitoză și fibroză medulară. Spre deosebire de leucemia granulocitară cronică unde mutația bcr/abl este invariabil detectată, diagnosticul bolilor mieloproliferative cronice “clasice” bcr/abl negative se bazează pe criterii clinice și de laborator. Descoperirea recentă a mutației Jak₂ v617f prezintă în cele 3 entități clasice bcr/abl negative (2005), cu o frecvență estimată la 50% în trombocitemia esențială, a determinat redefinirea criteriilor de clasificare și diagnostic a bolilor mieloproliferative cronice (BMC). În TE prezența mutației specifice Jak₂ se asociază cu hemoglobina, leucocite crescute, vârstă înaintată la diagnostic și risc crescut de transformare în PV. În contrast prezența mutației nu influențează supraviețuirea, riscul trombotic și evoluția clonală.

Cuvinte cheie: trombocitemia esențială, Jak₂, tromboze, hemoragii.

Introducere

Trombocitemia esențială reprezintă o mieloproliferare clonală a celulei stem caracterizată prin trombocitoză persistentă în absența altei boli mieloid cronice sau a altei cauze de trombocitoză reactivă. Nu există un marker specific clinic sau de laborator spre deosebire de leucemia mieloidă cronică unde mutația bcr/abl este invariabil detectată.

Descoperirea recentă în 2005 a mutației punctiforme la nivelul domeniului jak₂ (jak₂ v617F) prezintă în 23 – 57% din pacienții cu trombocitemie esențială (TE) a permis introducerea unui nou test molecular potențial util pentru diagnosticul TE și diferențierea de trombocitozele reactive (1,2).

În TE Jak₂ V617F se asociază cu nivele crescute de hemoglobină, leucocite, vârstă înaintată la diagnostic crescut de transformare în policitemie vera. În contrast prezența mutației nu influențează supraviețuirea, riscul trombotic sau rata transformării leucemice.

Supraviețuirea este semnificativ mai mică decât a populației de control, dar fără diferență în primii 10 ani. Evoluția clinică este indolentă, la o minoritate din pacienți apărând complicații trombohemoragice. Evoluția spre leucemie acută, PV sau MMM apare la 5-10 % din pacienți în primele 2 decade. Majoritatea pacienților nu necesită tratament (nu previne transformarea leucemică și nu influențează supraviețuirea), terapia fiind necesară pentru prevenirea complicațiilor hemoragice și a simptomelor microvasculare la pacienții cu risc înalt.

Patogeneza

Trombocitemia esențială este o boală clonală a celulei stem.

Studiile utilizând izoenzima G6PD la femeile heterozigote cu trombocitemie esențială au demonstrat clonalitatea (evidențierea unei singure izoenzime la nivelul trombocitelor, eritrocitelor și neutrofilelor). Studii clonogenice au evidențiat prezența la o minoritate de pacienți cu TE a unei hematopoeze policlonale și monoclonale (Champion et al, 1997). În unele cazuri clonalitatea poate include chiar limfocitele (Raskind et al, 1985) sau exclusiv megakariocitele (Elkassar) (5,6).

Citogenetica efectuată la 5% din pacienții cu TE a evidențiat trisomia 8, 9, de braț lung cromosom 5, 7, 13, 17, 20, dar fără a avea specificitate pentru diagnosticul sau implicarea patogenetică în TE.

Studiile pe culturi de celule progenitoare megakariocitare la pacienții cu TE au demonstrat prezența unui număr crescut de celule progenitoare, coloniile de celule progenitoare dezvoltându-se și în absența unor citokine exogene (culturi autonome). Studiile clonogenice care au utilizat culturi de BFU-E de la pacienții cu TE au demonstrat posibilitatea formării de colonii eritroide fără adaos de eritropoetină (colonii eritroide autonome) aceasta demonstrând că stimulul oncogenic inițial are ca țintă celula stem (7,8).

Trombopoetina reprezintă principalul reglator al megakariopoezei și al producției de trombocite, acționând prin legarea sa de receptorul de suprafață pentru trombopoetina, c-mpl, exprimat de trombocite, megacariocite și celule progenitoare CD34+. Există pacienți cu TE cu nivele crescute de trombopoetină, sau cu scăderea expresiei receptorilor pentru trombopoetină, aceasta sugerând faptul că trombopoetina și receptorul său nu sunt în mod direct legate de alterarea mecanismelor moleculare care determină TE. Pacienții cu TE ereditară au mutații punctiforme la nivelul genei pentru trombopoetină determinând hiperproducție de trombopoetină. Legarea trombopoetinei de receptorul de suprafață (c-mpl) induce modificări ale acestuia asemănătoare celor produse la nivelul receptorului pentru eritropoetină sau pentru hormonul de creștere. Odată activat după legătura cu ligandul, un Mpl heterodimer activează 2 molecule ale familiei de kinaze intracitoplasmice Jak, cu rol important în proliferarea și diferențierea celulară. JAK₂, kinaza din familia Janus, prezintă structural 2 domenii JH1 funcțional și JH2, care reglează negativ domeniul JH1. Mutația punctiformă 1 la nivelul Jak₂ constă în înlocuirea valinei cu fenilalanină în poziția 617 la nivelul pseudokinazei JH2, această mutație întrerupând inhibiția kinazei JH1, având ca și consecință activarea, kinaza fiind fosforilată și activând căile de semnalizare 9STAT 5, MAPK /ERK și PI3K/AKT) cu efecte asupra proliferării, diferențierii și supraviețuirii celulare. Frecvența mutației este între 23 și 57 %, status-ul homozigot (cu 2 alele mutante) fiind rar în TE, reprezentând un subgrup cu boală agresivă particulară. În TE, Jak₂ se asociază cu nivele crescute de hemoglobină și leucocite, risc crescut de transformare în policitemia vera și vîrsta avansată la diagnostic. În contrast prezența mutației nu influențează supraviețuirea, riscul trombotic și rata transformării leucemice (9).

Nu există mutații evidente a genei și receptorului pentru trombopoetină, patogeneza rămânând neclară.

Paradoxul complicațiilor trombo-hemoragice

Paradoxul în trombocitemia esențială este constituit de asocierea complicațiilor hemoragice și trombotice la același pacient. Reprezintă principala cauză de mortalitate și morbiditate; pot apare în teritoriul arterial (evenimente cerebrovasculare, cardiovasculare), venos (portal, hepatic, splenic, mezenteric, pulmonar) sau în microcirculație (cefalee, parestezii, eritromelalgii). Trombocitoza per se nu a fost corelată cu riscul trombotic, evenimentele hemoragice fiind mai frecvente la pacienții cu trombocitoze extreme (10). Complicațiile trombotice sunt mai frecvente la pacienții vîrstnici cu antecedente personale patologice trombotice. Complicațiile hemoragice la pacienții cu trombocitoze extreme se datorează unui sindrom von Willebrand dobîndit, determinat de creșterea proteolizei multimerilor de factor von Willebrand de către proteaza ADAMTS13 dependentă de numărul crescut de trombocite. Alte modificări calitative ale trombocitelor prezente în TE, cu rol în patogeneza complicațiilor trombotice sunt:

- modificări de mărime, de la micro la macrotrombocite și chiar forme gigante;
- agregare spontană a trombocitelor;
- agregare cu leucocitele;
- scăderea expresiei GPIIb/IIIa și a receptorilor adrenergici;
- boală „boala rezervorului de stocare” dobîndită;
- scăderea răspunsului la epinefrină.

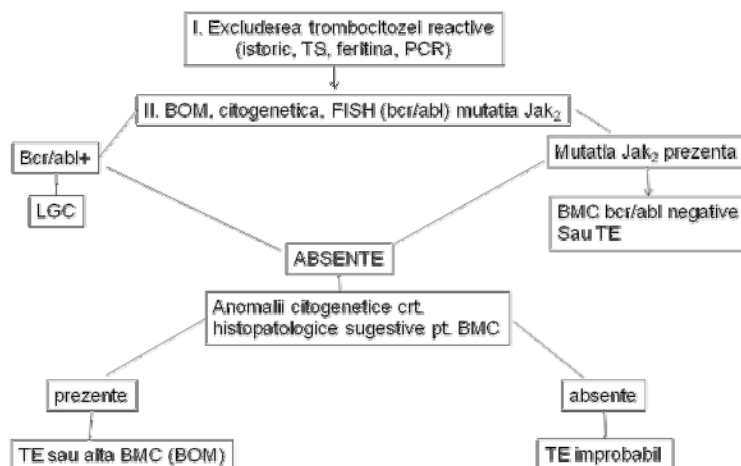
Nici una din aceste anomalii nu reprezintă factor de risc pentru sîngerare.

Până la descoperirea unor factori de risc moleculari, în prezent factorii de risc utilizați sunt reprezentați de vîrstă, antecedente personale patologice trombotice și trombocitele peste 1,5 milioane /L (4).

Diagnostic

Diagnosticul de TE este un diagnostic de excludere, fiind considerat în prezența unei trombocitoze persistente nonreactive și după excluderea altei boli mieloidă care poate mima TE (LMC, PV, MMM fază celulară, SMD). Descoperirea în 2005 a mutației Jak₂ prezintă în 50 % din cazurile de TE a oferit oportunitatea redefinirii algoritmului de diagnostic în TE (11,12).

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ÎN TE



PRIMUL PAS în diagnosticul unei trombocitoze este excluderea trombocitozei reactive:

- anamneză,
- examen obiectiv uneori fiind sugestiv pentru un diagnostic de trombocitoză reactivă.

În plus sunt utile:

- ferritina,
- tabloul sangvin periferic,
- PCR.

Mutația Jak₂ prezentă la 23-57 % din pacienți este un test molecular util pentru distincția între trombocitoza reactivă și TE.

În prezența unui istoric familial de trombocitoză se are în vedere mutația genei c-mpl caracteristică TE ereditare.

Trombocitozele reactive nu se asociază cu risc crescut pentru complicații trombotice și hemoragice și nu necesită terapie specifică. Dacă istoricul pacientului și testele de laborator nu sugerează o trombocitoză reactivă este necesară efectuarea biopsiei osteomedulare. Deși criteriile histologice sunt utile pentru diferențierea TE de LMC (megacariocite gigante, dispuse în grămezi), sunt necesare și studii citogenetice sau chiar FISH pentru excluderea LMC. Prezența Jak₂ pledează împotriva LMC și status-ului reactiv. Evaluarea morfologică face diferențierea între SMD și faza celulară a MMM. În SMD trombocitoza este asociată și cu anomalii citogenetice; trisomia 8, 5q-, anomalii ale cromosomului 3, prezența de sideroblaști inelari pe medulogramă.

14 % din pacienții cu TE prezintă fibroză reticulară ușoară (grad 1,2).

Modificări citogenetice clonale sunt prezente la 5 % din pacienți dar nu sunt specifice (2).

CAUZE DE TROMBOCITOZĂ

Trombocitoza primară	Trombocitoza reactivă
Trombocitemia esențială	Infecții, inflamații cronice
Policitemia vera	Deficit de fier
Metaplazia mieloidă cu MF	Malignități
Leucemie mieloidă cronică	Trombocitoză de rebaund
SMD	Afecțiuni renale
Leucemii acute cu anomalii 3q	Postsplenectomie
	Posthemoragii

TESTE SUPLIMENTARE:

- ◆ Receptorul pentru trombopoetina Mpl,
- ◆ Culturi in vitro (creșterea coloniilor megakariocitare atât spontan cât și la TPO în TE),
- ◆ Creșterea expresiei PRV1,
- ◆ JAK₂.

Nu pot face diferențierea de PV (Tefferi, 2003) (2).

Criterii europene clinice și patologice de diagnostic a trombocitemiei esențiale

CRITERII CLINICE

- A1. Trombocitoză persistentă
400 000/microl
- A2. Splina normală sau splenomegalie minoră ecografic
- A3. FAL normală sau crescută în absența febrei sau infecției
- A4. Existența coloniilor “endogene” megacariocitare și eritrocitare
- A5. Fără cauze de trombocitoză reactivă
- A6. Excluderea LMC, SMD sau alt tip de BMC
- A7. Absența cromozomului Ph

CRITERII PATOLOGICE

- B1. Proliferare predominantă a megakariocitelor voluminoase cu hiperploidie nucleară, dispuse în grămezi. Fără proliferare sau imaturitate a granulo și eritropoezei
- B2. Absența/creșterea ușoară a fibrelor de reticulină

A1 și B1 + B2 STABILESC DIAGNOSTICUL DE TROMBOCITEMIE ESENȚIALĂ
Orice criteriu adițional A confirmă diagnosticul (13, 14, 15).

Concluzii

Descoperirea recentă (2005) a mutației Jak₂ a avut impact asupra redefinirii algoritmului de diagnostic în trombocitemia esențială.

Detectarea mutației Jak₂ reprezintă un test molecular util pentru diferențierea trombocitemiei esențiale de trombocitozele reactive, dar nu suficient pentru diagnostic. Absența Jak₂ nu exclude diagnosticul la fel cum și prezența mutației nu certifică diagnosticul, fiind prezentă și în alte boli mieloproliferative cronice bcr/abl negative.

Contrar acestor descoperii științifice noi care au permis simplificarea algoritmului de diagnostic pentru bolile mieloproliferative cronice (după criteriile OMS) managementul trombocitemiei esențiale continuă să se bazeze pe o strategie care vizează minimalizarea evenimentelor trombo – hemoragice.

Un interes științific major reprezintă terapia ținută cu inhibitori de Jak₂ care spre deosebire de tratamentul actual vor putea influența istoria naturală a bolii, respectiv evoluția spre mielofibroză sau leucemie acută.

Bibliografie

1. TEFFERI A., RAJKUMAR S. V., KANTARJIAN M.: *Neoplastic Hematology Diagnosis and Treatment* 2006; 73 - 80
2. MELO J.V., GOLDMAN J.M. : *Hematologic Malignancies : Myeloproliferative Disorders* 2007 ; 322 – 337
3. RUBEN A. MESA : Navigating the Evolving Paradigms in the Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative Disorders; American Society of Hematology – *Hematology* 2007; 355 – 369
4. PETRO E. PETRIDES, SIEGEL F. : Thrombotic complications in essential thrombocythemia (ET): Clinical facts and biochemical riddles; *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 36 (2006); 379 - 384
5. PETROV L., CUCUIANU A., BOJAN A. : *Hematologia Clinică*; Ed. Casa Cărții de Știință, 2001, 35 – 65
6. FIALKOW P.J., FAGUET G.B., JACOBSON R.J. et al. : Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorders with origin in a multipotent cell. *Blood* 1981, 58, 916 – 919
7. DEWALD G.W., WRITH P.I. Chromosome abnormalities in the myeloproliferative disorders. *Semin Oncol* (1995), 22: 341 – 354
8. DICKSTEIN J.I., VARDIMAN J.W. Hematopathologic findings in the myeloproliferative disorders. *Semin Oncol* (1995), 22: 355 – 373

9. BAXTER E.J. SCOTT L.M., CAMPBELL P.J., et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase Jak2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365:1054-1061
10. REGEV A., STARK P., LAHAV M.: Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelets count. *Am J Hematol.* 1997; 56: 168-172
11. LENGFELDER E., HOCHHAUS A., KRONAWITTER U. et al. : Should a platelet limit of 600 x 10⁹/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythemia? An analysis of the natural course including early stages. *British Journal of Hematology* 1998, 100: 15 – 23,
12. DABROW M.B., MANEA L., *Biochimie clinică. Fundamentare fiziopatologică*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1998, 154 – 159
13. BARTL R., FRISCH B., WILMANN S. W. Potential of bone marrow biopsy in chronic myeloproliferative disorders (MPD). *Eur J Haematol* (1993), 50: 41 – 52.
14. GEORGII A., BUHR T., BUESCHE G., KREFT A., CHORITZ H. Classification and staging of Ph-negative myeloproliferative disorders by histopathology from bone marrow biopsies. *Leuk Lymphoma* (1996), 22 Suppl 1: 15 – 29
15. GEORGII A., BUESCHE G., KREFT A. The histopathology of chronic myeloproliferative diseases. *Baillieres Clin Haematol* (1998), 11: 721 – 749

New issues in essential thrombocythemia diagnosis and pathogenesis in Jak₂ era

LAURA URIAN, L. PETROV

Summary

Essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis with myeloid metaplasia constitute the CLASSIC bcr-abl negative myeloproliferative disorders. Each of these disorders represent a stem cell derived clonal myeloproliferation. Unlike with cases of chronic myeloid leukaemia in which the bcr-abl mutation is invariably detected, current diagnosis of essential thrombocythemia is based on a consensus driven set of clinical and laboratory criteria. In 2005 an activating jak2 mutation – jakV617F was demonstrated in all 3 classic myeloproliferative disorders, the mutational frequency in essential thrombocythemia was estimated at 50 % and offers opportunity for refining current diagnoses and pathogenesis. In essential thrombocythemia, JAK2 V617F has been associated with higher levels of haemoglobin and leukocyte count, higher risk of transformation into polycythemia vera and advanced age at diagnosis. In contrast the specific mutation has not an effect on survival, thrombosis risk or leukemic transformation rate.

Keywords: essential thrombocythemia, mutation JAK2V617F, bleeding, thrombosis.

MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE ÎNTÂLNITE ÎN BOLI HEMATOLOGICE

CARMEN MUREȘAN

Institutul Inimii, Cluj Napoca

Rezumat

Bolile hematologice sunt diverse și strâns legate de restul sistemelor organismului. Asupra sistemului cardiovascular efectele lor se pot manifesta atât direct, cât și prin intermediul tratamentelor specifice de tipul chimioterapiei (CT) sau radioterapiei (RT). Anemia produce în primul rând manifestări generale care depind de gradul și viteza instalării acesteia precum și de starea sistemului cardiovascular. Cu cât acesta este mai sever afectat, cu atât simptomatologia apare la grade mai reduse ale anemiei. Manifestările specifice diferitelor tipuri de anemii sunt hemocromatoza din thalasemia majoră și crizele vasoocluzive din siclemie. Hemoliza are o importanță particulară atât pentru cardiolog cât și pentru hematolog. Policitemiile primitive sau secundare produc caracteristic tromboze, care pot fi arteriale și/sau venoase, iar manifestarea lor particulară este endocardita cu vegetații sterile (marantică). Interesarea cordului în hemopatiile maligne este frecventă, directă, cu prinderea tuturor structurilor cardiace (pericard, miocard, valve). Uneori pe primul plan este însă afectarea secundară tratamentului acestora, respectiv CT și RT și manifestările clinice pot apărea la mulți ani după terminarea acestora. Din grupul stărilor de hipercoagulabilitate cel mai cunoscut este sindromul anticorpilor antifosfolipidici, primitiv sau secundar anumitor boli autoimune cum este lupusul eritematos sistemic (LES). Ele impun anticoagulare pe termen lung deoarece predispun la tromboze. În concluzie, monitorizarea și tratamentul optim al bolilor hematologice poate necesita o colaborare apropiată între medicul hematolog și cardiolog.

Cuvinte cheie: boli hematologice, sistemul cardiovascular, anemia, policitemia, hemopatii maligne, chimioterapie, radioterapie, stări de hipercoagulabilitate.

Introducere

Bolile hematologice cuprind o gamă foarte largă de entități, uneori diametral opuse, cum sunt: anemia și policitemia, statusurile hipercoagulante sau diatezele hemoragipare, hemopatiile maligne, sindroamele de hemoliza intravasculară, putând afecta sistemul cardiovascular pe diverse căi (1,2). La acestea se adaugă și nu sunt deloc neglijabile complicațiile radioterapiei și chimioterapiei. Afecțiunile hematologice și tratamentul lor pot provoca afectarea cardiacă, însă la fel de adevărat este și reversul, și anume că bolile cardiovasculare pot avea complicații hematologice. Terapia optimă trebuie foarte bine individualizată printr-o strânsă colaborare cardiolog – hematolog pentru a cântări riscurile fiecărui sistem la diferitele posibilități terapeutice.

1. ANEMIA produce manifestări generale, care depind atât de gradul și viteza instalării ei, dar mai ales de starea sistemului cardiovascular (3). Pe un **sistem cardiovascular normal** primele simptome sunt dispneea și fatigabilitatea, care apar la un nivel al hemoglobinei de aproximativ **7g/dl**. Modificările hemodinamice observate la pacienții cu anemie includ creșterea debitului cardiac, a frecvenței cardiace și a volumului-bătăie, scăderea rezistenței vasculare sistemice, a presiunii medii arteriale și a timpului circulator (4). Modificările neurohormonale sunt reprezentate de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, creșterea cantității de vasopresină și eliberarea de norepinefrină. Creșterea nivelului de 2,3-difosfoglicerat produce scăderea afinității hemoglobinei pentru oxigen, urmarea fiind creșterea extracției tisulare de oxigen. Debitul cardiac crește în repaus când nivelul hemoglobinei scade sub **9g/dl** și continuă să crească progresiv odată cu următoarele scăderi ale concentrației hemoglobinei (1,5). Debitul cardiac

este capabil să crească datorită vâscozității sangvine scăzute și a scăderii rezistenței vasculare periferice (ce reduce postsarcina), creșterii returului venos (crește presarcina), iar remodelarea hipertrofică excentrică a inimii crește volumul-bătaie. Dacă hemoglobina scade la aproximativ **4 g/dl** poate apărea insuficiența cardiacă congestivă chiar pe un sistem cardiovascular normal (1,2).

Durerea toracică nu se atribuie în general anemiei, circulația coronariană și miocardul fiind capabile să tolereze grade avansate de anemie fără să apară ischemie datorită modificărilor structurale și funcționale adaptative: creșterea densității capilare, formarea de colaterale și modificarea curbei de disociere a oxihemoglobinei (2). La examenul obiectiv se constată zgomote cardiace tahicardice, creșterea presiunii pulsului, șoc apexian hiperdinamic, sufluri sistolice, iar în anemia severă poate apărea uruitura diastolică și zgomotul de galop S3.

Pe un **sistem cardiovascular cu boli preexistente** anemia ușoară nu provoacă în general simptome, dar acestea apar la o anemie moderată. Scăderea Hb la **8 g/dl** poate precipita apariția simptomelor la pacienții cu boală coronariană, valvulară sau miopatică (1). Cu cât boala de bază este mai severă, cu atât simptomatologia apare la grade mai ușoare de anemie. Anemia este probabil cauza cea mai frecventă a anginei pectorale instabile. Combinația de scădere a capacității de transport a oxigenului, stenoze coronariene limitante de flux și creșterea cererii de oxigen a miocardului scade pragul ischemiei, rezultând agravarea simptomatologiei anginoase cu apariția durerilor frecvent în repaus. Totodată anemia produce și **manifestări cardiovasculare specifice** diferitelor tipuri, după cum urmează.

Dintre **thalasemii** cea mai importantă în aria noastră geografică este **thalasemia majoră** (β -thalasemia), boala Cooley, caracterizată prin deficit de producere a lanțurilor β . Complicația cardiacă, frecvent fatală, se datorează hematopoezei ineficiente și transfuziilor cu sânge. Excesul de fier se depune în miocard, provocând o cardiomiopatie restrictivă, lărgirea camerelor cardiace, disfuncția ventriculară și insuficiența cardiacă congestivă (6,7). Aritmiile atriale și ventriculare, atât tahiaritmii, cât și bradiaritmii, respectiv blocuri, sunt frecvente și rezultă din lezarea sistemului de conducere. Boala pericardică este și ea frecventă în thalasemie, inclusiv pericardita tipică cu febră, leucocitoză, frecătură pericardică și modificări EKG. Se pot întâlni și colecții pericardice asimptomatice. Leziunile valvulare sunt reprezentate de îngroșări valvulare și calcificări endocardice, urmate de regurgități valvulare și ocazional stenoză aortică. S-a descris și apariția hipertensiunii pulmonare cu insuficiență cardiacă dreaptă datorită stimulului hipoxic (8).

Hemocromatoza este o entitate asociată absorbției excesive de fier, datorat unor boli genetice (supraîncărcarea primară cu Fe) sau transfuziilor repetate de eritrocite (supraîncărcarea secundară cu Fe).

Excesul de Fe determină depozitarea feritinei în țesuturi, rezultând eliberarea enzimelor lizozomale și în final fibroza. Manifestările extracardiace ale hemosiderozei includ diabet, ciroză hepatică, hepatoame cu origine în ariile cirotice, insuficiență hipofizară și „bronzare” a pielii (1,9). Complicațiile cardiace sunt responsabile de deces la aproximativ o treime dintre pacienții cu hemocromatoză. Fibroza miocardică și hipertrofia cu tabloul predominant al cardiomiopatiei restrictive sunt comune, dar, după cum am mai menționat, se pot întâlni diverse grade de bloc precum și tahiaritmii atriale sau ventriculare (10).

Boala cardiacă poate fi prevenită prin emisii repetate de sânge, fiecare emisie evacuând 200-250 ng Fe. La aceasta trebuie adăugată obligatoriu terapia cu chelatori ai Fe cum este deferoxamina (7). Este necesar să o institui înainte ca depozitele tisulare de Fe să fie importante și respectiv să apară disfuncțiile de organ.

Siclemia produce manifestări cardiovasculare datorită combinației de anemie hemolitică și fenomene vasoocclusive. În formele homozigote, HbS deoxigenată se polimerizează, distorsionează forma eritocitară (siclizare) și conduce la ocluzii capilare și leziuni de organ. În aditie, scăderea duratei de viață a eritrocitului datorită Hb anormale, duce la anemie cu reticulocitoză (11). În contrast cu β -thalasemia, complicațiile cardiace ale siclemiei nu sunt cauze majore de morbiditate și mortalitate. Modificările descrise în anemie în general sunt prezente în siclemie în special la nivel sub 7 g/dl al Hb (12). EKG este frecvent normal, însă cu modificări nespecifice incluzând hipertrofie ventriculară stângă (HVS), blocuri atrioventriculare (BAV gr. I), hipertrofie ventriculară dreaptă (HVD), și modificări nespecifice ST, T. Pe prim plan sunt însă fenomenele vasoocclusive datorită siclizării eritrocitelor în condiții hipoxice. Apar infarcte cu numeroase localizări: osoase, splenice, cerebrale, pulmonare și miocardice. Infarctul miocardic este rar ca rezultat al ocluziei unei artere mari epicardice. De obicei este subendocardic și tipic localizat în mușchii papilari, care sunt supliși de artere terminale și sunt aria cardiacă cea mai hipoxică (12). Hipertensiunea pulmonară apare de regulă în siclemie și se datorează fenomenelor tromboembolice sau

trombozei „în situ”, conducând la HVD, însă rar apar fenomene de ICC dreaptă (2). Cel mai dramatic aspect clinic din siclemie este reprezentat de „sindromul durerii toracice acute”, respectiv orice afecțiune acută asociată cu apariția unui nou infiltrat pulmonar. Cauzele pot fi: infecții, tromboze pulmonare microvasculare, embolii grăsoase datorită necrozei măduvei osoase. Este una dintre cauzele importante de mortalitate în siclemie, împreună cu ocluziile microvasculare cerebrale (2,11).

Nu există tratament specific pentru manifestările cardiace din siclemie, care nu sunt în general clinic importante. Tratamentul bolii de bază include hidratare, analgezie, oxigen, transfuzii și evitarea condițiilor hipoxice. Noile tratamente includ hidroxiurea și transplantul de măduvă osoasă.

Hemoliza intravasculară este de o importanță particulară pentru cardiolog și hematolog, fiind cauzată în principal prin insuficiențele paravalvulare din jurul unei proteze (13). Hemoliza este însă destul de frecvent întâlnită și după chirurgie cardiacă putându-se datora circulației extracorporeale, incompatibilităților de transfuzie sau medicamentelor utilizate. Alte tulburări de flux intracardiac, cum ar fi insuficiențele pe valve native, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă sau leziunile congenitale cu gradient mari pot fi ocazional responsabile de hemoliză (1,2). Hemoliza este evidentă prin morfologia anormală a eritrocitelor pe frotiu sanguin (schistocite), creșterea nivelului hemoglobinei serice, scăderea haptoglobinelor serice și hemosiderina urinară. Anemia rezultată înrăutățește impactul hemodinamic al insuficienței paravalvulare și insuficiența cardiacă este frecventă în acest caz, uneori fiind necesară reintervenția chirurgicală. Anemia hemolitică apare mai ales la generațiile vechi de proteze valvulare, cu bilă sau unidisc, dar este descrisă inclusiv la bioproteze și reparațiile de valvă mitrală (13).

2. SINDROAMELE MIELOPROLIFERATIVE

Creșterea hematocritului crește vâscozitatea sanguină și predispune la stază sau tromboză. Valoarea optimă a hematocritului este **40 %** (1). Peste **45 %** scade capacitatea de transport a oxigenului. Simptomele legate de hipervâscozitate apar întotdeauna când acesta este peste **60 %** și sunt indicativul unui flux tisular încetinit (14).

a) Policitemia, respectiv creșterea numărului de celulelor roșii sanguine, poate apărea prin mai multe mecanisme:

- **Policitemia relativă**, definită ca și creșterea hematocritului cu o masă normală de celule roșii, în general se datorează scăderii volumului plasmatic sau combinării nivelului superior de hematocrit cu volumul plasmatic la limita inferioară a normalului. Pacienții afectați sunt tipici supraponderali și hipertensivi și au o rată mare de trombembolism (sindromul Gaisböck). Tratamentul constă în expandare de volum plasmatic, iar hematocritul este rareori peste 60 (2).

- **Poliglobulia secundară**

Cauzele acestora sunt cele ale creșterii secreției de eritropoietină, respectiv secundar în diverse entități, sau secreția independentă ca și un fenomen paraneoplazic în carcinomul renal, hepatom și carcinomul pulmonar (3). Condițiile cronice hipoxice cum sunt: bolile pulmonare cronice, bolile congenitale cardiace cianogene și altitudinea înaltă determină creșteri secundare de eritropoietină și respectiv policitemie. Tratamentul constă în flebotomii repetate pentru menținerea hematocritului sub 45 %, precum și tratamentul bolii de bază.

- **Policitemia primară (Policitemia rubra vera)**

Este unul dintre sindroamele mielodisplazice proliferare malignă a progenitorilor eritroizi din măduva osoasă cu creșterea eritrocitelor, trombocitelor și neutrofilelor. Simptomele sunt atribuite hipervâscozității și trombocitozei (15). În ciuda numărului crescut de trombocite pacienții sunt predispuși la sângerări. Ocazional pot prezenta îngroșări nespecifice ale valvelor cardiace sau endocardită marantică (1). Tratamentul constă în flebotomii și chimioterapie cu droguri antiproliferative cum este hidroxiurea.

- b) Trombocitoza primară (esențială)**

Este o altă boală mieloproliferativă asociată cu tromboze arteriale ale vaselor cerebrale și coronare datorată numărului crescut de trombocite (16). Și aici se poate întâlni endocardită marantică. Trebuie diferențiată de trombocitozele secundare cum ar fi cele din splenectomie, inflamații cronice, anemia prin deficit de fier sau hemoliză.

3. HEMOPATHIELE MALIGNE ȘI SISTEMUL CARDIOVASCULAR

- a) Limfoamele maligne.** Interesarea cordului este relativ frecventă prin extensia directă de la limfonodulii din vecinătate sau prin diseminare hematogenă. Excepțional se descrie și limfomul primitiv cardiac (17). Efectele apar asupra tuturor structurilor cardiace, respectiv pericard, miocard, endocard.

Boala pericardică cel mai frecvent apare prin extensie directă în spațiul pericardic cu acumulare de lichid, dar se întâlnește și diseminarea hematogenă (18). Pacienții prezintă durere toracică, febră, dispnee sau tuse, edeme. Obiectiv se poate constata puls paradoxal, distensia venelor jugulare și zgomote cardiace diminuate. Pe EKG clasic se descrie voltaj redus și posibil alternanță electrică, iar radiologic se constată lărgirea siluetei cardiace. Diagnosticul se pune ecocardiografic.

Trebuie diferențiată de pericarditele infecțioase ce se pot întâlni la rândul lor, de cea secundară radioterapiei sau chimioterapiei (ciclofosfamidă, antraciline). Examinarea citologică a lichidului și a biopsiei pericardice este diagnostică în 90 % din cazurile de pericardită malignă (1,17). Tratamentul constă în pericardiocenteză, însă frecvent lichidul se reface necesitând îndepărtarea sacului pericardic, sclerozări cu substanțe care induc formare de cicatrici, cum ar fi tetracilinele sau chiar chimioterapia intrapericardică pe lângă cea sistemică (2). Radioterapia poate fi folositoare. Tot aici se descrie pericardita cronică constrictivă post RT.

Masele cardiace sunt mult mai puțin comune decât implicarea pericardului. Masele miocardice au fost raportate în toate ariile cardiace, dar se descriu și mase în interiorul cavităților cardiace sau în spațiul pericardic. Uneori poate apărea un efect obstructiv al unei valve sau compresii prin mase paracardiace, ce comprimă structurile cardiace sau vasculare, cum ar fi artera pulmonară sau vena cavă superioară (1,19).

Sindromul de compresie a venei cave superioare poate fi frecvent prima manifestare a hemopatiei maligne. Clinic apare dispnee progresivă, edemul jumătății superioare a corpului, tuse, dureri toracice, disfagie, tulburări vizuale, răgușeală, dureri de cap, pierderi de cunoștință, cianoză și recrutarea circulației venoase colaterale cu dilatarea și evidențierea acestora (20,21). Limfoamele maligne sunt a doua cauză de apariție a acestuia (după carcinomul bronhopulmonar) (3). Trebuie diferențiat de cauzele benigne de apariție a sindromului de compresie a venei cave superioare, cum sunt fibrozele (cauzate de RT, histoplasmoză, colagenoze, tuberculoză, șunturi arterio-venoase) sau trombozele ce complică inserția cateterelor venos centrale, pacemaker, șunturi peritoneo-venoase sau catetere de alimentare (2,20). Diagnosticul se pune prin examinări radiologice, ecografice, computertomografice sau prin rezonanță magnetică nucleară. Tratamentul constă în RT și CT, precum și angioplastie percutană transluminală cu tromboliză sau inserție de stent. Tratamentul chirurgical implică inserția unui graft de Dacron între atrul drept și vena jugulară sau brahiocefalică (22,3). Cel mai frecvent **implicarea miocardului** în limfoame rezultă din terapia cu antraciline sau ciclofosfamidă, rar prin mase intramiocardice (1). Insuficiența cardiacă congestivă, de obicei rezultatul afecțiunilor miopatie sau valvulare preexistente, poate fi și consecința chimioterapiei sau a statusului de hipervâscozitate (16).

Valvele cardiace pot fi implicate direct prin endocardită infecțioasă sau neinfecțioasă (marantică), prin traumă datorită inserției de cateter pentru facilitarea tratamentului chimioterapic sau ca și efect tardiv al RT. Dintre toate cea mai comună este endocardita trombotică nonbacteriană, o condiție cu vegetații sterile formate din fibrină și plachete, fără disruperea arhitecturii valvulare (1,2). Poate apărea și în alte condiții debilitante, precum și în colagenoze. Diagnosticul se face prin ecografie transtoracică și transesofagiană (23). Predispoziția la embolism din aceste vegetații, cu apariția de infarcte miocardice, renale, splenice, cerebrale.

b) Gamopatiile monoclonale maligne

Mielomul multiplu și macroglobulinemia Waldenström sunt proliferări clonale ale celulelor plasmactice care elaborează o singură imunoglobulină, componenta M (18, 19). Imunoglobulinele produse sunt imunoglobulina G și respectiv Ig M. Sindromul de hipervâscozitate este mai frecvent asociat cu IgM la nivel comparativ al acesteia cu Ig G (1). Necesită reducerea vâscozității prin plasmafereză și CT.

Mielomul multiplu poate afecta cordul în principal prin intermediul amiloidozei, rar prin efect de masă (plasmacitom) sau prin hipervâscozitate (24).

Amiloidoza sistemică apare în circa 10 % dintre cazurile de mielom și există o mare rată de prindere a cordului (> 40 %) (25,26), rezultând o cardiomiopatie restrictivă.

Manifestările clinice sunt de insuficiență cardiacă și aritmii, dar se descrie și ischemia miocardică (27). Diagnosticul se pune prin biopsie endomiocardică (BEM). Se descrie și un aspect caracteristic hiperrefractil la ecografia cardiacă (1).

Statusul de debit cardiac crescut asociat cu creșterea fluxului în plasmacitoamele din măduva osoasă ocazional poate fi responsabil pentru fenomenul de insuficiență cardiacă congestivă.

c) Leucemiile

Interesarea inimii în leucemiile acute se găsește întotdeauna la autopsii, dar manifestările clinice sunt rare. Poate apărea tamponada pericardică. La necropsiile efectuate în cazurile severe de leucemie se găsește de obicei afectarea microscopică a inimii cu infiltrat leucemic (1,28).

În leucemiile cronice, anemia prin insuficiența medulară datorită infiltratului leucemic și/sau secundară chimioterapiei, poate precipita ischemia miocardică la pacienții cu boală coronariană sau insuficiența cardiacă congestivă la cei cu miopatii sau valvulopatii.

La pacienții cu leucemie mieloidă acută și numărul de celule leucemice $> 100.000 / \mu\text{l}$ pot apărea simptome de leucostază, respectiv tromboze și hemoragii microcapilare la nivelul creierului (encefalopatie), plămânului (infiltrații pulmonare și hipoxie) (1,3).

4. STATUSURILE DE HIPERCOAGULABILITATE

Pot fi cauzate de deficite ale sistemului de coagulare, anticorpi antifosfolipidici și statusuri predispozante (29).

Cele mai frecvente *deficitele moleculare* sunt deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină S și proteină C și predispun la tromboze arteriale sau venoase, inclusiv infarct miocardic (30,31). *Sindromul antifosfolipidic* este definit ca și o constelație caracteristică clinică și de laborator cu un risc crescut pentru tromboze (32). Manifestările clinice includ tromboze venoase sau arteriale inexplicabile și morbiditate legată de sarcină, inclusiv avorturi repetate sau retardarea creșterii fetale (33). Substratul este persistența unor anticorpi față de fosfolipide, în particular față de cardiolipină. Acest lucru poate fi indus de infecții sau droguri, dar aceste condiții nu sunt clar asociate cu tromboze. Sindromul antifosfolipidic adevărat rezultă dintr-o reacție autoimună care poate fi primară sau asociată cu anumite boli autoimune cum este lupusul eritematos sistemic (1,32). Boala venoasă trombembolică este cea mai comună manifestare, frecvent apărând la nivelul membrelor inferioare și plămâni. Trombozele arteriale sunt manifestate cel mai frecvent ca accidente vasculare cerebrale ischemice, dar pot avea o gamă largă de localizări. Manifestările cardiace includ boala coronariană trombotică, tromboze intracardice și endocardită trombotică nonbacteriană (marantică) (34, 35). Impune anticoagulare pe termen nelimitat cu warfarină la care se poate asocia aspirina.

5. COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ALE RADIOTERAPIEI ȘI CHIMIOTERAPIEI

Complicația majoră a **chimioterapiei** este depresia miocardică dată de antraciline. Și alte droguri chimioterapice și antiproliferative pot cauza complicații cardiace notabile (1,2). Dozele mari de ciclofosfamidă $> 1\text{g}/\text{m}^2$ pot cauza miopericardita hemoragică, și frecvent tamponadă. Trombocitopenia secundară dozelor mari de ciclofosfamidă este cauza principală a hemoragie pericardice. 5-Fluorouracilul și vincristina pot cauza infarct miocardic. Paclitaxelul crește cardiotoxicitatea antraciclinelor, la fel și trastuzumabul. Interferonii exacerbează bolile cardiace preexistente, iar interleukina 2 poate provoca injurie miocardică acută sau hipertensiune arterială. Factorul de stimulare a creșterii coloniilor granulocitare (Leukine) poate provoca sindromul de „leak capilar”, respectiv creșterea permeabilității capilare manifestată ca și o detresă respiratorie acută (2,3).

Radioterapia mediastinală folosită în tratamentul limfoamelor poate provoca afectare cardiacă acută sau cronică. Chimioterapia concurrentă sau secvențială poate crește substanțial incidența cardiotoxicității induse de radiații (3). Complicații cardiace apar la nivelul tuturor structurilor, respectiv pericard, miocard, valve, vase coronare, sistemul de conducere sau pace-makers implantate (1,2). Inițial pericardita și efuziunea pericardică sunt cele mai frecvente complicații, dar cu noile echipamente și tehnici afectarea coronarelor a devenit cea mai comună pe termen lung. Spectrul afectării *pericardului* include pericardita apărută în timpul sau la câțiva ani după iradiere, precum și pericardita constrictivă cronică. Riscul apariției este 2-5 % (3). Anatomopatologic pericardul se îngroașă și apare efuziunea pericardică, vasele mici de sânge proliferază, iar collagenul înlocuiește țesutul normal (36). Pericardita acută din timpul iradierii, asociată cu durere, febră, nu corelează cu lezarea pericardică tardivă. Apariția tardivă este cea mai comună formă de afectare pericardică postradioterapie. Poate apărea la câțiva ani după iradiere, însă de obicei apare în primele 12 luni (3). Una dintre manifestări este pericardita acută „tardivă”, cu simptomele și semnele tipice pericarditei, incluzând durerea, febra, frecătura pericardică și modificări ST, T pe EKG. Efuziunea pericardică este comună și poate duce la tamponadă. Cealaltă formă a bolii este pericardita cronică și poate consta în efuziune cronică sau pericardită constrictivă. Riscul pericarditei constrictive este 4-20 %, iar tratamentul constă în pericardectomie (1,2,3).

Radiotoxicitatea miocardică se manifesta prin fibroză. Modificări ușoare ale funcției ventriculare stângi în repaus și în special cu exercițiul fizic se pot diagnostica prin tehnici ecocardiografice sau ventriculografice (3). Ventriculul drept poate fi de asemenea dilatat sau cu tulburări de cinetică. Cardiomiopatia restrictivă și pericardita constrictivă pot coexista, ducând doar la o slabă ameliorare clinică după pericardectomie (2). CT cu antraciline poate potența radiotoxicitatea. Afectarea *valvelor cardiace* include apariția de noi sufluri cardiace, dar simptomele asociate sunt puține. Valva mitrală și aortică sunt cel mai frecvent prinse, cu îngroșarea endocardului valvular, ce se poate dezvolta la zeci de ani după iradiere (3).

Prinderea *coronarelor* apare tardiv după RT. Se descriu angiografic stenoze ostiale și se pot trata prin chirurgie de by-pass coronarian sau angioplastie percutană (37,38). Deoarece artera mamară internă este frecvent utilizată în by-pass-uri, la cei cu iradiere anterioară toracică trebuie utilizată cu prudență, deoarece poate fi dificil de disecat și poate avea o tendință la ocluzie prematură (2). *Afectarea sistemului de conducere și a pacemakerelor*. Anomaliile electrice includ blocul complet de ramură ce se poate dezvolta la decade după RT, datorită fibrozei sistemului de conducere. De asemenea pacemakerile implantate pot fi lezate, necesitând monitorizarea lor frecventă (1,3).

În concluzie, bolile cardiovasculare și hematologice sunt frecvent întâlnite la același pacient în practica clinică, putând coexista independent, însă în majoritatea cazurilor având verigi patogenetice comune, iar implicațiile terapeutice și prognostice sunt de o mare importanță pentru clinician.

Bibliografie

1. CRAWFORD HM, et al. *Cardiology*, 2002, Elsevier, 8.1-8.8; 10.5-15.-15.8
2. BRAUNWALD'S: *Heart Disease*, 7th edition, 2005, 2117-2127.
3. TOPOL EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Second Edition, 2002; 976-982.
4. VARAT M, ADOLPH R, FOWLER N. Cardiovascular effects of anemia. *Am. Heart J.* 1972; 83:415-26.
5. BUNN HF. Disorders of Hemoglobin In: *Harrison's Principles Of Internal Medicine*, 13 th ed. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. New York: Mc G Still; 1995, p 1549-1552.
6. VECCHIO C, DERCHI G. Management of complications in patient with thalassemia major. *Semin. Hematol* 1994; 32: 288-296.
7. WOLFE L, OLIVIERI N, SALLAN D, et al. Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1985; 11: 1660-1603.
8. AESSOPOS A, STAMATELOS G, SKOUMAS V, VASSILOPOULOS G, MANTZOURANI M, LOUCEPOULOS D. Pulmonary hypertension and right failure in patients with β -thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107:50-53.
9. NIEDERAN C, FISHER R, SOUNENBERG A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis . *N Engl J Med* 1985; 313: 1256-61.
10. LURLO MG, PE STEFANO P, BORGNA-PIGNATTI C. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet* 1989; 2: 27-30.
11. LANE PA. Sickle cell disease. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 639-664.
12. NORRIS S, JOHNSON C, HAYWOOD L. Sickle cell anemia: does myocardial ischemia occur during crisis? *J Natl Med Assoc* 1991; 83: 209-13.
13. SKOULARGIS J, ESSOP M, SKUDICKY D, et al. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left sided valve replacements with Medtronic and St. Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type position, size and number. *Am J Cardiol* 1993; 71: 587-91.
14. REISNER S, RINKEVICH D, MARKIEWIEZ W, et al. Cardiac involvement in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 1992; 93: 498-504.
15. AMBRUS JL, AMBRUS CM, DEMBINSKY W, et al. Thromboembolic disease susceptibility related to red cell membrane fluidity in patients with polycythemia vera and effect of phlebotomies. *J Med* 30: 299,1999.
16. PICK R, GLOVER M, NANFRO J, et al. Acute myocardial infarction with essential thrombocytemia in a young man. *Am Heart J* 1983; 106: 406-407.

17. TERRY L, KLIGERMAN M. Pericardial and myocardial involvement by lymphomas and leukemias. *Cancer* 1970; 1003-8.:
18. PETROV L, CUCUIANU A. Manual de hematologie clinică. 1993.
19. YOUNG MD, NEAL S. *Clinical Hematology*, 2005, Elsevier.
20. ESCALANTE C. Causes and management of superior vena cava syndrome. *Oncology* 1993; 7: 61-77.
21. WUCKEL LJ JR, NOEBIT JC. Superior vena cava syndrome. *Current Treat Options Oncol* 2; 2: 77 , 2001.
22. TEO N, SABHARWAL T, ROWLAND E, et al. Treatment of superior vena cava obstruction secondary to pacemakers wires with balloon venoplasty and insertion of metallic stents. *E Heart J* 2002; 23: 1435.
23. EDOUTE Y, HAIM N, RINKEVICH D, et al. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: A prospective in cancer patients of 200 patients. *Am J Med* 1997; 102: 252.
24. MC BRIDE W, JACKMAN JJ, GRAYBURN P. Prevalence and clinical characteristics of a high output state in patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1990; 90: 21-4.
25. FALK RH, SKINNER M. The systemic amyloidosis: an overview. *Adv Intern Med* 2000; 45: 107.
26. ROBERTS WC, WALLER BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 52, 137.
27. NEBEN-WITTICH MA, WITTICH CM, MUELLER PS, et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med.* 2005; 118: 1287.
28. KOSMO M, GAL K. Plasma cell leukemia with Ig A paraproteinemia and hyperviscosity. *Am J Hematol* 1988; 28: 113-5.
29. BANER KA, ROSENTAAL FR, HEIT JA: Hypercoagulability: Too many tests, much conflicting data. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program Book* 2002; 353-368.
30. ROSENDAAL FR, SISCOVICK DS, SCHWARTZ SM, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increase the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89: 2817.
31. DAHLBACK B: The discovery of activated protein C resistance. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 3.
32. LEVINE JS, BRANCH DW, RAUCH J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752.
33. HOJNIK M, GERGE J, ZIPOREN L, SHOENFELD Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 92: 1579.
34. KATTXINKEL N, VILLANNEVA A, LABIB S, et al. Myocardial infarction caused by microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Am Intern Med* 1992; 116: 974-6.
35. TRIPLETT DA. Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1424.
36. BROSINS F, WALLER B, ROBERTS W. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519-30.
37. GROLLIERE G, COMMEAN P, MERCIER V, et al. Posttherapeutic left main coronary ostial stenosis clinical and histologic study. *Eur Heart J* 1988; 9: 567-70.
38. VALLIS KA, PINTILIE M, CHANG, et al. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002; 29: 1036.

Cardiovascular effects in hematologic diseases

CARMEN MUREȘAN

Summary

The hematologic diseases are of a great clinical variety and they can affect the cardiovascular system both directly and through the specific treatments, like chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT). First of all, the anemia produces the general effects, which depend on the degree and its speed, and also

on the condition of the cardiovascular system. If it is severely ill, the simptomatology might appears at some certain reduced degrees of the anemia. The specific features of different types of anemias are hemochromatosis in thalassemia major and vasoocclusive crises in sickle cell anemia. A particular importance for the cardiologist and for the hematologist too has the intravascular hemolysis. In the myeloproliferative syndromes the arterial or venous thromboses are allways seen and the particular feature is the marantic endocarditis. The heart's involvement in hematologic malignancies is frequently, directly, with every structures of the heart beeing affected (pericardium, myocardium, endocardium). Some times the most important parts are the secondary effects of the CT or RT. With a great importance are the thrombophilic disorders and the antiphospholipid antibodies syndrome belongs to them. This might be a primary condition or a secondary one, like in autoimune deaseses such as systemic lupus erytematosus. The venous or arterial thromboses are common, thus lifelong anticoagulation is needed. *As a conclusion*, the follow-up of the optimal treatment for the hematologic deaseses needs a tide colaboration between the cardiologist and the hematologist.

Keywords: hematologic diseases, cardiovascular system, anemia, polycytemia, hematologic malignancies, chimiotherapy, radiotherapy, hypercoagulation.

ROLUL KINETOTERAPIEI ÎN PREVENȚIA CĂDERILOR LA VÂRSTNICI

L. LAZĂR¹, F. MARCU¹, FELICIA CIOARĂ¹, M. RUS²

¹ Universitatea Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie
Spitalul Clinic de Recuperare Medicală Băile Felix

² Spitalul Clinic Județean, Secția cardiologie

Rezumat

Echilibrul reprezintă un proces multidimensional care este rezultatul interacțiunilor dintre mediul înconjurător, individ și diferitele activități. Pentru a menține un echilibru corespunzător, sistemul nervos procesează și evaluează informațiile senzoriale și motorii provenite de la receptori de la nivelul urechii interne, globilor oculari, pielii, articulațiilor și a mușchilor.

Căderile reprezintă o problemă majoră de sănătate, la vârstnici constituind cauza principală de decese rezultate din traumatisme. În cadrul traumatismelor, fracturile pe fond de osteoporoză conduc la grade diferite de invaliditate (ex. vertebrale, de antebraț) sau chiar la deces (fracturile de șold).

Dintre factorii de risc interni care pot determina căderea pacienților se citează bolile cardiovasculare, neurologice, psihice și ortopedice. Medicația (psihotrope, hipotensoare), dispozitivele (pacemaker, cărucioarele necorespunzătoare) sau modificările mediului înconjurător reprezintă factori de risc externi pentru apariția căderilor.

Abordarea interdisciplinară a căderilor va permite practicienilor să realizeze un tablou complet al factorilor de risc și să implementeze un program intervențional eficient și încununat de succes. Acest program va include revizuirea medicației pacienților, modificarea obstacolelor din mediul înconjurător, tratamentul hipotensiunii ortostatice și a afecțiunilor cardiovasculare și neurologice, precum și exerciții pentru ameliorarea echilibrului și a mersului.

Kinetoterapia incluzând antrenarea balansului, tonifierea musculaturii trunchiului și a membrelor inferioare și utilizarea dispozitivelor de asistare ale mersului vor ameliora rezultatele terapeutice.

Cuvinte cheie: căderi, vârstnici, factori de risc, echilibru, mers, kinetoterapie.

Echilibrul reprezintă abilitatea de a menține centrul de greutate în interiorul bazei de susținere a organismului. Un echilibru corespunzător există deoarece multiple sisteme ale organismului interacționează automat, furnizând un feed-back exact sistemului nervos central. Pentru a menține un balans corespunzător, sistemul nervos procesează, evaluează și reevaluează informațiile senzoriale și motorii.

Sunt procesate rapid informațiile legate de forța musculară, execuția și viteza mișcărilor. Informațiile senzoriale provenite de la receptori de la nivelul globilor oculari, urechii interne, mușchilor articulațiilor și pielii reprezintă stimuli importanți pentru realizarea echilibrului.

Determinarea cauzelor tulburărilor de echilibru necesită cunoașterea aprofundată a tuturor acestor sisteme, precum și identificarea factorilor care contribuie la tulburările de echilibru. Evaluarea echilibrului necesită analiza sistematică a acestor factori, facilitând astfel examenului realizarea unui plan terapeutic specific și eficient.

Căderile reprezintă o problemă majoră de sănătate, la vârsta de peste 75 de ani, constituind cauza principală de decese rezultate din traumatisme (1). Peste o treime din adulții de peste 65 de ani prezintă o cădere în fiecare an. Dintre aceștia 20-30% suferă traumatisme de la moderate la severe care fac dificilă deplasarea ulterioară și cresc probabilitatea unor decese timpurii. Vârstnicii sunt spitalizați pentru traumatisme legate de căderi de 5 ori mai frecvent decât pentru traumatisme de alte cauze.

Fracturile de șold reprezintă cele mai frecvente fracturi cauzate de căderi. În SUA 44% din costurile directe de îngrijire în cazul fracturilor de șold sunt pentru spitalizarea acestor pacienți. Mai puțin din jumătate din vârstnicii care au suferit o fractură de șold vor recăștiga nivelul anterior de funcționalitate (2,3).

Factorii de risc

Dintre factorii de risc interni care pot determina căderea pacienților se citează bolile neurologice (accidentul vascular cerebral, Boala Parkinson, epilepsia), bolile cardiovasculare (sincopa, hipotensiunea ortostatică, disritmiile), psihice (demența, depresia, delirul) sau ortopedice (artroze, amputații, osteoporoză) etc. (4,5).

Medicația (psihotrope, anxiolitice, hipotensoare), dispozitivele (pacemaker, cârje, bastoane, cadre de mers, cărucioare necorespunzătoare) sau modificările mediului înconjurător (obstacole, iluminarea, vremea, arhitectura casei) reprezintă factori de risc externi pentru apariția căderilor.

Dintre factorii de risc ai căderilor, unii pot fi influențați pozitiv de antrenamentul fizic precum: mobilitatea, forța sau rezistența scăzută, deficitul de balans, hipotensiunea ortostatică, artrozele sau depresia. Frica de căderi (prezența la 50-60% dintre cei care au prezentat o cădere) contribuie la diminuarea activității curente și previzionează deteriorarea capacității fizice și riscul ulterior crescut de căderi (6,7).

Modificările fiziologice legate de vârstă

În apariția căderilor un rol important îl dețin modificările fiziologice legate de vârstă precum și diminuarea: forței și rezistenței musculare, a flexibilității, transferurilor, precum și a echilibrului și coordonării (8).

Diminuarea acuității vizuale și a profunzimii percepției, pierderea sensibilității de la nivelul membrelor inferioare și a neuronilor, depleția neurotransmițătorilor reprezintă alte modificări fiziologice care pot cauza căderi. Tendința la căderi poate fi favorizată de modificările fiziologice ale mersului la vârstnici; mers mai lent, diminuarea lungimii pasului și a balansului membrelor superioare, flexia anterioară a coloanei cervicale și a trunchiului, accentuarea oscilațiilor laterale ale trunchiului și dificultatea în inițierea pașilor.

Cauzele tulburărilor care pot favoriza căderile sunt (9):

- Artroza
- Claudicația intermitentă
- Deformațiile musculoscheletice
- Chirurgia ortopedică
- Accidentul vascular cerebral
- Hipotensiunea posturală
- Boala Parkinson
- Frica de cădere
- Demența
- Mielopatia
- Bolile cerebeloase
- Tulburările senzoriale (vestibulare și vizuale)

Consecințele căderilor sunt traumatismele de diferite grade (plăgi, dilacerări, echimoze, hematoame, entorse, luxații, leziuni de menisc), frica de căderi (>50% din cazuri), precum și fracturile (col femural, subcapitală, intertrohanteriană, epifiza distală a radiusului, vertebrale, etc).

Diagnosticul - istoricul căderilor

Se vor analiza istoricul anterior de cădere, momentul și locația în momentul căderii, factorii mediului înconjurător (iluminat, pardoseală, mobilier), simptomele prodromale și medicația administrată (diuretice, somnifere, vasodilatatoare etc).

Pierderea stării de conștiență este asociată cu traumatismele mai severe și crește indexul de suspiciune pentru hipotensiune ortostatică, etiologie cardiacă sau neurologică. Se vor examina factorii de risc pentru cădere, se va monitoriza TA în decubit și ortostatism și se va verifica încălțăminte pacientului (îngustă, talpă dură, etc.). Examenul fizic de rutină va include evaluarea echilibrului și a mersului, aparatului cardiovascular, sistemului nervos musculoscheletic, evaluarea vizuală și auditivă și o examinare a piciorului.

Evaluarea echilibrului se va realiza cu ajutorul Scalei Berg (14 itemi), testului Tinetti (9 itemi), testului funcțional de atingere, testului "get up and go", testului de mers 3 minute sau a mersului în tandem (20 pași) (10, 11,12). Evaluarea sistemului senzorial va include aparatul vizual, vestibular și somatosenzorial.

În cazul acestor bolnavi esențial va fi diagnosticul și evaluarea osteoporozei prin examen radiologic, osteodensitometrie DEXA și markeri biochimici ai formării și resorbției osoase. Terapeutul ocupațional va evalua obstacolele de la domiciliul pacientului: trepte, covorașe, cordoane, mobilă, iluminatul, zgomotele, baia.

Studiile au demonstrat că evaluarea medicală detaliată și terapia ocupațională au redus frecvența căderilor cu 19%. Vizita terapeutului ocupațional la domiciliul pacientului cu evaluarea locuinței și efectuarea modificărilor necesare au redus cu 36% căderile (13).

În cazul pacienților cărora li se administrează anticoagulante se va analiza raportul risc/beneficiu deoarece aceștia prezintă un risc crescut în cazul căderilor repetate. Suspiciunea de spondilartroză cervicală cu mielopatie cervicală sau de stenoze lombare va recomanda efectuarea tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare pentru coloana vertebrală.

Prevenție și tratament

S-a demonstrat că abordarea interdisciplinară este modalitatea cea mai eficientă în prevenirea căderilor. Metaanaliza FICSIT a relevat efectul pozitiv al antrenamentului de creștere a forței și rezistenței musculare asupra riscului căderilor (14,15,16).

Societatea Americană de geriatrie a subliniat rolul intervenției multifactoriale în prevenția căderilor:

- Modificarea obstacolelor din mediul înconjurător;
- Exerciții Tai Chi;
- Revizuirea și modificarea medicației (psihotrope);
- Tratamentul hipotensiunii posturale;
- Exerciții pentru ameliorarea balansului;
- Utilizarea dispozitivelor de asistare ale mersului și antrenarea mersului;
- Tratamentul afecțiunilor cardiovasculare (inclusiv aritmii).

Pentru a diminua traumatismele secundare căderilor se vor recomanda exerciții pentru antrenarea balansului, forței, coordonării și a timpilor de reacție, de intensitate moderată. În scopul diminuării fracturilor, antrenamentul va include exerciții cu încărcare. Programul kinetologic va fi adaptat condițiilor de la domiciliul pacienților. Esențială va fi educația pacienților pentru a urma o strategie de luptă împotriva căderilor printr-un program regulat, susținut și progresiv.

Acest program specific, progresiv și adaptat va fi de intensitate și durată suficientă, având un rol important în creșterea încrederii de sine, de încurajare și socializare. Se va recomanda și consilierea pacienților prin telefon. Dacă medicația antipsihotică, anxiolitică, antidepresivă, cardiovasculară sau diuretică va fi cauza căderilor se va recomanda educația privind utilizarea sedativelor, hipnoticelor, tratamentul nonfarmacologic al tulburărilor de somn, diminuarea medicației sau tratamentul discontinuu. Va fi necesară revizuirea medicației în colaborare cu medicul de familie, diminuarea dozelor de medicamente și evaluarea interacțiunilor medicamentoase care pot afecta echilibrul.

Îndepărtarea obstacolelor, poziționarea în siguranță a mobilierului vor reprezenta intervențiile necesare în cazul prezenței unor obstacole ale mediului înconjurător (17). În cazul hipotensiunii ortostatice, intervențiile vor fi reprezentate de pompajul gambei, montarea barelor de susținere, ridicarea capului patului și diminuarea dozelor medicației hipotensoare. Deficitul de transferuri va impune antrenarea transferurilor, bare de susținere, utilizarea dispozitivelor de asistare ale mersului și a plăcilor de alunecare pentru transferuri.

În cazul incontinenței urinare se va impune tratamentul cauzelor acestora și evaluarea medicației care poate cauza incontinență urinară. Diformitățile piciorului și neuropatiile periferice vor necesita examinare baropodografică și încălțăminte ortopedică.

Antrenarea balansului, tonifierea musculaturii trunchiului și a membrelor inferioare și utilizarea dispozitivelor de asistare ale mersului (bastoane, cărje, cadre de mers, cărucioare rulate) vor fi necesare în cazul tulburărilor de echilibru și mers (18,19).

În cazul unor scaune rulate sau dispozitive de asistare necorespunzătoare se va impune menținerea lor în bune condiții, îndepărtarea obstacolelor și reposturarea la fiecare două ore pentru prevenirea escarelor.

Tulburările de mers care vor putea fi ameliorate prin terapie sunt cele din (20):

- Deficitul de vit.B₁₂, vit.D și folat;
- Hipotiroidismul și hipertirodismul;

- Gonartroza;
- Boala Parkinson;
- Polineuropatia inflamatorie;
- Accidentul vascular cerebral.

Mielopatia cervicală compresivă, canalul vertebral lombar îngust și hidrocefalia cu presiune normală sunt posibilele afecțiuni care vor putea fi ameliorate prin tratament chirurgical. Beneficiile chirurgiei șoldului și a genunchiului vor fi reprezentate de ameliorarea mobilității articulare și a vitezei mersului.

Tratamentul Bob include următoarele măsuri:

- Îndepărtarea medicației problematice;
- Tratamentul deficiențelor de vit. B₁₂, D;
- Ameliorarea volumului vascular;
- Optimizarea văzului;
- Tratamentul durerii și a problemelor articulare;
- Kinetoterapie (evaluarea dispozitivelor de asistare ale mersului, evaluarea balansului, antrenarea mersului).

Concluzii

1. Căderile sunt frecvente la vârstnici și pot cauza traumatisme și declinul capacității funcționale.
2. Monitorizarea va include evaluarea factorilor de risc, a locuinței pacienților, echilibrului și a mersului.
3. Kinetoterapia poate ameliora rezultatele terapeutice.
4. Nu există dovezi că restrângerea activității ar reduce traumatismele legate de căderi.

Bibliografie

1. MASUD T, MORRIS RO: Epidemiology of falls. *Age Ageing* 2001, 30:3-7.
2. SHUMWAY-COOK A, CIOL MA, GRUBER W, ROBINSON C. (2005). Incidence of and risk factors for falls following hip fracture in community-dwelling older adults. *Physical Therapy* 85(7):648–55
3. STEVENS JA, OLSON S. Reducing falls and resulting hip fractures among older women. In *CDC Recommendations Regarding Selected Conditions Affecting Women's Health*. MMWR (2000). 49(RR-2): 3–12
4. MARIGOLD DS, ENG JJ, DAWSON AS, INGLIS JT, HARRIS JE, GYLFADÓTTIR S: Exercise leads to faster postural reflexes, improved balance and mobility, and fewer falls in older persons with chronic stroke. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53:416-423
5. PROTAS EJ, MITCHELL K, WILLIAMS A, QURESHY H, CAROLINE K, LAI EC: Gait and step training to reduce falls in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation* 2005, 20:183-190.
6. S. GILLESPIE, S. FRIEDMAN, Fear of Falling in New Long-Term Care Enrollees. *Journal of the American Medical Directors Association*, Volume 8, Issue 5, Pages 307 – 313, 2007.
7. BRUCE DG, DEVINE A, PRINCE RL. Recreational physical activity levels in healthy older women: the importance of fear of falling. *J Am Geriatr Soc* 2002 50:84–9
8. V SCOTT, K VOTOVA, A SCANLAN, J. CLOSE, Multifactorial and functional mobility assessment tools for fall risk among older adults in community, home-support, long-term and acute care settings, *Age Ageing* 36:130-139, 2007.
9. M. MONTERO-ODASSO, M. SCHAPIRA, G. DUQUE, E.R SORIANO, R. KAPLAN, L.A CAMERA, Gait disorders are associated with non-cardiovascular falls in elderly people: a preliminary study, *BMC Geriatr.* 2005; 5: 15.
10. TINETTI ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med.* 2003;348:42–49.
11. KRISTENSEN MT, FOSS NB, AND KEHLET H. Timed "Up & Go" Test as a predictor of falls within 6 months after hip fracture surgery. *Physical Therapy* (2007).87(1):24–30. DOI: 10.2522/ptj.20050271.

12. LAESSOE U, HOECK HC, SIMONSEN O, SINKJAER T, VOIGT M. Fall risk in an active elderly population--can it be assessed?, *J Negat Results Biomed*. 2007 Jan 26;6:2.
13. COKER E, OLIVER D. Evaluation of the STRATIFY falls prediction tool on a geriatric unit. *Outcomes Manag* 2003; 7(1): 8–16.
14. GILLESPIE LD, GILLESPIE WJ, ROBERTSON MC, LAMB SE, CUMMING RG, ROWE BH: Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 3:CD000340.
15. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guidelines for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2001 **49**:664–72
16. L YARDLEY, M DONOVAN-HALL, K FRANCIS, C TODD, Older people's views of advice about falls prevention: a qualitative study, *Health Education Research* 2006 21(4):508-517
17. RAO SS., Prevention of falls in older patients, *Am Fam Physician*. 2005 Jul 1;72(1):81-8.
18. MANSFIELD A, PETERS AL, LIU BA, MAKI BE., A perturbation-based balance training program for older adults: study protocol for a randomised controlled trial, *BMC Geriatrics* 2007, 7:12doi:10.1186/1471-2318-7-12
19. ROBITAILLE Y, LAFOREST S, FOURNIER M, Moving forward in fall prevention: an intervention to improve balance among older adults in real-world settings, *Am J Public Health*. 2005 November; 95(11): 2049–2056.
20. ISHIZUKA MA, MUTARELLI EG, YAMAGUCHI AM, JACOB FILHO W., Falls by elders with moderate levels of movement functionality, *Clinics*. 2005 Feb;60(1):41-6.

The role of kinetotherapy in preventing the falls with the elderly

L. LAZĂR, F. MARCU, FELICIA CIOARĂ, M. RUS

Summary

Balance represents a multidimensional process which is the result of the interaction, between the environment, person and different activities. In order to maintain a proper balance, the nervous system processes and evaluates sensorial and motor information got from the receptors of the inner ear, ocular globes, skin, joints and muscles.

Falls represent a main health issue with elderly representing the major cause of death from injuries. In case of injuries, the fractures caused by osteoporosis lead to different levels of disability (e.g. vertebral, forearm) or even to the death (hip fractures).

Among the interval risk factors which can cause the falls of the patients, one mentions the heart, neurological, psychiatric and orthopaedic diseases. The medication (psychotropic, drugs used in blood hypertension), devices (pacemakers, improper wheelchairs) or the environment changes represent external risk factors in the falls appearance.

The multidisciplinary approach of the falls allows the practitioners to achieve a complete table of the risk factors and to implement an efficient and successful interventional programme. This programme will include the control of patients medications, the change of environmental obstacles, the treatment of orthostatic hypotension, cardiovascular and neurological diseases, even the exercises for improving the balance and gait.

Kinetotherapy including the training of the balance, strengthening of trunk and legs muscles and the use of walking devices will improve the therapeutical results.

Key words: falls, elderly, risk factors, balance, gait, kinetotherapy.

STRESUL OXIDATIV ÎN SARCINA NORMALĂ

MIHAELA RUDEANU¹, ADRIANA MUREȘAN², DANIELA STANCIU³, SOIMIȚA SUCIU²

¹Spitalul Clinic de Urgență Militar Central București

²Catedra de Fiziologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

³Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

Rezumat

Metabolismul matern accelerat din timpul sarcinii presupune creșterea producției de energie și solicită o cantitate crescută de oxigen, care va duce la apariția stresului oxidativ. Speciile reactive ale oxigenului (SRO) determină modificări celulare și metabolice, dar antioxidanții intervin pentru a elimina efectele nefavorabile asupra dezvoltării fetale și sănătății materne.

Multe complicații ale sarcinii și defecte din naștere sunt legate de efectele radicalilor liberi și prin analiza relației materno-fetale se aduce o nouă abordare asupra patogenezei avortului și preeclampsiei. În primul trimestru, în timpul organogenezei, placenta umană limitează afluxul de O₂ spre făt pentru că celulele fetale și ale placentei sunt deosebit de sensibile la efectele toxice ale SRO.

Datele din literatura de specialitate au demonstrat că în sarcină apare un răspuns inflamator general. În plus, rezistența la infecții este diminuată și antioxidanții au un rol important în dezvoltarea și creșterea fătului, în fertilitate și concepție. De aceea, gravidele ar trebui să ia doze suplimentare de antioxidanți pentru a stimula sistemul imunitar al mamei și fătului.

Cuvinte cheie: stres oxidativ, sarcină, antioxidanți.

Sarcina reprezintă o solicitare serioasă pentru organismul mamei, care trebuie să se adapteze cererii crescute de energie pentru a asigura dezvoltarea optimă a fătului. Prin urmare, în timpul sarcinii se produc modificări hemodinamice ale sistemului cardio-vascular și accelerarea metabolismului, care prin oxigenare intensă și arderi sporite favorizează producția de specii reactive ale oxigenului (SRO) și azotului (SRN) (1,2). Când sinteza acestora este prea mare și armata de antioxidanți (AO) nu mai poate limita pagubele produse de SRO și SRN, se instalează stresul oxidativ (SO) și notrozativ (SN) (2,3), care produce modificări celulare și metabolice. Această ipoteză este susținută de creșterea formării de SRO, a lipoperoxidării cu efecte asupra endoteliului vascular și a statusului AO al embrionului și al fătului și mamei (4). În primul trimestru de sarcină sacul gestațional limitează expunerea la oxigen a fătului (5). S-a demonstrat *in vivo* că valorile pO₂ sunt de două-trei ori mai mici la 8-10 săptămâni față de săptămâna 12. Cu avansarea sarcinii între săptămâna 7 și 16, apare o creștere progresivă, dar independentă a pO₂ în placenta până la 24 mmHg, care probabil este cauzată de creșterea fluxului sangvin uterin în prima jumătate a sarcinii. În a doua parte a sarcinii, presiunea în vena ombilicală ajunge la 35-55 mmHg, valoare relativ mică față de cea din circulația maternă, sugerând un gradient de presiune materno-fetal. În paralel, cresc concentrațiile de ARNm și activitatea enzimelor antioxidante în vilozitățile placentei (3). În primul trimestru, gradientul uterin al O₂ are efect reglator asupra dezvoltării și funcționării placentei. În particular, influențează proliferarea și diferențierea citotrofoblastului (6) și vasculogeneza (7).

Această hipoxie fiziologică din sacul gestațional în primul trimestru probabil că protejează fătul împotriva efectelor toxice și teratogene ale SRO (5). Placenta la mamifere este interfața esențială între circulația fetală și circulația maternă bogată în O₂ și nutrienți. În trecut, se considera că principala funcție a placentei este de a oferi fătului cât mai mult posibil O₂ și într-o măsură mai mare în a doua jumătate a sarcinii când creșterea în greutatea a fătului este cea mai mare (5). Studiile, care au combinat investigații *in vivo* și *in vitro*, au adus informații noi pentru clarificarea relației materno-fetale în primul trimestru și

astfel s-a presupus că placenta mai degrabă limitează, decât facilitează fluxul de O_2 către făt, pe parcursul perioadei de organogeneză (8,9).

Alte studii relativ recente au indicat că hipoxia este necesară pentru menținerea celulelor stem în stare pluripotentă completă. Nivelele normale de SRO reglează o mare diversitate de funcții celulare, ca de exemplu factorii de transcripție (10).

Pe parcursul unei sarcini normale, placenta este supusă la variații semnificative ale concentrației O_2 , fenomen bine controlat pentru a menține un echilibru stabil între nevoile metabolice ale fătului împreună cu ale placentei și pericolul potențial al SRO. Celulele embrionice și placentare sunt sensibile la SO datorită ratei crescute de diviziune și a expunerii concomitenete a AND-ului (11). Sincițiotrofoblastul placentar este în mod particular sensibil, pe de-o parte datorită faptului că este în contact direct cu cele mai mari concentrații de O_2 , care se găsește în sângele matern, și, pe de altă parte, pentru că, surprinzător, conține principalele enzime AO în concentrații scăzute, mai ales în primul trimestru (12). Prin urmare, este bine cunoscut faptul că afecțiunile materne, precum diabetul zaharat, obezitatea sau hiperlipidemia, care se asociază cu concentrații crescute de SRO, cresc riscul tulburărilor de sarcină, vasculopatiilor și a defectelor fetale morfologice (13), determinând afectarea ireversibilă a produsului de concepție.

Stresul oxidativ apare, în mod fiziologic, de două ori pe parcursul sarcinii:

1. la sfârșitul primului trimestru, când circulația utero-placentară de la periferia placentei nu este invadată de trofoblast și rămâne astfel, permițând ca sângele matern cu mult O_2 să pătrundă în placenta în săptămânile 8-9, în timp ce trofoblastul are concentrații mici de enzime AO (superoxid dismutaza, catalaza și glutatión peroxidaza). Membranele amniotice se formează prin distrugeri focale ale trofoblastului și degenerarea progresivă a vilozităților placentare ca urmare a atacului radicalic (14). Stresul oxidativ stimulează sinteza unor proteine trofoblastice ca hCG și estrogeni la sfârșitul primului trimestru. Concentrații înalte de hCG au fost găsite după primul trimestru în trisomia 21, unde s-a evidențiat SO în trofoblast datorită unei tulburări de exprimare a enzimelor AO (15). Recent, s-a demonstrat că transcripția lui P-450 citocrom aromataza (CYP 19), care e implicată în sinteza estrogenilor, este reglată de O_2 (16) și, de aceea, apare o secreție crescută la începutul trimestrului al doilea.
2. fenomenele de ischemie-reperfuzie demonstrate prin angiografia vascularizației uterine, au demonstrat că în sarcina normală la maimuțele Rhesus, fluxul din arterele spiralate spre spațiile interviloase este frecvent intermitent datorită unor vasospasme spontane (17). Fluxul sangvin ce intră în placenta poate fi compromis de compresia externă a arterelor, datorită contracției uterine la om și la maimuțele Rhesus, sau chiar de modificări posturale (18). Aceste vasospasme cronice duc la creșterea apărării AO. Anumite grade de ischemie-reperfuzie sunt o caracteristică a sarcinii normale, mai ales în apropierea nașterii, când fătul și placenta extrag cantități mari de O_2 din spațiul intervilos (19). În primul trimestru, SO bine controlat poate avea un rol în remodelarea continuă a placentei și în funcțiile esențiale placentare (sinteză și transport de hormoni). În sarcina normală s-a evidențiat o creștere a activității AO probabil prin necesitatea de apărare a gravidei la producția crescută de radicali liberi.

Tensiunea arterială a mamei scade în primul trimestru, ajunge la un minim la mijlocul sarcinii, datorită scăderii rezistenței vasculare periferice cu vasodilatație în special în patul utero-placentar și în circulația renală. În a doua jumătate a sarcinii, creșterea tensiunii arteriale este cauzată de o rezistență vasculară sistemică crescută și apoi crește încet la valori comparabile cu cele dinainte de sarcină.

Speciile reactive ale oxigenului și ale azotului contribuie la realizarea SO și SN și interacționează cu celulele endoteliale, afectând tonusul vascular. Cel mai important reprezentant al SRN este oxidul nitric, care menține circulația adecvată utero-placentară și renală în timpul sarcinii normale (20). Oxid nitric sintetizat de endotelială (NOSe) generează continuu NO, care difuzează la musculatura netedă subiacentă, crescând producția de GMPc și astfel mediază dilatația vaselor din vilozitățile placentare. NO este și un inhibitor al activării plachetare și a neutrofilelor, prevenind adeziunea plachetară și leucocitară în spațiile interviloase. Sinteza de NO și GMPc crește în timpul sarcinii la șobolani. Concentrațiile plasmatice și urinare ale GMPc sunt crescute în timpul sarcinii și la om. Producerea în exces a NO ar putea explica și răspunsul presor alterat la noradrenalină observat în timpul sarcinii normale (21). O formă izomerică a NOS a fost descrisă în placenta umană și a fost imunolocalizată la nivel endotelial ombilical, la nivelul plăcii corionice și la nivelul vaselor mari ale vilozităților coriale, dar nu și la nivelul vaselor viloase terminale care nu au tunica musculară. Prin tehnici imunologice a fost localizată și la nivelul sincițiotrofoblastului și în arterele și vena ombilicală. Placenta

pare să fie o sursă importantă a NO (22), fiind bogată în macrofage, care favorizează producerea de SRO, SRN, și speciile reactive ale clorului (SRCl), în care fierul liber e implicat (23).

Celulele endoteliale secretă un număr de mediatori, care regleză tensiunea arterială și fluxul sanguin prin sinteza vasodilatatorilor precum NO și prostaciclina (PGI₂) și, respectiv, vasoconstrictori, incluzând endotelina-1 (ET-1) și factorul de activare plachetar (FAP). Efectele biologice principale ale acestor mediatori sunt reglate prin localizarea receptorilor specifici la nivelul celulelor vasculare, prin metabolismul lor rapid, prin nivelul transcripției genice (24).

Sarcina se caracterizează prin creșterea stresului mecanic la nivelul endoteliului și a unor hormoni, ca 17β-estradiolul și hCG, care s-au dovedit că stimulează activitatea SRN. Răspunsul imun este scăzut în sarcină, probabil ca urmare a nivelurilor crescute de estrogeni (25).

Spre finalul sarcinii fiziologice apare un răspuns inflamator matern, ca urmare a activării leucocitelor. În trimestrul al treilea sinteza SRO în interiorul leucocitelor este crescută și, conform unui nou concept, disfuncția celulelor endoteliale, care apare în diferite tulburări de sarcină, face parte dintr-un proces inflamator mai extins (26).

Datele din literatură arată rolul deosebit al SO și SN în modularea unui număr de procese fiziologice din timpul sarcinii. Înțelegerea mecanismelor de adaptare ale mamei în perioada de sarcină este important pentru luarea celor mai bune decizii în condiții normale sau patologice.

Bibliografie

1. BRAY JJ, CRAGG PA, MACKNIGHT ADC, MILLS RG. *Lecture notes on human physiology*, 4th ed. Blackwell Scientific Publications, USA, 1999.
2. TODEA C. *Stresul oxidativ în patologia ginecologică și obstetricală*. Casa Cărții de Știință, Cluj – Napoca, 2008, 49-53.
3. RENATA G, MIROSLOW K, WLODIZIMIERZ K et al. Changes in antioxidant components in blood of mares during pregnancy and after foaling. *Bull Vet Inst Pulaway* 2002; 46: 301-305.
4. DENNERY PA. Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2007, 81(3): 155-162.
5. JAUNIAUX E., POSTON L., BURTON G.J., Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution, *Human Reproductive Update*, 2006, 12(6):747-755.
6. GENBACEV O., ZHOU Y., LUDLOW J.W., FISHER S.J., Regulation of human placental development by oxygen tension, *Science*, 1997, 277, 1669–1672.
7. CHARNOCK-JONES S., BURTON G.J., Placental vascular morphogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000, 14, 953–968.
8. JAUNIAUX E., GULBIS B. AND BURTON G.J., The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus: a review. *Placenta-Trophoblast Res* 24, 2003, S86–S93.
9. BEAUSEJOUR A, BIBEAU K, LAVOIE JC et al. Placental oxidative stress in a rat model of preeclampsia. *Placenta*, 2007, 28(1): 52-58.
10. EZASHI T., DAS P., ROBERTS R.M., Low O₂ tensions and the prevention of hES cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102, 4783–4788.
11. BURTON G.J., HEMPSTOCK J., JAUNIAUX E., Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies, *Reprod Biomed Online*, 2003, 6, 84–96.
12. WATSON A.L., PALMER M.E., SKEPPER J.N. et al. Susceptibility of human placental syncytiotrophoblast mitochondria to oxygen-mediated damage in relation to gestational age, *J Clin Endocrinol Metabol*, 1998, 83, 1697–1705.
13. JAWERBAUM A., GONZALES E., The role of alterations in arachidonic acid metabolism and nitric oxide homeostasis in rat models of diabetes during early pregnancy, *Curr Pharm Des*, 2005, 11, 1327–1342.
14. JAUNIAUX E., HEMPSTOCK J., GREENWOLD N., BURTON G.J., Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies, *Am J Pathol*, 2003, 162, 115–125.

15. PIDOUX G, GUIBOURDENCHE J., FRENDON J.L. et al. Impact of trisomy 21 on human trophoblast behaviour and hormonal function. *Placenta*, 2004, 25, S79–S84.
16. MENDELSON C.R., JIANG B., SHELTON J.M. et al. Transcriptional regulation of aromatase in placenta and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 95, 25–33.
17. MARTIN C.B., MCGAUGHEY H.S., KAISER I.H. et al. Intermittent functioning of the uteroplacental arteries. *Am J Obstet Gynecol*, 1964, 90, 819–823.
18. RAMSEY E.M., DONNER N.W., Placental Vasculature and Circulation. *Georg Thieme*, Stuttgart, Germany, 1980.
19. HUNG T.H., SKEPPER J.N., BURTON G., In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies, *Am J Pathol*, 2001, 159, 1031–1043.
20. MUREȘAN A., *Speciile reactive ale oxigenului în patologia clinică*. Editura Dacia Cluj-Napoca, 1997, 15-53.
21. MYATT L., LANGDON G., BREWER A. S., BROCKMAN D.E., Endothelin-1-induced vasoconstriction is not mediated by thromboxane release and action in the human fetal-placental circulation, *Am J Obstet Gynecol.*, 1991, 165(6 Pt 1):1717-1722.
22. DOTSCHE J., HOGEN N., NYUL Z. et al. Increase in endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 mRNA expression in human placenta during gestation, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 97: 163–167.
23. HALLIWELL B. GUTTERIDGE J. M., *Free radicals in medicine and biology*. 2nd edition. Clarendon Press, Oxford, 1999.
24. VOGEL P., The current molecular phylogeny of Eutherian mammals challenges previous interpretations of placental evolution, *Placenta*, 2005, 26, 591–596.
25. CARR, R. B., The fetal maternal placental unit. In: *Principles and practice of endocrinology and metabolism*, Becker, K. L., Ed., J. B. Lippincott, Philadelphia, 1990.
26. HOLTHE M. R., STAFF A. C., BERGE L. N., LYBERG, T., Leukocyte adhesion molecules and reactive oxygen species in preeclampsia, *Obstet Gynecol*, 2004, 103: 913-922.

Oxidative stress during normal pregnancy

MIHAELA RUDEANU, ADRIANA MUREȘAN, DANIELA STANCIU, SOIMIȚA SUCIU

Summary

The increased metabolic activity during pregnancy leads to a high demand for energy and an increased oxygen requirement that leads to oxidative stress (OS). The reactive oxygen species (ROS) produce cellular and metabolic changes, but the **antioxidants interfere** in order to avoid undesirable effects on fetal development and maternal health.

Many pregnancy complications and birth defects have been linked to free radical damage and analyzing materno–fetal relationship has emerged a new insight into the pathogenesis of miscarriage and pre-eclampsia. In early pregnancy, the human placenta limits O₂ supply to the fetus during the period of organogenesis because the fetus and placental cells are sensitive to the toxic effects of ROS.

Scientific data showed that pregnancy is correlated to a general inflammatory response. In addition, resistance to infection is generally decreased and antioxidants play an important role in the development and growth of the fetus, in fertility and conception. Therefore pregnant women should take supplemental doses of antioxidants to boost maternal antioxidant defenses and help improve maternal and fetal immune status.

Keywords: oxidative stress, pregnancy, antioxidants.

COMORBIDITATEA DE AXĂ I-DSM ÎN TULBURAREA DE PERSONALITATE BORDERLINE – ABORDARE DIMENSIONALĂ

VIORICA NĂSTASE¹, DOINA COZMAN², C. RĂCHIERIU³

¹ Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Psihiatrie III, Cluj-Napoca

² Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Catedra de Psihologie Medicală și Sănătate Mintală, Cluj-Napoca

³ Spitalul Clinic de Urgență Octavian Fodor, Clinica Chirurgie III, Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea de față își propune o abordare dimensională a bolnavilor cu tulburare de personalitate borderline (TPB) în vederea aprecierii corelației existente între anumite domenii sau fațete ale personalității (cuantificate cu inventarul NEO-PI-R) și afecțiunile de axă I comorbide acestei tulburări de personalitate. Pentru aceasta s-au luat în studiu 54 bolnavi cu TPB cu comorbiditate de axă I și s-au comparat cu 2 loturi martor: unul format din 51 bolnavi cu afecțiuni de axă I similare lotului de studiu și un lot format din 107 subiecți sănătoși.

Cuvinte cheie: comorbiditate, NEO-PI-R, tulburare de personalitate borderline, vulnerabilitate.

Introducere

Tulburarea de personalitate borderline (TPB) este definită ca un pattern pervasiv de instabilitate a relațiilor interpersonale, a imaginii de sine și a afectelor și impulsivitate marcată, care începe precoce în viața adultă și este prezent într-o varietate de contexte (DSM-IV-TR-Manual de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale) (1).

Enorma suprapunere între TPB și tulburări psihice de axă-I DSM ilustrează dificultățile implicate în clarificarea problemei distinctivității fenomenologice între TPB și alte tulburări psihice similare.

Aceste observații i-au condus pe cercetători să recomande clasificarea dimensională în locul clasificării categoriale a tulburărilor de personalitate. În timp ce modelul categorial permite efectuarea studiilor comorbidității între afecțiuni de axă-I și axă-II, modelul dimensional descrie tulburările de personalitate ca reprezentând variante maladaptative ale trăsăturilor de personalitate care trec imperceptibil spre normalitate și invers și posibil spre tulburările axă I (2,3).

În ceea ce privește studiul dimensional al TPB efectuat cu NEO-PI, autorii (4,5,6,7) au găsit cote crescute ale neuroticismului (fațetele anxietate, depresie, ostilitate, impulsivitate, vulnerabilitate la stres), scăzute la agreabilitate (în special fațetele încredere în oameni, sinceritate și bunăvoință) și la fel scăzute la conștiinciozitate (fațetele nevoie de realizare în viață și chibzuință/deliberare).

Afecțiuni frecvent comorbide tulburării TPB ca depresia și anxietatea s-au dovedit a fi puternic corelate cu neuroticismul și negativ corelate cu extraversia (8). Alte studii au arătat că bipolarii au scoruri înalte la neuroticism și scăzute la conștiinciozitate (9). Fobia simplă, fobia socială, agorafobia, tulburarea de panică, tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea depresivă majoră și distimia se asociază cu neuroticism crescut. Fobia socială, agorafobia și distimia se asociază cu extraversie scăzută iar tulburarea obsesiv-compulsivă se asociază cu valori crescute ale deschiderii spre experiență (10). Bolnavii cu tulburări datorate consumului de substanțe au în unele studii scoruri scăzute la agreabilitate și conștiinciozitate (11). Alcoolicii au scoruri înalte la neuroticism (fațetele: depresie, impulsivitate, ostilitate, timiditate și vulnerabilitate la stres) și scoruri scăzute la conștiinciozitate și la agreabilitate (12), sau scoruri crescute la extraversie (Costa & McCrae apud 12).

Obiectivele cercetării

1. Evaluarea corelațiilor între unele dimensiuni ale personalității sau covariații ale acestora prezente la bolnavi cu TPB și afecțiuni comorbide de axă I prin abordare dimensională cu NEO PI-R.
2. Cuantificarea importanței acestei corelații.

Material și metodă

Subiecții

În lotul de studiu au fost incluși 54 bolnavi (lot I) diagnosticați conform criteriilor DSM-IV-TR cu TPB cu comorbiditate de axă I, născuți înainte de 1987, de ambe sexe, cu nivel de școlarizare peste 7 clase, indiferent de statutul marital (căsătorit, necăsătorit, divorțat, văduv) și de statutul socio-economic (angajat, șomer, pensionar, fără ocupație) sau religie, internați în Clinica Psihiatrie III Cluj-Napoca sau consultați în ambulatoriul clinicii în perioada 01.11.2007-16.06.2008. Tulburările de axă I comorbide cu TPB la pacienții luați în studiu au fost: tulburare depresivă recurentă, tulburare afectivă bipolară, tulburare de anxietate generalizată, panică, tulburare obsesiv-compulsivă, fobie simplă, tulburare de stres posttraumatic, dependență la alcool, dependență de substanțe psiho-active. Lotul de studiu a avut următoarea structură: 19 femei (35,2%) și 35 bărbați (64,8%), cu o vârstă cu o distribuție normală de tip gaussian cu media de 44 ani și deviația standard de 10,57 ani. În funcție de ocupație au fost cuprinși: 26 intelectuali (48,1%) și 28 muncitori (51,9%). S-a urmărit și nivelul de școlarizare, acesta încadrându-se și el într-o distribuție normală cu media de 13,57 ani și deviația standard de 2,9 ani.

Ca loturi martor s-au luat:

1. Un lot de 51 bolnavi (lot II) cu tulburări de axă I DSM similare celor din lotul de studiu, fără afecțiuni de axă II și cu o structură similară cu lotul de studiu din punct de vedere al vârstei, sexului și studiilor, internați în Clinica Psihiatrie III Cluj-Napoca sau consultați în ambulatoriul clinicii în aceeași perioadă ca și lotul de studiu. Acest lot a prezentat o distribuție normală în ceea ce privește vârsta pacienților (cu media de 44,9 ani și deviația standard de 10,2 ani) și anii de școlarizare (medie de 12,5 ani și deviație standard 2,48 ani). Itemii NEO-PI-R au fost evaluați identic ca și în cazul lotului de mai sus (vezi tabelul III).

2. Un lot de 107 persoane „sănătoase psihic” (lot III) care nu au avut internări sau nu au fost consultate niciodată de un psihiatru și care nu descriu niciun simptom al vreunei boli psihice, cu o structură similară cu lotul de studiu din punct de vedere al vârstei, sexului și studiilor, recrutați din unități sanitare, școlare și unități economice. Lotul III a prezentat o distribuție normală în ceea ce privește vârsta pacienților (cu media de 37,9 ani și deviația standard de 12,2 ani) și anii de școlarizare (medie de 15,5 ani și deviație standard 3,2 ani). Itemii NEO-PI-R au fost evaluați identic ca și în cazul loturilor de mai sus.

Instrumente

Diagnosticul afecțiunilor de axă I și II a fost stabilit conform criteriilor DSM-IV-TR. Tulburările de axă I au fost evaluate cu versiunea românească a M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview) care a fost conceput ca un scurt interviu structurat pentru principalele tulburări psihiatrice ale axei I DSM-IV.

Tulburările de axă II au fost evaluate cu versiunea românească a SCID-II (Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders).

Dimensiunile personalității au fost evaluate la toate cele trei loturi cu versiunea românească a NEO-PI-R (NEO-Personality Inventory-Revised) forma de autoevaluare (forma S). Forma S constă în 240 de itemi la care se răspunde pe o scală de cinci puncte (dezacord total=1, dezacord parțial=2, indecis/nehotărât=3, acord parțial=4, acord total=5) adecvată pentru toate vârstele, bărbați și femei. NEO-PI-R poate fi utilizat pentru subiecți cu vârsta peste 17 ani, care nu suferă de tulburări care pot afecta capacitatea de a completa chestionarele (psihoze, demențe). NEO-PI-R furnizează date despre cele cinci mari domenii ale personalității: neuroticismul, extraversia, creativitatea sau deschiderea, agreabilitatea și conștiinciozitatea. Fiecare din aceste domenii are șase fațete (vezi tabelul I).

Rezultate

Lotul în discuție a fost analizat din punctul de vedere al comorbidităților pe axa I DSM rezultând valorile din tabelul II. De remarcat că unii pacienți au prezentat mai multe comorbidități de axă I.

Tabelul I. Domeniile (factorii) și fațetele personalității determinate de NEO-PI-R.

1. Neuroticismul
N1.anxietatea, N2.ostilitatea, N3.depresia, N4.timiditate, N5.impulsivitatea și N6.vulnerabilitatea
2. Extraversia
E1.căldura sufletească, E2.spiritul gregar, E3.afirmarea, E4.activismul, E5.căutarea excitației, E6.Emoții pozitive
3. Creativitatea
O1.deschiderea spre fantezie, O2.deschidere în plan estetic, O3.sensibilitate, O4.deschidere spre acțiuni, O5.deschidere spre idei, O6.deschidere spre valori
4.Agreabilitatea
A1.încrederea, A2.sinceritatea, A3.altruismul, A4.bunăvoința, A5.modestia, A6.tandrețe/delicatețe
5.Conștiințiozitatea
C1.competența, C2.ordinea, C3.simțul datoriei, C4.dorința de realizare, C5.auto-disciplina, C6.deliberarea/chibzuință

Tabelul II. Comorbiditățile de axă I în cadrul lotului cu TPB (lot I).

Comorbiditatea de axă I	Frecvența	Procent
DA (Dependență alcoolică)	33	54,1
D (Depresie)	9	14,8
Dep (Dependență de substanțe)	6	9,9
TAB (Tulburare afectivă bipolară)	3	4,9
A (Anxietate generalizată)	2	3,3
An (Anorexia)	2	3,3
Ds (Distimie)	2	3,3
STP (Stres posttraumatic)	1	1,6
TOC (Tulburare obsesiv-compulsivă)	1	1,6
DSR (Tulb.depresivă scurtă recurentă)	1	1,6
Pa (Panică)	1	1,6
TOTAL	61	100

Tabelul III. Afecțiuni de axă I ale lotului II.

Afecțiunile de axă I din lotul II	Frecvența	Procent
D (Depresie)	15	28,3
DA (Dependență alcoolică)	9	16,9
A (Anxietate generalizată)	8	15,1
Dep (Dependență de substanțe)	6	11,3
Ds (Distimie)	4	7,5
TAB (Tulburare afectivă bipolară)	3	5,7
TOC (Tulburare obsesiv-compulsivă)	3	5,7
AD (Tulburare anxios-depresivă)	3	5,7
F (Fobii)	2	3,8
TOTAL	53	100

În primele două loturi bolnavii au fost grupați în subploturi comparabile: subplotul cu dependență alcoolică, subplotul cu dependență de substanțe psihoactive, subplotul cu tulburări afective (depresie, tulburare afectivă bipolară, distimie, tulburare depresivă scurtă recurentă), subplotul tulburărilor anxioase (tulburare de anxietate generalizată, tulburare obsesiv-compulsivă, panică și fobie, stresul posttraumatic).

Subploturile rezultate sunt caracterizate în tabelul IV.

Tabelul IV. Subploturile comparate după afecțiunea de axă I.

Sublot după afecțiunea de axă I	Număr pacienți din lotul cu TPB	Număr pacienți din lotul II
DA (Dependență alcoolică)	33 (61,11%)	9 (17,65%)
Taf (Tulburări afective)	15 (27,78%)	22 (43,13%)
Dep (Dependență de substanțe)	6 (11,11%)	6 (11,64%)
TAnx (Tulburări anxioase)	5 (9,26%)	16 (31,37%)

Comparația s-a făcut la nivelul valorilor medii ale itemilor NEO-PI-R (cele 5 dimensiuni și fațetele lor), fiind apreciate semnificațiile statistice cu ajutorul testului ANOVA. S-au comparat următoarele triplete de loturi:

A. Lotul de pacienți cu TPB, lotul II și lotul III;

B. Subplotul de pacienți cu TPB și dependență alcoolică, subplotul cu dependență alcoolică din lotul II și lotul III;

C. Sublotul de pacienți cu TPB și tulburări afective, sublotul cu tulburări afective din lotul II și lotul III;

D. Sublotul de pacienți cu TPB și tulburări anxioase, sublotul cu tulburări anxioase din lotul II și lotul III;

E. Sublotul de pacienți cu TPB și dependență de substanțe, sublotul cu dependență de substanțe din lotul II și lotul III.

Rezultatele comparării valorilor medii ale parametrilor NEO-PI-R (cele 5 dimensiuni și fațetele lor) care au avut semnificație statistică ($p < 0,05$) la analiza cu testul ANOVA din SPSS sunt prezentate în tabelele V, VI, VII, VIII și IX.

Tabelul V. Scorurile medii ale domeniilor și fațetelor NEO-PI-R, diferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) prin analiza loturilor de pacienți cu TPB, a lotului II și a lotului III.

Domeniul/Fațeta	Valoarea medie a scorurilor lotului cu TPB	Valoarea medie a scorurilor lotului II	Valoarea medie a scorurilor lotului III	Semnificația statistică (Valoarea p)
NEUROTICISM	151,84	147,13	138,96	0,0018
Depresia N3	27,83	26,29	22,72	$3,16 \cdot 10^{-6}$
Vulnerabilitatea la stres N6	21,74	21,51	18,64	0,0005
EXTRAVERSIA	148,42	149,55	157,1	0,015
Sociabilitatea	23,58	24,29	27,07	0,0002
Emoții pozitive	25,53	28,04	29,49	0,0003
AGREABILITATEA	164,94	166,62	176,52	0,0029
Bunăvoința A4	23,32	27,39	25,18	0,0005
Modestia A5	26,13	27,57	25,12	0,001
Tandreea A6	31,11	32,78	30,75	0,028
CONȘTIINȚIOZITATE	168,84	177,57	182,54	0,0011
Competența C1	27,89	29,43	30,14	0,0147
Ordinea în viață C2	27,26	27,13	29,11	0,035
Simțul datoriei C3	31,09	33,39	33,15	0,022
Auto-disciplina C5	27,07	29,51	30,83	0,0003

Tabelul VI. Scorurile medii ale domeniilor și fațetelor NEO-PI-R, diferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0,05$), prin analiza subloturilor de pacienți cu TPB și tulburări afective, sublotului cu tulburări afective din lotul II și a lotului III.

Domeniul/Fațeta	Valoarea medie a scorurilor sublotului cu TPB și tulb.af.	Valoarea medie a scorurilor sublotului II cu tulb. afective	Valoarea medie a scorurilor lotului III	Semnificația statistică (Valoarea p)
NEUROTICISM	160,93	151,86	138,96	0,0004
Anxietatea N1	28,33	26,63	23,79	0,017
Depresia N3	29,13	27,63	22,72	0,00007
Impulsivitatea N5	17,13	26,54	24,62	0,017
Vulnerabilitatea de stres N6	24,47	21,59	18,64	0,00009
EXTROVERSIA	138	147	157,1	0,0015
Sociabilitatea E2	18,87	23,45	27,06	$7 \cdot 10^{-7}$
Dominanța E3	20,47	22,09	23,82	0,0486
Emoții pozitive E6	24,2	27,23	29,49	0,0026
CREATIVITATEA	141,53	147,63	153,53	0,0234
Sensibilitatea O3	24,13	27,86	27,84	0,0036

Tabelul VII. Scorurile medii ale domeniilor și fațetelor NEO-PI-R, diferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) prin analiza subloturilor de pacienți cu TPB și tulburări anxioase, sublotului cu tulburări anxioase din lotul II și a lotului III.

Domeniul/Fațeta	Valoarea medie a scorurilor sublotului cu TPB și tulb.anx	Valoarea medie a scorurilor sublotului II cu tulb. anxioase	Valoarea medie a scorurilor lotului III	Semnificația statistică (Valoarea p)
NEUROTICISM	140,6	158,31	138,96	0,0004
Depresia N3	23,2	27,75	22,72	0,0161
Impulsivitatea N5	26	27,75	24,62	0,0386
Vulnerabilitatea de stres N6	22,4	23,37	18,64	0,0029
CONȘTIINȚIOZITATE	155,2	174,75	182,54	0,0136
Simțul datoriei C3	25,8	32,62	33,15	0,006
Nevoia de succes C4	25,6	29,06	31,46	0,0139

Tabelul VIII. Scorurile medii ale domeniilor și fațetelor NEO-PI-R, diferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) prin analiza subloturilor de pacienți cu TPB și dependență alcoolică (DA), sublotului cu dependență alcoolică din lotul II și a lotului III.

Domeniul/Fațeta	Valoarea medie a scorurilor sublotului cu TPB și DA	Valoarea medie a scorurilor sublotului II cu DA	Valoarea medie a scorurilor lotului III	Semnificația statistică (Valoarea p)
NEUROTICISM	150,41	127,75	138,96	0,0127
Depresia N3	27,5	22,25	22,71	0,0102
Impulsivitatea N5	25,47	20,75	24,62	0,0194
CONȘTIINCIOZITATE	168,97	182,25	182,54	0,0102
Auto-disciplina C5	27,5	30,62	30,83	0,0065
Chibzuința/Deliberarea	24,94	30,25	27,85	0,0091

Tabelul IX. Scorurile medii ale domeniilor și fațetelor NEO-PI-R, diferite semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) prin analiza subloturilor de pacienți cu TPB și dependențe de substanțe, sublotului cu dependențe de substanțe din lotul II și a lotului III.

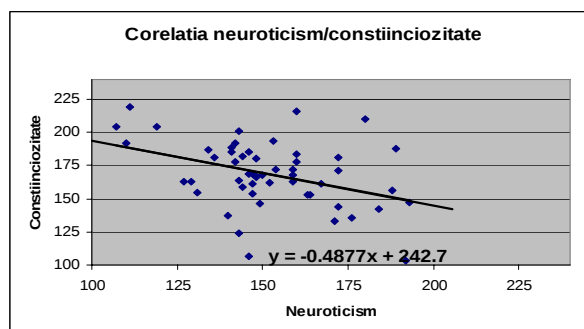
Domeniul/Fațeta	Valoarea medie a scorurilor sublotului cu TPB și tulb.anx	Valoarea medie a scorurilor sublotului II cu tulb. anxioase	Valoarea medie a scorurilor lotului III	Semnificația statistică (Valoarea p)
NEUROTICISM	155,33	159,66	138,96	0,033
Depresia N3	31,17	31,33	22,71	0,0002
CONȘTIINCIOZITATE	162,33	171,5	182,54	0,047
Auto-disciplina C5	26,17	26,33	30,83	0,0156

S-au calculat coeficienții de corelație între toți parametrii NEO-PI-R (5 domenii și 30 fațete), iar rezultatele semnificative statistic și care prezintă relevanță clinică sunt prezentate în tabelul X.

Tabel X. Coeficienți de corelație în cadrul lotului de studiu.

Parametri corelați	Coeficient de corelație (R^2)	Semnificație statistică (p)
N/A (neuroticism/agreabilitate)	-0,20	0,0071
N/E (neuroticism/extraversie)	-0,31	$1,07 \cdot 10^{-5}$
N/O (neuroticism/creativitate)	-0,20	0,0033
N/C (neuroticism/conștiinciozitate)	-0,41	$1,98 \cdot 10^{-10}$
A/C (agreabilitate/conștiinciozitate)	0,39	$8,14 \cdot 10^{-10}$
E/O (extraversia/creativitatea)	0,25	$1,43 \cdot 10^{-7}$
N3/N6 (depresia/vulnerabilitate)	0,50	$2,14 \cdot 10^{-18}$
N1/N3 (anxietatea/depresia)	0,57	$2,15 \cdot 10^{-20}$
N3/N4 (depresia/timiditate socială)	0,49	$5 \cdot 10^{-15}$
N4/N6 (timiditate socială/vulnerabilitate)	0,33	$9,9 \cdot 10^{-8}$
N2/A4 (ostilitate/bunăvoința)	-0,42	$2,99 \cdot 10^{-5}$
N3/C1 (depresia/competența)	-0,44	$1,57 \cdot 10^{-12}$
N3/C5 (depresia cu autodisciplină)	-0,39	$5,5 \cdot 10^{-10}$
N6/C4 (vulnerabilitatea la stres/nevoia de succes)	-0,37	$6,8 \cdot 10^{-9}$
A2/C3 (sinceritatea/simțul datoriei)	0,50	$3,33 \cdot 10^{-16}$
E1/A3 (căldură sufletească/altruism)	0,41	$4,66 \cdot 10^{-11}$

În literatura de specialitate se menționează o corelație inversă între neuroticism și agreabilitate, precum și între neuroticism și conștiinciozitate. În tabelul de mai sus se confirmă acest lucru însă corelația cea mai puternică între cei cinci mari factori pare să fie în studiul nostru cea dintre neuroticism și conștiinciozitate ($R^2 = -0,41$). Spre exemplificare am considerat utilă efectuarea diagramei de dispersie de mai jos (fig.1).

**Fig.1.** Corelația neuroticism-conștiinciozitate în cadrul lotului cu TPB.

Discuții

Studiul de față a găsit la pacienții cu TPB față de celelalte loturi neuroticism cu cotații crescute prin fațetele N3 și N6, extraversie scăzută (E2 și E6), agreabilitate scăzută (A4,A5,A6) și conștiinciozitate scăzută (C1,C2,C3,C5). În cazul tulburărilor afective comorbide TPB s-au obținut neuroticism crescut prin N1,N3,N5,N6, extraversie scăzută (prin E2,E3,E6) și creativitate scăzută (O3). La tulburările anxioase comorbide cu TPB s-au obținut valori crescute ale neuroticismului (N3,N5,N6) și scăzute ale conștiinciozității (C3,C4). În lotul dependenților alcoolici cu TPB au rezultat cotații crescute ale neuroticismului (N3,N5) și scăzute ale conștiinciozității (C5,C6). Compararea pacienților cu dependență de substanțe din lotul cu TPB a evidențiat neuroticism crescut (N3) și conștiinciozitate scăzută (C5). S-a remarcat la toate subloturile comorbidităților de axă I ale TPB corelația negativă între neuroticism și conștiinciozitate, cu excepția tulburărilor afective, în cazul cărora doar fațeta C5 a prezentat valori scăzute semnificativ față de loturile martor.

Concluzii

Ca o sinteză a celor enumerate remarcăm cotațiile crescute ale neuroticismului la pacienții cu TPB și scăzute la celelalte 4 domenii ale personalității. Vulnerabilizarea spre afecțiunile de axă I pare să fie dată de anumite fațete ale neuroticismului care au scoruri crescute și prin acestea determină valori crescute ale domeniului neuroticismului în ansamblu, chiar dacă celelalte fațete ale domeniului au valori medii sau scăzute. În cazul celorlalte 4 domenii ale personalității pacienților cu TPB, cotațiile scăzute ale unor fațete par să predisună, prin corelația negativă cu fațetele neuroticismului, spre cele patru grupe de afecțiuni de axă I (afective, anxioase, dependență alcoolică și dependențe de substanțe psihoactive). Aceasta ne duce la formularea ipotezei potrivit căreia abordarea dimensională cea mai fidelă a tulburărilor de personalitate în vederea studiului comorbidității se face la nivelul fațetelor și nu al celor 5 mari domenii.

Bibliografie

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *DSM IV-TR (Manual de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale. Ediția a patra revizuită)*, București, Editura Asociației Psihiatrilor liberi din România, 2003, 706-711
2. BANK P.A., SILK K.R.: Axis I and axis II interactions, *Curr Opin Psychiatry* 2001, 14, 137-142
3. SAULSMAN L.M., PAGE A.C.: The five-factor model and personality disorder empirical literature: A meta-analytic review, *Clin Psychol Rev*, 2004, 23, 1055-1085
4. TRULL T.J., WIDIGER T.A., BURR R.: A structured Interview for the Assessment of the Five-Factor Model of Personality: Facet-Level Relations to the Axis II Personality Disorders, *Journal of Personality*, 2001, 69(2), 175-180
5. REYNOLDS S.K., CLARK L.A.: Predicting Dimensions of Personality Disorder From Domains and Facets of the Five-Factor Model, *Journal of Personality*, 2001, 69(2), 199-222
6. AXELROD S.R., WIDIGER T.A., TRULL T.J., CORBITT E.M.: Relations of Five-Factor Model Antagonism Facets With Personality Disorder Symptomatology, *J Pers Assess*, 1997, 69(2), 297-313
7. TROBST K.K., AYEARST L.E., SALEKIN R.T. Where is the Personality Disorder Assessment? A Comparison Across Four Sets of Personality Disorder Scales, *Multivariate Behavioural Research*, 2004, 39(2), 231-271
8. JYLHÄ P., ISOMETSÄ E.: The Relationship of Neuroticism and Extraversion to Symptoms of Anxiety and Depression in the General Population, *Depress Anxiety*, 2006, 23, 281-289
9. PARKER G., PARKER K., MALHI G., WILHELM K., MITCHELL P.: Studying personality characteristics in bipolar depressed subjects: how comparator group selection can dictate results, *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 109, 376-382
10. BIENVENU O.J., SAMUELS J.F., COSTA P.T et al.: Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: a higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample, *Depress Anxiety*, 2004, 20, 92-97
11. ZILBERMAN M.L., TAVARES H., EL-GUEBALEY N.: Relationship between craving and personality in treatment-seeking women with substance-related disorders, *BMC Psychiatry*, 2003, 3, 1-5

12. RUIZ A.M., PINCUS A.L., DICKINSON K.A.: NEO PI-R Predictors of Alcohol Use and Alcohol-Related Problems, *J Pers Assess*, 2003, 81(3), 226-236

I-DSM axis comorbidity in the borderline personality disorder – dimensional approach

VIORICA NĂSTASE, DOINA COZMAN, C. RĂCHIERIU

Summary

The purpose of this study is a dimensional approach of the borderline personality disorder (BPD) patients in order to appreciate the existant correlation between some domains or facets of personality (which are here quantified with the NEO-PI-R inventory) and the axis I disorders which co-occur with this personality disorder. In order to achieve this we studied 54 patients with BPD and axis I comorbidity and we compared them with 2 witness groups: one of them formed of 51 patients with axis I disorders which were similar to those from the study group and a group formed of 107 healthy subjects.

Keywords: comorbidity, NEO-PI-R, borderline personality disorder, vulnerability.

DATE PRELIMINARE ASUPRA DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL HIPOACUZIEI NEONATALE PRIN OTOEMISII ACUSTICE

ANGELICA FILIMON¹, ANTONIEA POPESCU², DOINA TEODORESCU¹,
OCTAVIA RAICA¹

¹ Secția Clinică Neonatologie I, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Dr. S.Vuia”
Arad

² Profesor Consultant, Catedra de Neonatologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Hipoacuzia neonatală este un handicap ascuns, care fără screening nu poate fi evidențiat până la vârsta de un an.

Toți nou-născuții trebuie să aibă acces la o metodă fiziologică de screening pentru hipoacuzie în prima lună de viață.

În România nu există date statistice cu privire la hipoacuzia neonatală.

Scopul studiului de față a fost de a analiza factorii de risc pentru hipoacuzie în populația neonatală din Maternitatea Arad și de a evalua rezultatele testării auditive prin emisii otoacustice tranzitorii evocate efectuate în perioada neonatală precocă. Rezultatele testării auditive s-au evaluat comparativ între nou-născuții maturi și cei prematuri, atât în lotul martor, cât și în lotul cu factori de risc pentru hipoacuzie. Cercetarea efectuată a relevat predominanța factorilor de risc pentru hipoacuzie legați de patologia neonatală, față de istoricul de hipoacuzie și factorii genetici care se regăsesc în literatură. Procentajul de teste auditive cu rezultat nefavorabil este semnificativ în ambele loturi - lotul martor și lotul cu risc. Rezultatele TEOAE nefavorabile predomină la nou-născuții maturi, dar riscul este semnificativ și pentru prematuri.

Cuvinte cheie: hipoacuzie neonatală, factori de risc, emisii otoacustice tranzitorii evocate, screening.

Introducere

Hipoacuzia neonatală se definește ca fiind o pierdere permanentă de auz unilaterală sau bilaterală, de diferite grade [1].

Conform Declarației din anul 2007 a JCIH din SUA (Comitetul Asociat asupra Hipoacuziei Neonatale), definiția hipoacuziei neonatale a fost extinsă de la hipoacuzia congenitală permanentă senzorială sau hipoacuzia de conducere permanentă, la includerea hipoacuziei neurale, aceasta din urmă cu referire la nou-născuții admiși în unitățile de Terapie Intensivă Neonatală [2].

Scopul screeningului este de a selecta din populația generală numărul de nou-născuți cu risc de a avea hipoacuzie [3,7].

Conform JCIH care susține depistarea și intervenția precocă în hipoacuzia neonatală, toți nou-născuții trebuie să aibă acces la o metodă fiziologică de screening pentru hipoacuzie în prima lună de viață [2].

Screeningul auditiv se realizează prin utilizarea unor metode obiective de măsurare a auzului, care identifică nou-născuții cu risc pentru hipoacuzie. Metodele fiziologice, noninvazive de screening auditiv în perioada neonatală sunt TEOAE sau ABR. Aceste metode pot depista 80-90% din nou-născuții cu hipoacuzie moderată sau severă [4,5,8].

Emisiile otoacustice (OAE) reprezintă energia acustică produsă de cohlee și înregistrată la nivelul conductului auditiv extern. Aceste sunete sunt produse specific de către cohlee și mai probabil de către celulele ciliate externe, prin expansiunea și contracția lor [4,6].

Avantajele testului prin OAE: poate fi efectuat rapid, nu este scump, este non-invaziv și nu necesită personal cu calificare specială. Sensitivitatea și specificitatea testului cu OAE evocate sunt de 100%, respectiv 82% [4,5].

Dezavantaje: testul poate avea rezultate fals pozitive, probabil pentru că sunetul trebuie să treacă înspre și dinspre urechea internă printr-un canal îngust pentru a fi înregistrat [5].

Scopul studiului

1. Evaluarea factorilor de risc pentru hipoacuzie în populația neonatală, în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie Arad.

2. Evaluarea rezultatelor screeningului auditiv prin TEOAE pe un lot martor de nou-născuți fără factori de risc pentru hipoacuzie și separată pentru lotul de studiu de nou-născuți cu factori de risc pentru hipoacuzie.

3. Evaluarea comparativă a rezultatelor TEOAE în funcție de vârsta gestațională, respectiv la nou-născuții maturi și la nou-născuții prematuri, în cele două loturi - lotul martor și lotul cu risc.

Material și metodă

Studiul s-a efectuat pe un lot de 2068 de nou-născuți în Maternitatea Arad.

Metoda de lucru a fost testarea auditivă neonatală, prin emisii otoacustice, cu un aparat Echo-Screen, produs de firma Fischer Zoth-Mack Medizintechnik Germania.

Selectarea lotului de nou-născuți cu factori de risc pentru hipoacuzie a avut la bază identificarea factorilor de risc pentru hipoacuzie, a necesitat analiza datelor anamnestice, examen clinic obiectiv efectuat minuțios, investigații paraclinice și informații legate de tratament obținute din foile de observație ale nou-născuților.

Rezultate

Screeningul pentru hipoacuzie realizat în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie Arad s-a efectuat pe un lot de 2068 de nou-născuți. Lotul a fost împărțit în două grupe: - lotul martor, fără factori de risc pentru hipoacuzie - 1058 nou-născuți - 51% cazuri și lotul cu factori de risc prezenți - 1010 nou-născuți - 49% cazuri.

Factorii de risc pentru hipoacuzie neonatală analizați în studiul de față au fost cei precizați de către JCIH și AAP plus două variabile adiționale, care s-au dovedit a afecta sistemul auditiv: hemoragia intraventriculară de grad III sau IV sau leucomalacia periventriculară și categoria de nou-născuți cu greutate mică la naștere (SGA) [2,9]:

- Stări patologice care necesită internare în Terapia Intensivă Neonatală, peste 5 zile sau oricare din următoarele elemente indiferent de durata de staționare în TIN: ECMO, ventilație asistată, expunerea la medicamente ototoxice (Gentamicină și Tobramicină) sau diuretice de ansă (Furosemid/Lasix) și hiperbilirubinemie care necesită exsangvinotransfuzie;
- Semne asociate cu sindroame care includ hipoacuzie neurosenzorială sau de conducere;
- Istoric familial de hipoacuzie neurosenzorială;
- Anomalii craniofaciale inclusiv anomalii morfologice ale pavilionului auricular și conductului auditiv;
- Infecții intrauterine cu Citomegalovirus, Herpesvirus, Toxoplasma gondii și virusul rubeolic (TORCH);
- Hemoragia intracraniană de grad III sau IV sau leucomalacia periventriculară;
- Nou-născuții cu greutate mică pentru vârsta de gestație (SGA)

Repartiția factorilor de risc pentru hipoacuzie în lotul de studiu este redată în graficul de mai jos (Fig. 1.).

Lotul martor a cuprins un număr de 1058 de nou-născuți fără factori de risc pentru hipoacuzie, dintre care 96% nou-născuți maturi și 4% prematuri.

Lotul cu risc a cuprins 1010 nou-născuți cu factori de risc pentru hipoacuzie, dintre care 80% maturi și 20% prematuri.

Lot martor:

- 1010 maturi,
- 45 prematuri cu vârste gestaționale peste 32 de săptămâni.

Lot cu risc:

- 808 maturi,
- 175 prematuri cu vârsta gestațională peste 32 de săptămâni,
- 27 prematuri cu vârsta gestațională sub 32 de săptămâni.

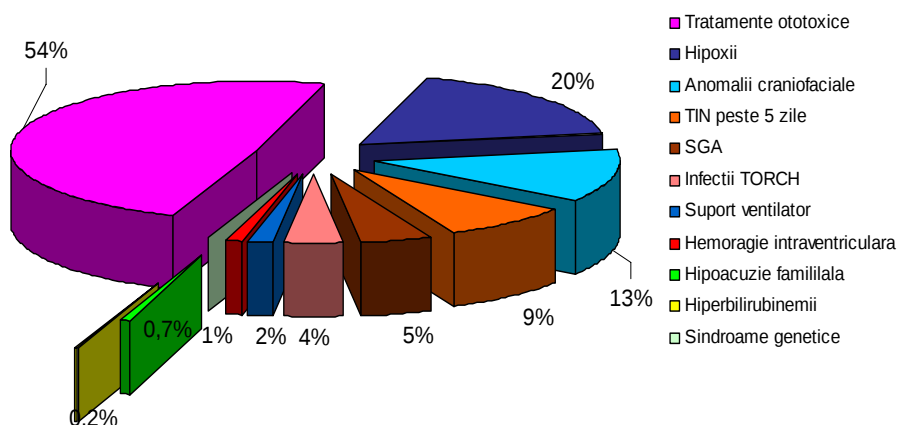


Fig. 1. Factori de risc pentru hipoacuzia neonatală, exprimați în procente.

Testarea auditivă prin TEOAE la nou-născuții cuprinși în lot s-a efectuat după următorul protocol (Fig. 2.):

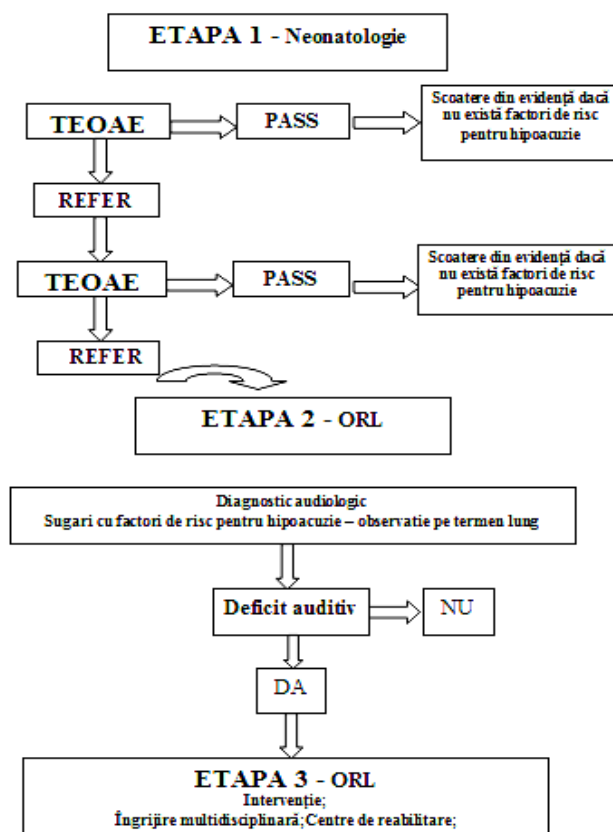


Fig. 2. Protocol de testare auditivă, aplicat în lotul de studiu.

Rezultatele primului test TEOAE în populația neonatală (Fig. 3., 4.):

În lotul martor:

- 92% pass (normale)
- 2% - refer bilateral (26 de cazuri)(patologice)
- 6% - refer unilateral (patologice unilateral)

Din cele 86 de cazuri refer:

- 7 prematuri- 1% din lot
- 79 prematuri – 7% din lot

În lotul cu risc:

- 90% pass
- 3% refer bilateral (35 de cazuri)
- 7% refer unilateral (74 de cazuri)

Din cele 109 cazuri refer:

- 46 prematuri- 4% din lot
- 63 maturi- 6% din lot

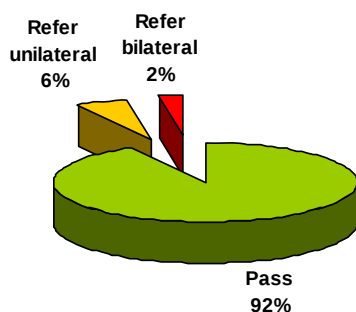


Fig. 3. Rezultatele TEOAE în lotul martor.

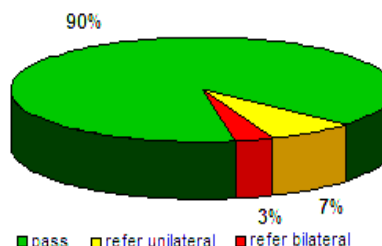


Fig. 4. Rezultatele TEOAE în lotul cu risc.

Discuții

Din punct de vedere al factorilor de risc pentru hipoacuzie în lotul studiat, pe primul plan se situează expunerea la tratamente ototoxice, anomalii morfologice craniofaciale și durata de internare în TIN de peste 5 zile, impusă de existența diverselor stări patologice neonatale precoce. Spre deosebire de sursele din literatură, cazurile cu istoric familial de hipoacuzie sunt în număr mai restrâns.

Analizând rezultatele testelor TEOAE s-a constatat că, în lotul cu risc, există un procent de 10% teste refer, iar în lotul martor 9%. Așadar, la prima testare auditivă, procentajul de teste refer este semnificativ la ambele grupe de pacienți.

Procentul de nepromovare a testării auditive este mai mare la nou-născuții maturi, față de prematuri.

Prematurii se regăsesc în proporție mai mare în categoria cu risc.

Proporția de nou-născuți prematuri cu teste patologice este mai mare în grupul cu risc față de grupul martor. În lotul cu risc raportul de teste refer este de 3:2 între maturi:prematuri.

Lotul cu risc din punct de vedere al componenței numerice pe vârste gestaționale are un raport maturi:prematuri de 4:1. Așadar, riscul de a avea teste nefavorabile este mai mare la prematuri (număr mai mic de prematuri în lot, dar rezultate refer mai numeroase). Aceștia reprezintă o categorie de nou-născuți cu riscuri multiple cunoscute, la care se adaugă riscul de hipoacuzie.

Din punct de vedere economico-financiar metoda de screening prin TEOAE este satisfăcătoare pentru spital și pentru secția de Neonatologie, costurile totale fiind relativ reduse.

Concluzii

1. În studiul actual predomină factorii de risc legați de patologia neonatală, față de factorii genetici și istoricul familial de hipoacuzie, precizați de literatură.
2. La prima testare auditivă procentajul de teste refer este semnificativ la ambele loturi - lotul martor și lotul cu factori de risc pentru hipoacuzie.
3. În ambele loturi, rezultatele refer la testele auditive predomină la nou-născuții maturi față de prematuri, însă riscul de hipoacuzie este semnificativ la prematuri.

Bibliografie

1. www.health.state.nz.us-community-infants_children/early_intervention/ Early Intervention Program Memorandum 2003- Newborn Hearing Screening, Departament of Health
2. JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING- Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs, *Pediatrics*, 2007,120 (4):898-921

3. GRANDORI F., Istituto di Ingegneria Biomedica- Consiglio nazionale delle Ricerche-Lo screening audiologico neonatale Brescia, 2004, Beyond early hearing detection and intervention: infant hearing in science and in clinical practice- 4th International Conference on Newborn Hearing Screening, Diagnosis and Intervention, Italy, 2006
4. KATHLEEN CM. CAMPBELL: Otoacoustic Emission, *eMedicine World Medical Library*, 2006. <http://www.emedicine.com/ent/topic372.htm>
5. LOTKE M.: Hearing Impairment, *eMedicine World Medical Library*, August 2004. <http://www.emedicine.com/ped/topic931.htm>
6. www.otoacousticemissions.org-updatat, 2006
7. PASCU A., GEORGESCU M. : Detecția precoce a hipoacuziei la nou-născut și intervenția imediată, *Rev. Rom. Ped.*, 2004, 3(4):411-3
8. DONOVALOVA G.: Otoacoustic emissions and their use in diagnosing hearing impairment in children, *BratisLekListy*, 2006, 107 (6-7), 272
9. MEYER C., WITTE J., HILDMANN A., HENNECKE KH., SCHUNCK KU, MAUL K., FRANKE U., FAHNENSTICH H., RABE H., ROSSI R., HARTMANN S., GORTNER L.: Neonatal Screening for Hearing Disorders in Infants at Risk: Incidence, Risk Factors and Follow-up- Statistical Data Included, *Pediatrics*, 1999, 104(4) : 900-4

Preliminary data about early diagnosis of neonatal hipoacusia through transitory evoked otoacoustic emissions

ANGELICA FILIMON, ANTONIEA POPESCU, DOINA TEODORESCU, OCTAVIA RAICA

Summary

Neonatal hipoacusia is a hidden handicap that can not be diagnosed until first year of life without a screening program.

All neonates have to have access to a physiological method of screening for hipoacusia in the first month of life.

There are no data available in Romania regarding neonatal hipoacusia.

The purpose of our study was to analyse risk factors for hipoacusia in neonatal population from Arad maternity and to evaluate the results of auditive testing through transitory evoked otoacoustic emissions performed in early neonatal period. The results of the tests were compared between neonates on term and premature neonates, both in whiteness group and in the group with risk factors for hipoacusia. Our research revealed that the risk factors linked with neonatal pathology were more important in the occurrence of hipoacusia than history of hipoacusia and other genetic factors as it is stated in specialty literature. The percentage of unfavorable tests for hipoacusia is significant in both studied groups (whiteness group and in the group with risk factors). Unfavorable results for TEOAE predominate in mature neonates, but the risk is also significant for premature neonates.

Key words: neonatal hipoacusia, screening, transitory evoked otoacoustic emissions.

Studiu caz-martor privind relația dintre aportul alimentar de vitamine antioxidante și cancerul mamar

BOGDANA NĂSUI, NINA CIUCIUC, DANIELA CURSEU, CARMEN IONUȚ

Catedra de Sănătatea Mediului, U.M.F. "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Vitaminele antioxidante A, C, E pot fi protectoare anticancerigene prin reducerea alterărilor oxidative ale ADN-ului celular și a rolului lor în diferențierea celulară. Studiul de față și-a propus estimarea consumului de vitamine antioxidante la două loturi de femei și evaluarea relației de asociere a acestora cu cancerogeneza mamară. Rezultatele studiului scot în evidență efectul protector al carotenoizilor și al vitaminei C. Vitamina E nu pare să fie asociată cancerului de sân la loturile studiate de noi. Rezultatele studiului sunt importante deoarece susțin importanța factorilor alimentari în profilaxia cancerului mamar.

Cuvinte cheie: cancer mamar, vitamine antioxidante, factor de protecție.

Introducere

Cancerul de sân reprezintă cea mai frecventă localizare a cancerului la femei și totodată prima cauză de mortalitate prin cancer la femei (1). Etiologia cancerului este multifactorială. Factorii hormonal, genetici și de mediu sunt implicați în patogeneza mamară. Factorii de risc ai cancerului mamar pot să-și exercite efectul prin generarea unor specii reactive de oxigen care induc alterări oxidative ale ADN-ului, peroxidarea lipidelor și transformare neoplazică (2). Dovezile experimentale relevă faptul că metaboliții reactivi de oxigen sunt implicați în inițierea, promoția și progresia carcinogenezei, când apare inactivarea sau pierderea unor gene supresoare tumorale (3).

Studiul de față face parte dintr-o cercetare mai amplă asupra relației dintre cancerul de sân și factorii alimentari asociați, desfășurat la Catedra de Sănătatea Mediului în colaborare cu Institutul Oncologic "Ion Chiricuță" din Cluj-Napoca.

Scopul prezentului studiu a fost de a evalua riscul de apariție a cancerului mamar în relație cu aportul alimentar de vitamine antioxidante.

Material și metodă

Pentru atingerea scopului propus s-a recurs la un studiu epidemiologic caz-martor aplicat la două loturi de femei: 223 femei diagnosticate cu cancer mamar și 207 femei aparent sănătoase, lipsite de patologia studiată. Vârsta medie a lotului luat în studiu a fost de $53,022 \pm 9,40$ ani pentru pacientele cu cancer mamar și de $55,3 \pm 10,01$ ani pentru femeile martor.

Aportul alimentar de microconstituenți antioxidanți a fost evaluat cu ajutorul unui chestionar de frecvență alimentară validat. Instrumentul de lucru a fost elaborat de Institutul Național al Cancerului din SUA în colaborare cu alte universități și adaptat obiceiurilor culturale românești. Estimarea ingestiei de alimente s-a făcut prin înregistrarea atât a frecvenței cât și a cantității consumate la o masă.

Evaluarea consumului de vitamine antioxidante s-a făcut cu ajutorul tabelelor de compoziție a alimentelor ținând cont de sursele principale de alimente furnizoare de vitamine.

Apresiasi relației dintre aportul de vitamine antioxidante alimentare și riscul apariției cancerului mamar s-a făcut prin calcularea riscului relativ estimat (odds ratio - OR) pe nivele diferite de expunere reprezentate de quartilele de consum alimentar. Quartilele de consum s-au obținut prin împărțirea șirului variabilelor (sortate în ordine crescătoare) în patru părți egale, astfel încât fiecare parte reprezintă o pătrime din șirul valorilor.

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut în programul Microsoft Excel 2000 și Epiinfo versiunea 3.3.2. S-au considerat semnificative statistic rezultatele a căror valoare $p < 0.05$.

Rezultate

Dintre rezultatele obținute în urma studiului efectuat le redăm pe cele mai importante.

Sursele alimentare de vitamina A sunt reprezentate de alimentele de origine animală și cele de origine vegetală. În alimentele de origine animală vitamina A se găsește sub formă de retinol. Cele mai bogate surse de retinol sunt ficatul (de bovine, porcine, pește), gălbenușul de ou, laptele și brânzeturile. Lumea vegetală furnizează precursorii vitaminei A, carotenii, care sunt pigmenți ai vegetalelor colorate. Cea mai activă formă a acestor provitamine este β carotenul. Rezultatele obținute în urma estimării consumului au fost exprimate în unități internaționale folosind următoarele conversii:

1UI=0,3 μ g retinol sau

1UI=0,6 μ g β caroten.

În urma studiului efectuat s-a constatat că alimentația pacienților cu cancer mamar conține semnificativ mai puține vitamine A provenite din grupa legumelor și a fructelor față de lotul martor. De asemenea, estimarea aportului alimentar total de vitamine A arată valori semnificativ mai reduse la paciențele cu neoplasm mamar față de femeile martor (tabelul 1). Comparînd ingestia de vitamine cu normele recomandate de 4000-5000 UI zilnic, se constată că nivelele consumului la ambele loturi se situează peste aceste recomandări.

Tabelul 1. Aportul mediu zilnic de vitamina A (UI/zi) la cele două loturi, pe grupe de alimente.

Grupa alimente	Cazuri	Martori	p-value
Legume și fructe	5115,09 $\pm$ 3718,04	7171,46 $\pm$ 3641,98	<0,001
Lactate	648,16 $\pm$ 611,09	614,97 $\pm$ 626,24	0,57
Ouă	395,08 $\pm$ 364,10	343,84 $\pm$ 250,95	0,09
Grăsimi	375,97 $\pm$ 610,01	382,52 $\pm$ 422,14	0,90
Total	6484,91 $\pm$ 4090,23	8491,68 $\pm$ 4017,63	<0,001

Riscul de apariție a cancerului mamar a fost evaluat pentru fiecare din cele patru nivele de consum alimentar stabilite prin împărțirea lotului studiat pe cvartile cu ajutorul calcului statistic. Pentru nivelele stabilite s-a calculat valoarea odds ratio și s-a observat efectul protector al vitaminei A la nivelele ale ingestiei de peste 6777 UI/zi, corespunzătoare cvartilei a treia și a patra. Pe de altă parte nivele scăzute ale aportului alimentar de sub 4490 UI/zi se corelează cu riscul crescut de apariție al cancerului de sân OR=3,71 p<0,001) (tabelul 2).

Tabelul 2. Riscul de apariție a cancerului de sân pe quartile de consum alimentar zilnic de vitamina A.

Vitamina A (U.I./zi)	OR	CI 95%	p
429-4490	3.71	2.22-5.23	<0,001
4490-6777	1.48	0.93-2.36	0.100
6777-9720	0.56	0.35-0.89	0.013
9720-34363	0.40	0.25-0.64	<0,001

În mod similar evaluarea efectului carotenilor (a provitaminei provenită din legume și fructe) asupra riscului de apariție a cancerului de sân arată o protecție mai exprimată a acestora decât vitamina A propriu-zisă (tabelul 3). Așa cum reiese din studiul nostru ponderea cea mai importantă de vitamine A din alimentația subiecților investigați o reprezintă legumele și fructele. Se poate deduce deci că efectul protector anticancerigen se datorează carotenilor.

Tabelul 3. Cota riscului de apariție a cancerului de sân pe quartile de consum alimentar zilnic de carotenoizi.

Carotenoizi (U.I./zi)	OR	CI 95%	p
125,38-3294,99	4.41	2,59-7,55	<0,001
3294,99-5556,24	1.31	0,82-2,08	0.270
5556,24-8448,74	0.55	0,34-0,87	0.009
8448-74-32874,9	0.36	0,22-0,58	<0,001

În ceea ce privește aportul alimentar de vitamină E se constată că sursele principale sunt reprezentate de alimentele de origine vegetală, cele mai bogate surse fiind uleiurile (tabelul 4). Consumul alimentar estimat la ambele loturi se încadrează în limitele necesarului zilnic de vitamina E de circa 10-30mg/zi.

Tabelul 4. Aportul mediu zilnic de vitamina E(mg/zi) de vitamina E la cele două loturi, pe surse alimentare.

Surse alimentare	Cazuri	Martori	p
Legume	0,75 ± 0,51	1,55 ± 0,78	<0,001
Fructe	0,79 ± 0,90	0,59 ± 0,75	0,01
Lapte	0,34 ± 0,45	0,30 ± 0,47	0,43
Iaurt	0,18 ± 0,17	0,13 ± 0,16	0,004
Brânza	0,18 ± 0,16	0,20 ± 0,22	0,29
Cerealiere	0,008 ± 0,009	0,009 ± 0,009	0,12
Pâine	0,008 ± 0,009	0,009 ± 0,009	0,28
Ouă	0,33 ± 0,30	0,29 ± 0,21	0,09
Grăsimi	10,78 ± 12,75	11,08 ± 9,48	0,03
Total	15,19 ± 14,61	14,36 ± 9,24	0,48

Evaluarea riscului cancerigen pe cvartile de consum alimentar de vitamina E stabilite prin calcul statistic arată efectul protector al acestuia la un aport de peste 18 mg/zi, dar această relație nu a atins nivelul de semnificație statistică (tabelul 5).

Tabelul 5. Cota riscului de apariție a cancerului de sân pe cvartile de consum alimentar zilnic de vitamina E.

Vitamina E (mg/zi)	OR	CI 95%	p
2 - 7	1,38	0,86-2,24	0,2
7 - 11	1,09	0,69-1,73	0,770
11 - 18	0,97	0,61-1,56	0,990
18 - 94	0,71	0,45-1,11	0,140

Aportul alimentar de vitamina C se realizează exclusiv pe seama legumelor și a fructelor. Din valoarea estimată pe baza tabelelor de compoziție a alimentelor se calculează 50%, deoarece vitamina C este o vitamină hidrosolubilă și termosensibilă ce suferă pierderi importante în cursul proceselor culinare. Așa cum reiese din tabelul nr.6 consumul alimentar mediu al vitaminei C prezintă diferențe la cele două loturi. La pacientele cu cancer mamar acest aport se realizează pe seama fructelor, în timp ce la femeile martor ingestia vitaminei C din grupa legumelor este mai mare decât la lotul cu cancer. Ingestia medie totală nu prezintă diferențe semnificative statistic.

Tabelul 6. Aportul mediu zilnic de vitamina C (mg/zi) la cele două loturi.

Surse alimentare	Cazuri	Martori	p
Legume	58.60 ± 39.84	121.31 ± 61.40	<0,001
Fructe	140.19 ± 158.70	103.54 ± 132.002	0,01
Total	197.90 ± 171.62	224.85 ± 146.43	0.08

Prelucrarea statistică pe cvartile de consum alimentar evidențiază că nivelele de peste 262 mg/zi ale aportului au efect protector anticancerigen (OR=0,30, p<**0,001**), în timp ce ingestia scăzută corespunzătoare primei cvartile, se corelează cu riscul crescut de apariție al cancerului de sân (OR=4,38, p<**0,001**) (tabelul 7).

Tabelul 7. Cota riscului de apariție a cancerului de sân pe quartile de consum alimentar de vitamina C.

Vitamina C (mg/zi)	OR	CI 95%	p
5 -113	4,38	2,59 - 7,43	<0,001
113 -181	0,97	0,61 - 1,54	0,980
181 - 262	0,83	0,53-1,32	0,49
262 - 1390	0,30	0,18-0,49	<0,001

Discuții

Este unanim recunoscut faptul că vitaminele antioxidante (A, C, E) constituie factori de protecție pentru o serie de îmbolnăviri printre care și cancerul. Vitaminele antioxidante sunt microconstituenți din dietă care protejează membranele și ADN-ul celulelor de alterarea oxidativă și de cea produsă de agenți carcinogeni. Există mecanisme biologice plauzibile care susțin rolul antioxidantilor în protecția anticancerigenă. Vitaminele antioxidante pot stimula imunitatea sau să inhibe activarea metabolică a carcinogenilor (4). Ele pot preveni modificările genetice prin inhibarea alterării ADN-ului produsă de radicalii reactivi de oxigen (5).

Studiul efectuat a arătat că pacientele cu cancer de sân au avut un aport alimentar mai redus de vitamina A față de femeile martor. Ca urmare este posibil ca acestea să fi fost lipsite de protecția realizată de aceste vitamine. Totodată relația doză răspuns dintre aportul de caroteni și riscul cancerigen scoate în evidență o asociere cu o semnificație mai puternică, astfel putem deduce că efectul protector al vitaminei A se datorează carotenilor, așa cum susțin de altfel și datele din literatură (6). Femeile cu cancer mamar au avut o ingestie mai scăzută de caroteni (proveniți din grupa legumelor și a fructelor) decât lotul martor, ceea ce ar conduce la ipoteza unei protecții anticancerigene mai reduse a acestora.

O analiză mai completă a ingestiei s-ar putea face prin corelarea rezultatelor obținute cu nivelele serice ale vitaminelor, ca și biomarkeri ai expunerii. Cu toate acestea nu există o relație doză răspuns între ingestia vitaminelor și a nivelelor serice atinse în organism. Vitamina C ajunsă în sânge este rapid oxidată și degradată, astfel încât probele de sânge recoltate și păstrate pot să nu reflecte cu acuratețe nivelele acesteia. În cazul carotenoizilor și a vitaminei C și a vitaminei E, păstrarea probelor de sânge la temperaturi uzuale produc degradarea substanțială a acestora. Cu toate aceste limitări metodologice relația vitamine antioxidante-cancerogeneza mamară a fost larg studiată. Majoritatea studiilor efectuate arată efectul protector al carotenilor și a vitaminei C (7). În legătură cu aportul vitaminei E rezultatele sunt contradictorii (8).

În mod similar evaluarea asocierii dintre ingestia vitaminei C și probabilitatea apariției cancerului mamar la loturile studiate arată efectul protector al acesteia la nivele mari ale ingestiei. În studiul de față aportul alimentar de vitamina E nu este asociat riscului cancerigen.

Ținând cont că sursele carotenilor și a vitaminei C sunt reprezentate de legume verzi și fructe, rezultatele studiului de față întăresc încă o dată afirmația ca aceste grupe de alimente sunt protectoare anticancerigene. Studii anterioare efectuate pe același lot de paciente au arătat efectul protector al grupei de alimente legume verzi și fructe și totodată faptul că pacientele cu cancer mamar au avut un consum mai redus din această grupă de alimente față de lotul martor (9). Este posibil ca vitaminele antioxidante să reprezinte markerii unui consum crescut de legume și fructe, care conțin și alți constituenți cu proprietăți anticancerigene. În legătură cu acești constituenți sunt puține date disponibile, de aceea nu pot fi măsurati direct și, ca urmare, prin anchetele alimentare sunt de obicei evaluate vitaminele antioxidante. Chiar și estimarea vitaminelor prezente în diverse alimente este dificilă deoarece se bazează pe tabelele de compoziție a alimentelor, care conțin date incomplete. O altă limitare a evaluării exacte a acestora prin chestionare de frecvență alimentară este pierderea excesivă a acestora în cursul proceselor de preparare culinară sau depozitare, așa cum este cazul vitaminei C. O estimare mai exactă a ingestiei pe termen lung ar fi măsurarea nivelului vitaminei C din leucocite (10).

Rezultatele studiului de față susțin importanța stilului de viață sănătos, cu adoptarea unei alimentații bogate în legume și fructe, în profilaxia cancerogenezei mamare. Pe de altă parte aportul crescut de alimente dense calorice și a grăsimilor constituie un factor de risc pentru cancerul mamar (11). Cu toate că obiceiurile alimentare pot fi considerate în acest fel un factor de risc modificabil, schimbarea stilului de viață a unei populații nu este ușor de realizat în practică, fiind nevoie ca educația pentru sănătatea populației să înceapă cât mai de timpuriu, din copilărie.

Concluzii

1. Aportul alimentar de vitamine A s-a dovedit a fi semnificativ mai redus la pacientele cu cancer de sân comparativ cu femeile martor.
2. Evaluarea relației de asociere dintre ingestia alimentară de vitamine și cancerul mamar a pus în evidență faptul că vitaminele A și C (nu și vitamina E) reprezintă factori de protecție pentru apariția cancerului mamar.
3. Studiul de față susține încă o dată importanța factorilor alimentari, cu creșterea aportului de legume și fructe, pentru profilaxia cancerului mamar.

Bibliografie

1. BARBARA C. PENCE, DALE M. DUNN: *Nutrition and Women's Cancers*, CRC Press, 2000.
2. THOMAS JA: Oxidative stress and oxidative defense. In: *Modern Nutrition Health and Disease*. William and Willkins Inc. Philadelphia, pp.751-760.

3. HARIS C. Individual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DNA repair. *Carcinogenesis*, 10: 1563-66, 1989.
4. SPRATT JS, DONEGAN WL. Epidemiology and etiology. In: *Cancer of Breast*, Sunders Inc. USA, 1999, pp.116-41.
5. KANG DH: Oxidative stress, DNA damage and breast cancer. *AACN Clin Issues*, 13(4): 540-9.
6. SIZER S.F., WHITNEY E.N. *Nutrition concepts and controversies*. Ninth edition. Wadsworth Publishing Company 2003.
7. RAY G, HUSAIN SA: Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. *Indian J Exp Biol*, 40(11):1213-32.
8. ***World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research: *Food, Nutrition and The Prevention of Cancer: A Global Perspective*. 1997. Washington
9. BOGDANA NĂSUI, CARMEN IONUȚ, DANIELA CURȘEU: Legumele și fructele –factori de protecție în cancerogeneza mamară, *Clujul Medical*, Vol. LXXX nr.1, 2007, p.88-93.
10. AGHVAMI T ET AL. Plasma Level of Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Breast Cancer Patients, *Iranian J Publ Health*, 2006, Vol.35, No.1, pp.42-47.
11. NĂSUI BOGDANA: *Particularități ale modelului alimentar în relație cu cancerogeneza (mamară)*, teza de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, iunie 2007.

Case – control study concerning the dietary intake of antioxidant vitamins and breast cancer risk

BOGDANA NĂSUI, NINA CIUCIUC, DANIELA CURȘEU, CARMEN IONUȚ

Summary

Antioxidant vitamins can prevent mammary carcinogenesis by inhibiting DNA damage induced by oxygen free radicals and by the role in cell differentiation. The present study was conducted to estimate the dietary intake of antioxidant vitamins and to evaluate the relationship with breast cancer. The results of the study shown the protective effect of carotens and vitamin C for breast cancer risk. On the other hand, vitamin E has no significant relationship with breast cancer in our study. The results of our study revealed the importance of dietary factors in preventing breast cancer.

Keywords: breast cancer, antioxidant vitamins, protective factor.

VALOAREA DIAGNOSTICĂ A TESTELOR DE LABORATOR ÎN SEPSISUL NEONATAL

OANA-IULIA ȘERBAN¹, ANTONIEA POPESCU², LIGIA BLAGA²

¹ Doctorand Catedra de Neonatologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

² Catedra de Neonatologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Sepsisul neonatal este o cauză majoră de deces și este diagnosticat prin prezența de hemoculturi pozitive. Adesea, diagnosticul infecțiilor congenitale sau a celor neonatale se bazează, în mare parte pe simptomatologia clinică. Simptomele clinice ale infecției pot să nu fie specifice și, din această cauză, diagnosticul rapid se bazează pe rezultatul testelor de laborator. Acest studiu își propune evaluarea testelor de laborator care ar putea contribui la o evaluare corectă și rapidă a stării de sepsis, înainte de pozitivarea hemoculturii.

Metodă: au fost incluși în studiu 29 de nou-născuți cu vârsta de 3 zile cu suspiciune de infecție. Pe baza criteriilor clinice și paraclinice nou-născuții au fost repartizați în trei loturi de studiu : A: nou-născuți cu sepsis dovedit, cu hemoculturi pozitive ; B: nou-născuți cu sepsis probabil cu hemoculturi negative dar cu modificări ale testelor de laborator ; C: nou-născuți fără semne clinice și paraclinice de sepsis.

Rezultate: din 29 de nou-născuți, 2 (6.89%) au prezentat hemoculturi pozitive. Microorganisme incriminate au fost *E.coli* (1) și *Staphylococcus aureus* (1).

Dintre testele de laborator, valoarea numărului leucocitelor a prezentat o sensibilitate de 71.42% și o valoare predictivă negativă de 71.42%, specificitatea a fost de 30%. În cazul raportului neutrofile imature-număr total de neutrofile (I/T) sensibilitatea a fost de 66.6% și o valoare predictivă negativă de 75%, valoarea predictivă pozitivă a fost de 88.8% iar specificitatea 8.33%.

Valorile concentrației serice ale procalcitoninei (PCT) au demonstrat o valoare diagnostică relativ scăzută a acestui marker în evaluarea sepsisului. PCT nu poate fi utilizată ca marker unic în precizarea diagnosticului de sepsis.

Concluzii: nici un test de laborator utilizat singular nu poate tranșa diagnosticul de sepsis.

Cuvinte cheie: sepsis neonatal, procalcitonina, proteina C-reactivă.

Introducere

Mecanismele imature de apărare imună și sistemele invazive de menținere a vieții determină apariția de infecții la nou-născuți, în special la cei prematuri. Se estimează că aproximativ 20% dintre copiii născuți înainte de termen, cu o greutate mai mică de 1500g (*very low born weigh t- VLBW*) dezvoltă infecții sistemice extrem de grave ce impun îngrijire în secțiile de terapie intensivă și tratament antibiotic. Mortalitatea, la această categorie de pacienți este de cel puțin trei ori mai crescută decât la nou-născuții care nu au dezvoltat sepsis. Septicemia apare la aproximativ jumătate din toate cazurile de deces survenite în săptămâna a 2-a de viață, fiind evaluată pe baza a trei criterii: prezența infecției bacteriene sistemice însoțită de manifestări clinice grave și hemoculturi pozitive în prima lună de viață. Gravitatea acestei infecții rezidă tocmai în faptul că reacția gazdei la microorganismele invadante implică o polifonie de semnale și răspunsuri care se amplifică rapid și care se pot răspândi dincolo de țesutul invadat (1,2,3).

Semnele clinice și valoarea diagnostică a testelor de laborator sunt adesea nonspecifice. Un diagnostic rapid al sepsisului ar limita tratamentul empiric cu antibiotice, morbiditatea și mortalitatea.

O serie de studii au încercat detectarea testelor de laborator cu cea mai bună valoare în prevederea rapidă a stării de sepsis la nou-născut. Rezultatele acestor studii sunt însă contradictorii. Unii

autori susțin utilizarea proteinei C-reactive (CRP) ca marker al sepsisului neonatal în concordanță cu alte teste (4,5,6,7,8) în timp ce alți autori aduc argumente pentru lipsa valorii sale diagnostice (9,10,11).

Material și metodă

Au fost incluși în studiu copiii născuți la termen și prematur în serviciul Clinicilor Ginecologie I și II în perioada ianuarie 2007 - ianuarie 2008. Numărul total de subiecți este 29, cu vârste gestaționale cuprinse între 27 și 41 de săptămâni.

Includerea în studiu s-a realizat în urma evaluării atente a nou-născutului și mamei de la momentul nașterii până la externare de către medicul specialist neonatolog.

Au fost măsurați, de rutină, următorii parametrii sangvini: **hemoleucograma** cu evaluarea globală a seriei albe și formula leucocitară, numărul trombocitelor, raport neutrofile imature - număr total de neutrofile (I/T), **tabloul sangvin, proteina C-reactivă și hemocultura.**

Pe baza acestor parametrii, nou-născuții au fost împărțiți în trei categorii:

- **nou-născuți neinfecțați** (hemoculturi negative, concentrație serică normală a proteinei C-reactive, număr de leucocite normal. Creșterea izolată a numărului de leucocite, a concentrației serice a proteinei C-reactive, trombocitopenia versus trombocitoză nu au fost considerați markeri de infecție dovedită ;
- **nou-născuți posibil infecțați** (hemoculturi negative, concentrație serică crescută a proteinei C-reactive sau combinații a cel puțin două criterii dintre: valoare anormală a trombocitelor, leucocitoză sau leucocitopenie, concentrație serică crescută a proteinei C-reactive) ;
- **nou-născuți cu infecție dovedită** (hemocultură pozitivă și oricare dintre următoarele: concentrație serică crescută a proteinei C-reactive, leucocitoză sau leucocitopenie, valoare anormală a trombocitelor).

Suplimentar au fost evaluate concentrațiile serice ale procalcitoninei (PCT). Valorile tuturor parametrilor mai sus amintiți au fost comparate în funcție de diferitele grupe de infecție.

Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programelor StatsDirect și Analyse. Testele statistice utilizate au fost : Wilcoxon (estimarea curbei ROC), Kruskal-Wallis, corelația Spearman.

Rezultate

Au fost comparate valorile raportului segmentate neutrofile imature/ nr.total de neutrofile (I/T) la loturile de nou-născuți posibil infecțați vs. nou-născuți sănătoși și s-a observat diferența semnificativă între cele două grupuri (Fig. 1).

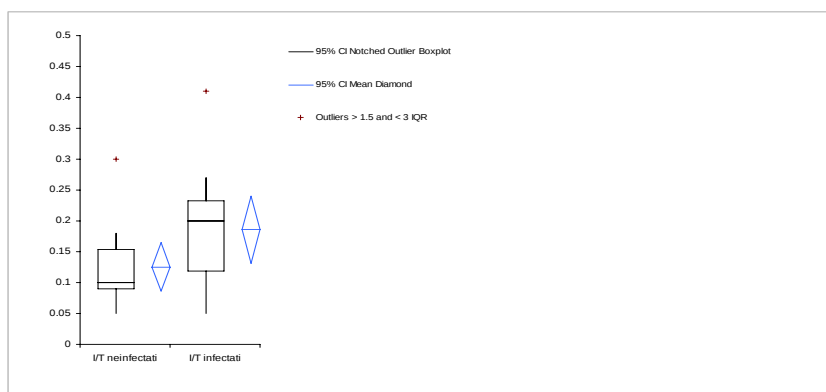


Fig. 1. I/T - valori comparative lot nou-născuți neinfecțați / nou-născuți posibil infecțați.

Comparativ cu raportul I/T , numărul leucocitelor la aceleași două grupuri de pacienți (nn. posibil infecțați vs. nn. sănătoși) a prezentat un grad mai mare de corelație cu starea clinică, (Fig. 2) fără a putea fi însă utilizat singular în evaluarea stării de sepsis.

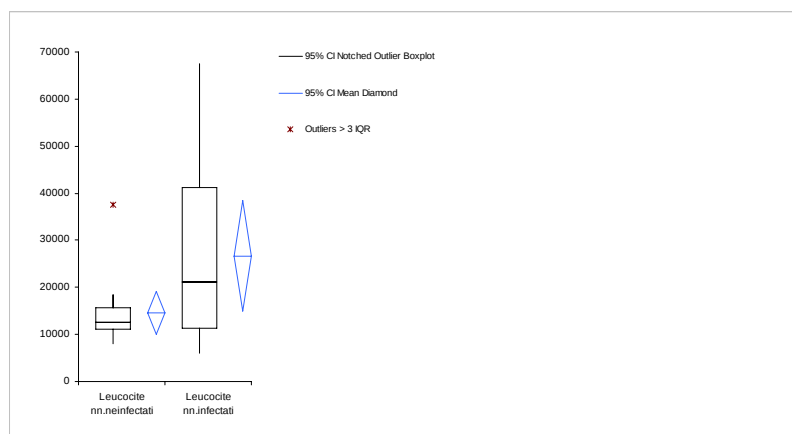


Fig. 2. Valori comparative nivel leucocite la loturile de nou-născuți posibil infectați/ nou-născuți neinfecțați.

Tabel 1. Semnificația raportului neutrofile imature-număr total de neutrofile și a numărului absolut de leucocite în prevederea stării de sepsis – lot nn. posibil infectați vs. lot nn. neinfecțați.

Variabila	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN
I/T	66.6	8.33	88.8	75
Leucocite	71.42	30	76.92	71.42

Se observă că sensibilitatea și specificitatea valorii numărului leucocitelor sunt superioare celor ale raportului I/T, la valori predictive pozitive și negative comparabile. Nici unul dintre cele două teste nu poate fi însă utilizat separat.

Concentrația serică a procalcitoninei (PCT) pentru fiecare lot de nou-născuți s-a prezentat astfel (Tabel 2):

Tabel 2. Distribuția valorilor procalcitoninei pe categorii de pacienți.

Procalcitonina (PCT ng/ml)	Lot nn.infecati	Lot nn. posibil infectati	Lot nn. neinfecati	TOTAL
< 0.5	-	9	13	22
≥ 0.5 → < 2	2	5	-	7
≥ 2 → < 10	-	-	-	-
≥ 10	-	-	-	-
	TOTAL = 2	TOTAL = 14	TOTAL = 13	TOTAL = 29

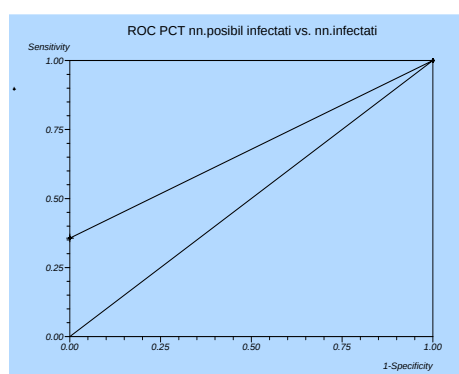


Fig.3. Curba ROC → PCT nn. posibil infectați vs.nn.sănătoși.

Testul Wilcoxon a fost utilizat și pentru estimarea valorii diagnostice a proteinei C-reactive (CRP) în prevederea sepsisului (Fig. 4).

Semnificativă statistic este și corelația valorilor leucocitare cu cele ale PCT (coeficient de corelație Spearman = 0.388718 → semnificativ statistic; CI = 95%).

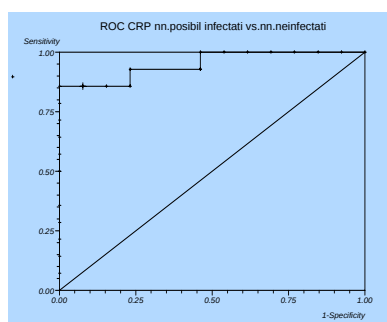


Fig. 4. Curba ROC → CRP nn.posibil infectați vs.nn.sănătoși.

Discuții

În managementul sepsisului, în special la nou-născut, un diagnostic rapid și corect se impune, cu puternic impact asupra evoluției clinice, tratamentului și supraviețuirii pacienților. Din acest motiv interesul față de markerii infecțiilor grave ale nou-născutului este în creștere (12).

Valoarea diagnostică a numărului leucocitelor este superioară I/T (sensibilitate 71.42%, specificitate 30%, valoare predictivă pozitivă 76.92%, valoare predictivă negativă 71.42% vs. sensibilitate 66.6%, specificitate 8.33%, valoare predictivă pozitivă 88.8%, valoare predictivă negativă 75%), dar nici unul dintre teste nu poate fi utilizat ca marker singular al evaluării stării de sepsis.

Multe studii efectuate pe plan mondial, în special în SUA au încercat tranșarea acestei probleme. Un studiu publicat în 2004 a investigat valoarea predictivă a PCT vs. CRP în evaluarea stării de sepsis (13). Doar două din totalul de 12 studii publicate au avut drept pacienți copii și numai unul nou-născuți (14,15). Concluzia studiului respectiv a fost că PCT prezintă o acuratețe crescută față de CRP în prevederea stării de sepsis de origine bacteriană vs. alt proces inflamator.

Aceeași concluzie reiese și din două articole, unul publicat în Spania în anul 2007, al doilea în Singapore în anul 2008 (16,17).

În urma măsurării concentrației serice a procalcitoninei la fiecare dintre cele trei loturi de pacienți, s-a constatat o creștere moderată a valorilor acestora atât în cazul nou-născuților cu infecție dovedită (hemoculturi pozitive), cât și a celor posibil infectați (criteriile de includere în această categorie bazându-se în principal pe aspecte clinice, prezența factorilor de risc, hemograma, raport neutrofile imature / nr. total de neutrofile >0.2, valoarea CRP crescută).

Distribuția valorilor procalcitoninei la **nou-născuții infectați** este în intervalul 0.5-2 ng/ml, valoare care atrage atenția asupra prezenței unei posibile infecții bacteriene sistemice dar și existența unor alte condiții ce induc creșterea concentrației serice a procalcitoninei. În acest caz, riscul de progresie spre infecție sistemică severă este moderat spre scăzut.

În ambele cazuri de nou-născuți cu infecție dovedită hemoculturile au fost pozitive. Una dintre ele a prezentat *S.aureus*, microorganism Gram pozitiv, iar cealaltă *E.coli*, bacil gram negativ.

În cazul **nou-născuților posibil infectați**, distribuția valorilor procalcitoninei a fost diferită, ele ocupând două intervale de valoare:

- < 0.5 ng/ml → 9 pacienți (64,28%)
- ≥ 0.5 ng/ml – 2 ng/ml → 5 pacienți (35,71%).

În urma acestor precizări se observă că valorile concentrației serice a procalcitoninei nu prezintă creșteri notabile în cazul pacienților ce prezintă semne clinice de infecție.

La nou-născuții ce fac parte din **lotul de pacienți neinfecțati** valorile procalcitoninei au fost scăzute, sub nivelul de 0.5 ng/ml.

Valoarea PCT în prevederea stării de sepsis a fost evaluată prin calcularea ariei situate sub curba ROC (Fig. 3). Testul Wilcoxon estimează această arie la o valoare de 0,678571 (Eroare standard= 0.066446; CI= 95%; optimum cut-off point = 0.5; sensibilitate= 0,357143; specificitate = 1). Conform acestei valori, concentrația serică a procalcitoninei la lotul de nou-născuți posibil infectați vs. nou-născuți neinfecțati nu prezintă diferență statistic semnificativă (semnificație statistică pentru valori 0.8→1).

În studiul de față se observă că PCT, comparativ cu CRP prezintă o valoare diagnostică inferioară (valoarea ariei de sub curba ROC este mai scăzută la PCT decât aria înregistrată în cazul CRP).

Aria situată sub curba ROC a fost estimată la o valoare de 0.950549 (CI = 95%, cut-off point selected = 0.6035; sensibilitate = 0.857143; specificitate = 0.923077). Această valoare prezintă semnificație statistică ridicată. S-a constatat astfel că valoarea diagnostică a proteinei C-reactive este superioară celei a procaltitoninei, în cazul utilizării independente a celor doi markeri ai inflamației (Fig. 4).

Coroborarea valorilor CRP și PCT (corelația Spearman) între grupurile de nou-născuți posibil infectați și nou-născuți neinfecțați a demonstrat că utilizarea concomitentă a celor doi markeri crește gradul de precizie în evaluarea posibilei stări de sepsis (coeficient de corelație Spearman = 0.389199 → semnificativ statistic; CI = 95%).

Concluzii

1. Pentru evaluarea stării de sepsis sunt necesari markeri de **diagnostic** (identificarea pacienților pentru care tratamentul antimicrobian, cu antibiotice este benefic), **prognostic** (estimarea evoluției afecțiunii și a riscului de deces al pacientului în cauză), **evaluarea severității** afecțiunii și **monitorizarea terapiei**.

2. Raportul neutrofile imature/ număr total de neutrofile (I/T) nu a fost semnificativ statistic în prevederea stării de boală.

3. Valorile leucocitare au prezentat sensibilitate și specificitate superioare raportului I/T în condițiile unor VPP și VPN comparabile.

4. Procalcitonina nu prezintă creșteri semnificative în cazul nou-născuților posibil infectați-infectați față de nou-născuții sănătoși, deci nu poate fi utilizat ca marker exclusiv al condiției de sepsis.

5. Proteina C-reactivă prezintă valori semnificative statistic pentru aprecierea infecției, comparativ cu procaltitonina.

6. Coroborarea valorilor PCT - CRP conduce la o apreciere mai bună a stării de boală, superioară celor doi markeri utilizați independent.

Bibliografie

1. BUIUC D., Hemocultura în *Tratat de microbiologie clinică*, Ed. Medicală, 1999, 167-86
2. GARCIA-PRATS J.J., COOPER T.R., VIRGINIA F. SCHNEIDER, STAGER C.E., HANSEN T.N.: Rapid Detection of Microorganisms in Blood Cultures of Newborn Infants Utilizing an Automated Blood Culture System, *Pediatrics* 2000, 105, 523-7
3. KAUFMAN D., KAREN D. FAIRCHILD: Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth Infants, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2004, 17(3): 1-120
4. HENGST J.M. : The role of C - reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis, *Adv neonatal Care*, 2003, 3(1) :3-13.
5. MALIK A., HUI CP., PENNIE RA., KIRPALANI H.: Beyond the complete blood cell count and C - Reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis , *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003,157(6):511-6.
6. FRANZ A., STEINBACH G., KRAN M., PAHLANDT F.: Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using inter leukin-8 and CRP as markers of bacterial infections, *Pediatrics*, 1999;104:447-53.
7. MANUCHA V., RUSSIA U. SIKAM, FARIDI NM., MADAN N.: Utility of hematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J. Pediatr Child Health.*, 2002, 38(5):459-64.
8. ANWER SK. MUSTAFAS.: Rapid identification of neonatal sepsis, *J Pak Med Assoc*,2000, 50(3):94-8.
9. KAWAMURA M., NISHIDA H.: The usefulness of serial CRP measurement in managing neonatal infection , *Acta Ped*,1995, 84:10-3.
10. RUSSEL G., SYMTH A., COOKE R.: Receiver operating characteristics curves for comparison of serial neutrophil band forms and C-Reactive protein in neonates at risk for infection, *Arch Dis Child* ,1993;67:808-12.
11. GARLAND SM., BOWMAN ED.: Reappraisal of C-reactive protein as a screening tool for neonatal sepsis, *Pathology*,2003 Jan; 35(3):240-3.

12. DELLINGER RP., CARLET JM., MASUR H., GERLACH H., CALANDRA T., COHEN J., et al., Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.*, 2004;32:858-73.
13. SIMON L., GAUVIN F., AMRE DK., SAINT-LOUIS P., LACROIX J.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis, *Clin Infect Dis.*, 2004, 39:206-17.
14. HATHERILL M., TIBBY SM., SYKES K., TURNER C., MURDOCH IA., Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count, *Arch Dis Child.*, 1999, 81:417-21.
15. ENGUIX A., REY C., CONCHA A., MEDINA A., COTO D., DIEGUEZ MA.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children, *Intensive Care Med.*, 2001, 27: 211-5.
16. Pastor Pedro JA., Gonzales de Dios J., Uran Moreno MM., Garcia Aviles B., Morena Campillo A., Benavent Moya M., Usefulness of procalcitonin as an early diagnostic test of neonatal sepsis in newborns with risk factors for infection, *An. de Pediatria*, 2007, 6: 530-535
17. Boo NY., Nor Azlina AA., Rohana J., Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis, *Singapore Med.J.*, 2008; 49(3):204

The diagnostic value of laboratory tests in neonatal sepsis

OANA-IULIA ȘERBAN¹, ANTONIEA POPESCU², LIGIA BLAGA²

Summary

Background: Neonatal sepsis are a major cause of death world wide, which diagnosed by obtaining positive blood culture. Often, diagnosis of congenital or neonatal infection is based on clinical signs. However, clinical symptoms of infections may not be specific, and for this reason early diagnosis is often determined on results of laboratory tests, which may not currently be adequate. The aim of study was to determine if any laboratory tests can predict neonatal sepsis prior to positive blood culture.

Method: the medical records of 29 infants, aged 3 days, with suspected infection.

Based on clinical and biological findings, diagnoses were categorized in to 3 groups as follow:
A: proven sepsis with positive blood culture; B: probable sepsis with negative blood culture but laboratory consist with sepsis; C: with out any positive culture or laboratory abnormalities.

Results: of 29 infants, 2 (6,89%) had positive blood culture.

The causative organisms were E.coli (1) and Staphylococcus aureus (1).

Among laboratory tests, the leukocytes had the sensitivity 71.42% and negative predictive value 71.42, positive predictive value 76.92%, the specificity of it was 30 %, I/T had the sensitivity 66.6% and negative predictive value 75%, positive predictive value 88.8%, the specificity of it was 8.33 %.

Serum PCT concentrations showed a moderate diagnostic reliability for the detection of neonatal sepsis from the time of suspicion of infection. PCT is not sufficiently reliable to be the sole marker of sepsis, but would be useful as part of a full sepsis evaluation.

Conclusion: no laboratory tests alone can be used as early detection of septicemia accurately.

Keywords: neonatal sepsis, procalcitonin, C-Reactive Protein.

EFFECTS OF IMPAIRMENTS IN EXECUTIVE FUNCTIONS AND SEMANTICS ON SPEECH DISORGANISATION IN SCHIZOPHRENIA

MIHAELA FADGYAS-STĂNCULETE

Catedra Psihiatrie UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Summary

Background: Disordered thinking is fundamental to the clinical picture of schizophrenia. The objective manifestation of thought disorder is disordered speech.

Objectives: This study aims to investigate the contributions of impairments in executive functioning and semantic knowledge in conceptual disorganizations of patients with schizophrenia.

Method: To examine this hypothesis we assessed 32 patients with schizophrenia and 30 matched normal controls. We compared the performances obtained by the groups on the test that evaluated executive function (WCST) and semantic knowledge (Pyramids and Palm Tree Test).

Results: Patients performed significantly poorer than controls on all cognitive measures. In the patient group conceptual disorganisation was related negatively to performance only on executive function test. The data show no significant correlation between conceptual disorganisation and result on semantic test.

Conclusions: The results of this study provide support for implication of executive dysfunction in conceptual disorganization in schizophrenia. The schizophrenic patients show deficits on performances obtained in semantic task.

Keywords: Speech, schizophrenia, thought disorder.

Communication difficulties are recognised as a central symptom of schizophrenia and may persist even after improvement of psychotic symptoms (1). Language comprehension requires the activation, organisation and integration of different kind of linguistic knowledge. Semantic memory refers to the long-term memory that contains the knowledge of objects, facts, and concepts, as well as words and their meaning (2).

Some researchers have attributed language anomalies to disorganised semantic memory representations or to interferences with the access to this representations (3,4). An impairment in semantic memory might contribute to formal thought disorder by impairing the formation of conceptual messages that guide discourse.

Other researchers consider language disorders as a manifestation of impaired executive function (5,6). Executive function refers to the supervision of complex thought being implicated in planning, decision making, self monitoring. An impairment in executive functioning could contribute to thought disorder (TD) by impairing monitoring, organisation and planning of discourse (7). Some authors (8,9,10) concluded that TD in schizophrenia seem more closely linked to deficits in executive functioning and semantic processing than to impairments in other language function or general cognition.

Material and methods

Participants

The study included 32 patients with schizophrenia and 30 healthy controls. The patients had no history of neurological diseases or alcohol abuse. All patients were receiving antipsychotic medication at the time of the study. None of the normal subjects had a history of current or past psychiatric or neurological disorder, or alcohol abuse.

Procedures

Symptom severity was rated with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). The subscore for conceptual disorganisation was separately evaluated.

Pyramids and Palm Tree Test – word version (11) is a test of semantic access from words and pictures. For the purposes of this study the items were presented in their lexical form (as words, not pictures).

Executive function was assessed by Wisconsin Card Sorting Test (12). WCST assesses an individual's ability to sort cards according to a principle of class membership. The number of perseverative errors and the number of completed categories were chosen as the main index of WCST performance due to the fact that the both are the most widely used WCST scores.

Statistical analyses

Group comparisons (patients with schizophrenia and healthy controls) were conducted with one-way analyses of variance. To test a possible association between conceptual disorganisation and executive functioning, and semantic performances we calculated two-tailed Pearson correlation coefficients.

Results

Patient and control groups

The patient with schizophrenia and the control subjects did not differ on sex, age, and educational level (Table 1).

Table 1. Demographic variables of schizophrenia patients and healthy controls.

Variable	Patients with schizophrenia (N=32) M (SD)	Healthy controls (N=30) M(SD)
Age (years)	37.68 (8.31)	43.56 (12.46)
Education (years)	12.34 (3.44)	12.96 (3.1)
Sex (men/women)	5/27	5/25

Group comparisons for executive test performance

Table 2 shows the performance of the two groups in executive test. The schizophrenic patients were significantly impaired compared to the normal control on category number and number of perseverative errors.

Table 2. Performances on the WCST.

Variable	Patients with schizophrenia M (SD)	Healthy controls M(SD)
Number of perseverative errors	35.12 (26.40)	5.66 (2.05)
Number of completed categories	3.37 (1.47)	5.36 (0.71)

There is a significant difference between schizophrenics and the controls concerning the total number of perseverative errors and number of completed categories. Patients with schizophrenia made significantly more perseverative errors ($F=63.43$, $p=0.00$) and completed significantly fewer categories ($F=13.18$, $p<0.001$) in comparison with control group.

Semantic test performance

The results from the variant analysis show a significant difference between schizophrenics and the healthy group in what concerns the performances on the semantic test ($F=20.47$, $p=0.00$).

Correlation between conceptual disorganisation and cognitive variables

In the patient group conceptual disorganisation was related negatively to performance only on executive function test (number of categories completed, $r=-0.223$, $p=0.00$). The data show no significant correlation between conceptual disorganisation and result on semantic test ($r=-0.22$, $p<0.22$).

Discussions

In this study we examined the possibility that the links between executive function, performance at semantic task and conceptual disorganisation may reflect a relationship between communicational dysfunctions and cognitive functions. Cognitive deficits often influence the course of the illness because they are related to social functioning (13). Poor performance on semantic test and executive function test is by now a well documented finding in schizophrenia. Poor linguistic performance has been demonstrated in on drug free patients and also in treated patients (9).

In this study patients generally performed at a lower level than comparing controls on test sensitive to executive dysfunction and semantic impairments. The result could suggest that schizophrenic language is characterized by impairments in high-order semantics. Our result suggest a association between conceptual disorganisation and impaired executive functioning. Discourse coherence disturbances reflect deficits in the ability to maintain a discourse plan and to monitor the content of

speech. It should be noted that ratings of conceptual disorganisation showed no significant correlation with result on semantic test. The results were correlational and thus do not prove that executive dysfunction play a causal role in conceptual disorganisation.

Conclusions

Such cognitive deficits may exert their impact on formal thought disorder by influence on various aspect of language production. Patients with more severe thought disorder may have difficulty accessing semantic items because of disorganization of the semantic systems and, to a more limited degree, may also lack a semantic or conceptual knowledge base.

References

1. KERNS J.G., BERENBAUM H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol.*, 2002, 111(2):211-24.
2. HODGES J.R., PATTERSON K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: A comparative neuropsychological study. *J Int Neuropsych Society*, 1996, 2, 511-524.
3. ALOIA M.S, GOUROVITCH M.L, MISSAR D., PICKAR D., WEINBERGER D.R., GOLDBERG T.E. Cognitive substrates of thought disorder, II: specifying a candidate cognitive mechanism. *Am J Psychiatry*, 1998,155(12):1677-84.
4. ELVEVÅG B., HEIT E, STORMS G., GOLDBERG, T. Category Content and Structure in Schizophrenia: An Evaluation Using the Instantiation Principle. *Neuropsychol*, 2005, 19(3) 371-380
5. MCGRATH J Ordering thoughts on thought disorder. *Br J Psychiatry*. 1991;158:307-16.
6. ANAND A, WALES R.J., JACKSON H.J., COPOLOV D.L. Linguistic impairment in early psychosis *J Nerv Ment Dis.* ,1994,182(9):488-93
7. ANDREASEN N. C. Thought, language and communication disorders. *Arch of Gen Psych*, 1979, 36, 1315 -1330.
8. BARRERA A, MCKENNA P.J., BERRIOS G.E. Formal thought disorder in schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychol Med*. 2005 ,35 (1):121-32
9. RODRIGUEZ-FERRERA, S., MCCARTHY, R.A., MCKENNA, P.J. Language in schizophrenia and its relationship to formal thought disorder. *Psychol Med*, 2001,31, 197-205.
10. STIRLING J. HELLEWELL J, BLAKEY A, DEAKIN, W. Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function. *Psychol Med*, 2006,11(1), 99-106
11. HOWARD D, PATTERSON K. *Pyramids and Palm Trees: A Test of Semantic Access from Pictures and Words*. Bury St. Edmunds, U.K.1992 Thames Valley Test Company
12. HEATON R.K., CHELUNE, G.J., TALLEY, J.L., KAY, G.G., CURTISS, G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*, Revised and Expanded, 2nd edn. 1993 Psychological Assessment Resources, Odessa, Florida
13. CORRIGAN P.W., GREEN A, LUNDIN R., KUBIAK M.A., PENN D.L. Familiarity with and social distance from people who have serious mental illness. *Psychiatr Serv*. 2001 Jul;52(7):953-8.

Efectele alterării funcțiilor executive și semantice asupra dezorganizării limbajului în schizofrenie

MIHAELA FADGYAS-STĂNCULETE

Rezumat

Tulburările de gândire sunt fundamentale în tabloul clinic al schizofreniei. Manifestarea obiectivă a tulburărilor formale de gândire este reprezentată de tulburările de limbaj.

Scopul acestui studiu este evaluarea implicării disfuncțiilor executive și alterărilor la nivelul cunoștințelor semantice în dezorganizarea conceptuală din schizofrenie.

Metodă. Au fost evaluați 32 pacienți cu schizofrenie și 30 de subiecți de control. Au fost comparate performanțele obținute la testele de evaluare a funcției executive (WCST) și cunoștințelor semantice (Testul Piramidelor și Palmierului).

Rezultate. Pacienții au avut performanțe mult mai slabe decât subiecții din lotul de control la toate testele cognitive. În cazul pacienților cu schizofrenie s-a obținut o corelație negativă semnificativă statistic între performanțele la WCST și dezorganizarea conceptuală. Nu s-a evidențiat o corelație între performanțele semantice și dezorganizarea conceptuală.

Concluzii. Rezultatele acestui studiu sugerează implicarea disfuncțiilor executive în dezorganizarea conceptuală din schizofrenie. Pacienții cu schizofrenie prezintă o alterare a performanțelor la sarcinile semantice.

Cuvinte cheie: limbaj, schizofrenie, tulburări de gândire.

COMORBIDITĂȚI ÎN TOXICOMANII

BIANCA ANDREICA-SÂNDICĂ¹, IOANA RAUCA¹, N. MIU²

¹ Clinica Psihiatrie Pediatrică

² Clinica Pediatrie II, Cluj-Napoca

Rezumat

Una din cele mai importante caracteristici ale consumului de droguri la copil și adolescent este frecvența crescută a uzului recreațional și mai puțin prezența abuzului sau dependenței de droguri.

Scopul acestei lucrări este descrierea factorilor sociali cauzali și identificarea asocierii altor forme de psihopatologie.

Deși studiile din literatură demonstrează clar implicarea factorilor sociali în inițierea consumului de droguri, s-a dovedit a fi dificil a utiliza această informație în prevenția instalării tulburărilor date de drog.

Cuvinte cheie: tulburări date de drog, factori sociali, comorbidități.

Utilizarea nocivă de substanțe debutează de obicei în adolescență și adesea se corelează cu prezența altor tulburări psihice cum ar fi tulburările de dispoziție, cele de conduită, cu tulburările de personalitate, ADHD, cu tulburările alimentare, sau cu psihoze⁽¹⁾.

Uzul de substanțe de către adolescent trebuie înțeles într-un context mai complex, al factorilor psihosociali ce determină cadrul de dezvoltare a individului, fapt important deoarece mulți dintre factorii de risc pentru consumul de substanțe pot fi identificați precoc pe parcursul dezvoltării individului și trebuie vizați de măsurile de prevenție și de cele curative, suportul din partea familiei și al apropiaților având un rol cheie în recuperarea patologiei legată de consumul de drog, dar și a tulburărilor asociate.

Este nevoie de o investigare cronologică a apariției simptomelor; este important de precizat dacă acestea au apărut înaintea începerii consumului de substanțe, această informație permițându-ne verificarea ipotezei conform căreia consumul de drog a apărut pentru a anihila anumite aspecte neplăcute ale patologiei psihice primare.

Obiectivele urmărite în această lucrare sunt următoarele:

1. Determinarea rolului factorilor psihosociali în apariția și menținerea tulburărilor psihiatrice legate de consumul de droguri și a tulburărilor comorbide.
2. Identificarea tulburărilor comorbide consumului de droguri la copii și adolescenți.
3. Decelarea posibilelor diferențe ale tulburărilor comorbide consumului de substanțe în funcție de momentul în care a survenit consumul de drog pe o scală a derulării evenimentelor de viață.

Material și metode

Am luat în studiu 40 de pacienți având diagnosticul de tulburări mentale/comportamentale (TMCD) date de consumul de drog, care au fost internați în Clinica Psihiatrie Pediatrică Cluj Napoca în perioada ianuarie 2006-mai 2008. Subiecții luați în studiu au fost împărțiți în două loturi egale, în funcție de prezența sau nu în antecedentele personale patologice anterioare debutului consumului de drog a unui diagnostic psihiatric.

Cele două loturi sunt comparabile din punct de vedere al vârstei medii a pacienților (14 ani), al mediului de proveniență (predominant urban), al împărțirii pe sexe. S-au exclus din studiu pacienții cu consum exclusiv de tutun și cei cu diagnostic de boală somatică cronică.

Lotul 1 cuprinde 20 de pacienți cu diagnostic de tulburări mentale/comportamentale date de consumul de drog (TMCD) decelat în urma unui alt diagnostic psihiatric, fără a exista corelații între cele două diagnostice. Deci, pe axa în timp a antecedentelor personale patologice, primul diagnostic este o boală psihiatrică, TCMD apărând ulterior, fără a fi induse de prima patologie.

Lotul 2 cuprinde 20 de pacienți având primul diagnostic de tulburări mentale/comportamentale date de consumul de drog și un al doilea diagnostic o tulburare psihică, cu mențiunea că s-a exclus patologia indusă de drog. Deci, pe axa apariției în timp a bolilor, prima este TMCD, a doua este altă boală psihică, excluzându-se cele date de consumul de drog (de exemplu - se știe că consumul de alcool poate duce la depresie).

Pentru analiza datelor obținute s-a utilizat programul SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiunea 13.0 (SPSS-PC, Chicago, USA, 2004) folosindu-se criteriul χ^2 . S-a considerat semnificativ statistic un $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

A) Informații sociodemografice (raportate la ambele loturi, total 40 subiecți)

Din datele noastre reiese că predomină consumul de substanțe în rândul persoanelor de sex masculin (68,4%), fapt atestat și de studiile din literatură⁽²⁾.

Pacienții provenind din mediul urban au o rată mai ridicată a consumului de toxice față de cei din mediul rural, fapt explicabil prin accesibilitatea mai mare a drogurilor și a paletelor mai largi a tipurilor de droguri prezente pe piață.

Majoritatea utilizatorilor de substanțe psihoactive prezintă o situație familială dizarmonică. Astfel, mai puțin de o treime dintre subiecți provin dintr-o familie organizată și neconflictuală, pe când aproape o jumătate dintre ei au parte de conflictualitate familială, mergând până la divorț. În aceste condiții, sentimentul de destrămare, lipsa de angajament și caracterul permisiv sunt factori de risc pentru apariția consumului de drog. Literatura de specialitate folosește termenul de co-dependență pentru a desemna modele comportamentale ale membrilor familiei care au fost afectați în mod semnificativ de către consumul sau dependența de substanțe a unui alt membru al familiei. Una dintre cele mai acceptate caracteristici ale co-dependenței este permisivitatea. Membrii familiei se pot simți vinovați deoarece dependentul încearcă de obicei să plaseze responsabilitatea pentru consum asupra celorlalți membri ai familiei, care, deseori, o acceptă parțial sau total⁽³⁾. Relațiile intrafamiliale armonioase, cu metode educative coerente și adecvate reprezintă factor de protecție împotriva TMCD, element care a fost identificat în 17% dintre familii.

Este importantă vulnerabilitatea provenită de la patologia psihiatrică existentă în familie; astfel am identificat prezența depresiei materne la 5 cazuri (12,5%), tulburări de conduită în 2 cazuri (5%), retard mental, schizofrenie și detenție a tatălui (pentru furt) câte 1 caz (2,5%). Un alt aspect deosebit de important este modelul oferit de către membrii familiei, în special părinții. Comunicarea între aceștia fiind deficitară, ei vor recurge la rezolvarea „chimică” a problemelor: tatăl fumător și consumator de alcool (nu în mod necesar dependent), mama fumătoare și/sau cu abuz de sedative, hipnotice. Uzul toxicelor este deci o practică zilnică în aceste familii iar copilul se va familiariza timpuriu cu această modalitate de „evadare” din situațiile critice, neplăcute⁽⁴⁾.

În ceea ce privește transmiterea genetică, cercetările din domeniu s-au axat în special pe studiul alcoolismului și au găsit un determinism cert, tinerii provenind din familii cu antecedente de alcoolism având un risc semnificativ crescut de a dezvolta ei înșiși dependență, spre deosebire de cei fără astfel de antecedente. În cadrul celor 40 de subiecți am identificat prezența în proporție de 52% a consumului de alcool în rândul părinților.

B) Situația școlară (raportată la cei 40 de subiecți)

Situația școlară a pacienților luați în studiu este extrem de îngrijorătoare: peste 90% dintre ei au rezultatele școlare în scădere sau slabe, pe fondul motivației reduse pentru efort cognitiv ce merge până la dezinteres pentru activitățile educative și abandon școlar, asociate cu absenteism școlar (70%) și cu discontrol comportamental în aproximativ jumătate dintre cazuri.

C) Profilul consumatorului de droguri (raportat la 40 subiecți)

Vârsta la care începe consumul este un alt factor de predicție a evoluției spre dependență. Copiii care au început să bea la vârsta de 11-12 ani au o probabilitate mai mare de a îndeplini criteriile pentru diagnostic de abuz (13,5%) sau dependență (15,9%), decât cei care au inițiat consumul la 13-14 ani (13,7%, respectiv 9%), sau la 19-20 de ani (2%, 1%). Important este faptul că progresia rapidă spre tulburări psihice și comportamentale date de alcool, drog, depinde de vârsta la care începe consumul, frecvența lui, și nu de durata consumului⁽⁵⁾.

Vârsta timpurie la care apare inițierea consumului este factor de risc pentru dependența de polisubstanțe.

Media de vârstă la debut a consumului obținută pentru pacienții de sex masculin luați în studiu (12,2 ani) se înscrie în valorile raportate de studiile efectuate pe adolescenți, în schimb media de vârstă (13 ani) obținută în cazul fetelor este sensibil mai mare față de alte studii.

De remarcat este faptul că vârsta minimă la inițierea consumului de toxice la copiii luați în studiu a fost de 4 ani pentru tutun și alcool și de 5 ani pentru utilizarea de cafea. Se remarcă de asemenea un interval mediu de 2 ani de la inițierea consumului și până la prezentarea la medic.

Modelul „gateway” al consumului de drog propune explicația consumului de drog ca fiind progresiv, de la un drog la următorul. Se aplică mai ales tinerilor, care intră pe poarta utilizării drogurilor având ca și mijloc de transport alcoolul, ulterior marijuana, ajungând în final la drogurile puternice. Din datele expuse reiese că o mare parte a adolescenților consumă droguri ocazional, ca o formă de relaxare, în timp ce doar 8 consumă frecvent, ca ritual de aderare la grupul de prieteni.

Impulsivitatea (identificată la 92% din subiecți) este o caracteristică importantă a utilizatorilor de drog și contribuie semnificativ la scăderea vârstei de inițiere a consumului de toxice.

57,5% dintre pacienții incluși în cele două loturi se caracterizează prin autostimă redusă, element care ar trebui vizat de psihoterapie, cu atât mai mult cu cât doar în cazul a doi dintre pacienți a fost diagnosticată depresia (deci este un factor intrinsec al personalității).

37,5% dintre subiecții studiului au comis cel puțin un furt, aceasta se explică mai degrabă ca o consecință a situației materiale precare sau ca o influență a anturajului și într-o măsură mult mai redusă furtul a fost justificat de nevoia de a face rost de bani pentru a-și procura droguri.

În ceea ce privește fuga de acasă, se remarcă ponderea mare (35%) a celor care au recurs la această formă de manifestare pentru a scăpa de sub controlul familiei sau de problemele familiale, fapt corelat cu particularitățile familiale (conflictualitate, separare, divorț, părinți plecați în străinătate).

Cele mai frecvente politoxicomanii întâlnite la subiecții luați în studiu sunt: consum de tutun și alcool 12 cazuri (30%), tutun cu alcool și inhalante 5 cazuri (12,5%), tutun cu cannabis 3 cazuri (7,5%), alcool și medicamente 4 cazuri (10%) și alcool cu cafea 3 cazuri (7,5%). Ultimele statistici din țara noastră legate de consumul de drog atestă prezența pe primul loc a consumului de heroină. Nu avem nici o explicație de ce în rândul consumatorilor luați în studiu nu se regăsește acest drog. Putem suspiciiona nerecunoașterea consumului de heroină de către acești consumatori, sau faptul că nu ajung în faza de intoxicație sau de sevraj. O altă ipoteză ar fi că părinții consumatorilor de heroină preferă să le fie tratați copiii în clinici din afara țării din cauza fricii de stigmatizare (chiar solicită ca diagnosticul de TCMD să nu apară specificat în scrisoarea medicală sau în adeverința pentru școală).

D) Comorbidități

Faptul că ne-am gândit să împărțim cei 40 de pacienți în cele două loturi este justificat prin cunoașterea faptului că mulți pacienți cu boli psihice recurg la consumul de droguri ca la un fel de automedicație (cei agresivi iau deprimante SNC, cei triști, apatici iau stimulante), și de aici ipoteza că tratând boala psihică se ajunge la renunțarea la drog, în timp ce pacienții din al doilea lot ar putea fi împărțiți în două – cei care au o vulnerabilitate genetică de a dezvolta TCMD și cei care din cauza factorilor de mediu recurg la consum (mai ușor de recuperat o dată cu eliminarea factorilor de mediu).

Ponderea cea mai mare (55%) a subiecților din lotul 1 o reprezintă cei diagnosticați cu ADHD (tulburare hiperkinetică cu deficit atențional), fapt care atrage atenția din nou asupra evoluției naturale a acestei tulburări (ADHD) spre tulburări de conduită și consum de substanțe. Totuși, studiile demonstrează că diagnosticul precoce și mai ales tratarea timpurie a simptomelor ADHD scade incidența apariției consumului de drog, însă acest efect protectiv nu persistă la vârsta adultă.

Tulburările de conduită au fost diagnosticate la 25% dintre pacienții din lotul 1, ceea ce predispune la consum de droguri. Robins & Mc Evoy (1990) au arătat că tulburările de conduită în copilărie sunt un factor predictiv pentru uzul de substanțe la adolescență sau în viața adultă și că există o predispoziție la consum de droguri a celor cu tulburări de conduită inițiale, mai mare decât în cazul succesiunii inverse și opusă față de simptomele depresive⁽⁶⁾.

Depresia și tulburarea de conduită de tip depresiv sunt prezente la 4 (20%) dintre pacienții din lotul 1, ceea ce nu corespunde datelor din literatură, care indică valori mult mai mari pentru această comorbiditate. Aceasta ne determină să emitem ipoteza că, probabil și la celelalte 5 cazuri de tulburare de conduită ar fi putut să prezinte asociat o depresie ascunsă, știut fiind că la această vârstă depresia poate prezenta forme atipice.

Consumul de drog și tulburările alimentare se asociază frecvent (3 cazuri-15%) și adesea apar în prezența unei tulburări de personalitate sau a altor tulburări psihice (un pacient din lot poate prezenta în

afară de TMCD mai multe boli psihice asociate – de exemplu atât tulburări alimentare cât și de conduită). Asocierea lor sugerează posibilitatea existenței unor factori etiologici comuni, un element cheie fiind impulsivitatea.

În cadrul lotului 2, la care primul diagnostic în ordinea apariției este TMCD, se observă prezența diagnosticului de tulburare de personalitate instabil-emoțională tip impulsiv la 75% dintre pacienți. Acest rezultat corespunde cu cele din alte studii, care indică și faptul că asocierea între tulburarea de personalitate instabil-emoțională și consumul de drog înrăutățește simptomatologia tulburării de personalitate, scade eficacitatea medicației și a psihoterapiei și cresc adicția și craving-ul pentru substanțe⁽⁷⁾.

De asemenea, tulburările de conduită se întâlnesc în proporție de 85%, ceea ce îndreptățește să afirmăm că uzul drogurilor a determinat instalarea în timp a unei conduite sfidătoare, lipsită de respect față de autoritate și indiferență față de nevoile familiale (un pacient poate avea mai multe diagnostice psihice asociate).

Prezența a 4 pacienți (20%) din lotul 2 diagnosticați cu ADHD și respectiv 2 (10%) cu tulburare hiperkinetică de conduită ar putea fi interpretate, având în vedere descrierea loturilor, că simptomele ADHD nu au existat înainte de începerea consumului de drog - fapt puțin probabil - sau, mai degrabă, în cazul acestor subiecți simptomele ADHD nu au fost recunoscute de către anturaj, ei nebeneficiind de diagnostic și abordare terapeutică adecvată până în momentul când s-au adresat clinicii noastre pentru TMCD.

În ceea ce privește prezența impulsivității (calculată pe 40 de subiecți) s-a obținut o diferență semnificativă statistic ($\chi^2= 4.788$, $p=0.029$), ceea ce se poate explica prin observarea diagnosticilor cu pondere ridicată în cele două loturi (ADHD, tulburare hiperkinetică de conduită, tulburări alimentare, joc patologic de noroc, tulburare de personalitate instabil emoțională) și care au ca trăsătură comună impulsivitatea.

Concluzii

1. Vârsta minimă la inițierea consumului de toxice la copiii luați în studiu a fost de 4 ani pentru tutun și alcool și de 5 ani pentru utilizarea de cafea. Această informație trebuie să fie un catalizator pentru programele de prevenție a consumului de droguri pentru că vârsta la inițierea consumului este factor de predicție pentru dependență și pentru consumul de polisubstanțe.

2. Nu avem nici o explicație de ce în rândul consumatorilor luați în studiu nu se regăsește consumul de heroină, substanță care ocupă primul loc la noi în țară ca și utilizare.

3. Primul loc al comorbidităților în cadrul lotului 1 este ocupat de ADHD, element care susține evoluția naturală a acestei tulburări (ADHD) spre tulburări de conduită și consum de substanțe.

4. Locul unu în cadrul lotului 2 este deținut de tulburările de conduită și tulburarea de personalitate instabil-emoțională.

5. Impulsivitatea, prezentă atât ca și trăsătură de personalitate cât și ca simptom în cadrul altor boli, este întâlnită ubicuar în cele două loturi.

Deși studiile evidențiază rolul societății în influențarea uzului și abuzului de substanțe, programele naționale din toată lumea au dovedit că nu este ușor ca să folosim această informație pentru a preveni TMCD.

Bibliografie

1. MIHALCEA C., *Dublul diagnostic*, Prelipceanu D., Ghid de tratament în abuzul de substanțe psihoactive, Editura Medicală, București, 2004, 217-225
2. CHOQUET M., *Tinerii și consumul de droguri ilegale*, Ferreol G., Adolescenții și toxicomania, Editura Polirom, București, 2000, 18-22
3. COSMAN D., *Personalitatea toxicomanului*, Coman H., Management și tratament în toxicomanii. Ghid de studiu, Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca, 2005, 25-33
4. ANDREASEN N. C., BLACK D.W., *Bevezetes a pszichiatriaba* Ed. Medicina, Budapest, 1997
5. DEWITT DJ, et al.: Age of first alcohol use: A risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry*, 2000, 157:745–750

6. WEINBERG A., *Substance use and abuse*, Rutter M., Taylor E., Child and Adolescent Psychiatry, Fourth Edition, Blackwell Science, 2006, 437-455
7. web site: www.BPDdemystified.com

Comorbidities in addiction

BIANCA ANDREICA-SĂNDICĂ, IOANA RAUCA, N. MIU

Summary

One of the main features of substance use and abuse in children and adolescents is the very high frequency of occasional recreational use of drugs and the relative infrequency of drug abuse and dependency.

The aim of this study is to describe causal influences, and to find the associations between substance use disorders and other forms of psychopathology.

Although there is evidence that society affects substance use and abuse, it is not easy to use that knowledge to prevent substance use disorder.

Keywords: substance use disorders, social factors, comorbidity.

CORELAȚII ÎNTRE ANXIETATE, DEPRESIE ȘI TRĂSĂTURILE DE PERSONALITATE LA PACIENȚII CU DEPENDENȚĂ CRONICĂ ALCOOLICĂ

V. ZDRENGHEA¹, LAURA DAMIAN², VOICHIȚA DUMITRU³

¹UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca

²Spit Clinic Jud. Cluj-Napoca, Sectia Psihiatrie II

³Spit.ClinicJud., Cluj-Napoca, Sectia Psihiatrie III

Rezumat

S-a observat că între alcoolism și anxietate sau depresie există o corelație și un determinism reciproc. Studiul de față a urmărit relația dintre simptomele anxioase și depresive și dependența cronică alcoolică, precum și corelarea lor cu unele tendințe ale personalității. Unui lot de 63 de bărbați i s-au aplicat scale de anxietate (HAS, STAI), de depresie (HDS) și Chestionarul Multifazic al lui Woodworth și Mathews. Rezultatele arată niveluri crescute ale anxietății ca stare (44%) și trăsătură (56%), 22% fiind cu anxietate majoră și 17% cu depresie majoră, 67% au prezentat tendințe antisociale accentuate, 57% accentuarea tendințelor paranoide și 34% instabilitate psiho-comportamentală accentuată. Anxietatea s-a corelat în special cu emotivitatea și tendințele depresive și ipohondrice, iar depresia cu tendințele depresive și ipohondrice. Pentru afirmarea unor corelații certe sunt necesare studii mai ample.

Cuvinte cheie: alcoolism, anxietate, depresie, personalitate.

Introducere

O serie de studii clinice și epidemiologice au evidențiat o înaltă rată a anxietății și depresiei la indivizii cu dependență cronică alcoolică (1). Tulburările anxioase sau depresive și dependența cronică alcoolică pot avea un determinism reciproc.

Se descrie o relație clară între dependența alcoolică și depresie. Anxietatea poate fi explicația abuzului de alcool în rândul pacienților depresivi. Comorbiditatea anxietății sau depresiei la un alcoolic după atingerea abstenenței sunt asociate cu un risc crescut al recăderii (5,6,9). În timpul sevrăjului, nivelul scăzut de β -endorfine poate contribui la apariția simptomelor de anxietate, însă nu s-a descoperit încă o asociere certă între β -endorfine și depresie (7).

Profilul psihologic al alcoolicului cuprinde: stimă de sine scăzută, lipsa motivației, impulsivitate sau hipobulie, instabilitate emoțională, nevroticism, dificultăți de socializare, dependența față de altă persoană, nevoia confirmării propriilor valori, toleranță scăzută la frustrare.

Studiile au demonstrat că alcoolismul se asociază cel mai frecvent cu tulburări de personalitate aparținând clusterului B: tulburare de personalitate antisocială, borderline, histrionică sau narcisică. Tulburarea de personalitate antisocială la alcoolici predispune la anxietate și depresie, iar comorbiditatea tulburare de personalitate antisocială – depresie este cea mai frecvent diagnosticată comorbiditate în dependența cronică alcoolică.

Obiective

- evaluarea prezenței simptomelor de anxietate și depresie la subiecții cu dependență cronică alcoolică;
- identificarea anumitor tendințe ale personalității la alcoolici;
- identificarea unor corelații între simptomatologia anxios-depresivă și trăsăturile de personalitate studiate.

Material și metodă

S-a luat în studiu un lot format din 63 de bolnavi de sex masculin cu vârste între 28-65 ani, internați în Clinica de Psihiatrie Cluj-Napoca în perioada 01.03–31.05.2007, având diagnosticul de

dependență cronică alcoolică (conform criteriilor ICD-10 și DSM-IV-TR). Ca **instrumente de evaluare** s-au utilizat:

- pentru **anxietate**:

- chestionar de autoevaluare STAI (The Spielberger State Trait Anxiety Inventory) cu 2 scale a câte 20 de itemi ce măsoară nivelul global al anxietății ca stare și ca trăsătură,

- scala de heteroevaluare HAS (Hamilton Anxiety Scale) cu 14 itemi pentru cotarea simptomelor de anxietate;

- pentru **depresie**:

- scala HDS (Hamilton Depression Scale) cuprinzând 17 itemi;

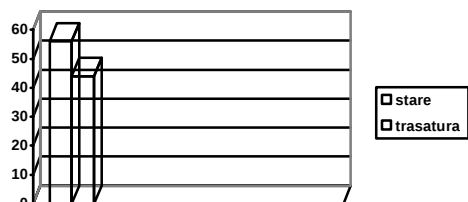
- pentru evidențierea tendințelor **personalității**:

- chestionarul multifazic al lui Woodworth și Mathews cu 82 itemi.

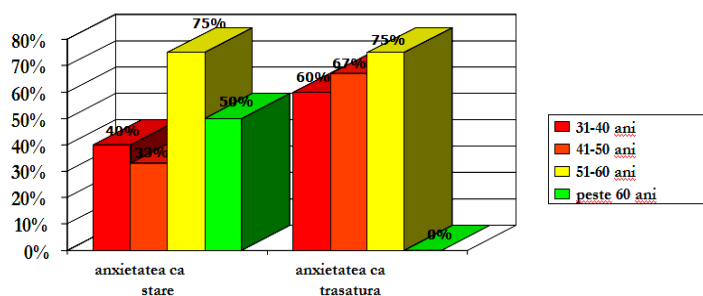
În ce privește **prelucrarea statistică** s-a folosit programul SPSS 12.0, utilizându-se corelația Pearson.

Rezultate

Scala STAI evidențiază niveluri crescute ale **anxietății în lotul studiat**, în ansamblu, atât ca **stare** (44%), cât și ca **trăsătură** (56%).

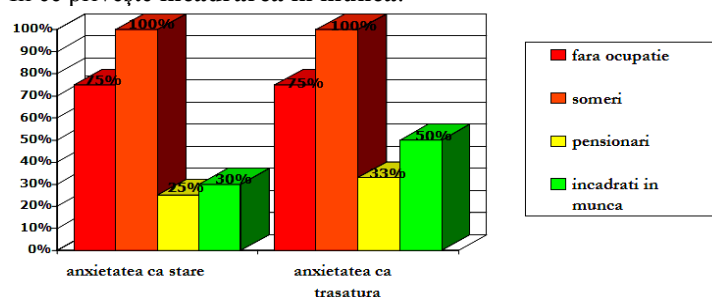


În funcție de criteriul **vârstă**:



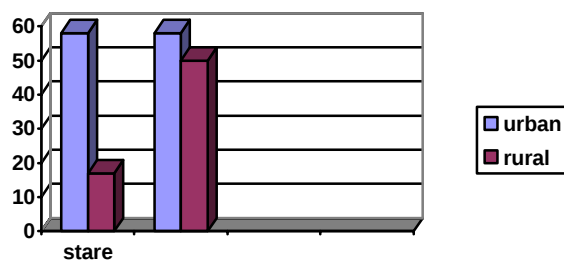
Se constată că anxietatea, atât ca stare cât și ca trăsătură, crește odată cu vârsta, fiind maximă între 51 și 60 de ani, după care descrește:

În ce privește **încadrarea în muncă**:



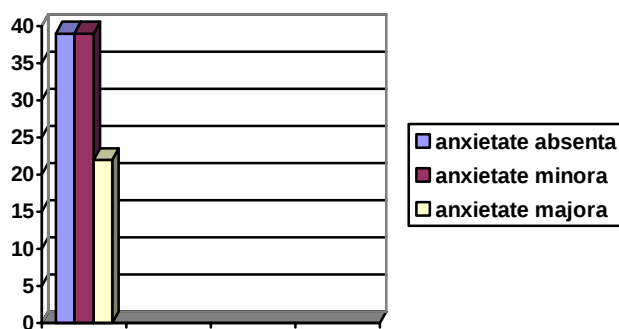
Se constată că cel mai înalt nivel al anxietății se înregistrează la șomeri și la subiecții fără ocupație.

În funcție de **mediul de proveniență**:



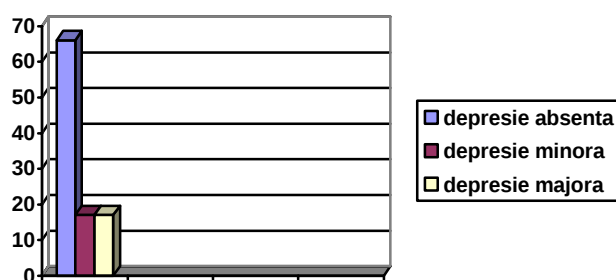
Se observă că anxietatea, atât ca stare cât și ca trăsătură, este mai mare la subiecții care provin din mediul urban.

Scala **Hamilton** pentru **anxietate**:



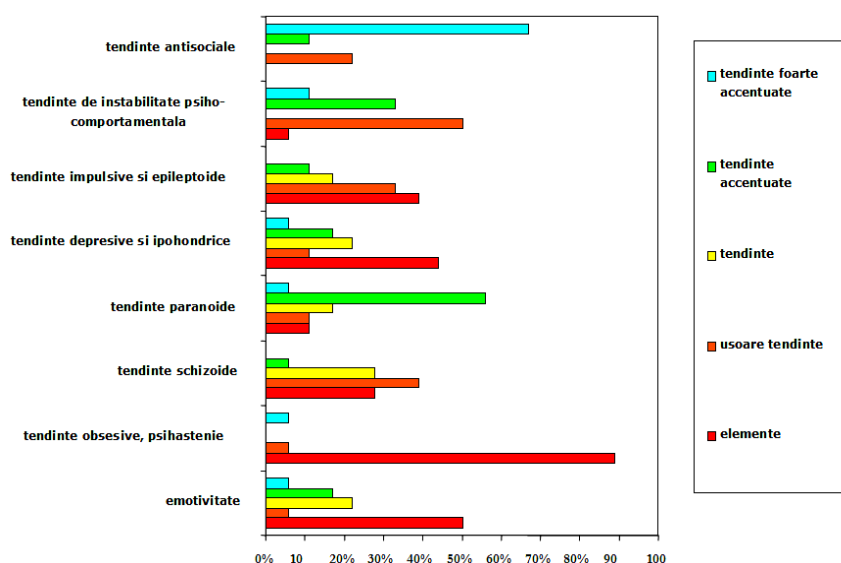
Din punctul de vedere al gradului anxietății, s-a observat că 22% dintre subiecți prezintă anxietate majoră și 39% anxietate minoră.

Scala **Hemilton** pentru **depresie**



Se observă că depresia majoră este prezentă la 17% din cazuri, iar depresia minoră în același procent.

Sub aspectul **personalității**, rezultatele la **Chestionarul multifazic al lui Woodworth și Mathews** sunt următoarele:



Se constată tendințe antisociale foarte accentuate și accentuarea tendințelor paranoide și de instabilitate psiho-comportamentală.

Se observă, de asemenea, o anumită concordanță între anxietate, emotivitate și tendințele depresive și ipohondrice, precum și între depresie și tendințele depresive și ipohondrice.

Iată rezultatele obținute aplicând corelația **Pearson** în ce **privește datele prezentate anterior**:

	Numar intern.	HAS	HDS	Emotivitate	Tend. obses. și psihast.	Tend. schizoide	Tend. paranoide	Tend. depres. și ipohondr.	Tend. impuls. și epilept.	Tend. de instab. emot.	Tend. antisociale
X1	IP=0,46	IP=0,54	IP=0,51	IP=0,52	IP=0,44	IP=0,13	IP=0,04	IP=0,36	IP=0,50	IP=0,33	IP=-0,14
X2	IP=0,57	IP=0,20	IP=0,27	IP=0,56	IP=0,40	IP=0,42	IP=-0,06	IP=0,53	IP=0,67	IP=0,07	IP=-0,06
HAS	IP=0,30		IP=0,9	IP=0,35	IP=0,36	IP=0,42	IP=0,36	IP=0,58	IP=0,43	IP=0,34	IP=0,03
HDS	IP=0,42	IP=0,90		IP=0,49	IP=0,48	IP=0,43	IP=0,42	IP=0,76	IP=0,53	IP=0,36	IP=0,11
Emotivitate	IP=0,74	IP=0,35	IP=0,49		IP=0,74	IP=0,30	IP=0,05	IP=0,48	IP=0,88	IP=0,20	IP=0,10

IP=indice de corelație Pearson

S-au observat corelații între anxietate, emotivitate și tendințele depresive și ipohondrice, precum și între depresie și tendințele depresive și ipohondrice.

Discuții

Anxietatea ca stare și trăsătură a fost decelată la un număr semnificativ de subiecți, fiind mai accentuată la persoanele din mediul urban, la șomeri și la persoanele fără ocupație (13), acest aspect fiind concordant cu datele din literatura de specialitate.

Depresia se regăsește într-o mai mică măsură decât anxietatea în rândul alcoolizilor, deși între cele două dimensiuni psihopatologice există o puternică corelație (IP=0,9).

Există, de asemenea, o corelație puternică între scorurile HDS, pe de o parte și tendințele depresive și ipohondrice pe de altă parte (IP=0,76), precum și între emotivitate și tendințele impulsive și epileptoide (IP=0,88).

Din punctul de vedere al trăsăturilor de personalitate, în grupul studiat au fost identificate tendințe antisociale și paranoide exprimate, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură (3,4).

Contrar însă acestor date, la lotul studiat există o corelație foarte slabă ($IP=0,11$) între scorurile HDS și tendințele antisociale.

Pentru afirmarea cu mai multă siguranță a existenței unor relații între anumite tendințe ale personalității și simptomatologia anxios-depresivă la alcoolici sunt necesare studii de o mai mare amploare.

Concluzii

În urma studiului efectuat se poate trage concluzia că, într-adevăr, între anxietate, depresie și unele trăsături de personalitate există legături și particularități destul de specifice la pacienții cu alcoolism cronic. Anxietatea și depresia predispun la dezvoltarea dependenței cronice alcoolice dar, în același timp, pot fi și consecințe ale acesteia. Există totodată particularități ale personalității premorbide care pot favoriza apariția alcoolismului, după cum alcoolismul poate determina și induce modificări în structura personalității.

Bibliografie

1. ALMEIDA-FILHO N, LESSA I, MAGALHÃES L, ARAÚJO MJ, AQUINO E, DE JESUS MJ. Co-occurrence patterns of anxiety, depression and alcohol use disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Oct;257(7):423-31.
2. BENISHEK LA, BIESCHKE KJ, STÖFFELMAYR BE, MAVIS BE, HUMPHREYS KA. Gender differences in depression and anxiety among alcoholics. *J Subst Abuse*. 1992;4(3):235-45.
3. BRACALENTI M. Psychological aspects involved in alcohol consumption. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(1):11-7. Review. Italian.
4. BROWN RA. Personality measure in gamma and delta alcoholics: a brief note. *J Clin Psychol*. 1980 Jan;36(1):345-6.
5. DRIESSEN M, MEIER S, HILL A, WETTERLING T, LANGE W, JUNGHANN S K. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol*. 2001 May-Jun;36(3):249-55.
6. GROTHUES J, BISCHOF G, REINHARDT S, HAPKE U, MEYER C, JOHN U, RUMPF HJ. Intention to change drinking behaviour in general practice patients with problematic drinking and comorbid depression or anxiety. *Alcohol Alcohol*. 2005 Sep-Oct;40(5):394-400. Epub 2005 Jul 4.
7. KIEFER F, HORNTRICH M, JAHN H, WIEDEMANN K. Is withdrawal-induced anxiety in alcoholism based on beta-endorphin deficiency? *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Aug;162(4):433-7. Epub 2002 Jun 25.
8. MANN LS, WISE TN, TRINIDAD A, KOHANSKI R. Alexithymia, affect recognition, and five factors of personality in substance abusers. *Percept Mot Skills*. 1995 Aug;81(1):35-40.
9. MERIKANGAS KR, MEHTA RL, MOLNAR BE, WALTERS EE, SWENDSEN JD, AGUILAR-GAZIOLA S, BIJL R, BORGES G, CARAVEO-ANDUAGA JJ, DEWIT DJ, KOLODY B, VEGA WA, WITTCHEN HU, KESSLER RC. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav*. 1998 Nov-Dec;23(6):893-907.
10. RODGERS B, KORTEN AE, JORM AF, CHRISTENSEN H, HENDERSON S, JACOMB PA. Risk factors for depression and anxiety in abstainers, moderate drinkers and heavy drinkers. *Addiction*. 2000 Dec;95(12):1833-45.
11. ROSSINFOSSE C, WAUTHY J, BERTRAND J. SSRI antidepressants and alcoholism. *Rev Med Liege*. 2000 Nov;55(11):1003-10.
12. SCOTT J, GILVARRY E, FARRELL M. Managing anxiety and depression in alcohol and drug dependence. *Addict Behav*. 1998 Nov-Dec;23(6):919-31.
13. WALTER M, DAMMANN G, WIESBECK GA, KLAPP BF. Psychosocial stress and alcohol consumption: interrelations, consequences and interventions. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005 Sep;73(9):517-25. Review. German.
14. WILLINGER U, LENZINGER E, HORNIK K, FISCHER G, SCHÖNBECK G, ASCHAUER HN, MESZAROS K; European fluvoxamine in alcoholism study group. Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2002 Nov-Dec;37(6):609-12.

Correlations between anxiety, depression and personality traits in males with alcoholism

V. ZDRENGHEA, LAURA DAMIAN, VOICHIȚA DUMITRU

Abstract

It is known that between alcoholism and anxiety or depression there is a correlation and a determination in both ways. We studied the relation between anxious or depressive symptoms and alcohol dependence and their correlation with some personality traits. We analysed a group of 63 male subjects using anxiety scales (HAS, STAI), a depression scale (HDS) and the Woodworth-Matthews Personality Inventory. The results showed increased levels of state anxiety (44%) and trait anxiety (56%), a major anxiety in 22% and a major depression in 17%, significant antisocial traits in 67%, paranoid traits in 57% and significant psycho-behavioral instability in 34%. Anxiety was correlated with emotivity and both anxiety and depression with depressive and hypochondriac traits. For reliable correlations further studies are necessary.

Keywords: alcoholism, depression, anxiety, personality.

CARACTERISTICI ALE PERSONALITĂȚII BOLNAVILOR CORONARIENI

MONICA DEJAN¹, V. ZDRENGHEA²

¹ Spital Clinic Jud. Cluj-Napoca, secția Psihiatrie III

² UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Scopul lucrării: Lucrarea de față își propune să stabilească relațiile dintre stările afective și boala coronariană precum și să contureze profilul de personalitate al bolnavului coronarian.

Material și metodă: Cercetarea a fost efectuată la Institutul Inimii din Cluj-Napoca pe un lot de 50 de pacienți. Subiecții au avut diagnostice de: infarct miocardic, angină pectorală de diferite forme, iar unii dintre ei prezentau și alte boli asociate (în special HTA, DZ, obezitate, diferite tulburări de ritm). Pentru identificarea trăsăturilor de personalitate ale subiecților incluși în cercetare s-a folosit chestionarul Karolinska Scales of Personality; de asemenea s-a utilizat scala LOC pentru a determina internalitatea-externalitatea locusului de control.

Rezultate: Trăsăturile intens exprimate, conform rezultatelor obținute la Karolinska Scales of Personality, sunt: impulsivitate, evitarea monotoniei, dezirabilitate socială, anxietate somatică, tensiune musculară, anxietate psihică, suspiciune, agresivitate verbală și agresivitate-iritabilitate. Bolnavii aparținând lotului de cercetare au obținut scoruri mici la următoarele subscale: detașare, psihastenie și vinovație. La scala LOC s-au obținut scoruri cuprinse între 89-112 puncte, scoruri ce sugerează un locus de control extern, datele obținute nefiind în concordanță cu datele din literatură.

Concluzii: Pacienții cu afecțiuni coronariene prezintă o serie de caracteristici de personalitate comune: dintre acestea se remarcă evitarea monotoniei și trăsăturile în relație cu anxietatea, care sunt intens exprimate și detașarea și psihastenia care sunt puțin exprimate.

Cuvinte cheie: boală coronariană, personalitate, tipul A de comportament.

1. Introducere

Studiul personalității pacienților cu boală coronariană a constituit o preocupare predilectă pentru cercetarea din psihologia medicală, pornindu-se de la premiza că o anumită structură de personalitate ar constitui pentru acești pacienți un factor de vulnerabilitate.

În anii '60, M. Friedman și R. Rosenman au descris tipul A de comportament, predispus la boala coronariană și caracterizat prin: competitivitate, agresivitate, ambiție, autoritarism, nevoie puternică de recunoaștere și avansare, nevoia de a avea multe de făcut și de a le face în grabă, concentrare intensă și tendința de a fi mereu în alertă, un nivel ridicat de ostilitate, un stil inflexibil de coping al stresului și capacitate redusă de relaxare. În 1985, Spielberg descrie sindromul AHA (iritabilitate, ostilitate, agresivitate), considerat ca o componentă toxică a comportamentului de tip A, răspunzătoare de apariția bolilor cardio-vasculare și a morții subite. Se descrie lanțul: atitudine (ostilitate) → emoție (iritabilitate) → comportament (agresivitate), la acești 3 factori adăugându-se presiunea timpului.

2. Obiective

Lucrarea de față urmărește identificarea caracteristicilor tipului A de comportament la bolnavii coronarieni.

Ipotezele de cercetare sunt:

1. Bolnavii coronarieni au nivele crescute de agresivitate și ostilitate.
2. Bolnavii coronarieni obțin scoruri ridicate la impulsivitate.
3. Bolnavii coronarieni au un grad înalt de anxietate somatică, tensiune musculară, anxietate psihică.

4. Bolnavii coronarieni prezintă un locus internalizat de control.

3. Material și metodă

Cercetarea a fost efectuată la Institutul Inimii din Cluj-Napoca pe un lot de 50 de pacienți. Subiecții 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 HTA, DZ, obezitate, diferite tulburări de ritm etc.

Din analiza lotului de 50 de pacienți au reieșit următoarele: lotul a fost alcătuit din 26 de femei (52%) și 24 de bărbați (48%). Dintre pacienții luați în studiu, 32% au avut vârste cuprinse între 50-59 de ani, 32 % între 60-69 de ani, 20% între 70-75 de ani, 16% între 40-49 de ani. Jumătate din pacienți proveneau din mediul urban, jumătate din mediul rural. În ceea ce privește starea civilă, 78% din pacienți erau căsătoriți, 14% erau văduvi, 6% erau divorțați, restul fiind necăsătoriți. Jumătate din pacienți aveau studii medii, 30% prezentau studii superioare, restul de 20 % aveau studii inferioare. 32 % din pacienți prezentau antecedente heredo-colaterale cardio-vasculare. Distribuția lotului din punct de vedere al diagnosticului clinic a fost următoarea: 20% cazuri de angină pectorală, 34% infarct miocardic acut, restul prezentând și boli asociate.

Pentru verificarea ipotezelor prezentate s-au folosit: Karolinska Scales of Personality, o scală dimensională de personalitate și scala LOC, o scală de evaluare a locusului de control.

Karolinska Scales of Personality - KSP este o compilație de 135 itemi din diferite alte instrumente de măsurare a personalității (de exemplu din scalele Eysenck, Zuckerman, Marke-Nyman, Marlowe-Crown etc). Acest chestionar cuprinde 15 scale care sunt grupate în 5 clase mari: 1) impulsivitatea, căutarea senzației (evitarea monotoniei) și retragerea socială (detașarea), scale care acoperă diferite aspecte ale extraversiiei; 2) scalele de psihopatie versus conformitate, respectiv subscalele de socializare și dezirabilitate socială; 3) scalele de anxietate: anxietate somatică, tensiune musculară, anxietate psihică, psihastenii și inhibiția agresivității; 4) scalele legate de ostilitate, respectiv subscalele de suspiciune și vinovăție și 5) scalele legate de agresivitate indirectă, agresivitate verbală și agresivitate - iritabilitate. KSP este un chestionar-creion în care fiecare item este scorat pe o scală Likert cu 4 ancore.

Scala LOC, dezvoltată de o echipă suedeză de la Universitatea Umea condusă de Martin Eiseman și Carlo Perris este o scală de evaluare a locusului de control. Scala reprezintă un instrument de auto-evaluare creion-hârtie și completarea ei durează maximum 10 minute. Confidența test-retest a scalei este foarte bună ($r=0.74$). Scala are 50 de itemi și nu este prevăzută cu scoruri normative ale populației generale. Se obțin două scoruri: internalitate-externalitate (scorul mare indică externalitate și scorul mic indică internalitate) și scorul dezirabilitate socială. Fiecare item este scorat pe o scală Likert cu 4 ancore în funcție de acordul sau dezacordul subiectului cu fiecare afirmație a itemului.

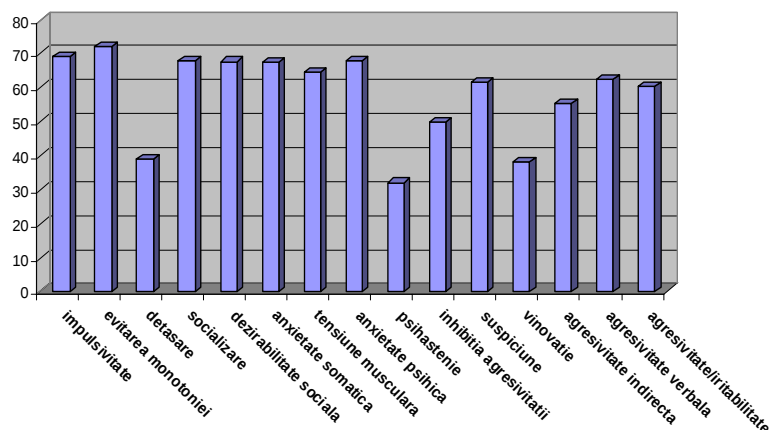
Locusul de control este o importantă dimensiune a personalității care în ultimele patru decenii a atras atenția cercetătorilor, mai ales după creșterea importanței teoriilor cognitive și a psihoterapiei cognitive. Locusul de control este un construct care își are originea în teoria învățării și care furnizează o explicație a tendințelor indivizilor de a atribui forțelor externe sau interne cauzalitatea comportamentului lor. Cu alte cuvinte, acest construct teoretic se referă la mărimea cu care un individ percepe evenimentele și acțiunile vieții ca fiind consecințele comportamentului, abilităților și caracteristicilor proprii (așa numitul control intern) sau a soartei, norocului, șansei sau puterii altora (așa numitul control extern). Foarte multe studii au arătat o legătură indubitabilă între locusul de control și psihopatologie. Astfel, depresivii, anxioșii și obsesiv-compulsivii arată un locus internalizat de control, schizofrenii un locus extern etc.

4. Rezultate și interpretări

Rezultatele înregistrate la cele două scale au fost introduse într-o bază de date; prelucrarea statistică a scorurilor înregistrate la scalele menționate s-a realizat în principal pe baza metodelor statistice descriptive (calcularea mediilor și frecvențelor procentuale).

Graficul de mai jos arată proporția din scorul maxim înregistrată la fiecare subscală a chestionarului Karolinska Scales of Personality. Scoruri mai mari de 60% din scorul maxim au fost obținute la următoarele subscale: impulsivitate (69%), evitarea monotoniei (72%), socializare (68.02%), dezirabilitate socială (67.65%), anxietate somatică (67.6%), tensiune musculară (64.5%), anxietate psihică (67.7%), suspiciune (61.7%), agresivitate verbală (62.5%) și agresivitate-iritabilitate (60.3%). Scoruri mai mici de 40% din scorul maxim au fost obținute la subscalele: detașare (39%), psihastenii (32%) și vinovăție (38%). Restul subscalelor KSP (inhibiția agresivității, agresivitate indirectă) au obținut scoruri apropiate de 50%.

Proportia din scorul maxim inregistrata la fiecare subscala a KSP

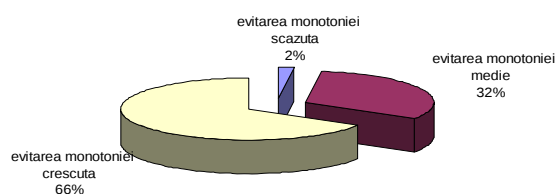


Analiza trăsăturilor corespunzătoare subscalelor KSP intens exprimate

Trăsăturile intens exprimate, conform rezultatelor obținute, sunt: impulsivitate, evitarea monotonei, socializare, dezirabilitate socială, anxietate somatică, tensiune musculară, anxietate psihică, suspiciune, agresivitate verbală și agresivitate-irritabilitate.

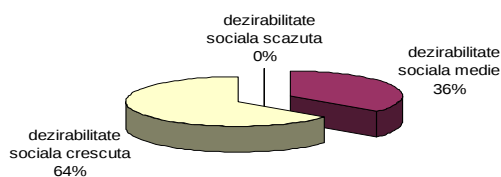
Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatură. Astfel, tipul A de comportament se caracterizează prin nevoia de a încerca lucruri noi și de a fi într-o continuă mișcare și schimbare, fapt demonstrat de rezultatele obținute la subscala evitarea monotonei, 66% din pacienți având scoruri crescute. La subscala impulsivitate, 58% din pacienți au înregistrat scoruri ridicate, iar 38% au prezentat un nivel mediu al impulsivității.

Distributia cazurilor in functie de nivelul evitarii monotonei



Dezirabilitatea socială, definită prin nevoia de a obține aprobarea de la ceilalți prin autodescrierea lor într-o lumină favorabilă din punct de vedere social este o caracteristică prezentă în tipul A de comportament, fapt demonstrat și de rezultatele obținute în studiu.

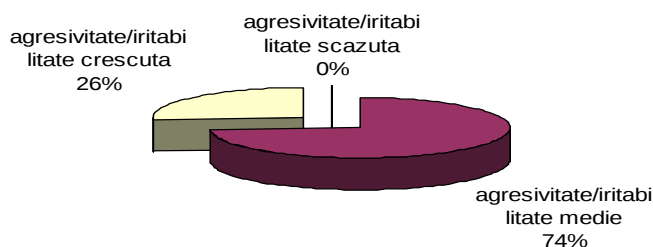
Repartitia cazurilor in functie de nivelul dezirabilitatii sociale



Tipul A de comportament (și în mod deosebit Sindromul AHA: iritabilitate-ostilitate-agresivitate) se asociază cu un nivel crescut de agresivitate. 60% din pacienții lotului de cercetare au

obținut scoruri medii la agresivitate verbală, iar restul au prezentat un nivel ridicat al agresivității verbale. La subskala agresivitate-iritabilitate, 74% din subiecți au avut un nivel mediu, iar restul au înregistrat scoruri ridicate.

Distributia cazurilor in functie de nivelul agresivitatii/iritabilitatii

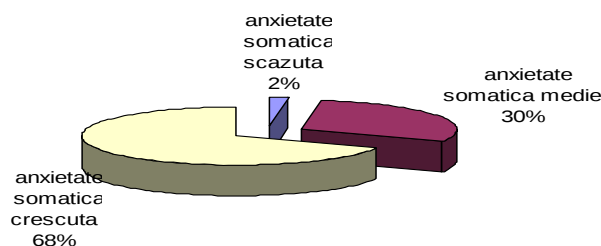


Anxietatea la bolnavii cardio-vasculari poate apărea în trei contexte: 1.- boli cardio-vasculare ce se însoțesc de anxietate (de exemplu infarctul miocardic poate debuta prin episoade de astenie intensă cu slăbiciune musculară, crize de transpirații sau o senzație inexplicabilă de teamă); 2.- anxietatea - consecință a bolii cardio-vasculare, explicată prin conștientizarea bolii de către bolnav; 3.- anxietatea - factor de risc pentru apariția bolii cardio-vasculare.

34 subiecți (68%) prezintă anxietate somatică crescută, 15 pacienți (30%) au un nivel moderat al anxietății somatice, în timp ce doar un subiect (2%) are o anxietate ușoară.

În ceea ce privește subskala anxietate psihică, 30 de subiecți (60%) au înregistrat scoruri crescute, iar 20 de subiecți (40%) au avut scoruri medii. Nici un bolnav din cei 50 luați în studiu nu a realizat scoruri mici la această subscală.

Distributia cazurilor in functie de nivelul anxietatii somatice

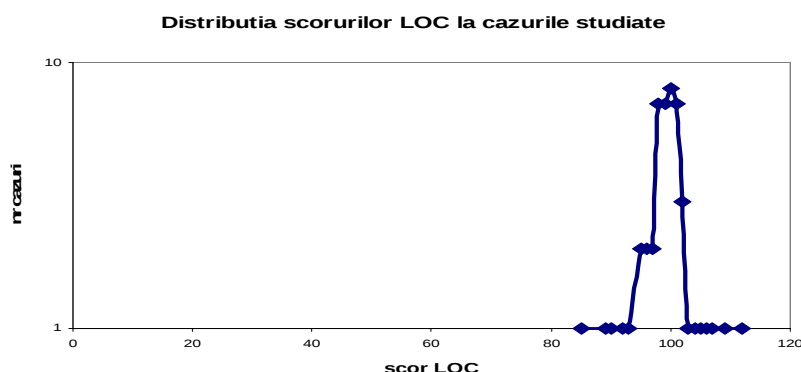


Persoanele având un tip A de comportament nu au încredere în oameni, se așteaptă la tot ce-i mai rău de la semenii, preferă să lucreze singuri astfel încât să aibă controlul situației. Aceste trăsături se regăsesc și la bolnavii din lotul de cercetare. 40 din aceștia (80%) au realizat scoruri medii la subskala suspiciune, iar 10 subiecți (20%) au înregistrat un nivel ridicat.

Analiza trăsăturilor corespunzătoare subscalelor KSP puțin exprimate

Bolnavii aparținând lotului de cercetare au obținut scoruri mici la următoarele subscale: detașare, psihastenienă și vinovăție. Astfel, 52% din pacienți au un nivel scăzut, 42% au un nivel mediu, iar restul de 6% au un nivel ridicat al detașării. Scorurile obținute la subskala vinovăție sunt repartizate astfel: 54% din subiecți prezintă scoruri mici, 36% prezintă scoruri medii, iar restul de 10% au scoruri ridicate la vinovăție. Repartiția cazurilor în funcție de nivelul psihasteniei este următoarea: 64% din subiecți au un nivel scăzut de psihastenienă, 22% au scoruri medii, iar restul pacienților au o psihastenienă accentuată.

Distributia scorurilor LOC la cazurile studiate



După cum se poate observa, la scala LOC s-au obținut scoruri cuprinse între 89-112 puncte, adică scoruri ce sugerează un locus de control extern. 6 subiecți (12%) au obținut scoruri cuprinse între 89 și 95 de puncte, 27 de pacienți (54%) au înregistrat scoruri cuprinse între 96 și 100 de puncte, 5 subiecți (10%) au realizat un punctaj cuprins între 101 și 106 puncte, iar restul au avut punctaje mai mari de 106 de puncte. Datele obținute nu sunt în concordanță cu datele din literatură conform cărora persoanele aparținând tipului A de comportament simt nevoia de a avea controlul situației, depun eforturi susținute, uneori chiar excesive, pentru a se realiza profesional, nu lasă nimic pe seama întâmplării, totul este calculat.

5. Concluzii

Pacienții cu afecțiuni coronariene prezintă o serie de caracteristici de personalitate comune. Dintre trăsăturile intens exprimate se remarcă evitarea monotoniei, agresivitatea și trăsăturile în relație cu anxietatea, în vreme ce dintre trăsăturile puțin exprimate se remarcă detașarea și psihastenia. Cunoașterea profilului de personalitate al bolnavilor coronarieni este importantă mai ales în ceea ce privește profilaxia bolilor coronariene care ar trebui să includă pe lângă oprirea fumatului, modificarea dietei, îmbunătățirea condiției fizice, tratarea afecțiunilor ce favorizează apariția bolii coronariene, etc și modelarea comportamentală (cu referire în special la tipul A de comportament).

Bibliografie

1. BARSU C.: *History of psychosomatic medicine*. În: DUMITRAȘCU D.L.: *Psychosomatic medicine*, Editura Medicală Universitară Iuliu Haieganu, Cluj Napoca, 2003, 260-270
2. FRIEDMAN H.S., BOOTH-KEWLEY S.: *Personality, type A behavior and coronary heart disease: the role of emotional expression*, J-Pers-Soc-Psychol, 1987, 53, 783-792
3. GELDER M., GATH D., MAYOU R.: *Psychological factors as causes of physical illness*. În: *Oxford textbook of psychiatry-second edition*, Oxford University Press, 1991, 409-451
4. KABAT ZINN J.: *The effect of type A behavior and hostility on coronary heart disease*. În: OCKENE I.S., OCKENE J.: *Prevention of coronary heart diseases*, Little, Brown and Company, Boston, 1992, 307-315
5. MALIM T.: *Agresivitatea. Personalitatea de tip A*. În: *Psihologie socială*, Editura tehnică, București, 2003, 132-140

Personality traits in coronary heart diseases

MONICA DEJAN, V. ZDRENGHEA

Summary

Objective: This research propose it self to establish the relationship between the affective conditions and coronary heart disease and also to reveal the personality profile of those patients who suffer from coronary heart disease.

Matherial and method: This study was made in the Heart Institute of Cluj-Napoca on a study group of 50 patients. The subjects were diagnosed with myocardial infarction (heart attack), different forms of angina pectoris and some of them suffered from other associated diseases (like hypertension, diabetes, rhytm disorders). In order to identify the personality traits of the subjects we used Karolinska Scales of Personality; also we applied to the patients a scale to measure locus of control, named LOC scale.

Results: The highly expressed traits on Karolinska Scale of Personality were: impulsiveness, monotony avoidance (sensation seeking), social desirability, somatic anxiety, muscular tension, psychic anxiety, suspicion, verbal aggression and irritability. The patients obtained low scores on detachment, psychasthenia and guilt. On LOC Scale we obtained scores between 89-112 points that suggest an external locus of control and is in contradiction with datas from literature.

Conclusions: Patients with coronary heart diseases present some common traits of personality like monotony avoidance and anxiety related traits that are highly expressed and detachment and psychasthenia that are less expressed.

Keywords: coronary heart disease, personality, type A behaviour.

REAȚIA PRESOARE DE TIP HIPERTENSIV LA TESTAREA DE EFORT

ELENA BUZDUGAN¹, ARIANA CONDOR², CRINA ZINVELIU², S. CRIȘAN¹,
D. RĂDULESCU¹, C. DUNCEA¹

¹Clinica Medicală V, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Rezumat

Hipertensiunea arterială are un impact important asupra morbidității și mortalității cardiovasculare. Testarea de efort este una dintre cele mai frecvent utilizate metode neinvazive în evaluarea pacienților. Scopul cercetării actuale a fost evaluarea reacției presoare de tip hipertensiv la pacienți ce au efectuat testare de efort la cicloergometru.

S-a stabilit o relație între acest tip de răspuns presor și profilul de risc cardiovascular al pacienților. De asemenea, s-a analizat corelația între reacția presoare și presiunea pulsului, ca indicator de rigiditate arterială.

La testarea de efort la cicloergometru reacția presoare de tip hipertensiv a apărut atât la pacienți hipertensivi, cât și la unii pacienți normotensivi. În cazul prezenței hipertensiunii arteriale, reacția presoare s-a corelat cu rigiditatea arterială crescută.

Reacția presoare de tip hipertensiv, în populația hipertensivă, pare a fi o expresie a rigidității arteriale crescute și deci un indicator suplimentar de risc cardiovascular.

Cuvinte cheie: testare de efort, reacție presoare de tip hipertensiv, rigiditate arterială, risc cardiovascular.

Introducere

Testarea de efort (TE) este una dintre cele mai frecvent utilizate metode neinvazive în evaluarea pacienților cu cardiopatie ischemică suspectată sau confirmată.

Testarea de efort și-a extins însă treptat utilitatea, servind în prezent și la cuantificarea severității altor afecțiuni cardiovasculare, dintre cele mai diverse, de la cardiomiopatii la valvulopatii.

Hipertensiunea arterială (HTA) are un impact important asupra morbidității și mortalității cardiovasculare. Cercetările ultimilor ani au evaluat rolul unor elemente de severitate ale bolii în evoluția ulterioară spre complicații, dincolo de nivelul detectat ocazional al valorilor tensiunii arteriale (TA) [1,2].

Au fost luate astfel în considerare monitorizarea ambulatorie Holter a TA (cu precizarea profilului de tip deeper/non-deeper), determinarea presiunii pulsului (PP), ca expresie a rigidității arteriale și reacția presoare la testarea de efort.

Un răspuns anormal al TA la testarea de efort, fie că este vorba de o creștere exagerată, de o reacție în platou sau de o scădere, este larg acceptată ca semn de patologie asociată HTA [3,4].

Nu este de neglijat faptul că, uneori, este surprinsă o reacție presoare de tip hipertensiv la pacienți cu valori normale ale TA de repaus [5-8]. Această formă de reactivitate vasculară, privită în prezent ca o manifestare a disfuncției endoteliale, s-a dovedit a avea un important rol prognostic în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [9-11].

Obiectiv

Scopul cercetării actuale a fost evaluarea reacției presoare de tip hipertensiv (RPH) la o serie de pacienți ce au efectuat testare de efort la cicloergometru.

Am încercat să stabilem dacă există o relație între acest tip de răspuns presor și profilul de risc cardiovascular al pacienților, stabilit prin factorii de risc (FR) uzuali. De asemenea, am analizat la acești pacienți corelarea reacției presoare cu rigiditatea arterială, evaluată prin PP.

Material și metodă

Am evaluat, în perioada decembrie 2007-martie 2008, o serie de 100 pacienți consecutivi, internați în Clinica Medicală V, care au efectuat testare de efort la cicloergometru.

Indicațiile pentru testarea de efort au fost reprezentate de:

- dureri precordiale sugestiv anginoase la pacienți cu FR pentru cardiopatie ischemică;
- simptome atipice (dispnee, palpitații) la pacienți fără un diagnostic cardiovascular precizat;
- cuantificarea neinvazivă a severității afecțiunii coronariene la pacienți cu boală aterosclerotică precizată în diferite teritorii (coronarian, cerebral, periferic);
- stabilirea clasei funcționale la pacienți cu boli cardiovasculare precizate.

În cazul în care pacienții foloseau medicație vasoactivă, nu s-a intervenit asupra schemei terapeutice.

Testarea de efort s-a efectuat cu ajutorul cicloergometrului electromagnetic tip Siemens EM 940. În timpul testării s-a efectuat monitorizare electrocardiografică (ECG) permanentă în 12 derivații, iar valorile TA s-au determinat manual la intervale de 2 minute.

A fost utilizat un protocol de evaluare în trepte de 3 minute, cu creștere progresivă de 25W/treaptă. Testarea a fost oprită la apariția de simptome și/sau modificări ECG semnificative, la atingerea alurii ventriculare (AV) țintă sau la valori ale TA sistolice (TAs) peste 220 mmHg.

S-a definit ca RPH creșterea valorilor TAs >200 mmHg sau a TA diastolice (TAd) >100 mmHg la nivelul de efort realizat.

Colectarea datelor

Fiecărui pacient luat în studiu i s-a întocmit o fișă de lucru cuprinzând următoarele aspecte:

- prezența FR cardiovasculari tradiționali (vârsta, sexul, antecedentele heredo-colaterale vasculo-metabolice - AHC, indicele de masă corporală - IMC, statutul de fumător, glicemia și valorile fracțiunilor lipidice serice);
- existența afectării aterosclerotice a diferitelor teritorii (coronarian, cerebral, periferic);
- TAs și TAd înainte de efort, precum și la încheierea testării. Pe baza valorilor inițiale ale TAs și TAd s-a determinat PP (PP=TAs-TAd);
- prezența hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), decelate ecocardiografic.

Analiza statistică

A fost analizat, din punct de vedere descriptiv, lotul de pacienți. Parametrii studiați au fost exprimați ca valoare medie $\pm$ deviație standard. S-a atribuit valoarea de 1, în cazul prezenței, respectiv 0, în cazul absenței, parametrilor nemăsurabili (sexul masculin, prezența AHC, existența afectării aterosclerotice în diferitele teritorii, prezența HVS, dezvoltarea RPH).

Pacienții au fost împărțiți apoi, în funcție de existența HTA și de dezvoltarea RPH, în patru grupuri:

- G1 - pacienți cu HTA și cu RPH
- G2 - pacienți fără HTA dar cu RPH
- G3 - pacienți cu HTA și fără RPH
- G4 - pacienți fără HTA și fără RPH

Compararea parametrilor evaluați în grupurile studiate a fost realizată cu ajutorul testului t-Student. Pentru corelația între parametrii aceluiași grup s-a folosit testul Pearson.

S-a determinat odds ratio (OR) de apariție a RPH în funcție de prezența HTA. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă.

Rezultate

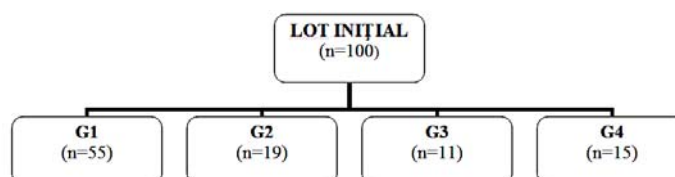
Caracteristicile demografice și valorile parametrilor determinați, exprimate ca valoare medie $\pm$ deviație standard, sunt cuprinse în tabelul 1.

Pe baza datelor clinice și paraclinice, s-a precizat prezența bolii aterosclerotice după cum urmează: cardiopatia ischemică (CI) la 68 pacienți, arteriopatia obliterantă periferică (AOP) la 6 pacienți, patologie cerebrovasculară (accident ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral-AIT/AVC) la 22 pacienți.

Tabel 1. Caracteristicile demografice/parametri determinați la 100 pacienți consecutivi supuși TE la cicloergometru.

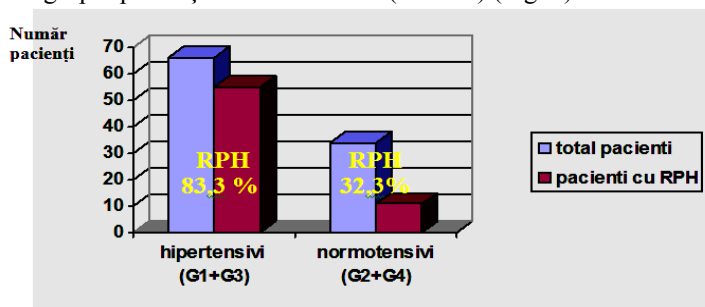
Vârstă medie (ani)	53,10 ± 9,45 (25-74)
Sex masculin	75
Fumat	39
AHC	55
IMC (kg/m²)	26,9 ± 3,87 (15,2-39)
HTA	66
Colesterol total (mg/dl)	204,50 ± 39,70 (129-324)
HDL-colesterol (mg/dl)	50 ± 16,8 (11-100)
Trigliceride (mg/dl)	145,80 ± 86 (38-539)
Glicemie (mg/dl)	103,80 ± 19 (67-213)

Distribuția în cele patru grupe în funcție de prezența HTA și, respectiv, a RPH, a fost următoarea:



RPH s-a înregistrat la 74 de pacienți, între care 55 (74,3%) în grupul pacienților cu HTA (G1) și 19 (25,7%) în grupul pacienților fără HTA (G2) (OR 3,95 95% CI 1,41-11,24 p=0,003).

Frecvența RPH a fost de 83,3% în subgrupul pacienților hipertensivi (G1+G3), față de doar 32,3% în subgrupul pacienților normotensivi (G2+G4) (Fig. 1).

**Fig. 1.** Frecvența comparativă a RPH în cadrul grupelor de hipertensivi și normotensivi

Existența RPH s-a corelat cu prezența diagnosticului inițial de HTA (p=0,02), dar și cu valorile inițiale ale TAs (p<0,0001) și TAd (p<0,0001). Au existat, de asemenea, corelații pozitive cu PP (p<0,00001), nivelul glicemiei serice (p=0,03), IMC (p=0,009) și existența HVS (p=0,04).

Dacă s-au comparat între ele grupurile cu HTA (G1 și G3), caracteristicile inițiale și nivelele parametrilor studiați nu au prezentat diferențe semnificative, cu excepția nivelului glicemiei, mai ridicat în lotul G1: 109 ± 20,5 mg/dl vs. 99,8 ± 15,1 mg/dl (p=0,04). Grupurile nu au diferit statistic semnificativ nici în privința coexistenței afecțiunilor aterosclerotice.

Tabel 2. Caracteristicile comparative ale grupurilor de pacienți hipertensivi cu RPH (G1) și fără RPH (G3).

Caracteristici	G1 (n=55)	G3 (n=11)	p
Sex masculin	28	2	0,08
Vârstă medie (ani)	55,9±7,5	54,3±7,23	0,52
Fumat	21	4	0,93
IMC (kg/m²)	27,5±3,6	25,6±4,7	0,15
AHC	27	9	0,08
Colesterol total (mg/dl)	205,4±41,0	207,9±45,7	0,85
HDL-colesterol (mg/dl)	47,9±16,4	52,5±24,3	0,35
Trigliceride (mg/dl)	161,0±92,5	151,3±10,3	0,54
Glicemie (mg/dl)	109,8±20,5	99,8±15,1	0,04
HVS		5	0,92
CI	39	9	0,57
AOP	4	0	0,70
AVC/AIT	15	1	0,64

Între grupurile fără HTA (G2 și G4), singurul parametru diferit a fost IMC, mai mare în lotul cu RPH ($27,4 \pm 3,94 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,90 \pm 3,27 \text{ kg/m}^2$) ($p=0,04$).

Tabel 3. Caracteristicile comparative ale grupurilor de pacienți *normotensivi* cu RPH (G2) și fără RPH (G4).

Caracteristici	G2(n=19)	G4(n=15)	p
Sex masculin	11	9	0,93
Varstă medie (ani)	46,9±11,0	50,1±11,3	0,41
Fumat	7	8	0,42
IMC (kg/m ²)	27,4±3,9	24,9±3,2	0,04
AHC	10	8	0,83
Colesterol total (mg/dl)	198,6±27,0	206,2±47,0	0,67
HDL-colesterol (mg/dl)	50,2±12,8	56,2±15,9	0,24
Trigliceride (mg/dl)	123,5±56,8	104,3±54,3	0,38
Glicemie (mg/dl)	95,2±14,9	94,3±11,1	0,86
HVS	7	2	0,27
CI	9	11	0,20
AOP	1	1	0,91
AVC/AIT	3	2	0,27

De asemenea, nu au fost diferențe semnificative statistic între grupuri în privința existenței afecțiunilor aterosclerotice ale diferitelor teritorii.

Corelația între RPH și PP, prezentă în lotul inițial, se menține în grupurile cu HTA (G1+G3) ($p<0,0001$), nu și în grupele fără HTA (G2+G4) ($p=0,24$).

Discuții

Reacția presoare de tip hipertensiv, adică o creștere exagerată a nivelelor TAs și TAd la testarea de efort standardizată, este o constatare frecventă în cursul activității clinice cotidiene.

Apariția sa la pacienți normotensivi pare a fi în relație cu riscul dezvoltării HTA în următorii ani. În populația hipertensivă, RPH se corelează cu niveluri crescute de morbiditate și mortalitate cardiovasculară [10,11].

Mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestui tip de reacție nu sunt, în momentul actual, complet lămurite [12,13]. Ca explicații se sugerează, pe de o parte, existența unei disfuncții endoteliale și pe de altă parte, implicarea mediei arteriale, prin rigiditate crescută [14].

Astfel, Allen și colab. (2006) au demonstrat că biodisponibilitatea oxidului nitric și respectiv vasodilatația mediata de flux după testarea de efort sunt diferite la subiecții sănătoși, comparativ cu pacienții cu mulți factori de risc sau cu afectare cardiovasculară constituită [15]. Sharman și colab. (2007) au demonstrat că RPH se corelează cu nivele crescute ale vitezei unde de puls determinate prin tonometrie, ca expresie a rigidității arteriale crescute [16].

În mod normal, TAs crește cu 8-10 mmHg/teaptă de efort. Valorile TAs atinse la efort maxim depind de valorile inițiale ale TAs și de vârstă. La tineri, creșterea medie a TAs în cursul unui efort maxim este de 55 mmHg, iar la vârstnici sunt atinse valori de 80 mmHg [17].

În studiul nostru au fost incluși atât pacienți normotensivi, cât și hipertensivi. În cazul ambelor categorii am surprins atât reacții presoare normale, cât și RPH.

Analiza pe grupuri de pacienți cu reacții presoare diferite, în ciuda statusului similar de hipertensiv sau normotensiv (G1 vs G2, G3 vs G4), a demonstrat că RPH s-a corelat statistic semnificativ cu rigiditatea arterială doar în lotul de hipertensivi. Având în vedere că nu au existat diferențe semnificative de vârstă între grupe, rigiditatea crescută nu poate fi atribuită procesului fiziologic de "îmbătrânire" vasculară.

Au existat, de asemenea, corelații semnificative ale RPH cu nivelele glicemiei în grupurile de pacienți hipertensivi și ale IMC în grupurile de pacienți normotensivi.

O limitare a acestei cercetări este lipsa unei analize prospective, care ar aduce informații suplimentare pentru stabilirea importanței RPH la pacienții cu și fără HTA.

Concluzii

La testarea de efort la cicloergometru, RPH a apărut atât la pacienți hipertensivi, cât și normotensivi.

În cazul pacienților hipertensivi, apariția RPH s-a corelat semnificativ statistic cu rigiditatea arterială crescută, evaluată prin PP.

Apariția RPH la testarea de efort a hipertensivilor reprezintă un element suplimentar de risc pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Rigiditatea arterială crescută este o posibilă explicație a acestei constatări.

Bibliografie

1. LIEBEL B, KOBRIN I, BEN-ISHAY D. Exercise testing in assessment of hypertension. *BMJ*. 1982;285:1535–6.
2. LUND-JOHANSEN P. Blood pressure response during exercise as a prognostic factor *Journal of Hypertension* 2002, 20:1473–5
3. JETTE M, LANDRY F, BLUMCHEN G. Exercise hypertension in healthy normotensive subjects: implications, evaluation and interpretation. *Herz* 1987;12:110 –8.
4. JAGMEET P. SINGH, MARTIN G. LARSON, TERI A. MANOLIO, CHRISTOPHER J. O'DONNELL, MICHAEL LAUER, J.C. EVANS, D. LEVY Blood Pressure Response During Treadmill Testing as a Risk Factor for New-Onset Hypertension : The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;99:1831-6
5. O'DONNELL CJ, RIDKER PM, GLYNN RJ, BERGER K, AJANI U, MANSON JE, HENNEKENS CH. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997;95:1132–7.
6. MANOLIO TA, BURKE GL, SAVAGE PJ, SIDNEY S, GARDIN JM, OBERMAN A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens*. 1994;7:234–241.
7. SHARABI Y, BEN-CNAAN R, HANIN A, MARTONOVITCH G, GROSSMAN E. The significance of hypertensive response to exercise as a predictor of hypertension and cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 2001; 15:353– 6
8. DLIN RA, HANNE N, SILVERBERG DS, BAR-OR O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J*. 1983;106:316–320.
9. GOBLE MM, SCHIEKEN RM. Blood pressure response to exercise: a marker for future hypertension? *Am J Hypertens*. 1991;4:617S– 620S.
10. LUND-JOHANSEN P. Blood pressure response during exercise as a prognostic factor. *J Hypertens* 2002;20:1473 –5.
11. MUNDAL R, KJELDSSEN SE, SANDVIK L, ERIKSEN G, THAULOW E, ERIKSEN J. Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men *Hypertension* 1994;24:56-62.
12. O'ROURKE MF Mechanism of a hypertensive response to exercise *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44:1527.
13. ISKANDRIAN AS, HEO J. Exaggerated systolic blood pressure response to exercise: a normal variant or a hyperdynamic phase of essential hypertension? *Int J Cardiol*. 1988;18:207–221
14. TZEMOS N, LIM PO, MACDONALD TM. Is exercise blood pressure a marker of vascular endothelial function? *QJ Med*. 2002; 95:423-9
15. ALLEN JD, COBB FR, KRAUS WE, GOW AJ Total nitrogen oxide following exercise testing reflects endothelial function and discriminates health status *Free Radical Biology & Medicine* 2006;41:740 –747
16. SHARMAN JE, HARE JL, LEANO R, MARWICK TH Aortic stiffness, but not arterial wave reflection, is an independent determinant of an exaggerated blood pressure response to exercise *Heart, Lung and Circulation* 2007;16 Suppl.2;S195.
17. ZDRENGHEA D, BRANEA I: *Recuperarea bolnavilor cardiovasculari* Ed. Clusium, Cluj Napoca, 1995, 48-69.

Hypertensive response to exercise testing

**ELENA BUZDUGAN, ARIANA CONDOR, CRINA ZINVELIU, S. CRIŞAN,
D. RĂDULESCU, C. DUNCEA**

Summary

Arterial hypertension has a relevant impact on cardiovascular morbidity and mortality. Exercise testing is one of the most frequent non invasive techniques used in assessing patients. The purpose of the current research was to evaluate the hypertensive response to exercise in patients that were tested using the cycloergometer.

A relationship was established between the patient's cardiovascular profile and this type of response to exercise. The correlation between the hypertensive type response and pulse pressure, as an indicator of arterial stiffness, was also conducted.

The hypertensive response to exercise occurred both at hypertensive and normal patients on exercise testing. In the case of arterial hypertension, the hypertensive response correlated with the increased arterial stiffness.

The hypertensive response to exercise, in hypertensive population, appears to be an expression of the increased arterial stiffness and, as a conclusion, an additional indicator of cardiovascular risk.

Keywords: exercise testing, hypertensive response to exercise, arterial stiffness, cardiovascular risk.

EVOLUȚIA INDICILOR MONITORIZĂRII HOLTER TA/24 ORE, SUB TRATAMENTUL CU BLOCANȚI AI RECEPTORILOR AT1 AI ANGIOTENSINEI II ȘI BETA BLOCANT CARDIOSELECTIV

ȘTEFANIA L. SUTA NEGREA¹, C. R. DUNCEA²

^{1,2} Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", catedra Clinica Medicală V

Rezumat

Obiective: Tensiunea arterială (TA) se caracterizează prin variații importante în cadrul unei zile, cât și între zile diferite; diagnosticarea HTA și aprecierea eficacității tratamentului se bazează pe multiple determinări ale TA, efectuate în momente diferite. Monitorizarea Holter TA/24 ore (MATA) se indică tuturor pacienților cu HTA și în special în prezența afectării de organ.

Scopul acestui studiu, a fost urmărirea evoluției indicilor MATA și a evoluției tipului profilului diurn, sub tratament cu blocant al receptorilor AT1 ai angiotensinei II (Diovan) comparativ cu tratamentul cu beta blocant cardioselectiv (Nebilet).

Material și Metode: 58 pacienți au fost diagnosticați cu HTA E grad II-III și urmăriți prospectiv pe o perioadă de 3 luni. Pacienții au fost împărțiți în funcție de medicație în două grupe: grupul I tratat cu Diovan și grupul II tratat cu Nebilet. S-au folosit ca doze de tratament 80-160mg/zi Diovan și 5-10mg/zi pentru Nebivolol.

Rezultate: O reducere semnificativă ($p < 0,05$) a indicilor MATA s-a observat la ambele grupe de tratament după 3 luni, cu o superioritate ($p < 0,05$) a eficienței Diovanului în reducerea TAS medie/zi și a variabilității TAS/zi comparativ cu Nebiletul. Analizând profilul diurn al pacienților după 3 luni de tratament, s-a observat la ambele loturi o creștere a profilului "dipper" dar și "non-dipper", cu o scădere a profilelor "extreme dipper" și "reverse dipper". Tipul profilului diurn a fost semnificativ modificat de tratamentul cu Diovan, comparativ cu tratamentul cu Nebilet.

Concluzii: Ambele terapii reduc variabilitatea crescută a TA și modifică profilul diurn al pacienților hipertensivi. Blocantul receptorilor AT1 ai angiotensinei II este superior beta blocantului cardioselectiv, în reducerea variabilității crescute a TAS medie/zi. Tipul profilului diurn este semnificativ modificat după 3 luni de tratamentul cu Diovan comparativ cu Nebilet.

Cuvinte cheie: monitorizarea Holter TA/24 ore, HTA, Nebilet, Diovan.

Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA), reprezintă o problemă de sănătate publică, pe plan mondial, prevalența HTA la nivel global, în 2000 fiind de 26%, în populația adultă și estimându-se pentru anul 2025, o creștere cu 24% în țările dezvoltate și 80% în țările în curs de dezvoltare [1]. În Europa, HTA afectează 44% din populație [2], iar, conform datelor comunicate în studiului SEPHAR, 40,1 % din populația adultă a României are HTA [3].

Deoarece tensiunea arterială (TA) se caracterizează prin variații importante în cadrul unei zile, cât și între zile diferite, diagnosticarea HTA și aprecierea eficacității tratamentului se bazează pe multiple determinări ale TA efectuate în momente diferite. Monitorizarea Holter TA se indică tuturor pacienților cu HTA, în special în prezența afectării de organ.

Blocanții receptorilor AT1 ai Angiotensinei II (BRA) sunt agenți antihipertensivi eficienți care au demonstrat beneficii suplimentare scăderii TA [4,5]. BRA blochează selectiv receptorii AT1 ai angiotensinei II, lăsând liberi receptorii AT2, care se presupune că prezintă efecte antiproliferative, ce pot fi stimulate de nivelele circulante crescute ale angiotensinei II. Diovanul (Valsartan), este un blocant înalt selectiv, al receptorilor AT1 ai angiotensinei II, eficient în tratamentul HTA.

Beta blocantele sunt agenți antihipertensivi, care prezintă un beneficiu demonstrat în reducerea morbidității și mortalității la pacienții hipertensivi. Beneficiul beta blocantelor comparativ cu alte terapii

antihipertensive a fost pus sub îndoială de trialurile LIFE și ASCOT, ambele demonstrând superioritatea antagonistului receptorilor de angiotensină, respectiv a antagonistului de calciu, față de beta-blocante [6,7].

Majoritatea studiilor clinice care au urmărit efectele betablocantelor au folosit ca agent terapeutic investigat atenololul. Nebiletul (Nebivolol) este un agent antihipertensiv de generația a 3-a, care combină efectul beta1-blocant ultraselectiv, cu efectul vasodilatator pe calea oxidului nitric [8].

Acest studiu, a urmărit evoluția indicilor monitorizării Holter TA/24 ore, folosind două strategii terapeutice: tratamentul cu blocanți ai receptorilor AT1 ai Angiotensinei II (Diovan) vs. tratamentul cu beta blocante (Nebilet), la pacienții cu HTAE grad II-III.

Material și metodă

Am realizat un studiu prospectiv care a cuprins pacienți diagnosticați în perioada ianuarie 2005 – decembrie 2006 cu HTA esențială și urmăriți pe o perioadă de 3 luni, la cabinetul de Cardiologie – Centrul de Diagnostic și Tratament, Cluj-Napoca.

Au fost incluși 58 pacienți cu HTA esențială gr. II-III. S-au exclus: pacienții cu HTA secundară, cardiopatie ischemică, tulburări de ritm și de conducere, valvulopatii, AVC, DZ, boli hepatice sau renale severe, cei cu contraindicații sau intoleranță la terapiile luate în studiu.

Pacienții incluși în studiu au fost împărțiți aleator în două loturi, în funcție de terapia administrată: lotul I – 30 pacienți tratați cu blocant al receptorilor AT1 ai angiotensinei II Diovan (Valsartan) și lotul II – 28 pacienți tratați cu betablocant cardioselectiv Nebilet (Nebivolol).

Pentru fiecare pacient, am realizat următoarele examinări inițial și după 3 luni de tratament: examen clinic, măsurarea TA clinică cu sfigmomanometru, monitorizarea Holter TA/24 ore.

S-au folosit doze unice de tratament, Diovan 80-160mg/zi și Nebilet 5-10 mg/zi.

Anterior inițierii monitorizării Holter TA, s-a determinat TA cu ajutorul sfigmomanometrului cu mercur. S-a folosit pentru monitorizarea Holter TA brațul la care valorile TA au fost cele mai mari. Măsurătorile s-au realizat la 15 minute pentru intervalul de timp 7:00 am - 10:00 pm și la 30 minute pentru intervalul de timp 10:00 pm - 7:00 am.

Parametrii urmăriți la monitorizarea Holter TA au fost: media TAS/zi, media TAD/zi, media TAS/noapte, media TAD/noapte, media TAS/24 ore, media TAD/24 ore, variabilitatea TAS/zi, variabilitatea TAD/zi, variabilitatea TAS/noapte, variabilitatea TAD/noapte, gradul de scădere al TAS în perioada de noapte evidențiat prin indexul diurn al TAS (ID TAS %) și gradul de scădere al TAD în perioada de noapte evidențiat prin indexul diurn al TAD (ID TAD %).

Variabilitatea TAS și TAD, în intervalele diurn și nocturn este indicată de deviația standard (DS), care se calculează automat [17].

Indexul diurn (ID) reprezintă gradul de scădere al TA în perioada de noapte; se consideră optim dacă variază între 10-20% [9].

În funcție de gradul de scădere al TA în orele nocturne, pentru TAS respectiv TAD, am clasificat pacienții în tipurile de profil diurn după cum urmează:

- o "dipper" $10 \leq ID < 20\%$, cu grad normal de micșorare a TA în orele nocturne;
- o "non-dipper" $0 < ID < 10\%$, prezintă un grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne;
- o "extreme-dipper" $20\% \leq ID$, prezintă o micșorare a TA în orele nocturne mai mare decât normal;
- o "reverse dippers" $ID \leq 0$, prezintă creșterea TA în orele nocturne [10].

Pentru analiza statistică s-a folosit programul SPSS 12. Variabilele cantitative s-au exprimat ca medie $\pm$ DS. Variabilele calitative s-au exprimat procentual. O valoare a lui $p < 0,05$ fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Rezultate

58 de pacienți diagnosticați cu HTA esențială grad II-III au fost incluși în studiu, au urmat protocolul de studiu și au fost urmăriți pe o perioadă de 3 luni. Caracteristicile clinice sunt prezentate în tabelul 1. Nu au existat diferențe statistic semnificative ($p > 0,05$) între caracteristicile inițiale ale celor două loturi de pacienți.

Tabel 1. Caracteristicile inițiale ale celor două loturi de pacienți.

	Lot I (Diovan)	Lot II (Nebilet)
Vârsta (ani)	53,2 $\pm$ 14,9	53,4 $\pm$ 12,9
Bărbați (%)	54,4%	46,6%
Femei (%)	45,6%	53,4%
TAS medie/24 ore (mmHg)	172,4 $\pm$ 13,3	168,5 $\pm$ 11,8
TAD medie/24 ore (mmHg)	108,2 $\pm$ 13,7	107,9 $\pm$ 16,4

Valorile inițiale ale indicilor urmăriți la monitorizarea Holter TA au fost comparabile la ambele loturi de pacienți. După 3 luni de tratament, la lotul I (Diovan) valorile TAS medie/zi s-au redus semnificativ cu (-11%) și cu (-8%) pentru TAD medie /zi ($p<0,05$). După 3 luni de tratament, în lotul II (Nebilet) valorile TAS medie/zi, s-au redus semnificativ cu (-6%) și cu (-5%) pentru TAD medie/zi ($p<0,05$). Reducerea valorilor TAS medie/zi a fost semnificativ ($p<0,05$) mai mare, la lotul I tratat cu Diovan, comparativ cu lotul II tratat cu Nebilet.

Datele sunt prezentate în figura 1.

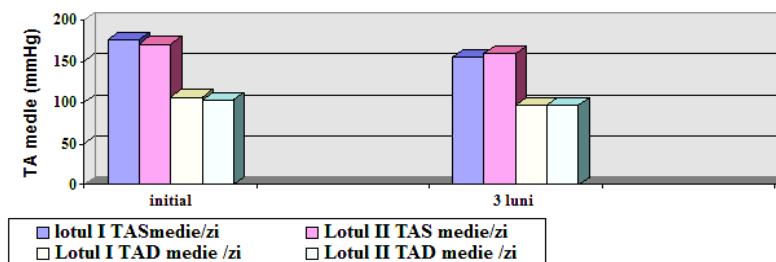


Fig.1 Evoluția valorilor TAmecie /zi la lotul de tratament I(Diovan) și lotul de tratament II (Nebilet)

După 3 luni de tratament valorile TAS medie/noapte și TAD medie/noapte s-au redus semnificativ ($p<0,05$) la ambele grupe de tratament față de valorile inițiale. La lotul I (Diovan) valorile TAS medie/noapte s-au redus cu (-10%) și cu (-11%) pentru TAD medie/noapte. La lotul II (Nebilet) valorile TAS medie/noapte s-au redus cu (-9%) și cu (-9%) pentru TAD medie/noapte, după cum se poate observa în fig.2. Nu au existat diferențe semnificative statistice ($p>0,05$) în reducerea TA medie/noapte, între lotul I (Diovan) și lotul II (Nebilet).

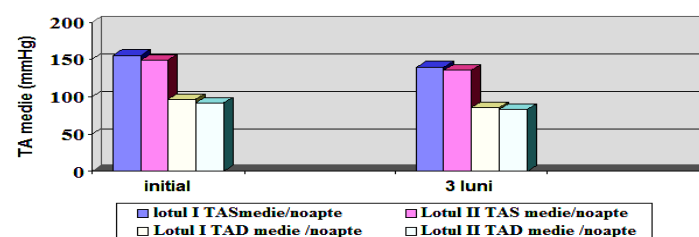


Fig.2 Evoluția valorilor TAmecie /noapte, la lotul de tratament I (Diovan) și la lotul de tratament II (Nebilet)

TAS medie /24 h respectiv TAD medie/24 h s-au redus semnificativ ($p<0,05$) după 3 luni de tratament, la ambele loturi, față de valorile inițiale. La lotul I (Diovan) TAS medie/24 ore s-a redus cu (-11%) și cu (-8%) pentru TAD medie/24 ore. La lotul II TAS medie/24 ore s-a redus cu (-10%) și cu (-7%) pentru TAD medie/24 ore. După 3 luni de tratament, nu au fost diferențe semnificative statistice ($p>0,05$) în reducerea TA medie/24h între lotul I (Diovan), comparativ cu lotul II (Nebilet). Datele sunt prezentate în fig.3.

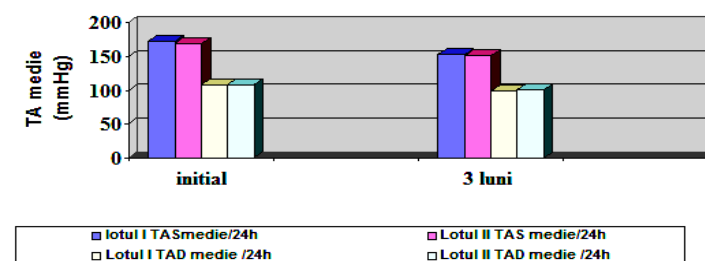


Fig.3 Evoluția valorilor TAmecie /24 h la lotul I (Diovan) și lotul II (Nebilet)

S-a constatat, inițial, la ambele loturi, o variabilitate crescută a TAS medie/zi, respectiv a TAD medie/zi și a TAS medie/noapte, respectiv TAD medie/noapte. După 3 luni de tratament, atât

variabilitatea TAS medie/zi, TAS medie/noapte cât respectiv TAD medie/zi și TAD medie/noapte au scăzut semnificativ ($p<0,05$) față de valorile inițiale, la ambele loturi de pacienți. O scădere semnificativ ($p<0,05$) mai pronunțată a variabilității TAS medie/zi, s-a constatat în lotul I de pacienți, tratați cu Diovan comparativ cu lotul II (Nebilet). Datele sunt prezentate în fig.4 și 5.

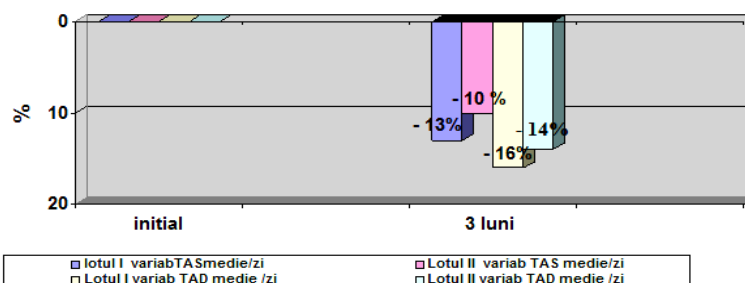


Fig.4 Evolutia variabilitatii TAmecie /zi la lotul I (Diovan) si lotul II (Nebilet)

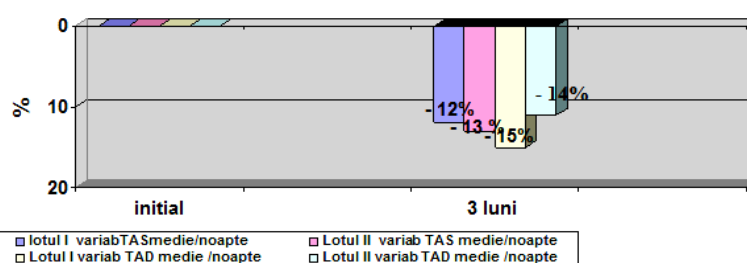


Fig.5 Evolutia variabilitatii TAmecie /noapte la lotul I (Diovan) si la lotul II (Nebilet)

Luând în considerare profilul diurn al pacienților hipertensivi, pentru TAS respectiv TAD, s-a constatat că, inițial, prevalența cea mai mare au avut-o pacienții cu profil “non-dipper” în ambele loturi.

După 3 luni de tratament s-a observat menținerea prevalenței crescute a pacienților cu profil “non-dipper” în ambele loturi, prevalența fiind semnificativ mai mare în lotul tratat cu Diovan ($p<0,05$).

Prevalența pacienților cu profil “reverse dipper”, după 3 luni de tratament, s-a redus la ambele loturi de pacienți, prin trecerea acestora în profilul “non-dipper”. După 3 luni de tratament, la lotul I (Diovan) 71% din pacienții cu profil inițial “reverse dipper” pentru TAS au trecut în profil “non-dipper”, 30% din pacienții cu profil inițial “reverse dipper” pentru TAD au trecut în profil “non-dipper”. După 3 luni de tratament, la lotul II (Nebilet) 50% din pacienții cu profil inițial pentru TAS “reverse dipper” au trecut în profil “non-dipper” și 38% din cei cu profil inițial “reverse dipper” pentru TAD au trecut în profil “non-dipper”. Reducerea prevalenței pacienților cu profil “reverse dipper”, prin trecerea în profil non-dipper, a fost semnificativ mai mare ($p<0,05$), la pacienții din lotul I (Diovan) comparativ cu lotul II (Nebilet).

După 3 luni de tratament, prevalența pacienților cu profil “extreme dipper”, pentru TAS, a scăzut semnificativ ($p<0,05$) doar la lotul I (Diovan). 67% din pacienții lotului I (Diovan), cu profil inițial “extreme dipper” pentru TAS, au trecut în profil “dipper”; prevalența celor cu profil “extreme dipper” menținându-se nemodificată la lotul II (Nebilet).

După 3 luni de tratament s-a observat în ambele loturi o creștere semnificativă ($p<0,05$) a prevalenței pacienților cu profil “dipper”, cu o creștere semnificativ ($p<0,05$) mai mare la cei din lotul I (Diovan) comparativ cu cei din lotul II (Nebilet). În lotul I (Diovan), 7% din pacienții cu profil inițial “non-dipper” pentru TAS, au trecut în profil “dipper”, respectiv 10% din pacienții cu profil inițial “non-dipper” pentru TAD au trecut după 3 luni de tratament în profil “dipper”. La lotul II (Nebilet), 7% din pacienții cu profil inițial pentru TAS “non-dipper” au trecut în profil “dipper”, respectiv 7% din cei cu profil “non-dipper” pentru TAD au trecut în profil “dipper”.

Datele sunt prezentate în tabelul 2.

Tabel 2. Repartiția inițială și după 3 luni de tratament, a pacienților, în funcție de profilul diurn, pentru TAS și TAD.

	IDTAS				IDTAD			
	Lot I		Lot II		Lot I		Lot II	
	Init	3luni	Init	3luni	init	3luni	init	3luni
Dipper (%)	20	31	19	23	27	33	20	25
Non-dipper (%)	47	60	45	58	37	41	48	55
Extreme-dipper (%)	10	3	8	8	3	3	3	3
Reverse-dipper (%)	23	6	28	11	33	23	29	17

IDTAS=index diurn TAS, IDTAD= index diurn TAD.

Discuții

Tensiunea arterială se caracterizează prin variații importante în timpul zilei și în zile diferite, motiv pentru care se impune monitorizare Holter TA. Variabilitatea crescută a TA evidențiază un risc crescut pentru modificări aterosclerotice și HVS. Tensiunea arterială prezintă un ritm circadian repetabil, cu un minim în timpul nopții și un maxim în timpul zilei. Acest ritm este legat de activitatea fizică a pacientului și este dependent de o serie de factori endogeni, de sistemul nervos simpatic, funcția endotelială și activitatea sistemului renină angiotenină aldosteron [11]. Monitorizarea Holter TA oferă date importante legate de profilul TA/24 ore [12].

În prezent, conform noului ghid ESC 2007, pentru managementul hipertensiunii arteriale, toți pacienții hipertensivi trebuie clasificați nu doar în funcție de gradul HTA, ci și în funcție de riscul cardiovascular total, rezultat din coexistența diferiților factori de risc CV, diferitelor boli sau afectări de organ țintă [13]. Datele obținute prin monitorizarea Holter TA, comparativ cu valorile TA de cabinet, se corelează cu afectarea de organ, au valoare predictivă a riscului cardiovascular, în populația generală și hipertensivă și apreciază cu mai mare acuratețe eficiența terapiei anitihipertensive [14-16].

În acest studiu, s-a observat inițial o variabilitate crescută pentru TA medie/zi și TA medie/noapte la ambele grupe de pacienți.

Din rezultatele obținute la examinarea Holter TA, după 3 luni de tratament, s-a observat reducerea variabilității TA medie/zi, respectiv TA medie/noapte, la ambele grupe de pacienți, cu o reducere semnificativ mai pronunțată a variabilității TAS medie/zi, în lotul pacienților tratați cu blocant al receptorilor AT1 ai angiotensinei II (Diovan).

Lipsa de reducere a TA în orele nocturne la hipertensivi, valori ale indexului diurn <10% și > 20% sunt predictorii importanți pentru afectarea organelor țintă și a complicațiilor cardiovasculare [9,14].

În acest studiu, profilul “non-dipper” a predominat inițial, în ambele loturi de pacienți. După 3 luni de tratament, s-a observat menținerea prevalenței crescute a pacienților cu profil “non –dipper” în ambele loturi, prevalența acestora fiind semnificativ mai crescută în lotul I. Această creștere a profilului “non-dipper” s-a realizat pe baza reducerii numărului de pacienți cu profil “reverse dipper”, pacienții din această categorie trecând în categoria celor “non-dipper”.

După 3 luni de tratament, prevalența pacienților cu profil inițial “extreme dipper” a scăzut semnificativ doar la lotul I, tratat cu Diovan, prin trecerea acestora în categoria celor cu profil “dipper”. După 3 luni de tratament cu Nebilet, profilul inițial “extreme dipper” s-a menținut nemodificat la acest lot. Cei cu profil inițial “reverse dipper”, au avut după 3 luni de tratament o prevalență scăzută, la ambele loturi de tratament. Scăderea a fost semnificativ mai mare în lotul I tratat cu Diovan. Prevalența celor cu profil “dipper” a crescut la ambele loturi, creșterea fiind semnificativ mai mare la pacienții lotului I (Diovan).

Astfel, după 3 luni de tratament, blocantul receptorilor AT1 ai angiotensinei II și-a dovedit superioritatea în privința modificării profilului diurn, comparativ cu tratamentul cu beta blocant cardiselectiv.

Concluzii

o După 3 luni de tratament atât terapia cu blocant al receptorilor AT1 ai angiotensinei II (Diovan), cât și beta blocantul cardiselectiv (Nebilet) au fost eficiente în reducerea indicilor monitorizării Holter a TA.

o Tratamentul cu blocant al receptorilor AT1 ai angiotensinei II și-a dovedit superioritatea în reducerea TAS medie/zi și a variabilității TAS medie/zi, comparativ cu tratamentul cu beta blocant cardiselectiv (Nebilet), după 3 luni de tratament.

o Ambele terapii au influențat evoluția profilului diurn, după 3 luni de tratament.

o Blocantul receptorilor AT1 ai angiotensinei II (Diovan) și-a dovedit superioritatea în privința modificării profilului diurn, comparativ cu tratamentul cu beta blocant cardiselectiv (Nebilet).

Bibliografie

1. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005,365,217-223
2. WOLF-MAIER K, COOPER RS, BANEGAS JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003, 289: 2363-2369
3. DOROBANTU M, BADILA E, DARABONT R, et al. Prevalența, tratamentul și controlul hipertensiunii arteriale în România—date din studiul SEPHAR (Studiul de Prevalența a Hipertensiunii Arteriale și Evaluare a Riscului Cardiovascular în România). *Rev Rom Med. Int* , 2006,4, 9-18
4. VIBERTI G, WHELDON NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002,106, 672-678.
5. KLINGBEIL AU, SCHNEIDER M, MARTUS P, MESSERLI FH, SCHMIEDER RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003,115, 41-46
6. DAHLÖF B, DEVEREUX RB, KJELDSEN SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002,359,995-1003.
7. DAHLÖF B, SEVER PS, POULTER NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005,366,895-906.
8. MC NEELY W, GOA K. Nebivolol in the management of essential hypertension. A review. *Drugs* 1999,57,633-651.
9. SHERWOOD A, STEFFEN PR, BLUMENTHAL JA, KUHN C, HINDERLITER AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2002 ,15,111-118
10. KARIO K; SCHWARTZ J.E; PICKERING T.G. Changes of Nocturnal Blood Pressure Dipping Status in Hypertensives by Nighttime Dosing of alpha-Adrenergic Blocker, Doxazosin Results from the HALT Study. *Hypertension* 2000,35,787-794
11. PARATI G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens* 2005, 23,S19-S25
12. CUSPIDI C., MACCA G., SAMPIERI L. et al. Target organ damage and nondipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J. Hypertens*. 2001,19,1539-1545
13. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007, 28, 1462–1536
14. MANCIA G, PARATI G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000, 36,894 –900.
15. O'BRIEN E, COX JP, O'MALLEY K. Editorial review, ambulatory pressure measurement in the evaluation of blood pressure lowering drugs. *J Hypertens* 1989, 7, 243-247.
16. MANCIA G, PARATI G, HENNIG M, et al for the ELSA Investigators. Relationship between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001, 19,1981–1989.
17. MANCIA G, OMBONI S., PARATI G. The importance of blood pressure variability in hypertension. *Blood Press. Monit.* 2002;5: S9-S15

The ambulatory blood pressure monitoring indices evolution, using angiotensin receptor blocker and cardio selective beta blocker as treatment

ȘTEFANIA L. SUTA NEGREA, C. R. DUNCEA

Summary

Arterial Blood Pressure (BP) has important daily variations and variations from one day to the other. The BP diagnosis and treatment efficiency assessment is based on multiple BP determinations, carried out in different moments. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) is indicated in all hypertensive patients and especially when target organ damage is present.

The aim of this study, was to follow the ABPM indices evolution and the evolution of diurnal profile, in hypertensive patients, treated either with Angiotensin Receptor Blocker or cardio selective Beta Blocker.

Material and Methods: 58 patients were diagnosed with hypertension grade II-III and were prospectively followed up for 3 months. They were divided into 2 groups according to the treatment used: group I treated with Diovan and group II treated with Nebilet. The treatment doses were 80-160mg/day for Diovan and 5-10 mg/day for Nebilet.

Results: A significant ($p < 0,05$) decrease of ABPM indices was observed in both treatment groups after 3 months, with a superiority ($p < 0,05$) of Diovan efficiency in the day systolic BP and day systolic BP variability compared to Nebilet. After 3 months the diurnal profile of the patients was analyzed. An increase of the “dipper” and “non dipper” profile was seen in both treatment groups, with a decrease of “extreme dipper” and “reverse dipper” profiles. The type of diurnal profile was significantly modified by Diovan treatment compared to Nebilet.

Keywords: Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Hypertension, Nebilet, Diovan.

CORELAREA ASPECTELOR RADIO-IMAGISTICE CU EXAMENUL ANATOMOPATOLOGIC ȘI IMUNOHISTOCHIMIC ÎN TUMORA OSOASĂ CU CELULE GIGANTE: STUDIU PE 25 DE CAZURI

I. RAUS¹, I.R. NEGREA¹, D. GHEBAN², C. CAPUSAN¹, MAGDA DOHAN¹

¹ Spitalul Militar de Urgență “Dr.C.Papilian” Cluj-Napoca

² Catedra de Anatomie Patologică, U.M.F. “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Au fost luate în studiu 25 de cazuri de tumori osoase cu celule gigante, explorate radiologic, computertomografic și prin rezonanță magnetică, ulterior confirmate prin examenul histopatologic și prin studii imunohistochimice. Au fost urmărite aspectele radio-imagistice caracteristice fiecărui grad tumoral, după Jaffe și Lichtenstein, precum și caracteristicile anatomopatologice și imunohistochimice. S-au corelat ulterior rezultatele studiului radio-imagistic cu cele obținute la examenul anatomopatologic și imunohistochimic, conturându-se criterii de diagnostic și criterii predictive pentru prognostic.

Cuvinte cheie: tumoră cu celule gigante, radio-imagistică, anatomopatologie, imunohistochimie.

Introducere

Progresele terapeutice în cura chirurgicală a tumorii cu celule gigante s-au făcut în paralel cu înțelegerea tot mai bună a etiopatogeniei bolii și cu dezvoltarea tehnicilor de diagnostic radiologic și imagistic. Progrese notabile apar odată cu dezvoltarea explozivă a mijloacelor de explorare imagistice moderne, în special prin rezonanță magnetică, aceasta fiind și metoda de elecție în explorarea acestui tip tumoral. De mare importanță este studiul anatomopatologic și mai nou cel imunohistochimic, care vin să definitiveze diagnosticul acestui tip tumoral.

Material și metodă

Am luat în studiu un număr de 25 de cazuri de tumori cu celule gigante, cazuri selectate dintr-un lot mai cuprinzător, de 51 de cazuri, după eliminarea celorlalte tipuri tumorale în urma examenului anatomopatologic.

Studiul radio-imagistic a debutat cu efectuarea de radiografii standard în două incidențe perpendiculare (AP și LL) a segmentului afectat. Radiografiile au fost efectuate în serviciul de radiologie al Spitalului Militar de Urgență Cluj-Napoca, folosind o instalație de tip Philips Telediagnost.

Studiul CT densitometric și volumetric cu reconstrucție 3D privind integritatea corticalei osoase, compoziția morfologică și comportamentul la administrarea substanței de contrast iodate a tumorilor cu celule gigante a fost făcut folosind un aparat Siemens Emotion Duo.

Examinarea prin rezonanță magnetică s-a efectuat pe un aparat Picker Proview de 0,23 T, folosind secțiuni sagitale, coronale și axiale în secvențele T₂FSE, T₁FSE pre și postcontrast, T₂*GRE, T-SHIRT și STIR. Examinările s-au făcut prin standardizarea tehnicii de lucru folosind aceleași protocoale de examinare (ex. toate TCG de genunchi au fost examinate cu protocolul standard de genunchi), pe același aparat. În acest fel, a existat o uniformitate de prelucrare a datelor, excluzându-se orice modificare care ar putea fi datorată variației tehnicilor și condițiilor de lucru.

Studiul cantitativ s-a făcut separat pentru fiecare din grupele tumorale, apreciindu-se modificările structurilor și interrelațiilor dintre ele (componenta tisulară solidă, chisticonecrotică și hemoragică) pe baza măsurătorilor densitometrice și volumetrice. Măsurătorile cantitative s-au făcut de o singură persoană pentru a evita efectele variației datelor colectate de mai mulți observatori.

Pentru studiul anatomopatologic lotul de 25 de cazuri cu TCG a fost prelucrat histologic conform tehnicilor histologice standard după prealabila decalcifiere a țesuturilor recoltate chirurgical.

Studiul imunohistochimic a inclus doar 5 cazuri și a implicat utilizarea în diagnosticul diferențial al tumorilor cu celulele gigante, a unui nou anticorp monoclonal numit p63, care este un membru al unei familii mai largi de antioncogene ce include p-53 și p73. Proteinele codate au rol în controlul ciclului celular, în special prin modularea expresiei cyclinei D1. Mutațiile urmate de blocarea expresiei sau din contră cu supraexpresia acestor gene sunt cunoscute ca fiind implicate în apariția tumorilor benigne și maligne. Acest lot restrâns, spre deosebire de cel de studiu clinic, s-a datorat dificultății recuperării blocurilor de parafină de la cazurile mai vechi.

Prelucrarea statistică a datelor obținute la studiul radioimagic și examinărilor anatomopatologice și imunohistochimice s-a făcut în termeni de număr, exprimare procentuală, iar pentru compararea interparametrilor s-a aplicat testul CHI pătrat, Student și Fisher.

Grading tumoral	Grad 1
Elemente radiografice	Corticală indemnă sau subțiată, dar neîntreruptă. Septuri intratumorale bine vizibile.
Aspecte CT	Corticală indemnă sau subțiată, neîntreruptă. Septuri intratumorale bine vizibile. 60% componentă solidă tisulară, 35% componentă chistico-necrotică, 5% componentă hemoragică. Enhancement lent.
Aspecte IRM	Aspect heterogen în T2 dat de lichefacție, hemoragie și necroză. Configurație multiloculară având componente tisulare, necrotice și hemoragice. Nivelele fluid/fluid sunt evidențiate excelent. Inelul sclerotic intact se evidențiază în hiposemnal T1 și T2. Captare și spălare lentă postcontrast.
Morfopatologic microscopic	Celule stromale mononucleate numeroase, mai ales fuziforme sau ovulare, cu citoplasma bogată și nuclei mari, ovali. Mitozele sunt întodeauna tipice, celule gigante sunt și ele numeroase și uniform distribuite, au citoplasma acidofilă fin granulată, iar nucleii variabili ca număr, bazofili, grupați central în citoplasmă și în general asemănători cu ai celulelor stromale.
Imunohisto-chimia	Intensitatea reacției a fost mai intensă pe nucleii celulelor gigante decât la nivelul stromei mononucleare.

Grading tumoral	Grad 2
Elemente radiografice	Corticală subțiată, dar neîntreruptă. Septuri parțial sau total lizate.
Aspecte CT	Corticală subțiată, dar neîntreruptă. Septuri parțial sau total lizate. 55 % componentă solidă tisulară, 35% componentă chistico-necrotică, 10% componentă hemoragică. Enhancement lent sau rapid.
Aspecte IRM	Corticală greu vizibilă. Edem osos subcondral. Cartilagiu articular în hipersemnal T2GRE. Hemoragiile intratumorale au semnal hiperintens T1 și T2. Necroza, eroziunea corticalei și colecțiile asociate sunt mai bine evidențiate pe secvențele cu supresie de grăsime, T-SHIRT și STIR. Captare lentă sau rapidă. Spălare rapidă.
Morfopatologic microscopic	Stroma mai compactă, elementele stromale cu un oarecare grad de atipism citologic. Celule numeroase, polimorfe/anaplastice. Nucleii mai mari, cu atipii, cu dimensiuni inegale, hiperchromi, uneori multipli. Mitozele frecvente, unele atipice. Celulele gigante au dimensiuni mai reduse iar nucleii manifestă un atipism asemănător cu cel al celulelor stromale. Stroma mai redusă, săracă în vase, hemoragică cu zone de necroză.
Imunohistochimia	Intensitatea colorabilității imunohistochimice a nucleilor din stroma mononucleară și celulele gigante a fost aproximativ similară.

Grading tumoral	Grad 3
Elemente radiografice	Corticală întreruptă. Invazie de părți moi prezentă.
Aspecte CT	Corticală întreruptă. Invazie de părți moi prezentă. Enhancement rapid. 30% componentă solidă tisulară, 40% componentă chistico-necrotică, 30% componentă hemoragică.
Aspecte IRM	Corticală invadată. Fără interfață netă cu părțile moi extraosoase și articulațiile. Posibile invazii neurovasculare. Componenta hemoragică în cantitate mare (hemoglobina în diferite stadii de degradare: deoxihemoglobina, metemoglobina intra și extracelulară, hemosiderina). Captare rapidă în timp arterial și spălare rapidă în timp venos.
Morfopatologic microscopic	Celule stromale numeroase, dezordonat distribuite, polimorfe, anaplastice, cu atipii și monstruoasă nucleocitoplasmatică, cu atipii de formă, dimensiune și tinctorialitate și frecvențe mitoze atipice. Celulele gigante cu dimensiuni mai reduse, număr mai mic de nuclei și fără modificări calitative remarcabile. Atipiile celulelor gigante par a fi deci mai puțin semnificative, malignizarea fiind îndeosebi evidențiată la nivelul celulelor stromale.
Imunohistochimia	Intensitate net superioară a colorabilității nucleilor stromei mononucleare comparativ cu cea a celulelor gigante.

Rezultate

Componența lotului a fost de 25 cazuri de tumori cu celule gigante ale oaselor depistate radiologic și confirmate histopatologic, 20 cazuri TCG gradul I, 4 cazuri TCG gradul II, 1 caz TCG gradul III. Localizarea tumorilor în lotul luat în studiu a fost următoarea: epifiza proximală humerală – 2 cazuri, epifiza distală humerală – 1 caz, epifiza superioară cubitus – 2 cazuri, epifiza inferioară cubitus – 2 cazuri, epifiza inferioară radius – 2 cazuri, coloana dorsală – 1 caz, sacru – 2 cazuri, epifiza superioară femurală – 1 caz, epifiza inferioară femurală – 6 cazuri, epifiza superioară tibială – 6 cazuri, epifiza superioară peronieră – 1 caz. Rezultatele obținute sunt prezentate sintetic în tabelele nr. 1, 2, 3.

Discuții

Tumora cu celule gigante este o tumoră primitivă, bogat vascularizată, osteolitică, ce este constituită din două tipuri celulare predominante: celule gigante multinucleare de tip osteoclastic în număr mare și celule stromale mononucleare al căror aspect citologic reflectă gradul de agresivitate, stabilind histoprognoza (1). În cazuistica noastră vârstele cele mai afectate au fost între 16-42 de ani cu un peak între 24-27 ani (35% din pacienți). Repartiția pe sexe a fost aproximativ cea citată în literatură, cu păstrarea predominanței la femei (56% femei față de 44% bărbați). Cele mai frecvente localizări înregistrate au fost extremitatea inferioară a femurului și superioară a tibiei (48% din total), urmate de extremitatea superioară a humerusului, cea inferioară a radiusului și sacrul, fiecare cu câte 8%. În realitate sacrul este afectat mai frecvent. Confuziile se făceau cu cordoamele sacrate. Majoritatea tumorilor cu celule gigante (aproximativ 60%) apar în oasele lungi și aproape întotdeauna sunt localizate la nivelul marginii articulare a osului. Interesarea metafizară poate apare în scheletul imatur (2).

TCG aparent calme cu criterii histologice și radiologice de benigneitate au avut o evoluție clinică imprevizibilă (agresivitate, recidivă, malignitate). Toate au prezentat însă modificări sugestive la examinarea RMN inițială (edem osos subcondral pe secvențele T1, STIR) și componenta hemoragică mai mare de 20% la examinarea CT.

Evaluarea complexă radioimagică (Rx, CT, RMN) este mai sugestivă în predicția evoluției clinice a leziunilor în comparație cu gradingul histologic.

În lotul nostru de 25 cazuri am avut un singur caz de TCG primar malignă, tratată prin rezecție largă. Pacienta a decedat la 1 an după operație având metastaze pulmonare. Tumorile recidivate au avut grad histologic mai mare decât tumora primară în lotul de 25 cazuri. Gradul de agresivitate al TCG crește direct proporțional cu mărimea componentei de hemoragie intratumorală și invers proporțional cu mărimea componentei solide tisulare, evidențiate și cuantificate prin studii densitometrice și volumetrice computertomografice. La un pacient dat, se preferă biopsia în locul unei probabilități statistice datorită gradului mare de suprapunere din aspectul imagistic al celor două tipuri de leziuni (benigne /maligne).

Radiografia standard efectuată în două incidențe ortogonale, ca examinare inițială, rămâne piatra de temelie în construirea ulterioară a diagnosticului (3). Localizarea, prezența sau absența matricei intralezional, caracterele de latență sau agresivitate corelate cu vârsta pacientului permit un diagnostic diferențial radiologic de acuratețe.

Tumorile latente nu distrug corticala și nu au extensie în părțile moi. Tumorile active cresc progresiv la examinări succesive, au o zonă de tranziție de maxim 1-2 mm, subțiază corticala, dar nu o distrug. Tumorile agresive au o delimitare slabă, cu o zonă de tranziție de câțiva mm sau cm, distrug corticala și se extind în părțile moi (4). Tumorile agresive necesită întotdeauna evaluare prin IRM, pentru a aprecia extensia în părțile moi (5). Pentru tumorile localizate strict intraosos, CT este suficientă pentru precizarea diagnosticului (6). CT și IRM sunt deosebit de utile și indispensabile în identificarea componentei tisulare tumorale, aceasta fiind zona din care se prelevează materialul biptic în vederea examenului anatomopatologic. În plus, în tumorile agresive IRM permite întocmirea planning-ului prechirurgical prin precizarea interesării vasculonervoase și de părți moi (7). Examenul anatomopatologic și imunohistochimic sunt cele care definitivează diagnosticul și încheie algoritmul de explorare al TCG.

Concluzii

Din analiza celor 25 de cazuri ce au constituit lotul nostru de studiu pentru perioada 2001-2008, dar și din cumulara a numeroase date din literatura de specialitate au rezultat o serie de concluzii, ce au menirea de a crea o imagine cât mai reală și mai completă asupra TCG. Acestea se pot concretiza astfel:

1. Potențialul malign al TCG, sugerat prin rata de încărcare rapidă este evaluat prin examinări CT dinamice cu substanțe de contrast iodate și secvențe RM rapide GE T1, dinamice cu substanțe de contrast paramagnetice (TCG benigne încarcă substanța de contrast mai lent decât cele maligne).

Identificarea componentei solide tisulare prin CT și RMN ghidează și indică locul punctiei biopsie. PET CT poate identifica partea cea mai activă din punct de vedere metabolic a tumorii.

2. Extensia tumorală intraosoasă este cel mai bine apreciată pe examinarea RMN (sensibilitate de 100% în studiul nostru), urmată de CT (12,5%).

3. CT evidențiază cel mai bine invazia extraosoasă (sensibilitate 100%), urmată de RMN (88,23%).

4. RMN este cel mai sensibil la invazia articulară și neurovasculară (100%), urmat de CT (50%).

5. Metastazele skip sunt evidențiate numai cu ajutorul RMN a cărui sensibilitate în studiul nostru a fost de 100%.

6. Secvența STIR trebuie asociată tot timpul cu secvența T1. STIR are sensibilitate foarte mare, dar nu diferențiază edemul osos de extensia tumorală intraosoasă (specificitate mică). Secvența T1 înlătură aceste inconveniente.

7. Rezonanța magnetică (secvențele T1, T-SHIRT, STIR) are acuratețe deosebită în detecția recurenței după tratament chirurgical sau radioterapic. Lipsa de semnal pe T-Shirt sau STIR arată lipsa recidivei. Recidiva are semnal crescut pe aceste secvențe.

8. Raportul nucleo-citoplasmatic este semnificativ mai mare la lotul malign decât la lotul benign. Diferențele dintre cele 2 subloturi benigne (grad 1 și grad 2) sunt nesemnificative. Programul dedicat Definiens TissueMap este superior programului Adobe Photoshop în calcularea raportului nucleo-citoplasmatic.

9. Indicele Activității Mitotice (MAI) ca și raportul N/C este capabil de a diferenția între tumorile cu celulele gigante osoase cu comportament malign și cele cu comportament clinic non-malign.

10. Anaplazia, cel puțin cea definită ca dimensiune a DS a dimensiunilor nucleare, nu constituie un element de prognostic capabil să diferențieze între comportamentul clinic mai mult sau mai puțin agresiv al unei TCG.

11. Studiul morfometric al celulelor gigante din TCG a osului, arată că nici un criteriu morfometric evaluat nu a contribuit la posibilitatea diferențierii între cazurile cu comportament malign și cele cu comportament clinic non-malign. Singurul criteriu semnificativ totuși remarcat, potențial utilizabil ca și criteriu de diferențiere a fost variația semnificativ mai mare a numărului de nucleu (DS), de la maxim la minim, în cazul tumorilor cu comportament malign.

12. Imunoreacția p63 este pozitivă la nivel nuclear în TCG și are intensitate diferită la nivelul stromei și celulelor gigante, în funcție de gradul histologic și comportamentul clinic. Această concluzie necesită însă verificări ulterioare pe loturi mai mari de studiu și cu tehnici histologice mai standardizate.

Bibliografie

1. FORNASIER VL, PROTZNER K, ZHANG I, MASON L. The Prognostic Significance of Histomorphometry And Immunohistochemistry In Giant Cell Tumors Of Bone. *Hum Pathol* 1996;27:754-60.
2. GREENSPAN A: *Orthopedic Imaging, A Practical Approach*, 4th Edition, Lipincott Williams & Wilkins, 2004, 4, 664-668.
3. RESNICK D, NIWAYAMA G. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. In: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia, Pa: Saunders;*. 1988: 3831-42.
4. STOLLER, TIRMAN, BREDELLA. Diagnostic imaging – *Orthopaedics*, 2004, 8-55.
5. STOLLER D.W. *Magnetic Resonance Imaging in Orthopaedics & Sports Medicine*, 2nd edition, 1997, 1271-1273.
6. UNNI KK. *Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases*. 5th ed. 1996;382-90.
7. RESNICK D, KANG S.H. *Internal Derangements of Joints*, 1997, 911-929.
8. FECHNER RE, MILLS SE. *Tumors of the Bones and Joints. Atlas of Tumor Pathology*. 3rd Series, Fascicle 8. Washington, Dc: Armed Forces Institute Of Pathology; 1993:173-81

Correlation of the radio-imaging aspects with the anatomo-pathological and imunohistochemical examination in giant cell tumour: a 25 cases study

I. RAUS, I.R. NEGREA, D. GHEBAN, C. CAPUSAN, MAGDA DOHAN

Summary

The authors studied 25 cases of giant cell bone tumors investigated by Rx, computer tomography and MRI, subsequently confirmed by the histopathologic examination and by immunohistochemical studies. The radioimaging aspects characteristic for each tumor grade according to Jaffe and Lichtenstein as well as the anatomopathologic and immunohistochemical characteristics were followed up. Subsequently the results of the radioimaging examinations were correlated with those obtained by the anatomopathological and immunohisto-chemical examinations, diagnostic criteria and predictive criteria for the prognosis being outlined.

Keywords: giant cell tumor, radio-imaging, anatomopathology, immunohistochemistry.

EVALUAREA COMPARATIVĂ A ANXIETĂȚII ÎN STRESUL NECHIRURGICAL ȘI CEL CHIRURGICAL – PERIOPARATOR

RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU¹, IOANA JURCĂU², C. BODESCU³,
O. ANDERCOU⁴, C. BURTA⁵, OANA PUIA¹, GABRIELA CIOCOI⁶

¹Catedra de Fiziopatologie, UMF Cluj-Napoca

²Clinica de Chirurgie Oromaxilofacială, Spitalul Clinic de Copii, UMF Cluj-Napoca

³Doctorand Balneologie, UMF Cluj-Napoca

⁴Clinica Chirurgică II, UMF Cluj-Napoca

⁵UMF Timișoara

⁶Rezident de Medicină a Muncii

Rezumat

Studiul prezent urmărește evaluarea comparativă a anxietății în două tipuri de stres nechirurgical, psihic și fizic, și șapte tipuri de stres chirurgical-perioperator. **CONCLUZII:** 1. stresul fizic epuizant, acut, este mai intens perceput, de către organismul uman, decât cel psihic acut; 2. intervențiile chirurgicale abdominale au un ecou psihic, post-operator, mult mai intens, decât cele extra-abdominale sau endocrine; 3. dintre operațiile abdominale, cea mai solicitantă psihic este cea de hemicolectomie, urmată de colecistectomia clasică; 4. studiul efectuat dovedește importanța ierarhizării intervențiilor chirurgicale; 5. indiferent de amploarea intervenției chirurgicale, evenimentul de tip chirurgical este mult mai solicitant pentru organism decât unul nechirurgical; 6. evaluarea psihologică, prin STAI, merită să facă parte dintr-o baterie de investigații pentru aprecierea intensității stresului ne-chirurgical și a celui chirurgical-perioperator.

Cuvinte cheie: stres psihic, stres fizic, stres chirurgical, anxietate, chestionare psihologice.

Introducere și obiective

Este cunoscut faptul că solicitarea psihică, efortul fizic și intervențiile chirurgicale reprezintă factori de stres importanți. Pornind de la acest adevăr, studiul prezent urmărește: evaluarea comparativă a anxietății în două tipuri de stres nechirurgical, psihic și fizic, și șapte tipuri de stres chirurgical-perioperator; evidențierea importanței ierarhizării intervențiilor chirurgicale; rolul încadrării evaluării psihologice într-o baterie de investigații pentru aprecierea intensității stresului ne-chirurgical și a celui chirurgical-perioperator.

Materiale și metodă

SUBIECȚII. Participarea tuturor subiecților la acest studiu a fost voluntară. Selecția subiecților a fost făcută pe baza chestionarului STAI (1) și a foilor de observație. Din studiu au fost excluse persoanele cu afecțiuni psihice sau fizice, terapii cortizonice, cu dependențe de toxice. Participanților li s-a cerut să nu consume alcool, cafea, să nu fumeze și să nu folosească nici o medicație și nici un antioxidant în prezența testului. **Semnificația codificărilor** pentru programul de determinare a parametrilor este redată în tabelul nr.1, iar numărul și sexul subiecților dintr-un lot în tabelul nr.2. Determinările pentru lotul martor M s-au făcut la PrS0.

Tabelul nr.1. Semnificația codificărilor parametrilor.

Codul	Timpul	Descrierea
Pre-Stres 0 = PrS 0	- 10 zile	Cu 10 zile înaintea evenimentului stresant (e. s.), 8. 00 AM
Pre-Stres 1 = PrS 1	- 24 h	Cu 24 ore înaintea e. s., 8. 00 AM
Pre-Stres 2 = PrS 2	- 30 min	Cu 30 min înaintea e. s., 8. 00 AM
Post-Stres 1 = PoS 1	+ 15 min	La 15 min după e. s.
Post-Stres 2 = PoS 2	+ 24 h	La 24 ore după e. s.
Post-Stres 3 = PoS 3	+ 5 zile	La 5 zile după e. s.

Tabelul nr.2. Caracteristici legate de pacienți, anestezie și operație.

	Caracteristici legate de pacienți, anestezie și operație				
	Pacienții			Anestezie	Durata operației
	Nr.	Vârsta (media)	Sexul M/F		Min
Tipul de stres ne-chirurgical = NC					
Psihic = P	32	22, 4	16/16		
Fizic = F	32	23, 2	16/16		
Tipul de stres chirurgical = C					
● <i>Ne-endocrin, extraabdominal</i>					
Extracție dentară = ED	16	34, 1	8/8	loco-regională	15 ± 5
Artroscopie = A	16	38, 2	8/8	rahianestezie	45 ± 11
● <i>Ne-endocrin, abdominal</i>					
Cura radicală a herniei inghinale = H	8	32, 4	M = 8	rahianestezie	60 ± 9
Colecistectomie clasică = CC	16	35, 4	8/8	generală	81 ± 9
Colecistectomie laparoscopică = CL	16	35, 6	8/8	generală	72 ± 5
Hemicolectomie = HC	16	53, 3	8/8	generală	145 ± 41
● Endocrin					
Tiroidectomie lobară = T	16	36, 4	8/8	generală	71 ± 10
Martor = M	16	31, 4	8/8		

DESIGN-UL STUDIULUI

a. Ca **model de stres psihic acut**, a fost ales unul dintre examenele cele mai grele din sesiunea unor studenți, ai aceluiași an de studiu și ai aceleași facultăți din Centrul Universitar Cluj-Napoca. Toți studenții lotului P au participat la același examen, în aceeași zi.

b. Pentru **stresul fizic**, am ales ca **model** un exercițiu fizic intens. Înaintea testării fizice, participanții au urmat o încălzire musculară de 5 min, sub supraveghere medicală și sportivă. După o pauză de 5 min, a urmat testarea propriu-zisă, care a durat, pentru fiecare individ, până la epuizarea fizică.

c. **Pacienții operați** au fost internați în Clinici de Chirurgie, precum și în secții spitalicești de chirurgie din Centrele Universitare București și Cluj-Napoca. Pentru același tip de intervenție chirurgicală au fost luați în studiu subiecți internați în același serviciu clinic sau spitalicesc.

TIPURILE ȘI METODELE DE INVESTIGAȚIE EFECTUATE. Pentru fiecare lot s-au efectuat aceleași tipuri de investigații constând în *evaluarea psihică*, realizată cu chestionarul S.T.A.I., X1, X2 (*Spielberger, 1983 - 235*).

EVALUAREA STATISTICĂ. Rezultatele au fost analizate folosind *software-ul SPSS*. Pentru examinarea continuă a datelor s-a folosit *testul t Student*. Datele sunt exprimate ca medii, iar rezultatele au fost considerate semnificative la $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Stres ne-chirurgical = NC (Figura 1). *Anxietatea* a fost semnificativ crescută la ambele loturi, la momentul PrS2, atât față de PrS1 (LP, $p < 0,05$; LF, $p < 0,01$), cât și față de PoS2 (LP, LF, $p < 0,001$). Remarcăm că la 24 ore post-test anxietatea a fost redusă față de determinarea pre-test la 24 de ore. Cea mai mare diferență dintre loturi a fost la momentul PrS2. Deci subiecții lotului LF au fost mai anxioși decât cei din LP, la 30 min pre-test. La toate momentele peri-test, valorile anxietății au fost mai mari decât la martor.

Stres chirurgical = C

● *Ne-endocrin, extraabdominal* (Figura 2). *Anxietatea* a crescut de la 24 ore pre-operator la 30 min pre-operator, apoi a scăzut la 24 ore post-operator, la valori inferioare celor de la PrS1. La momentul PrS2, valorile au fost mai mari față de cele de la PrS1, dar, pentru ambele loturi, creșterea a fost moderat semnificativă ($p < 0,05$). Scăderea de la PrS2 la PoS2 a fost mai semnificativă la ED ($p < 0,005$), decât la A ($p < 0,01$). Post-operator, valorile au fost mai mari la A decât la ED. La toate momentele peri-operatorii, valorile anxietății au fost mai mari decât la martor.

● *Ne-endocrin, abdominal* (Figura 3). *Anxietatea* a crescut semnificativ de la 24 ore pre-operator (PrS1) la 30 min pre-operator (PrS2), la toate loturile ($p < 0,05$). Post-operator, la 24 de ore, valorile au scăzut sub nivelul celor de la 24 ore pre-operator. Diferența dintre PrS2 și PoS2 a fost, de asemenea, semnificativă: H ($p < 0,01$), CC, CL și HC ($p < 0,05$). La toate momentele, valorile HC au fost cele mai mari, iar valorile H cele mai mici. La toate momentele peri-operatorii, valorile anxietății au fost mai mari decât la martor.

● *Endocrin* (Figura 4). *Anxietatea* a crescut de la 24 ore pre-operator la 30 min pre-operator, apoi a scăzut la 24 ore post-operator, la valori inferioare celor de la PrS1. La momentul PrS2, valorile au

fost mai mari față de cele de la PrS1, dar, creșterea a fost moderat semnificativă ($p < 0,05$). Scăderea de la PrS2 la PoS2 a fost semnificativă ($p < 0,01$). La toate momentele peri-test, valorile anxietății au fost mai mari decât la martor.

Rezultate comparative – Stres chirurgical (Figura 5). Între loturi au existat deosebiri între valorile anxietății. La PrS2, cea mai mică diferență a fost între A-ED. Post-operator, cea mai mică diferență a fost la PoS2, între CC-CL. La PrS2 și PoS2, cea mai mare diferență a fost între HC-ED (cu maxima la PoS2). Diferența între valorile pre-operatorii ale anxietății a fost cea mai mică pentru ED și cea mai mare pentru HC. Diferența între valorile de la 30 min pre- și 24 de ore post-operator a fost cea mai mică pentru HC și cea mai mare pentru ED. Pentru A, H și T, precum și pentru CC și CL, valorile la diferite momente au fost apropiate. Cea mai semnificativă diferență a fost constatată pentru ED, între momentele PrS2 și PoS2 ($p < 0,005$).

Rezultate comparative – Stres ne-chirurgical - Stres chirurgical (Figura 6). Anxietatea, la ambele grupe, NC și C, a avut o evoluție similară, crescând de la 24 de ore (PrS1) la 30 min (PrS2) pre-eveniment, pentru ca, la 24 de ore post-eveniment stresant (PoS2), valorile parametrului să fie sub nivelul celor inițiale. Diferența NC-C, la PrS2, constă în amplitudinea mai mare a anxietății la C (valoarea maximă la C, față de valoarea minimă la NC). Există și diferențe în cadrul grupurilor. Astfel, subiecții din F s-au dovedit mai anxioși decât cei din P. Din grupul C, cei mai anxioși pre-, dar și post-operator, au rezultat a fi cei HC, iar cei mai puțin anxioși, cei ED. Modificarea anxietății a fost similară la A-H-T, precum și la CC-CL. Post-operator, valorile anxietății au scăzut cel mai marcat pentru ED și cel mai puțin pentru HC.

Studii anterioare, (Schedlowski M, Wiechert TO, Tewes U, 1992; Schedlowski M, Tewes U, 1992 – 317, 318) au arătat impactul stării psihice asupra unor parametri neuro-imunoendocrini. Alterările induse de stres rămân/durează un timp considerabil după încetarea stresului (Kvetnansky R și colab., 1984; Porta S și colab., 1991, 1992. – 320, 321; Brosschot JF și colab., 1992; Murray DR și colab., 1992; Naliboff P și colab., 1991 – 323, 324, 325).

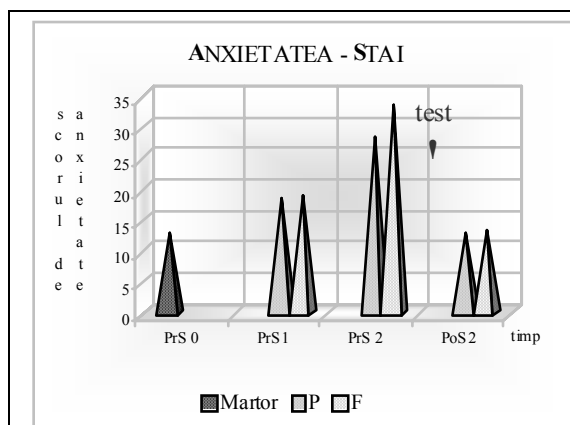


Fig. 1. Stres NC

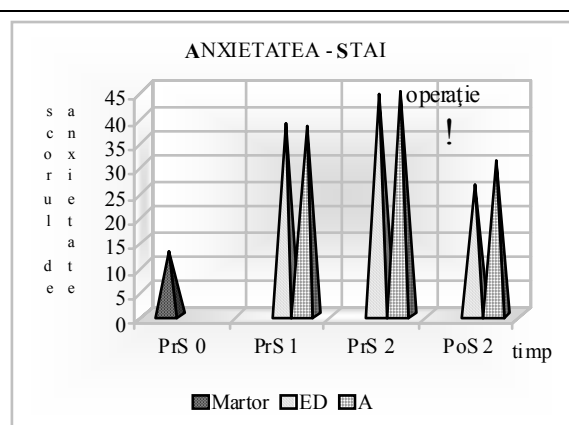


Fig. 2. Stres C - Ne-endocrin, extraabdominal

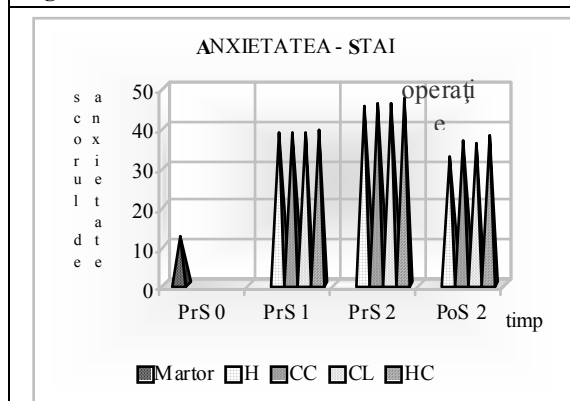


Fig. 3. Stres C - Ne-endocrin, abdominal

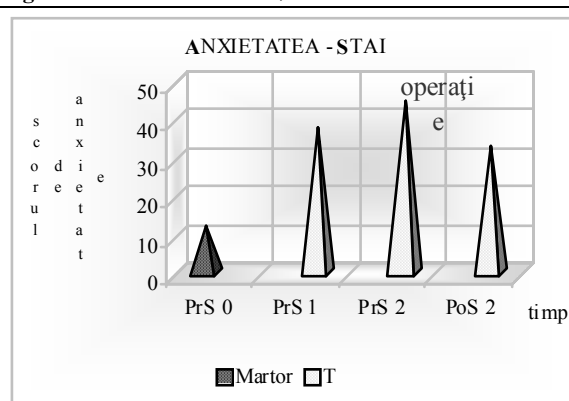


Fig. 4. Stres C - Endocrin

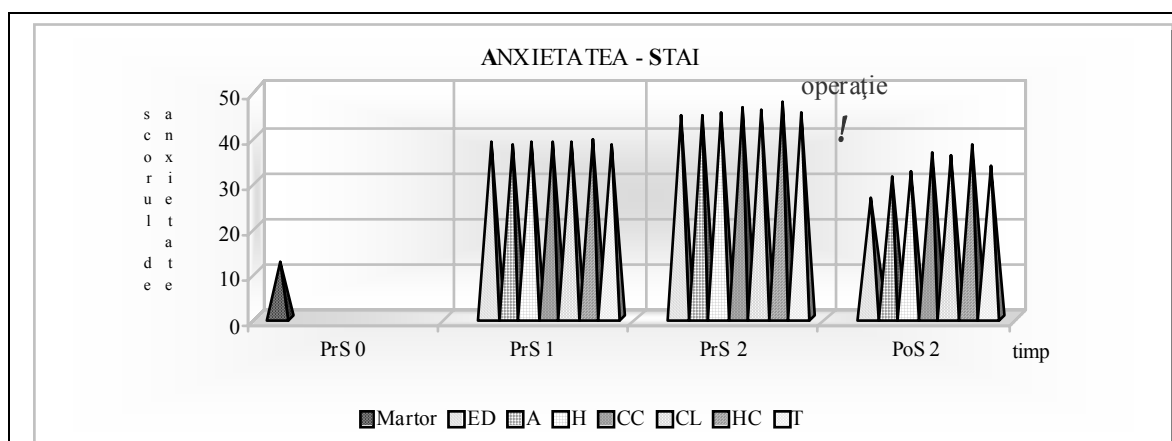


Fig. 5. Stres C - Rezultate comparative

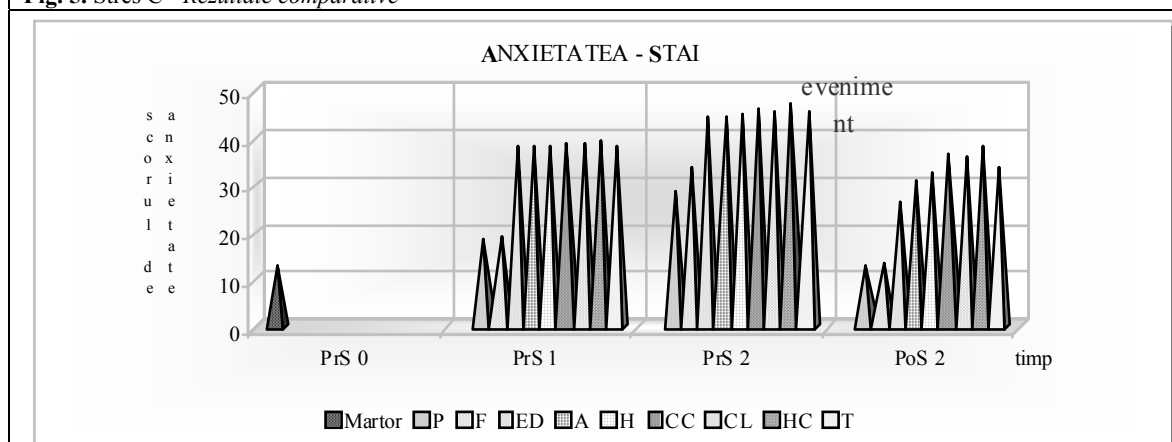


Fig. 6. Stres NC - Stres C - Rezultate comparative

Concluzii

1. Prin studiul făcut s-a dovedit că stresul *fizic* epuizant, acut, este mai intens perceput de către organismul uman decât stresul *psihic acut*.

2. Intervențiile chirurgicale *abdominale* au un ecou post-operator mult mai intens asupra stării psihice a subiectului decât cele *extra-abdominale* sau *endocrine*.

3. Dintre operațiile *abdominale*, cea mai solicitantă psihic este cea de hemicolecomie, urmată de colecistectomia clasică.

4. Studiul efectuat dovedește *importanța ierarhizării intervențiilor chirurgicale*, după impactul psihic asupra pacientului, gravitatea bolii pentru care se intervine, locul, durata și amploarea distrucției tisulare, manevrele asociate, dintre care cea mai importantă este anestezia efectuată.

5. Indiferent de amploarea intervenției chirurgicale, s-a putut constata că *evenimentul de tip chirurgical este mult mai solicitant pentru organism decât unul nechirurgical*, fapt demonstrat de intensitatea crescută a reacției la stresul perioperator.

6. Evaluarea psihologică prin STAI se dovedește a fi un parametru important în evaluarea reacției la stres, care, astfel, merită să facă parte dintr-o *baterie de investigații pentru aprecierea intensității stresului ne-chirurgical și chirurgical-perioperator*.

Bibliografie

1. SPIELBERGER CD, *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA, 1983.

2. SCHEDLOWSKI M, TEWES U, Physiological arousal and perception of bodily state during parachute jumping, *Psychophysiology* 1992; 29: 95-103.
3. SCHEDLOWSKI M., WIECHERT D, WAGNER TO, TEWES U, Acute psychological stress increase plasma levels of cortisol, prolactin and TSH, *Life Sci* 1992; 50: 1201-1205.
4. KVETNANSKY R, NEMETH S, VIGAS M, OPRSA LOVA Z, JURCOVICOVA J, Plasma catecholamines in rats during adaptation to intermittent exposure to different stressors, *Stress* 1984; (1): 537-562.
5. PORTA S, EMSENHUBER W, CLASSEN HG, HELBIG J, HEILBIG C, RAUTER J, SLAWITSCH P, Reserved stress responses of the endocrine rat pancreas in Mg depletion, Magnesium-a relevant ion, eds. B Lasserre. In: *Magnesium – a relevant ion*, eds. B. Lasserre . 1991: 331-336.
6. BROSSCHOT JF, BENSCHOP RJ, GODAERT GLR, DE SMET MBM, OLFF M, HEIJEN CJ, BALLIEUX RE, Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells, *Psychosom. Med.* 1992; 54: 394-406.
7. MURRAY DR, IRWIN M, REARDEN CA, ZIEGLER M, MOTULSKY H, MAISEL AS, Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise. Mediation via beta2-adrenergic-dependent mechanism, *Circulation* 1992;86: 203-213.
8. NALIBOFF PJ, BENTON D, SOLOMON GF, MORLEY JE, FAHEI JL, BLOOM ET, MAKINODAN T, GILMORE SL, Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress, *Psychosom. Med.* 1991; 53: 121-132.

Comparative evaluation of anxiety in nonsurgical and surgical - perioperating stress

RAMONA MOLDOVAN-JURCĂU, IOANA JURCĂU, C. BODESCU, O. ANDERCOU, C. BURTA, OANA PUIA, GABRIELA CIOCI

Summary

The study follows the comparative evaluation of anxiety in nonsurgical and surgical - perioperating stress. CONCLUSIONS: 1. the acute physical stress is most intense than the acute psychical stress; 2. the abdominal surgery is most stressful than the extra-abdominal and thyroidian surgery; 3. from the abdominal operations, the hemicolectomy is the most stressful, followed by the classical colectomy; 4. the hierarchisation of the severity of the surgical interventions is important; 5. surgical stress is most intense than the non-surgical events; 6. psychical evaluation deserves to take part of a battery for the nonsurgical and surgical - perioperating stress evaluation.

Keywords: psychical stress, physical stress, surgical stress, anxiety, psychological questionnaires.

REINSERTIA PSIHO-SOCIALĂ A PACIENȚILOR AMPUTAȚI

DANIELA RADU

Clinica 1 Chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie „V.Babeș” Timișoara, Romania

Rezumat

În Clinica 1 Chirurgie în perioada 1995-2007 au fost internați și operați 1832 de pacienți cu arteriopatii cronice obliterante ale membrelor inferioare.

Pacienții amputați au probleme de reintegrare atât în familie, cât și în societate. Majoritatea pacienților amputați din cauza gangrenei de natură arterială sunt în vârstă și au frecvent și cealaltă extremitate afectată, îngreunând utilizarea protezei. Suprasolicitarea membrului neamputat agravează ischemia acestuia și de aceea majoritatea lor preferă mersul pendular sau utilizarea căruciorului pentru deplasare. Ei nu se reintegrează în muncă și un rol important în refacerea lor îl are familia. Pacienții tineri, cu amputații posttraumatice sau pentru trombangită au nevoie de reintegrare complexă, la care trebuie să contribuie și societatea. Calitatea vieții acestora depinde în mare măsură de posibilitățile de deplasare, de un loc de muncă și de un mediu social și familial adecvat. Ei necesită reorientare profesională și îndrumare pentru a putea duce o viață cvasi normală. Integrarea socială a celor amputați depinde de nivelul amputației. Readaptarea completă a acestora este dependentă de statusul fizic dar și aspectul psihic joacă un rol important. Considerăm că asociațiile de profil nu se implică suficient în reintegrarea acestor pacienți.

Cuvinte cheie: ischemie critică, pacienți amputați, reinsertie psihosocială.

Introducere

Pacienții cu arterită cronică obliterantă cărora li s-a practicat amputația membrului inferior ridică probleme delicate de readaptare funcțională și de reintegrare socială.

Material și metodă

Am realizat un studiu retrospectiv, pe o perioadă de 12 ani (1995-2007), timp în care în Clinica I Chirurgie Timișoara au fost internați și operați 1832 de pacienți cu arteriopatii obliterante cronice ale membrelor inferioare.

Tabel I: Pacienți cu arteriopatie internați între 1995-2007.

Nr.pacienți internați	perioada
1832	1995-2007

Ca etiologie, ateroscleroza a fost cauza obliterării arteriale în 62% din cazuri, diabetul zaharat în 22%, embolia-tromboza în 8%, alte cauze (trombangita Burger, plăgi atone,degerături) 8%.

Tabel II: Cauzele amputațiilor.

Etiologie	Ateroscleroza	Diabet zaharat	Embolia-tromboza	Alte cauze
procentaj	62%	22%	8%	8%

Cu toate că acești pacienți au beneficiat de un tratament etiopatogenic medico-chirurgical corect efectuat, evoluția unora a fost nefavorabilă, o parte dintre ei necesitând amputația. Nivelul ischemiei a determinat amputația limitată la nivelul degetelor, antepiciorului, gambei sau în cazuri grave amputația a fost practică în treimea inferioară a coapsei. Dezarticulația șoldului în gangrena extensivă, neglijată, pentru salvarea vieții bolnavului a fost necesară într-un caz. Etiologic, diabetul zaharat tip I și II cu complicații vasculare periferice, a fost cauza la 22% din amputații la diferite nivele:

- o 70% amputația falangelor cu dezarticulare;
- o 20% amputația transmetatarsiană;

- o 7% amputația în treimea inferioară a gambei;
- o 3% amputația la nivelul coapsei.

16 pacienți au fost aduși în stare gravă, comatoasă. 45% dintre pacienți au necesitat reintervenția după o perioadă variabilă de timp, cauzele reamputației fiind diverse (nerespectarea regimului și tratamentului, evoluției ischemiei cu tot tratamentul corect aplicat etc). Nivelul amputației la pacienții cu arteriopatie aterosclerotică a fost: sub 1/3 inferioară gambă 62%; la nivelul treimii inferioare a coapsei 37%, 1 caz necesitând și dezarticulația șoldului.

Tabel III: Nivelul amputației la pacienții cu arteriopatie aterosclerotică.

Intervenția chirurgicală	
Amputația limitată sub 1/3 inf.gambă	62%
Amputația 1/3 inf.coapsă	37%
Dezarticulație șold	0,1%

Rezultate

Pentru a aprecia starea lor de sănătate și de reintegrare socio-profesională am formulat un chestionar cu următoarele întrebări:

- o Dacă și-au reluat vechea activitate,
- o Dacă au fost protezați,
- o Dacă au complicații vasculare și la nivelul altor organe care nu erau manifeste la momentul amputației (cardiace, cerebrale, renale etc),
- o Dacă forța fizică le permite independența zilnică,
- o Dacă urmează un tratament medical de întreținere sau nu.

Am expediat chestionarul la pacienți amputați în ultimii trei ani. Am primit răspuns la 95% din chestionarele trimise, succesul nesperat datorându-se și faptului că pe o mare parte i-am interogată telefonic și în general acești pacienți sunt bolnavi cronici, pensionați, cu mare deschidere la conversație sau corespondență. La analiza materialelor noastre am remarcat o serie de aspecte:

1. Starea psihică și fizică a pacientului: Amputația membrului inferior pentru necroză de cauză arterială este în general practică la persoane în vârstă care suferă de fapt de o afecțiune generalizată vasculară (ateromatoza) de natură să compromită și circulația miocardului sau a encefalului. Decizia intervenției radicale este luată de obicei după o lungă perioadă de suferință și chiar dacă amputația elimină durerile permanente ale acestor suferinzi, ei sunt totuși epuizați fizic și moral.

2. Condițiile necesare unei reeducări optime: Reprezintă un aspect delicat. Posibilitatea de a-și relua mersul pentru un amputat depinde în primul rând de starea sa fizică. Chirurgul nu poate să acționeze asupra factorilor generali pe care i-am amintit: vârsta, starea membrului contralateral sau asupra altor afecțiuni care împiedică să se depună un efort fizic (cardiopatia, restricția respiratorie, ischemia cronică la care sunt supuse și celelalte organe afectate în cursul ateromatozei generalizate etc). Chirurgul are însă uneori posibilitatea de a adapta nivelul amputației la posibilitățile fizice ale pacientului. Amputațiile parcimoniale, așa zis economice au, din punct de vedere funcțional, o mare superioritate față de cele care comportă sacrificarea genunchiului. Amputațiile care conservă genunchiul au o serie de dezavantaje: perioade mai îndelungate de timp până la vindecarea completă a plăgii sau necroza mult mai frecventă a bontului care necesită reamputația. Totuși, cu toate aceste riscuri, avantajele funcționale ale amputațiilor limitate ne obligă să recurgem la ele în toate situațiile în care dispunem de minimum de condiții favorabile. Un aspect care nu trebuie neglijat la acești pacienți este aspectul psihic. Alături de factorii fizici de care am mai amintit, starea psihică, moralul acestor pacienți imediat după amputație intervine în mod evident și de multe ori este un factor predominant.

Discuții

Concluziile la care am ajuns în urma analizei răspunsurilor din chestionar nu sunt de loc încurajatoare pentru speranțele de reintegrare ale acestor pacienți. Astfel, doar 37% din amputați folosesc o proteză, restul preferând mersul pendular sau chiar se limitează la deplasarea în cărucior. Un factor psihologic favorabil este dispariția durerii. În acest fel pacientul apreciază „apariția unei vieți noi”. Însă foarte puțini dintre aceștia găsesc resurse morale pentru reîncadrarea socială completă (1%). Amputații de coapsă au nevoie de un anturaj prevenitor și încurajator la întoarcerea acasă. Acesta are un rol determinant pentru noua lor viață. Statistica noastră arată că doar 35% dintre aceștia și-au confecționat o proteză și un procent și mai mic (10%) o folosesc în mod permanent pentru deplasare, deoarece aceasta presupune un efort fizic pe care cei mai mulți dintre amputați nu-l pot realiza. De aceea majoritatea

amputaților de coapsă preferă mersul cu ajutorul cârjelor. Astfel, chiar dacă realizează progrese, acestea sunt mici și pot fi rapid neutralizate de decompensarea unei boli asociate (pulmonară, cardiacă etc). Există o serie de motive care explică tendința amputatului de a adopta o atitudine din ce în ce mai pasivă față de activitatea fizică, care l-ar ajuta să-și refacă musculatura pentru a compensa absența membrului amputat și să execute mersul cu proteza. Viața amputatului de gambă este în general mai ușoară și eșecurile pe care le-am constatat sunt legate mai mult de afecțiunile colaterale. Practic amputatul de gambă are posibilitatea recâștigării unei autonomii veritabile. Condițiile bune de viață și atenția anturajului au o influență decisivă asupra moralului acestor pacienți greu încercați de viață. Ei devin astfel mai încrezători și mai capabili de integrare.

O categorie specială o reprezintă pacienții care sunt condamnați să stea tot timpul în pat sau care se deplasează doar cu căruciorul. La amputații bilateral sau amputații de coapsă care nu se pot deplasa, calitatea existenței lor va depinde de resursele lor morale și activitățile manuale pe care vor dori să le practice. La aceștia, o mare problemă rămâne realizarea unui grad de independență cel puțin pentru necesitățile fiziologice zilnice.

Concluzii

1. Reinsertia socială a amputaților pentru arteriopatii obliterante cronice depinde de starea somatică a acestora, dar factorii psihologici au tendința de a inhiba și ultimele resurse de care dispun acești bolnavi.
2. Readaptarea optimă necesită pe de o parte condiție fizică minimă, iar pe de altă parte o necesitate din partea chirurgului de a practica, acolo unde este posibil, amputații limitate.
3. Atitudinea chirurgului trebuie să fie încurajantă, pentru ca amputatul să dorească să profite la maximum de resursele fizice de care dispune.
4. Pacienții interogați de noi nu au reușit din diverse motive să beneficieze de o instruire specializată în afara indicațiilor primite în spital.
5. Readaptarea unui arteriopat amputat rămâne o problemă delicată, dar experiența ne arată că resursele umane sunt uneori uimitoare, ceea ce ne face să insistăm chiar și în cele mai disperate situații.

Bibliografie

1. H. HALTSLAG, E. BUSKENS, C. ROMMERS, A. PREVA, CR.VAN DER WERDEN: *Long-term Outcome after Lower Extremity Injuries in Severely Injured Patients*.European Journal of Trauma,
2. S. OHSAWA, Y. INAMORI, K. FUKUDA, M. HIROLTJI; *Lower limb amputation for diabetic foot*;Arch.Ortop.Trauma Surgery(2001)121;186-190
3. R. WASIAK, A.E. YOUNG, R.T. ROESSLER, K.M. MC PHERSON, M.N.M VAN POPPEL, J.R. ANENA: *Measuring Return to Work*, J.Occup.Rehabil (2007),17;766-781
4. OURIEL K, FIORE WM, GEARY JE *Limb threatening ischemia in the medically compromised patient: amputation or revascularisation?* Surgery 1998,104:667-672
5. European Working Group on *Critical Leg Ischemia*.*Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia*.Eur.J.Vasc.Surg.1992;6,1-32
6. ZIEGLER O, GOT I, POINTEL JP, DROUIN P (1989) *Artériopathies athéromateuses des membres inférieurs*. Masson, Paris, p 549
7. GIRON J, OVTCHINNIKOFF S, MAUBON A, GARNIER TH, SENAC JP, MARTI-ANE CH, MARI H, GABA S, JANBON CH (1988) *Artérite et sympathectomie lombaire guidée par tomodynamométrie*. Ann Radiol 31 : 337-344
8. HOFFMAN O, KADOUCHE R, SILBERMANN O, CHOSSIERE D, GAUX JC (1991)*Artérite des membres inférieurs. Méthodes d'exploration, aspects radiologiques et aspects thérapeutiques*. Feuilles de Radiologie 31 : 29-43
9. VARTY K,NYDAHL S,NAGIM A et al. *Results of Surgery and angioplasty for the treatment of chronic severe lower limb ischemia*.Eur.J.Vasc.Surgery 1998,16:159-163
10. LARS K.,LENNARTY J.*Critical lower limb ischaemia-is amputation avoided by arterial reconstruction? Critical ischaemia*,Intern,J.of Vasc.Med,10.3.2000

The psycho-social reintegration of amputated patients

DANIELA RADU

Summary

In the Surgery Clinic 1 there were 1832 patients operated on for chronic obliterant arteriopathies of the inferior extremities between 1995-2007. The amputated patients have reintegration problems both in the family and in society. The majority of the amputated patients for arterial gangrene are old and the other extremity is also affected which makes the use of a prosthesis difficult. The overload on the remaining extremity leads to an aggravation of the ischemia. For this reason many patients prefer the pendular walking or the wheel chair in order to move. They are not reintegrated in their work and family plays an important role in their recovery.

The younger patients with post-traumatic or thrombotic amputations need to go through a complex reintegration process where society has to take part. Their quality of life is largely dependent on their possibility to move, work and have an appropriate social and familiar environment. In many cases they need to get another qualification and help to lead a more or less normal life. The social integration of amputated patients depends largely on the level at which the amputation is made. Their complete reintegration is largely dependent on their physical form but the psychical aspect is also very important. We consider that the specialized organisations are not sufficiently involved in the reintegration of these patients.

Keywords: critical ischaemia, amputated patients, psycho-social reintegration.

ANALIZA FACTORILOR CARE INFLUENȚEAZĂ EVOLUȚIA INDICELUI MOTOR LA NIVELUL MEMBRULUI SUPERIOR PLEGIC ÎN ISCHEMIA CEREBRALĂ

ELENA SÎRBU^{1,2}

¹ Universitatea de Vest Timișoara, Facultatea de Educație Fizică și Sport,
Secția de Kinetoterapie

² Laboratorul de Neurofiziologie a Spitalului Universitar Brugmann, Bruxelles, Belgia

Rezumat

Scopul lucrării: Posibilitatea înregistrării unui răspuns motor evocat la nivelul membrului superior plegic influențează semnificativ capacitatea de restabilire a funcțiilor acestuia. În această studiu ne propunem să analizăm factorii care influențează evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior plegic la bolnavii cu accident vascular cerebral (AVC).

Material și metode: Am luat în studiu un lot de 100 de pacienți cu AVC ischemic internați pe secția de neurologie a spitalului Brugmann din Bruxelles, Belgia. Înainte de începerea programului de recuperare, fiecărui pacient i s-a făcut o evaluare atentă a deficitului funcțional (indice motor). Pacienții incluși în acest studiu au fost supuși încă de la început unui procedeu de stimulare magnetică transcraniană (TMS), înregistrând răspunsurile motorii (PEM) la nivelul mușchiului abductor al degetului mic.

Rezultate și concluzii: PEM a fost înregistrat la un procent de 66% dintre pacienți, în timp ce 34% din pacienți nu au prezentat nici un răspuns. Evoluția indicelui motor diferă semnificativ în funcție de prezența sau absența răspunsului motor evocat la nivelul mușchiului abductor al degetului mic ($p < 0,05$). Din analiza factorilor care influențează evoluția indicelui motor, la pacienții cu PEM prezent, s-a remarcat intervenția semnificativă a formei de AVC ischemic, precum și a intervalului de timp de la admisia în spital și până la efectuarea testelor ($p < 0,05$).

Cuvinte cheie: indice motor, potențial evocat motor, stimulare magnetică transcraniană, hemiplegie.

Introducere

Accidentele vasculare cerebrale prezintă o morbiditate și mortalitate crescută în ultimii ani, fiind una din principalele cauze de handicap neurologic, mai ales în rândul vârstnicilor (1).

Statisticile medicale adaugă o particularitate în acest domeniu și anume incidența crescută a accidentului vascular cerebral (AVC) în rândul populației active în ultimii ani, cu atât mai mult cu cât asistăm la scăderea mediei de vârstă spre adultul tânăr. Putem spune că la ora actuală în patologia cerebrovasculară s-a produs o adevărată „mutație” atât pe plan mondial, cât și la noi în țară, privind vârsta de debut a unui AVC (2).

Abordarea modernă a secvențelor neurorecuperatorii în accidentul vascular ischemic (AVC), în funcție de tipul de leziune, gradul deficitului motor și de forma acestuia, de afecțiunile asociate, de complicații etc. vine în întâmpinarea unei necesități reale în domeniul, uneori controversat, al recuperării neurologice. Studiul privind eficiența potențialelor evocate motorii în reabilitarea bolnavilor hemiplegici permite aflarea șanselor de recuperare ale bolnavilor hemiplegici încă din primele zile post-AVC (7).

Acest studiu își propune să arate că posibilitatea înregistrării precoce a unui răspuns motor (PEM) influențează semnificativ evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior, și deci capacitatea de restabilire a funcțiilor acestuia.

Material și metode

În lucrarea de față am luat în studiu un lot de 100 de pacienți cu AVC ischemic internați pe secția de neurologie a spitalului Brugmann din Bruxelles, între anii 2004 și 2006. Din totalul pacienților luați în studiu, un număr de 48 au fost femei, iar 52 bărbați.

Au fost incluși în studiu doar pacienții cu AVC ischemic confirmat prin RMN și/sau CT, indiferent dacă prezentau leziuni multiple cerebrale sau doar o leziune singulară. Au fost excluși din studiu pacienții cu AVC hemoragic sau cei cu infarcte lacunare, pacienții comatoși, precum și cei cu tulburări cognitive severe.

Durata totală a spitalizării a fost de 45 de zile, pacienții beneficiind de programe de recuperare strict individualizate (două ședințe pe zi).

Pentru a evalua gradul deficitului motor la pacienții incluși în studiu, am utilizat *indicele motor* (*Motricity index*) (4). Pacienții au fost evaluați înaintea începerii programului recuperator (index 1) fiind apoi reevaluați la 45 zile de la începerea tratamentului neuromotor (index 2). Evoluția indicelui motor reprezintă diferența dintre indicele motor final și cel inițial (index2 - index1).

Toți pacienții incluși în acest studiu au fost supuși încă de la început unui procedeu de stimulare magnetică transcraniană (TMS). Stimularea magnetică transcraniană generează un impuls magnetic care este condus prin intermediul fibrelor tractului piramidal și determină un răspuns denumit potențial evocat motor (PEM) (8). Aceste răspunsuri motorii au fost înregistrate prin intermediul unor electrozi de suprafață plasați la nivelul mușchiului abductor al degetului mic.

Am calculat latența corticală ce corespunde instalării răspunsului motor în mușchi în urma stimulării magnetice corticale (9,10).

Pentru calcularea latenței periferice s-au stimulat rădăcinile nervoase la nivelul ieșirii acestora din gaura intervertebrală (C6-C7) (10).

Timpul central motor de conducere (CCMT) se calculează făcând diferența dintre latența corticală și cea periferică.

Toate operațiile statistice de prelucrare a datelor culese de la subiecții incluși în studiu au fost realizate cu ajutorul SPSS-ului (Statistical Package for Social Sciences).

Rezultate și discuții

Stimularea magnetică transcraniană este o tehnică neinvazivă, ce se realizează rapid și care este folosită pentru explorarea excitabilității cortexului motor și a funcției căilor motorii piramidale. Folosită la scurt timp după producerea unui accident vascular cerebral, în decurs de 7 zile, oferă date importante referitoare la șansele de recuperare a unui bolnav hemiplegic (6).

În acest studiu, răspunsul motor evocat (PEM) a fost înregistrat la un procent de 66% dintre pacienți, în timp ce de 34% din pacienți nu au prezentat nici un răspuns.

Din analiza statistică rezultă că evoluția indicelui motor diferă semnificativ, în funcție de prezența sau absența răspunsului motor evocat la nivelul mușchilor membrului superior ($p < 0,05$).

Altfel spus, posibilitatea înregistrării unui PEM la nivelul mușchiului abductor al degetului mic influențează semnificativ evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior, respectiv capacitatea de restabilire a funcției acestuia (9).

Numeroși factori pot influența evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior plegic. În acest sens, am luat în studiu următorii factori: tipul de AVC, predominanța de emisfer, forma deficitului motor, precum și intervalul de timp de la admisia pacientului în spital până la efectuarea testelor.

Am constatat că la pacienții cu *AVC embolic* evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior este mult mai bună la subiecții cu răspuns motor (PEM) prezent, comparativ cu cei care nu au răspuns motor în urma stimulării magnetice ($p < 0,05$). În schimb, la pacienții cu *AVC trombotic* nu s-a constatat nici o diferență, indiferent că prezentau sau nu un răspuns motor. În plus, la pacienții cu PEM absent și AVC embolic evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior este nulă (tabel I, fig 1).

Tabel I. Evoluția indicelui motor în funcție de tipul de AVC (pacienți cu răspuns motor prezent sau absent).

Răspuns motor	Tip AVC	Media	Abaterea standard
Absent	AVC trombotic	16,2106	12,9646
	AVC embolic	.0000	.0000
	Total	15,2571	13,1485
Prezent	AVC trombotic	16,1262	14,7751
	AVC embolic	19,2000	17,9191
	Total	16,5920	15,1793
Total	AVC trombotic	16,1569	14,0677
	AVC embolic	16,0000	17,8485
	Total	16,1381	14,4676

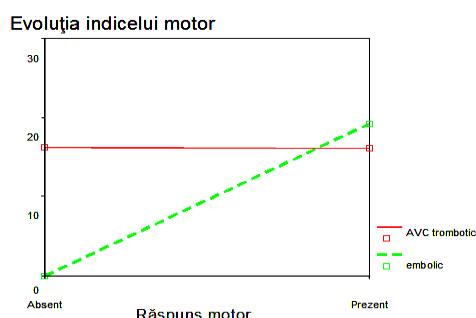


Fig. 1. Evoluția indicelui motor în funcție de tipul de AVC.

În ceea ce privește influența *emisferului afectat* asupra evoluției indicelui motor, nu am constatat o influență semnificativă a acesteia asupra evoluției indicelui motor ($p > 0,05$) (vezi tabel II, fig. 2).

Tabel II. Evoluția indicelui motor în funcție de predominanța de emisfer.

Răspuns motor	Emisfer afectat	Media	Abaterea standard
Absent	Drept	15,7521	15,6809
	Stâng	14,6300	9,5190
	Total	15,2571	13,1485
Prezent	Drept	18,7866	15,9858
	Stâng	14,5265	14,3078
	Total	16,5920	15,1793
Total	Drept	17,6561	15,7847
	Stâng	14,5582	12,9294
	Total	16,1381	14,4676

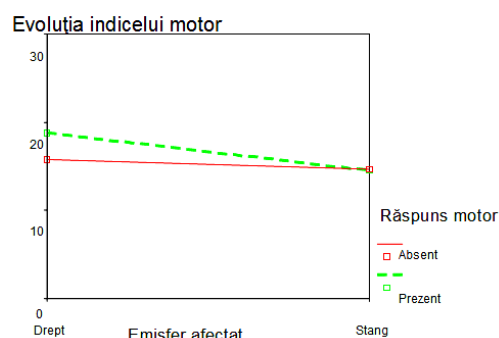


Fig. 2. Evoluția indicelui motor în funcție de predominanța de emisfer.

Tipul de deficit motor nu exercită o influență semnificativă asupra evoluției indicelui motor la nivelul membrului superior la pacienții cu PEM prezent ($p > 0,05$). În schimb, în absența înregistrării unui răspuns motor la nivelul mușchiului abductor al degetului mic, s-a constatat o evoluție mai bună a indicelui motor la pacienții hemiparetici, comparativ cu cei hemiplegici (tabel III, fig. 3).

Tabel III. Evoluția indicelui motor în funcție de tipul de deficit motor (pacienți cu PEM prezent sau absent).

PEM	Tip deficit	Media	Abaterea standard
Absent	Hemiplegie	13,3232	11,2646
	Hemipareză	23,2075	16,1592
	Total	15,7194	13,0687
Prezent	Hemiplegie	18,4214	17,9855
	Hemipareză	16,4956	12,3042
	Total	17,3821	15,0865
Total	Hemiplegie	16,0611	15,3277
	Hemipareză	17,7740	13,1739
	Total	16,8105	14,3771

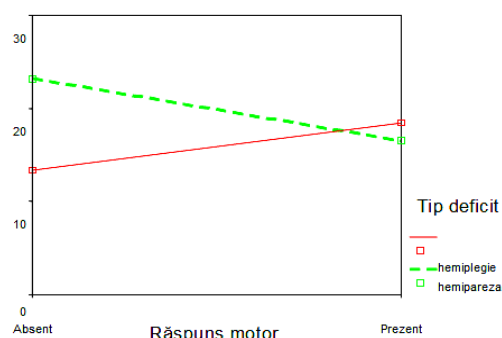


Fig. 3. Evoluția indicelui motor în funcție de tipul de deficit motor.

Un alt factor luat în studiu este intervalul de timp scurs de la internarea pacientului în spital până la realizarea stimulării magnetice transcraniene (TMS).

Pacienții care au efectuat protocolul terapeutic în primele 14 zile de la internare și la care am înregistrat un răspuns motor prezent în urma stimulării magnetice au avut o evoluție favorabilă a indicelui motor la nivelul membrului superior ($p < 0,05$). Indicele motor are o evoluție aproape constantă la pacienții care au fost supuși procedurii experimentale după 15-40 de zile de la internare (tabel IV, fig. 4).

Tabel IV. Evoluția indicelui motor la nivelul membrului superior în funcție de intervalul de timp de la admisia pacientului în spital până la efectuarea TMS.

PEM	Interval până la TMS	Media	Abaterea standard
Absent	1-14 zile	8,5000	14,7224
	15-40 zile	18,1912	15,2460
	peste 40 de zile	11,5330	9,0832
	Total	15,0027	13,5382
Prezent	1-14 zile	25,4814	27,6071
	15-40 zile	15,9650	11,1874
	peste 40 de zile	15,2180	14,8252
	Total	17,2793	15,4420
Total	1-14 zile	20,3870	24,9710
	15-40 zile	16,8060	12,7482
	peste 40 de zile	13,3755	12,1146
	Total	16,3687	14,6585

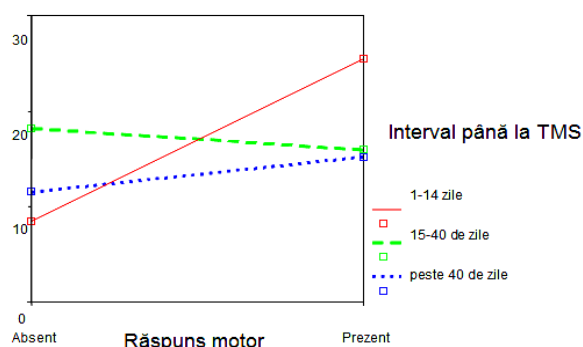


Fig. 4. Evoluția indicelui motor în funcție de intervalul de timp de la admisia pacientului în spital până la efectuarea TMS.

Concluzii

1. Programul de recuperare neuromotorie trebuie inclus obligatoriu în programul de management al oricărui bolnav cu AVC ischemic, trebuie început precoce, din perioada postictală imediată și continuat zilnic până la externare.

2. Stimularea magnetică transcraniană, folosită la scurt timp după producerea unui AVC, oferă date importante referitoare la șansele de recuperare a unui bolnav hemiplegic.

3. În urma TMS am înregistrat un răspuns motor la 66% dintre pacienți, în timp ce 34% dintre pacienți nu au prezentat nici un fel de răspuns.

4. Din analiza factorilor care influențează evoluția indicelui motor, la pacienții cu sau fără PEM, s-a remarcat intervenția semnificativă a formei de AVC ischemic, precum și a intervalului de timp de la admisia în spital și până la efectuarea testelor.

5. La pacienții cu PEM prezent evoluția indicelui motor este mai bună la cei cu *AVC embolic* față de cei cu *AVC trombotic*.

6. Pacienții care au efectuat protocolul terapeutic în primele 15 zile de la internare și la care am înregistrat un PEM prezent au avut o evoluție favorabilă a indicelui motor.

Bibliografie

1. CALOMFIRESCU K.S., *Neurologie practică*, Editura Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 2000
2. CALOMFIRESCU K.S., FISCHER T., MOCA O., *Recuperarea bolnavilor cu accidente vasculare cerebrale*, Editura Risoprint, Cluj Napoca, 2004.
3. CİNTEZĂ D., *Recuperarea medicală a bolnavilor sechelari după accident vascular cerebral*, Editura Libra Vox, București, 2003.
4. DEMEURISSE G., DEMOL O., ROBAYE E., Motor evaluation in vascular hemiplegia, *European Neurology* 1980, 19, 382-389.
5. HALLETT M., Transcranial magnetic stimulation and the human brain, *Nature* 2000, 406, 147-150.
6. HENDRICKS H.T., ZWARTS M.J., PLAT E.F., VAN LIMBEEK J., Systematic review for the early prediction of motor and functional outcome after stroke by using motor-evoked potentials, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2002, 83, 1303-1308.
7. HUMMEL F.C., COHEN L.G., Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke?, *Lancet Neurology*, 2006, 5, 708-712.
8. JALINOUS R., *A guide to magnetic stimulation*, London 2001.
9. TROMPETTO C., ASSINI A., BUCCOLIERI A., MARCHESE R., ABBRUZZESE G., Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study, *Clinical Neurophysiology*, 2002, 111(10), 1990-1996.
10. WEBER M., EISEN A.A., Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems, *Muscle Nerve*, 2002, 25, 160-175.

A study of the factors influencing the hemiplegic upper limb motricity index in cerebral ischemia

ELENA SÎRBU

Summary

Objectives: The recording of the motor evoked responses in hemiplegic arm seems to influence significantly the capacity of regaining motor functions in the affected arm. The aim of this paper is to analyze the factors that influence hemiplegic upper limb motricity index in ischemic stroke patients.

Methodology: We studied 100 hemiplegic patients with ischemic stroke, which were admitted in Neurological Department of Brugmanns Hospital in Brussels, Belgium. Before starting the rehabilitation program, the motor functions of each patient were assessed (motricity index). All subjects were submitted to transcranial magnetic stimulation (TMS) and consequently generated the motor evoked responses (MEP) in the thenar muscles (abductor digiti minimi).

Results and conclusions: MEP was recorded in 66% of the patients, while 34% did not present any type of response. We observed a significant improvement in the hemiplegic arm "motricity index" at the patients which presented MEP responses ($p < 0, 05$). We have noticed a significant importance of intervention in the ischemic type of stroke, as well as the importance of an early intervention, immediately after the onset of stroke ($p < 0, 05$).

Key Words: motricity index, motor evoked potentials, transcranial magnetic stimulation, hemiplegia.

ASPERGILOZA PULMONARĂ SEMIINVAZIVĂ CU EVOLUȚIE TRENANTĂ

DOINA ADINA TODEA¹, NATALIA NEAGOE², ADRIANA PĂRĂU¹, LOREDANA ELENA ROȘCA¹, ANDREEA HERESCU²

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

² Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie "Leon Daniello" Cluj Napoca

Rezumat

Aspergiloza pulmonară semiinvasivă (aspergiloza pulmonară cronică necrotizantă) se manifestă ca o pneumonie subacută care nu răspunde la antibioterapie și progresează spre necroză cu formare de cavități după săptămâni sau luni. Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 62 de ani cunoscut cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) sub tratament cortizonic topic în ultimii 3 ani, hipertensiune arterială (HTA) esențială stadiul II, care s-a prezentat în serviciul nostru pentru: exacerbarea dispneei de efort și de repaus, tuse cu expectorație mucopurulentă cu miros fetid, febră 39°C, transpirații profuze, sindrom astenoadinamic marcat, fiind transferat dintr-un serviciu de medicină internă unde a urmat tratament antibiotic. Examinările paraclinice au relevat: funcțional respirator - disfuncție mixtă severă pe tot arborele bronșic, fibrobronhoscopic - congestie la nivelul arborelui bronșic drept fără semne de proces proliferativ. Tomografia computerizată toracică (CT torace) a evidențiat în lobul inferior drept o zonă de condensare pulmonară cu aspect inflamator, cu o excavație largă centrală și a ridicat suspiciunea de sechestru pulmonar intracavitar. Datorită evoluției trenante sub tratamentul antibiotic s-a decis efectuarea intervenției chirurgicale practicându-se rezecția segmentului VI. Lobectomia inferioară dreaptă a fost evitată din cauza funcției respiratorii alterate. Intraoperator s-a interpretat cazul ca și gangrenă pulmonară segment VI drept, dar examenul histopatologic a relevat prezența Aspergillus Spp în leziuni. La 3 luni postoperator evoluția este trenantă. Particularitatea acestui caz constă în apariția aspergilozei semiinvasive la un pacient cu BPOC cu tratament cortizonic topic de trei ani și în absența altei cauze evidente de imunosupresie, precum și evoluția trenantă în lipsa unei intervenții chirurgicale radicale.

Cuvinte cheie: aspergiloză semiinvasivă, gangrenă pulmonară, sechestru pulmonar.

Introducere

Spectrul aspergilozelor pulmonare la om cuprinde mai multe entități clinice care implică mecanisme fiziopatologice diferite de la reacții de hipersensibilizare până la angioinvasie (invasie tisulară): aspergiloza bronhopulmonară alergică, aspergilomul, aspergiloza pulmonară invazivă, aspergiloza semiinvasivă (aspergiloza pulmonară cronică necrotizantă) (1).

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 62 de ani, fost fumător (15 pachete ani), agricultor, cunoscut cu BPOC sub tratament cortizonic topic (Seretide 50/500 ug 2x1 puff-uri/zi), HTA esențială stadiul II, care s-a prezentat în serviciul nostru pentru: sindrom bronșitic supurativ trenant, dispnee expiratorie prezentă la eforturi minime și în repaus, tuse cu expectorație mucopurulentă cu miros fetid, febră 39°C, transpirații profuze, sindrom astenoadinamic marcat, fiind transferat dintr-un serviciu de medicină internă unde a urmat timp de 14 zile tratament antibiotic cu spectru larg.

Obiectiv la internare s-a evidențiat: cianoză perioronazală, pulmonar matitate în 1/3 mijlocie dreaptă, murmur vezicular cu expir prelungit, raluri ronflante și crepitante în jumătatea inferioară a hemitoracelui drept, ficat mărit de volum la 6 cm sub rebord cu margine anterioară rotunjită, fără sensibilitate la palpare.

Examinările bioumorale inițiale (vezi tabelul 1) au evidențiat leucocitoză cu predominența neutrofililor, sindrom inflamator moderat, care s-au menținut pe parcursul internării.

Tabel 1: Examinări bioumorale.

DATA EXAMINĂRII	HEMATOLOGIE	BIOCHIMIE
LA INTERNARE	VSH=14-36 Hematii = $5.07 \times 10^3 \times 10^3/\text{mm}^3$ Hematocrit =44% Hemoglobină =14 g/dl Leucocite = $13.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ Neutrofile=86.2%	Glicemie=129 mg/dl Uree=29mg/dl Creatinină=1,1mg/dl ASAT=26U/l ALAT=50U/l FA=233 U/l GGT=26 U/l
LA 12 ZILE DE LA INTERNARE	VSH=26-55 Hematii = $5.04 \times 10^3 \times 10^3/\text{mm}^3$ Hematocrit = 43.8% Hemoglobină = 14.3g/dl Leucocite = $14.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ Neutrofile = 83.1%	Glicemie=82 mg/dl Uree=28 mg/dl Creatinină=1,1mg/dl

Examenul bacteriologic al sputei a identificat *Serratia* Spp multirezistentă, iar examinarea microscopică a sputei pentru BAAR a fost negativă.

Probele funcționale respiratorii au relevat disfuncție mixtă severă pe tot arborele bronșic, cu reducerea ventilației maxime cu 66%, VEMS <1l.

Fibrobronhoscopia a decelat o congestie la nivelul arborelui bronșic drept fără semne de proces proliferativ, iar din aspiratul bronșic recoltat s-au evidențiat germeni din microbiocenoza orofaringiană și nu s-au dezvoltat fungi.

Computer tomografia toracică a evidențiat în lobul inferior drept o zonă de condensare pulmonară cu aspect inflamator, cu o excavație largă centrală și a ridicat suspiciunea de sechestr pulmonar intracavitar (vezi figura 1,2).

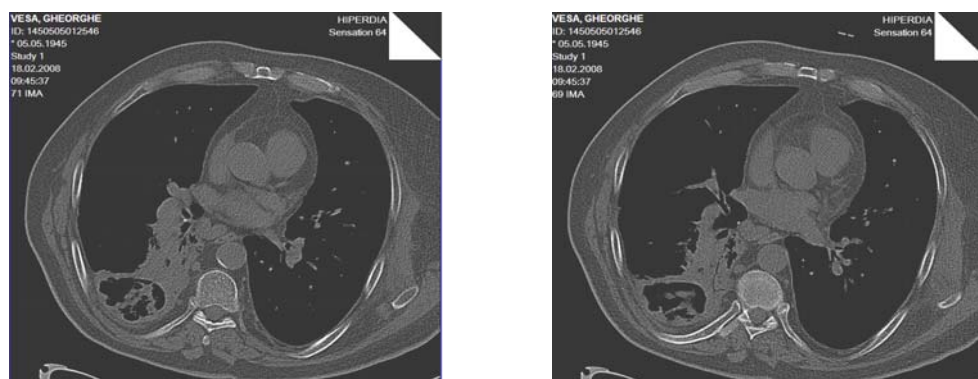


Fig 1,2.: CT torace: Excavație largă centrală lob inferior drept cu sechestr pulmonar intracavitar.

Datorită evoluției trenante sub tratamentul antibiotic cu spectru larg (Ciprinol 400 mg/zi, Clindamicină 1200mg/zi, Cefort 2 g/zi) s-a decis efectuarea intervenției chirurgicale, care a decelat la nivelul segmentului VI o formațiune ovoidă, elastică la palpare, conținând puroi și țesut pulmonar necrotic. S-a practicat rezecția segmentului VI, deoarece lobectomia inferioară dreaptă a fost evitată din cauza probelor funcționale respiratorii mult alterate. Diagnosticul intraoperator a fost de gangrenă pulmonară segment VI drept.

Examenul histopatologic a relevat fragment de parenchim pulmonar cu un pseudochist cu conținut fibrono-hemato-leucocitar și colonii de *Aspergillus* cu perete alcătuit din țesut de granulație în mare parte organizat conjunctiv.

S-a instituit tratament cu Orungal (Itraconazol) - 400 mg/zi în două administrări pe zi timp de 2 săptămâni, 300 mg/zi 3 luni, Seretide 50/500 ug 2x1 puff-uri/zi, Erdomed 2x1 tb/zi, Eurespal 2x1 tb/zi.

Diagnosticul final a fost de aspergiloză pulmonară semiinvazivă, deoarece pacientul nu era cunoscut anterior cu leziuni cavitare pulmonare și nu s-a identificat o altă cauză de imunosupresie.

Evaluarea postoperator la 3 luni relevă persistența sindromului bronhosupurativ, aspectului cavitat pulmonar la examenul radiologic convențional și CT torace (vezi figura 3,4) și prezența *Aspergillus*

Spp în aspiratul bronșic. S-a practicat lavaj terapeutic bronhoscopic și s-a continuat tratamentul cu Intraconazol 200 mg/zi.

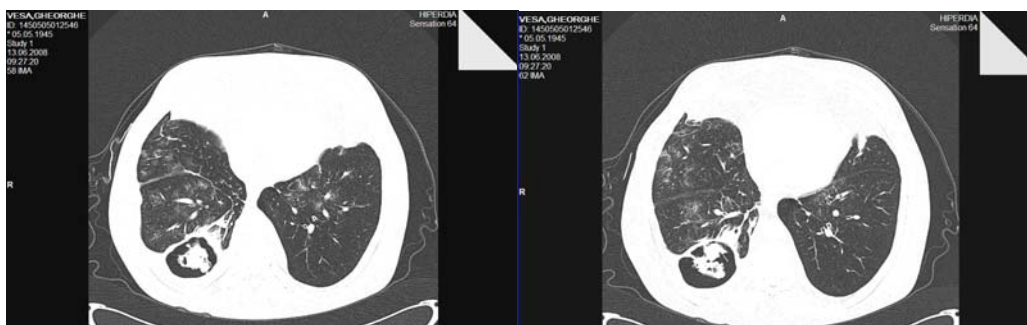


Fig 3,4: CT torace: Excavație largă centrală lob inferior drept.

Particularitatea acestui caz e reprezentată de incidența rară a aspergilozei pulmonare semiinvasive, absența unei **cauze evidente de imunosupresie, precum și imposibilitatea unei intervenții chirurgicale radicale datorită statusului funcțional, fiind favorizată astfel evoluția trenantă.**

Discuții

Aspergillus SPP sunt microorganisme ubicuitare, prezente în apă, sol, aer, alimente și în mod caracteristic în materia vegetală aflată în proces de descompunere. Sunt fungi filamentosi, condiționat patogeni, care se găsesc frecvent ca saprofiți la nivelul căilor respiratorii. Există peste 350 de specii care aparțin genului *aspergillus*, dar majoritatea infecțiilor la om sunt determinate de *A. fumigatus*, *A. terreus* și *A. niger*, dar mai pot fi implicate și alte specii *A. flavus*, *A. clavatus*, *A. glaucus*, *A. nidulans* (1). La nivel pulmonar *aspergillusul* este cauza câtorva sindroame importante.

1. *Aspergiloza bronhopulmonară alergică* (ABPA) este cauzată de o reacție de hipersensibilitate complexă la antigenele de *Aspergillus* care colonizează arborele traheobronșic, fiind reprezentată de o reacție de hipersensibilitate de tip I mediată de Ig E specifice și o reacție de hipersensibilitate de tip III mediată de Ig G specifice (2,3). De asemenea s-a evidențiat că există o susceptibilitate genetică pentru apariția ABPA, astfel pacienții cu HLA-DR2 prezintă o susceptibilitate crescută pentru ABPA, iar cei cu HLA-DQ2 sunt protejați față de ABPA (4). Tratamentul constă în corticoterapie (5) care controlează eozinofilia, producția de spută, scade nivelul de IgE total și infiltratele pulmonare și ca tratament etiologic se administrează antifungice: Intraconazolul (6,7).

2. *Aspergilomul* reprezintă o colonizare saprofită cu *Aspergillus* SPP a unor cavități pulmonare preexistente secundare tuberculozei, sarcoidozei, bronșiectaziilor, emfizemului, infarctului pulmonar, neoplasmului, chistelor și bulelor bronșice, dar cea mai frecventă condiție care favorizează prezența aspergilomului este tuberculoza pulmonară (8,9). Tratamentul chirurgical este indicat în cazul pacienților cu hemoptizie masivă (10), iar la pacienții cu rezerve pulmonare funcționale scăzute se poate încerca o embolizare selectivă a arterelor bronșice. Pacienții care nu prezintă probleme deosebite sunt ținuti în observație, iar medicamentele antifungice nu s-au dovedit foarte eficiente.

3. *Aspergiloza invazivă la nivelul căilor aeriene* apare de obicei la pacienții imunodeprimați și se caracterizează prin prezența *Aspergillus*-ului la nivelul membranei bazale a căilor respiratorii (11,12). Manifestările clinice sunt reprezentate de traheobronșita acută, bronșiolită. *Aspergiloza* pulmonară invazivă se caracterizează prin proliferarea fungilor la nivelul parenchimului pulmonar favorizată de tropismul vascular al *Aspergillus* Spp. Factorii favorizanți sunt reprezentați de neutropenie, leucemie, tratamentul cu corticosteroizi și agenți imunosupresivi inclusiv ciclosporinele, transplant de organe sau maduvă osoasă. Pacienți cu HIV nu prezintă un risc mai mare de a dezvolta aspergiloza pulmonară invazivă dacă nu sunt prezenți și alți factori de risc. *Aspergiloza* pulmonară invazivă se poate complica cu evoluție septicemică, forma angioinvazivă generalizată cu determinări: cerebrale, oculare, endocardice, miocardice, hepatice, splenice, renale, osoase. Tratamentul antifungic constă în administrarea de Amfotericină B, Intraconazol, Variconazol, sau clase mai noi de Echinocandine (Caspofungin). Rezecția chirurgicală este indicată în cazul hemoptiziei masive (13), iar rezecția leziunilor reziduale localizate este indicată în cazul pacienților care urmează să beneficieze de o terapie imunodepresoare sau la pacienții cu imunodepresie continuă.

4. *Aspergiloza pulmonară semiinvasivă (APS)* se manifestă ca o pneumonie subacută care nu răspunde la antibioterapie, care progresează și formează cavități după săptămâni sau luni. Caracteristic pentru APS este invazia locală limitată a țesutului pulmonar, dar fără a determina diseminare vasculară sau spre alte organe (14), iar histologic se caracterizează prin prezența de țesut necrotic și reacție granulomatoasă asemănătoare cu cea din tuberculoză, cu care se impune efectuarea diagnosticului diferențial.

APS apare de obicei la pacienți de vârstă mijlocie și vârstnici, la pacienți cu boli sistemice de tip DZ, artrită reumatoidă, spondilită ankilozantă, terapie cu doze mici de corticosteroizi, alcoolici, artrită reumatoidă sau boli pulmonare de tip bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm bronșic, fibroză chistică, tuberculoză inactivă, radioterapie, pneumoconioze, rezecții pulmonare anterioare, rar sarcoidoză.

Simptomatologia clinică este de obicei insidioasă și nespecifică, fiind reprezentată de tuse cronică productivă, febră, scădere în greutate în ultimile 1-6 luni, hemoptizie. Radiologic se pot evidenția arii de consolidare uni- sau bilaterale, cu sau fără cavități sau pleură adiacentă îngroșată, de obicei localizate la nivelul lobilor superiori sau segmentului superior al lobului inferior (15,16).

Diagnosticul clinic este destul de dificil de stabilit și poate fi făcut pe baza următoarelor criterii: manifestările clinice și radiologice sugestive pentru APS, culturi pozitive pentru *aspergillus* din spută sau obținute prin bronhoscopie, excluderea altor boli cu manifestări clinice asemănătoare precum aspergilomul pulmonar, tuberculoza activă, infecții cu *mycobacterii* atipice, histoplasmoza cavitara cronică. În cazul pacienților cu factori de risc pulmonar sau sistemici care prezintă tuse, febră, dispnee, scădere ponderală și radiologic se evidențiază infiltrate pulmonare, APS ar trebui să fie un diagnostic diferențial. Tratamentul APS e reprezentat de administrarea medicamentelor antifungice precum Amfotericina B, Itraconazol, Variconazol, Echinocandine. Intervenția chirurgicală este indicată pentru asanarea focarului (17).

Bibliografie

1. J COHEN, WG POWDELY. *Infections diseases*, 2nd Ed., 2004
2. JL WANG, R PATTERSON, M ROSENBERG, et al. Serum IgE and IgG antibody activity against *Aspergillus fumigatus* as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:917–927
3. BA COCKRILL, CA HALES. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annu Rev Med* 1999; 50:303–316
4. C VIRNIG, RK BUSH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a US perspective. *Curr Opin Pulm Med*. Jan 2007;13(1):67-71
5. J WANG, R PATTERSON, M ROBERTS, et al. The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 87–92.
6. Y NIKOUDO, N NAGATA, T YAMAMOTO, C YOSHII, H OHMORI, M KIDO. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with itraconazole. *Respir Med* 1998; 92: 118–124.
7. K DE BEULE, P DE DONCKER, G CAUWENBERGH. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole. Clinical results of an open international study. *Mycoses* 1988; 31: 476–485.
8. CA KAUFFMAN. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet* 1996; 347:1640
9. S KAWAMURA, S MAESAKI, K TOMONO, ET AL. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med* 2000; 39:209–212
10. RA GLIMP, AS BAYER. Pulmonary aspergilloma: diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Intern Med* 1983; 143:303–308.
11. PM LOGAN, SL PRIMACK, RR MILLER, NL MULLER. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994;193:383–388.
12. HJ WON, KS LEE, KS CHEON, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia—a prospective study. *Radiology* 1998; 208:777–782.
13. L PAGANO, P RICCI, A NOSARI, et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukaemia in haematological complete remission; a retrospective study and review of the literature—Gimema Infection Program. *Br J Haematol* 1995; 89:500–505

14. AO SOUBANI, PH CHANDRASEKAR. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121(6):1988–1999.
15. T FRANQUET, NL MULLER, A GIMENEZ, P DOMINGO, V PLAZA, R BORDES. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:51–56.
16. WB GEFTER, TR WEINGRAD, DM EPSTEIN, RH OCHS, WT MILLER. Semi-invasive pulmonary aspergillosis. *Radiology* 1981; 140:313–321.
17. RE BINDER, LJ FALING, RD PUGATCH, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine* (Baltimore) 1982; 61:109–124

Semiinvasive pulmonary aspergillosis with slow evolution

DOINA ADINA TODEA, NATALIA NEAGOE, ADRIANA PĂRĂU, LOREDANA ELENA ROȘCA, ANDREEA HERESCU

Summary

Semiinvasive pulmonary aspergillosis manifests as a subacute pneumonia unresponsive to antibiotic therapy, which progresses and cavitates over weeks or months. Case report: A 62-old- man with a history of COPD treated with corticosteroid therapy for the last 3 years, hypertension stage II came to our department with the following symptoms: expiratory dyspnea to minimal efforts and standing, cough productive of yellow sputum with foul smelling, fever 39°C, perspiration, asthenia-adynamia syndrome. The patient was transferred from an internal medicine department where he was treated with antibiotics. Pulmonary function test shown severe mixed ventilatory defect and bronchoscopy revealed congestion of the inferior right lob without malignant signs. Chest computed tomography shown inflammatory congestion of the inferior right lob with a large central excavated zone and it was suspicious the present of a pulmonary distaint. Because of the clinical and paraclinical findings and especially of the persistent symptomatology under antibioticotherapy the doctors decided to operate the patient. The operation revealed an ovoid, elastic formation with puss and necrotic pulmonary tissue an the VIth segment. The pulmonary lobectomy was not possible because of the pulmonary function test, the VIth segment was removed. Although the diagnosis was pulmonary gangrene of the right VI segment and the histopathological examination revealed *Aspergillus* SPP. The clinical and paraclinical findings after 3 months postoperative shown an slow evolution. The characteristic of this case is the fact that semiinvasive pulmonary aspergillosis appeared to a patient with COPD treated with corticosteroid therapy for the last 3 years and without any evident cause of immunosuppression. Also the surgery couldn't be radical because of the respiratory functional status and because of this an slow evolution is favoured.

Keywords: semiinvasive aspergillosis, pulmonary gangrene, pulmonary distaint.

ASOCIEREA BOALĂ MIELOPROLIFERATIVĂ CRONICĂ – LIMFOPROLIFERARE CRONICĂ, FENOMEN RAR

LAURA URIAN , L. PETROV

Catedra Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj -
Napoca

Rezumat

Mielofibroza cronică idiopatică sau metaplasia mieloidă cu mielofibroză (MMM) este o entitate clinico-patologică caracterizată prin proliferare clonală a celulei stem, hematopoieză extramedulară, fibroză medulară, splenomegalie și tablou leuco-eritroblastic.

MMM este o afecțiune rară cu incidență anuală între 0,5-1,3/100000 locuitori. Prognosticul este înfaust în comparație cu celelalte boli mieloproliferative cronice bcr/abl negative, decesul survenind în majoritatea cazurilor prin hemoragii, infecții, insuficiență cardiacă sau transformare leucemică. Supraviețuirea medie este de aproximativ 4 ani. Transplantul allogenetic de celule stem este singura modalitate terapeutică curabilă. Leucemia limfatică cronică (LLC) se caracterizează prin acumularea progresivă de limfocite B aparent mature, dar imunologic incompetente în sângele periferic, măduvă, ganglioni limfatici, ficat, splină sau alte organe. LLC se asociază uneori cu tumori solide, dar coexistența cu alte neoplazii hematologice la același pacient este rară. Coincidența prezenței boală mieloproliferativă cronică (MMM) - limfoproliferare cronică (LLC) este un fenomen rar. În literatura de specialitate s-au descris șapte cazuri de asociere MMM-LLC. Prezentăm două cazuri clinice cu această asociere morbidă rară, ambele cazuri fiind documentate clinic, histopatologic și imunofenotipic.

Cuvinte cheie: metaplasie mieloidă cu mielofibroză, leucemie limfatică cronică, asociere rară.

Abrevieri: MMM – Metaplasie mieloidă cu mielofibroză, LLC – leucemie limfatică cronică.

Introducere

Leucemia limfatică cronică se asociază deseori cu tumori solide, însă coexistă rar cu alte hemopatii maligne la același pacient (1). Metaplasia mieloidă cu mielofibroză este o boală mieloproliferativă cronică caracterizată prin fibroză medulară și hematopoeză extramedulară, metaplasie mieloidă (2,3). Clinic se caracterizează prin splenomegalie, hepatomegalie, eventual alte focare de hematopoeză extramedulară (ganglionare, gastrice, renale, SNC, prostatice etc.), iar hematologic prin anemie constantă, număr variabil de leucocite și trombocite, tablou leucoeritroblastic, fibroză medulară și megacariocite atipice displazice (4).

Este o boală mieloproliferativă în care manifestările autoimune sunt cele mai frecvente (anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie imună, proteină serică monoclonală, anticorpi antitissulari etc.) (5). Boala evoluează spre puseu blastice în 20 % din cazuri (6).

Leucemia limfatică cronică se caracterizează prin acumularea progresivă de limfocite mici, aparent mature, imunologic incompetente, cu un anumit profil imunofenotipic CD5, CD19, CD23+, CD10-. Autoimunitatea și imunodeficiența umorală se asociază paradoxal în această afecțiune. Anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia imună sunt întâlnite la 10-20% din pacienți (7,6). Transformarea într-un limfom agresiv (cu celule mari B cel mai frecvent) – sindromul Richter apare la 3-5 % din pacienți (8,9). Asocierea MMM-LLC este rară. În literatura de specialitate se menționează doar 7 cazuri (10). Mecanismele patogenetice posibile în această asociere sunt:

1. manifestarea biliniară a proliferării celulei stem;
2. proliferarea independentă a două linii celulare indusă de același stimul leucemogen;
3. asociere accidentală (11,10).

Mielofibroza poate să apară în cursul evoluției leucemiei limfatice B. Această fibroză este secundară interleukinei-1 secretată de celulele leucemice care stimulează fibroblaștii medulari (12,11).

În cele ce urmează prezentăm observația clinică a doi pacienți diagnosticați cu metaplazie mieloidă cu mielofibroză și la care pe parcursul evoluției a apărut o leucemie limfatică cronică cu celule B.

Prezentare caz

Cazul 1: Un bărbat în vârstă de 73 ani s-a prezentat în mai 1997 la clinica Hematologie pentru astenie, amețeli. Examenul obiectiv a evidențiat paloarea tegumentelor și mucoaselor, hepatosplenomegalie (ficat la 4,5 cm sub rebordul costal, splina la 13 cm sub rebord). Hemograma a arătat anemie cu hematocrit de 29%, leucopenie cu un număr de $3200 /\text{mm}^3$ și număr normal de trombocite, reticulocitoza 150%. Frotiul sangvin periferic evidențiază neutrofile segmentate 5%, bazofile 3%, limfocite 22%, monocite 10% cu deviere la stânga a formulei leucocitare cu mielocite 12, metamielocite 20%, nesegmentate 10%, eritroblaști și dacriocite (tablou leucoeritroblastic). Testul Coombs direct a fost pozitiv. Examinările biochimice au arătat valori crescute ale LDH și acid uric. Pe biopsia osteo-medulară au fost prezente micromegacariocite și megacariocite gigante cu anomalii de lobulație, mielofibroză marcată. Pe baza examinărilor clinice, de laborator, biopsiei osteo-medulare s-a stabilit diagnosticul de Metaplazie Mieloidă cu Mielofibroză, Anemie Hemolitică Autoimună cu Anticorpi la Cald, Hiperuricemie (în contextul mieloproliferării cronice). Pacientul a primit tratament substitutiv cu transfuzii de masă eritocitară, corticoizi pentru afecțiunea autoimună. În septembrie 1997 se prezintă cu hematurie macroscopică, cistoscopia stabilind diagnosticul de cancer de vezică urinară, tratat prin cauterizare. După aproximativ 2 ani de evoluție favorabilă se prezintă în iunie 1999 cu adenopatii generalizate până la 2 cm la examenul obiectiv. Hemograma arată leucocitoza $16000/\text{mm}^3$ cu 60% limfocite, persistând pe frotiu stigmatul MMM - tablou leucoeritroblastic, dacriocite. Imunofenotipic limfocitele prezentau CD 5, CD19+. Diagnosticul stabilit: Metaplazie mieloidă cu mielofibroză, Leucemie limfatică cronică B, Cancer vezică urinară, Anemie hemolitică autoimună cu anticorpi la cald. Pacientul a urmat tratament substitutiv, afecțiunea limfoproliferativă cronică asociată neavând indicații terapeutice. Evoluția ulterioară a fost complicată cu infecții urinare și pulmonare în repetiție, pacientul decedând în aprilie 2002 cu stare septică, insuficiență pluriorganică.

Cazul 2: Pacienta în vârstă de 61 ani se prezintă la clinica Hematologie în octombrie 1991 pentru astenie, amețeli. Examenul obiectiv: paloare, hepatosplenomegalie. Hemograma arată anemie ușoară cu hematocrit de 32%, leucopenie cu $3800/\text{mm}^3$ și număr normal de trombocite, reticulocite 4%. Frotiul sangvin periferic: tablou leucoeritroblastic cu segmentate 76%, blaști 1%, promielocite 2%, mielocite 4%, monocite 3%, bazofile 4%, limfocite 10%, eritroblaști 4%, frecvente dacriocite. Biopsia osteo-medulară evidențiază o măduvă hipocelulară cu arii hipercelulare alcătuite predominant din megacariocite polimorfe; la nivelul acestor arii fibroză incipientă. Pe baza examinărilor clinice, de laborator și a biopsiei osteo-medulare s-a stabilit diagnosticul de metaplazie mieloidă cu mielofibroză. A urmat tratament substitutiv cu transfuzii de masă eritocitară cu evoluție favorabilă 7 ani. În aprilie 1998 se prezintă cu accentuarea palorii, subicter, datele de laborator arată anemie cu reticulocitoză, test Coombs direct pozitiv. S-a stabilit diagnosticul de Metaplazie mieloidă cu mielofibroză, Anemie hemolitică autoimună cu anticorpi la cald. Tratamentul urmat a fost cu Prednison 1mg/kg corp cu evoluție favorabilă până în mai 2000 când se prezintă cu adenopatii generalizate, cu diametrul până la 1,5 cm, hematologic leucocitoză $15000/\text{mm}^3$ cu limfocitoză 60%, imunofenotipic limfocitele fiind CD5, CD19+. Diagnosticul stabilit a fost de Metaplazie mieloidă cu mielofibroză, Leucemie limfatică cronică B. Tratamentul urmat a constat în transfuzii de masă eritocitară, hidroxiuree 1,5g/zi, 5zile/săptămână. Evoluția a fost satisfăcătoare, complicațiile survenite până în 2005 fiind infecțioase pulmonare și respiratorii. În ianuarie 2005 decedează prin complicații septice postcolecistită gangrenoasă.

Discuții

Asocierea MMM-LLC-B la același pacient este extrem de rară. În literatura de specialitate s-au descris până acum doar 7 cazuri (13,10). În majoritatea cazurilor secvența a fost MMM-LLC. Cele două cazuri descrise anterior au prezentat aceasta secvență MMM urmată de LLC-B. Metaplazia mieloidă cu mielofibroză este o boală clonală a celulei stem hematopoietice caracterizată prin fibroză medulară, hematopoeză extramedulară și tablou leucoeritroblastic (2,3,4). Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald a fost o trăsătură comună ambelor cazuri, anomalii imunologice în MMM fiind cele mai frecvente dintre toate bolile mieloproliferative cronice. Apariția leucemiei limfatice cronice a fost lentă printr-o limfocitoză progresivă cu imunofenotip caracteristic. Evoluția ulterioară a fost caracterizată, în ambele cazuri de apariția infecțiilor, mai frecvent respiratorii și pulmonare secundare hipogamaglobulinemie.

Leucemia limfatică cronică B se poate asocia cu cancere solide. Această asociere apare la aproximativ 10 % din cazuri (14). În cazul numărul 1 leucemia limfatică cronică s-a asociat cu un cancer de vezică urinară. Asocierea cu o altă hemopatie malignă este rar întâlnită în leucemia limfatică cronică.

Sindromul Richter constă în apariția unui limfom agresiv (cu celule mari B), mai rar limfom Hodgkin, în 3-10% din cazuri în cursul evoluției leucemiei limfatice cronice (8). Această modalitate particulară de evoluție este rezultatul evoluției clonale. Asocierea MMM-LLC-B indiferent de secvență ar avea cel puțin trei mecanisme patogenetice posibile: 1) manifestarea biliniară a proliferării celulei stem; 2) proliferarea independentă a două linii celulare indusă de același stimul leucemogen; 3) asocierea accidentală. Raritatea asocierii celor două afecțiuni sugerează faptul că cea de a treia ipoteză ar fi cea mai plauzibilă.

Un alt aspect interesant al acestei asocieri este persistența în contrast cu limfocitoza exprimată a stigmatelor de MMM: tabloul leucoeritroblastic, daciocite.

Apariția leucemiei limfatice cronice în cele două cazuri de MMM a influențat tardiv tabloul clinic prin apariția complicațiilor infecțioase. Abordarea terapeutică în aceste cazuri complicate cu infecții ar trebui să fie similară celor din leucemia limfatică cronică B pură.

Concluzii

Asocierea MMM-LLC-B este extrem de rară, în clinica Hematologie Cluj existând două cazuri cu această asociere.

Secvența cronologică a fost în ambele cazuri MMM, apoi LLC. Ambele cazuri au prezentat anemie hemolitică autoimună cu anticorpi la cald, complicație cunoscută atât în MMM, cât și în LLC.

Maligenitățile secundare se observă la 11% din pacienții cu LLC (mai rar hemopatii maligne), primul caz prezentat având și cancer de vezică urinară.

Poliadenopatiile generalizate, limfocitoza progresivă și apariția complicațiilor infecțioase au marcat apariția leucemiei limfatice cronice.

Apariția leucemiei limfatice cronice pe parcursul evoluției metaplasiei mieloide cu mielofibroză se caracterizează hematologic prin persistența pe lângă limfocitoză a tabloului leucoeritroblastic și daciocitelor tipice metaplasiei mieloide cu mielofibroză.

Bibliografie

1. TEFFERI A., RAJKUMARS. V., KANTARJIAN M. *Neoplastic Hematology Diagnosis and Treatment*; 2006:116-140
2. BAROSI G., HOFFMAN R. Idiopathic myelofibrosis. *Semin Hematol.*; 2003; 42:248-258
3. PETROV L., CUCUIANU A., BOJAN A., *Hematologie clinică*; Ed. Casa Cărții de Știință; 2001:58-62
4. HUMPHREY P. A., VOLLMER R., Extramedullary hematopoiesis in the prostate; *Am J Surg Pathol*; 1991; 15:486-490
5. GORDON B.R., COLMAN M., KOHEN P., Immunologic abnormalities in myelofibrosis with activation of the complement system; *Blood*; 1981; 58:904-910
6. HERNANDEZ J. M., SAN MIGUEL J., GONZALES M., Development of acute leukaemia after idiopathic myelofibrosis ; *J Clin Pathol*; 1992; 45:427-430
7. FAGUET G.B., Chronic lymphocytic leukaemia: an update review; *J Clin Oncol*; 1994;12:1974-1990
8. ROBERTSON L. E., PUGH V., O'BRIEN S., Richter syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol.* 1993; 11:1985-1989
9. SHANAFELT TD., WITZIG TE., FINK SR., Prospective evaluation of clonal evolution during long term follow up of patients with untreated early stage chronic lymphocytic leukaemia. *Expert rev Anticancer ther.*; 2001; 1:4634-4641
10. BOHM J., SCHAEFER HE., FISCH P., Coincidence of chronic idiopathic myelofibrosis and chronic lymphocytic leukaemia. *Pathologie*; 2002; nov. 23:480-5
11. KIMURA A., HYODO H., NAKATA Y., KURAMOTO A., Chronic lymphocytic leukaemia associated with bone marrow fibrosis possible role of Il 1 alpha in the pathogenesis; *Am J Hematol*; 1993; may43(1):47-50
12. ROBAK T., Second malignancies and Richter syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia; *Hematology*; 2004; 9:387-400

13. MADDOCKS-CHRISTIANSON K., SLAGER SL., ZENT CS., Risk factors for development of a second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukaemia ;*Br J Haematol*; 2007: in press
14. NIETO LH., RAYA SANCHEZ JM., ARGUELLES HA., BRITO BARROSO ML., GONZALES BG., A case of chronic lymphocytic leukaemia overwhelmed by rapidly progressive idiopathic myelofibrosis.,*Haematologica*.; 2000; 85(9) 973-7
15. ZYLBERAIT D., AUDEBERT AA., GROLLEAU Y., KRULIK M., HERVOUET D., DEBRAY J., Two cases of agnogenic myeloid metaplasia associated with chronic lymphocytic leukaemia ., *Nouv Rev Fr Hematol* ; 1981; 23(2) : 111-3

Coincidence of chronic myeloproliferative and lymphoproliferative diseases, a rare phenomenon

LAURA URIAN, L. PETROV

Summary

Chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF) or myelofibrosis with myeloid metaplasia is a clinico-pathological entity characterized by a stem cell derived clonal myeloproliferation, extramedullary hematopoiesis, splenomegaly, bone marrow fibrosis and a leuco-erythroblastic blood picture.

It is an uncommon disorder, with a reported annual incidence ranging from 0,5 to 1,3 per 100,000. Its prognosis remains poor when compared to other BCR-ABL negative chronic myeloproliferative disorders, with death resulting from hemorrhage, infection, cardiac failure and leukemic transformations, with a median survival of only 4 years. Cure is only possible following bone marrow transplantation.

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a progressive accumulation of mature – appearing, functionally incompetent lymphocyte B in peripheral blood bone marrow, lymphnodes, spleen, liver or other organs. CLL is sometimes associated with solid tumors but rarely coexists with other hematologic neoplasias in the same patient.

The coincidence of chronic myeloproliferative and lymphoproliferative diseases in the same patient is a rare phenomenon. According to the relevant literature 7 cases with a combination of CIMF-CLL have been reported.

We reported two cases of myelofibrosis with myeloid metaplasia associated with chronic lymphocytic leukemia. Both cases are documented by clinic, bone marrow biopsy and immunologic studies.

Keywords: chronic idiopathic myelofibrosis, chronic lymphocytic leukemia, rare phenomenon.

LICHENUL PLAN ORAL ȘI AFECȚIUNILE SISTEMICE

DOINA IULIA ROTARU¹, MÂNDRA BADEA², RAMONA AVRAM²

¹ Catedra de Odontologie, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

² Catedra de Prevenție în Medicina Dentară, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Lichenul plan oral (LPO) este o dermatoză inflamatorie cronică de etiologie necunoscută. A fost observată asocierea LPO cu diverse afecțiuni sistemice, în particular cu boli hepatice (hepatita virală C).

Obiective: evaluarea unei posibile relații cauzale între diverse afecțiuni sistemice și LPO.

Metodă: 120 pacienți cu LPO examinați în Clinica de Odontologie Cluj-Napoca între 1997-2007 au fost incluși în lotul de studiu.

Rezultate: acestea sunt în concordanță cu cele citate în literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: lichen plan oral (LPO), afecțiuni psihiatrice, afecțiuni hepatice, virusul hepatitic C (VHC), virusul hepatitic B (VHB), diabet zaharat, infestări parazitare.

Lichenul plan (LP) este o afecțiune cronică, papulo-scuamoasă, cu etiologie incertă și manifestări cutanate și/sau mucoase caracteristice [1,2]. În ciuda eforturilor depuse, la ora actuală etiologia LPO este incomplet elucidată, presupunându-se implicarea unei multitudini de factori sistemici și locali în declanșarea și întreținerea afecțiunii. LPO a fost asociat cu afecțiuni sistemice precum diabetul zaharat (DZ), hipertensiunea arterială (HTA), diverse hepatopatii cronice, hepatite virale B și C etc.

Pe baza unei game largi de investigații, lucrarea de față încearcă să deceleze afecțiunile sistemice care pot fi implicate în etiopatogenia acestei afecțiuni.

Obiective

- determinarea felului afecțiunilor sistemice la pacienții cu LPO;
- determinarea frecvenței afecțiunilor sistemice la pacienții cu LPO.

Material și metodă

A fost efectuat un studiu prospectiv pe perioada 1997-2007. **Lotul de studiu** a fost selectat dintre pacienții care s-au adresat pentru consult stomatologic în perioada 1997-2004 în Ambulatorul Clinicii de Odontologie. Diagnosticul de LPO a fost stabilit - pe baza manifestărilor clinice caracteristice mucoase (bucală și genitală), asocierii leziunilor tipice cutanate și/sau ale fanerelor (păr, unghii) - în 120 cazuri.

S-au notat datele demografice ale pacienților și s-au efectuat examen clinic stomatologic, teste hematologice (hemoleucograma, hemoglobina, hematocrit), teste biochimice - ale funcției hepatice (ASAT, ALAT, fosfatază alcalină, bilirubină, γ GT) și glicemie, teste imunologice (determinarea nivelului seric al imunoglobulinelor și fracțiunilor complementului), analiza urinei și a scaunului la toți pacienții. Testele pentru markerii virali hepatitici B s-au efectuat prin reacția MONOLISA AgHBs, iar testele pentru markerii virali hepatitici C s-au efectuat prin reacția MONOLISA anti-HCV PLUS, confirmată cu o reacție imuno-blot RIBA.

S-a efectuat analiza statistică a parametrilor clinici și paraclinici în colaborare cu Catedra de Informatică a U.M.F. Cluj-Napoca.

Toți pacienții au fost informați asupra studiului și și-au dat consimțământul pentru participare.

Rezultate

La cei 120 pacienți cu LPO au fost identificate următoarele afecțiuni sistemice:

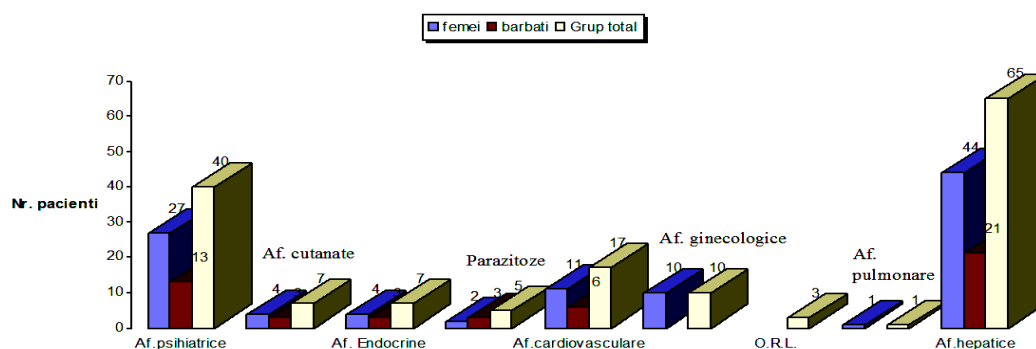


Fig. 1. Afecțiuni sistemice asociate lichenului plan oral în lotul studiat.

► **psihiatrice** : 40 cazuri (33,3%). Cifra este semnificativă statistic ($p < 0,001$) în raport cu procentele de prevalență a afecțiunilor psihiatrice în populația generală a țării noastre (7,6%) [3]. Femeile prezintă un procent evident mai mare de implicare psihiatrică decât bărbații: 22,50% femei (27), respectiv 10,83% (13) bărbați.

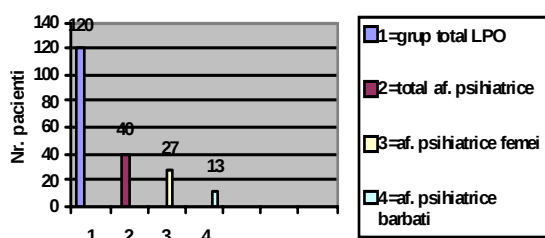


Fig.2. Frecvența pe sexe a afecțiunilor psihiatrice la pacienții cu LPO în lotul studiat.

► **hepatice** : • **Virusul hepatitic C (VHC)**: testele pentru markerii VHC au fost reactive în 34 cazuri - 60,71% - și negative în 22 cazuri - 39,29%. În lotul martor prevalența pentru virusul C a fost de 0,13%. Comparând statistic cu testul Fischer prevalența VHC găsită în lotul de studiu cu cea de 0,13% din lotul martor al donatorilor de sânge se constată o diferență înalt semnificativă statistic ($p < 0,0001$).

Tabel 1. Prevalența VHC în lotul total de cazuri cu lichen plan oral.

HCV	Nr.cazuri	%
pozitiv	34	28,33%
negativ	22	18,33%
nedeterminat	64	53,33%
Total	120	100%

• **Virusul hepatitic B (VHB)**: testele pentru markerii VHB (Ag HBs) au fost efectuate în 65 cazuri și au fost pozitive în 5 cazuri (7,69%). Cifra o putem considera nesemnificativă [4,5].

• **Testele funcționale hepatice**: 39 pacienți (32,5%) cu cel puțin un test hepatic modificat. În grupul celor 34 pacienți cu **LPO și VHC+** numărul cazurilor cu cel puțin un test hepatic modificat a fost de 11 (32,35%). Dintre cei 22 pacienți cu **LPO și VHC-** numărul cazurilor cu cel puțin un test hepatic modificat a fost de 6 (27,27%). Făcând comparația statistică între frecvența cazurilor cu cel puțin o probă hepatică alterată la grupul general cu LPO (32,50%) și respectiv grupul cu LPO și VHC+ (32,35%), s-a constatat că nu există o diferență semnificativă între ele ($p > 0,005$). Nici între grupul cu LPO și VHC+, respectiv grupul cu LPO și VHC- diferențele nu sunt semnificative ($p > 0,005$).

► **hematologice** : rezultatele testelor hematologice nu au evidențiat modificări relevante pentru LPO.

► **cutanate**: 7 cazuri (5,83%) - 4 femei (57,14%) și 3 bărbați (42,86%) - au fost reprezentate de: vitiligo, hiperkeratoză plantară, dermatită seboreică, dermatită atopică, infecții piogenice, eczemă, dermatită alergică de contact. Cifra este nesemnificativă statistic ($p > 0,05$) [3].

► **endocrine** : 7 cazuri (5,8 %) – 4 femei (57,14%) și 3 bărbați (42,86 %), din care 5 erau diabetici (4,16% din grupul total) și 2 supraponderali (1,66 %). Procentele sunt semnificative statistic ($p<0,001$) [3].

► **parazitare** : 5 cazuri (4,17%) ; acestea au fost cauzate - așa cum rezultă din analiza fecalelor - de diverși helminți intestinali, lamblii, entamoeba histolytica. Cifra este semnificativă statistic ($p<0,01$) [3].

► **cardiovasculare** : 17 cazuri (14,17%): 11 femei și 6 bărbați; au fost reprezentate de: aritmie atrio-sinusală, HTA variind de la medie la severă, cu sau fără tratament medicamentos și anemii. Valoarea o putem considera ne semnificativă [3].

► **ginecologice** : 10 cazuri (8,33% din cazurile luate în studiu, respectiv 12,82% din totalul pacienților cu LPO) incluzând: trichomonas vaginalis și eroziuni cervicale, boli inflamatorii pelviene și un caz de sarcină extrauterină. Cifra o putem considera ne semnificativă [3].

► **O.R.L.**: 3 cazuri de sinuzită maxilară cronică reprezentând 2,5% din totalul celor 120 cazuri luate în studiu. Cifra o putem considera ne semnificativă [3].

► **bronho-pulmonare**: a fost identificat un singur caz de astm bronșic (0,83%). Cifra o putem considera ne semnificativă [3].

Discuții

Frecvența afecțiunilor psihiatrice în grupul total al pacienților cu LPO este de 33,5%. Cifra este semnificativă statistic în raport cu procentele de prevalență a afecțiunilor psihiatrice în populația generală a țării noastre (7,6%) [3]. Aceasta ne arată că între LPO și afecțiunile psihiatrice există o relație etiologică; de asemenea rezultă necesitatea testării psihologice a tuturor pacienților cu LPO. Femeile au prezentat un procent mai mare de implicare psihiatrică decât bărbații (22,5% respectiv 10,83%).

Hepatitele virale C, B și modificările testelor funcționale hepatice au fost identificate în studiul de față la 50,83% din cazurile cu LPO. Corelația lichenului plan cu VHC a fost semnalată prima dată în 1991, în Franța [6]. Ulterior numeroase studii au confirmat această corelație, ele găsind un procent de pozitivitate a VHC între 3,4%-60% [7-10]. Procentul de pozitivitate a VHC găsit în studiul de față (60,71%) este apropiat de aceste cifre și cu certitudine vine să confirme rezultatele studiilor anterioare. Un aspect important este cel al numărului mare de pacienți la care pozitivitatea VHC a fost descoperită pornind de la leziunile orale : 20 din cei 56 testați. Acești pacienți nu erau cunoscuți cu hepatită cronică în momentul consultului stomatologic și nu prezentau nici un alt simptom care să sugereze o hepatopatie, leziunile orale de LP fiind singura manifestare care a dus la diagnosticul și tratamentul hepatitei cronice. Rezultă necesitatea includerii testelor pentru markerii VHC în evaluarea paraclinică a oricărui pacient cu lichen plan oral, chiar în condițiile prețului de cost ridicat al acestora.

Între momentul infectant și cel al pozitivării anticorpilor antiVHC, deci a posibilității diagnosticării hepatitei C există un interval de timp îndelungat, respectiv 10-16 săptămâni, ceea ce face ca procentele de corelație găsite să poată fi mai mari în realitate. De aici și recomandarea urmăririi în timp a cazurilor în care markerii nu au fost reactivi, prin repetarea lor.

Prevalența virusului hepatitic B în lot a fost asemănătoare cu cea din populația generală, deci nu s-a constatat o asociere semnificativă între lichenul plan oral și virusul hepatitic B.

Frecvența cazurilor cu teste funcționale hepatice modificate în grupul total al pacienților cu LPO a fost de 32,5%; valoarea este foarte apropiată de cea găsită în grupul cu LPO și VHC+ 32,35%, respectiv în grupul cu LPO și VHC- 27,27%. Probele hepatice nu sunt suficiente în cazul pacienților cu LPO. Observația este susținută și de comparația statistică a frecvenței cazurilor cu probe hepatice alterate între grupurile cu VHC pozitiv, VHC negativ și grupul total al pacienților cu lichen plan oral, între ele neexistând diferențe semnificative statistic.

Testele hematologice și imunologice nu au evidențiat modificări relevante.

Afecțiunile cutanate au fost prezente în 5,83% din cazuri ; cifra este ne semnificativă statistic.

Frecvența DZ la pacienții cu LPO din lotul de studiu a fost de 4,16%; valoarea este semnificativă statistic. De asemenea, s-au observat asocieri semnificative statistic ale LPO cu infestarea parazitara. Aceste constatări sugerează că LPO este corelat etiologic cu DZ și infestările parazitare. Vor fi necesare studii ulterioare pentru a preciza dacă afecțiunea mucoasei orale este corelată cu tulburarea metabolică în sine sau cu tratamentul medicamentos impus de aceasta.

Studiul nu a evidențiat asocieri semnificative ale LPO cu tulburările cardiovasculare, afecțiunile ginecologice, O.R.L. sau bronhopulmonare. De altfel, mulți autori consideră că asocierea LPO cu unele afecțiuni sistemice poate fi doar o coincidență, deoarece LPO este relativ frecvent, survine preponderent

la adulții de vârstă medie și multe medicamente utilizate în tratamentul afecțiunilor sistemice declanșează leziuni lichenoidale ca efecte adverse [11].

Concluzii

Lichenul plan oral este o dermatoză corelată etiologic cu afecțiunile psihice și modificările psihologice, virusul hepatitic C, alte hepatopatii, diabetul zaharat și infestările parazitare.

Testările psihologice, determinarea glicemiei și a testelor funcționale hepatice, efectuarea markerilor pentru virusul hepatitic C și testele alergologice trebuie să aparțină protocolului investigativ al acestei dermatoze.

Între momentul infectant și cel al pozitivării markerilor virali hepatitici există un interval de timp îndelungat, de 10-16 săptămâni, ceea ce face necesară urmărirea în continuare a cazurilor în care markerii nu au fost reactivi, prin repetarea lor.

Bibliografie

1. MAIER N, MAIER C, FOLESCU F. Lichenul plan. În: "Vasile Goldiș" University Press. *Dermatologie-venerologie și patologia mucoasei bucale*. Arad, 1999. p. 179-182.
2. SCHNEIDERMAN PI. *Color Atlas of Oral Diseases*. 3rd ed. Arch Dermatol 2004; 140:765.
3. AHA GUIDELINE-Evidence Based Guidelines for Cardiovascular Diseases. Prevention in women, *Circulation*, 2004; 109, 672-93.
4. MC CREARY CE, MCCARTER BE. Clinical management of oral lichen planus. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37:338-43.
5. BURKHART NW, BURKES EJ, BURKER EJ. Meeting the educational needs of patients with oral lichen planus. *Gen Dent* 1997 Mar-Apr; 45(2):126-32.
6. CHUANG TSU-YI, STITLE L, BRASHEAR R, LEWIS C. Hepatitis C virus and lichen planus: a case control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41/5:787-9.
7. CRIBIER B, GARNIER C, LAUSTRIAT D, HEID E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiological study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31/6:1070-71.
8. DARAMOLA O, GEORGE A, OGUNBIYI A. Hepatitis C virus and lichen planus in Nigerians: any relationship? *Int J Dermatol* 2002; 41(4):217-26.
9. JAUREGUI L et al. Lichen planus associated with liver disease caused by hepatitis C virus, *Gastroenterol Hepatol*, 1996; 19:507-10.
10. SANCHEZ-PEREZ J et al. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection, *Br J Dermatol*, 1996; 134: 715-9.
11. WRIGHT JM. Oral Manifestations of Drug Reactions, *Dental Clinics of Nort America*, vol. 28, nr.3, july 1984; 529-43.

Oral lichen planus and systemic diseases

DOINA IULIA ROTARU, MÂNDRA BADEA, RAMONA AVRAM

Summary

Lichen planus is a chronic inflammatory dermatosis of unknown etiology. Its associations with systemic diseases, particularly hepatitis C, has been widely approached.

Objectives: The objective of this study was to evaluate a possible causal relation between different systemic diseases and lichen planus.

Methods: 120 patients with lichen planus seen at the Odontology Department of Dental Medicine University from Cluj-Napoca from 1997 to 2007 were included in the study group.

Results: Our findings are consistent with those reported in the medical literature. However, further studies are necessary to improve our knowledge on such a controversial relation.

Keywords: oral lichen planus (LPO), psychological alterations, liver diseases, hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (VHB), diabetes.

CERCETĂRI PRELIMINARE PRIVIND COMPORTAREA LA COROZIUNE A TITANULUI SINTERIZAT ÎN MEDII DE SIMULARE A FLUIDELOR CORPULUI

C. R. ROMAN¹, LIDIA ADRIANA SORCOI², RALUCA FAKO³

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

²Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca

³Institutul de Cercetari Metalurgice București

Rezumat

S-a studiat comportarea la coroziune generală și coroziune localizată (coroziune în puncte) a titanului sinterizat în medii care simulează fluidele corpului. Datele experimentărilor de coroziune generală arată că în majoritatea cazurilor există o tendință de stabilizare în timp a vitezei de coroziune, respectiv de scădere a acesteia, fapt care indică posibilitatea formării unui film pasiv. În câteva din soluțiile de salivă artificială folosite ca mediu de testare se remarcă faptul că după o stabilizare inițială a procesului de coroziune, vitezele de coroziune cresc din nou probabil ca urmare a distrugerii filmului pasiv. Gradul de protecție este influențat puternic de compoziția, structura, grosimea filmului pasiv etc. Distrugerea locală a filmului pasiv permite apariția coroziunii localizate (de tip pitting) după un interval de 2700 de ore. Rezultatele sunt preliminare și este necesară continuarea experimentărilor pentru durate de expunere mai mari pentru a putea defini cu certitudine tendința proceselor de coroziune.

Cuvinte cheie: *specimene de titanu sinterizat, coroziune uniformă și localizată, SBF.*

Introducere

Mediul intern al organismului uman este mediu apos cu un pH de 7,4 și temperatura de 37°C, agresiv datorită conținutului de săruri; el este un excelent electrolit care facilitează hidroliza și coroziunea; de asemenea, în țesuturi există specii moleculare și celule cu capacitate mare de a cataliza anumite reacții chimice și de a distruge diferite corpuri din organism indentificate ca străine. Degradarea biomaterialelor are loc în general prin dizolvarea anodică a acestora, datorită prezenței speciilor moleculare și celulare [1]. Aliajele metalice utilizate ca materiale biocompatibile sunt acceptate de corp datorită straturilor pasive sau a straturilor de oxizi inerți care se formează pe suprafață. Cu toate acestea pasivitatea nu este perfectă și la nivel microscopic apar distrugeri ale stratului pasiv care conduc, conform datelor din literatura de specialitate, la apariția unor forme de coroziune localizată. Pe de altă parte coroziunea unora dintre aceste aliaje poate să genereze ioni cu efect biopatogen (alumiul produce maladii osoase și disfuncții neurologice). În aceste condiții procesele de coroziune, respectiv procesele care au loc la interfața dintre un material biocompatibil și fluidele corpului sunt extrem de importante și este necesară abordarea din punct de vedere electrochimic a reacțiilor anodice de dizolvare a acestor aliaje și respectiv ale reacțiilor complementare catodice [2, 3].

Testele de coroziune efectuate în salivă artificială [4], conform DIN 13 912 arată că potențialul de coroziune al titanului este mult mai ridicat decât cel al altor aliaje dentare, justificând rezistența sa deosebită la coroziune. Prezența ionilor de fluor în soluție electrolitică determină un atac agresiv asupra titanului. Formarea acestei categorii de săruri explică dizolvarea titanului în prezența HF și a fluorurilor, materialul suferind fenomene de coroziune fisurantă [4]. La valori ale pH-ului între 6 și 7 este suficientă o cantitate de 20 ppm F⁻ pentru inițierea fenomenelor localizate de coroziune menționate mai sus [4]. Aceste date sunt bine cunoscute în domeniul industrial, dar mult mai puțin în domeniul medical [5,6,7].

În prezent, ca biomateriale metalice se folosesc mai rar metale nobile și aliaje ale acestora (deoarece sunt scumpe) și frecvent metale și aliaje metalice care pasivează ușor: Ti, Ti-Al-V, Ti-Ni, Ti-Al, Fe, Ti-Al-Nb, Co-Cr-Mo, Co-Ni-Cr-Mo, Co-Cr-W-Ni, oțel inoxidabil cu 18%Cr și 8%Ni [8,9,10].

Material și metode

După modul de manifestare a coroziunii, aliajele au prezentat două tipuri de coroziune și anume: coroziunea generală și coroziune localizată (coroziune în puncte).

1. Metode de investigare a rezistenței la coroziune

- ◆ **Determinarea rezistenței la coroziune generală** are ca scop:
 - stabilirea duratei de funcționare a unui metal sau aliaj în anumite condiții determinate;
 - alegerea corectă a unui material pentru o destinație precisă;
 - verificarea influenței reciproce a diferitelor metale în contact.

Se efectuează în conformitate cu standardul STAS 9684 - 82. Metoda se bazează pe aprecierea rezistenței la coroziune generală pe baza modificării masei și a dimensiunilor epruvetelor.

Principiul metodei constă în determinarea pierderilor de masă a materialelor, prin cântărirea sau măsurarea dimensiunilor probelor înainte și după încercare, după îndepărtarea produșilor de coroziune.

Parametrul determinat prin această metodă este indicele gravimetric (sau viteza de coroziune) și indicele de penetrație (penetrația). Indicele gravimetric reprezintă variația masei probei, ca rezultat al coroziunii, raportată la unitatea de suprafață și de timp, și se exprimă prin relația:

$$v_{\text{cor}} = \frac{\Delta m}{S \cdot t} \quad [\text{g/m}^2\text{h}] \quad (1)$$

unde: Δm – variația masei probei datorită coroziunii; S – suprafața probei; t – durata expunerii la coroziune.

Indicele de penetrație caracterizează penetrația coroziunii în masa metalică:

$$P = \frac{v_{\text{cor}}}{\rho} \cdot 8,76 \quad [\text{mm/an}] \quad (2)$$

în care: v_{cor} – pierderea de masă indicată gravimetric $[\text{g/m}^2\text{h}]$; ρ – densitatea $[\text{g/cm}^3]$; 8,760 – coeficient proporțional cu numărul de ore dintr-un an.

Compoziția chimică a mediului coroziv și condițiile de încercare sunt următoarele:

- soluții de salivă artificială;
- durata de menținere: (48, 720, 1440, 2448, 2784 ore), cu analize periodice la intervale prestabilite de timp;
- temperatura: $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$;
- raportul dintre volumul soluției mediului coroziv și suprafața totală a probelor: minim 20 ml/cm^2 .

2. Determinarea rezistenței la coroziune punctiformă

Aprecierea comportării la coroziune localizată de tip pitting s-a făcut prin examinarea vizuală și la microscop optic sau electronic (SEM) a epruvetelor supuse încercărilor la coroziune generală.

Ca document de referință pentru aprecierea coroziunii în puncte, alături de standardul ASTM G48-76, s-a studiat și standardul SR ISO 11463 - 1997 preluat după ASTM G 46-74.

Rezultate și discuții

Experimentările s-au efectuat conform STAS 9684 prin determinarea pierderilor de masă ale epruvetelor după încercarea la coroziune. Pierderea de material provocată de coroziune uniformă se exprimă prin următoarele mărimi:

- modificarea dimensiunilor;
- pierderea de masă pe suprafață.

Pe baza pierderilor de masă și a duratei de menținere în mediul coroziv, se determină viteza de coroziune și indicele de penetrare.

Aprecierea rezistenței materialelor la această formă de coroziune se face folosind scara de apreciere STAS 9684 – 82 (tabel 1).

Experimentările realizate în această lucrare au avut ca obiect explicarea influențelor determinate de o serie de factori de mediu asupra comportării în medii de salivă artificială a aliajelor de titan. S-au studiat o serie de variante de soluții de salivă artificială, care să corespundă programului experimental. Experimentale au vizat stabilirea influenței mediului de încercare asupra comportării la coroziune a aliajelor de titan în medii de salivă artificială.

S-au realizat încercări de coroziune generală și localizată prin imersie în mediu de salivă artificială.

Epruvetele de formă cilindrică (pastile sinterizate) au fost degresate cu grijă cu acetona, apoi au fost măsurate cu ajutorul unui micrometru dimensiunile (diametru, respectiv, generatoare) și au fost cântărite cu ajutorul unei balanțe analitice cu precizie de 0,0001 g.

Tabelul 1. Scara de apreciere a coroziunii generale.

Nr. crt.	Grupa de apreciere	Scara de apreciere	Viteza de coroziune ($10^{-3} \text{ kg/m}^2\text{h}$)		Penetrația (mm/an)
			metale grele ($\rho > 5 \text{ g/cm}^3$)	metale ușoare ($\rho < 5 \text{ g/cm}^3$)	
1.	perfect stabile	1	$< 0,021$	$< 0,007$	$< 0,001$
2.	foarte stabile	2	$0,021 - 0,10$	$0,007 - 0,035$	$0,001-0,005$
		3	$0,10 - 0,21$	$0,035 - 0,07$	$0,005 - 0,01$
3.	rezistente	4	$0,21 - 1$	$0,07 - 0,035$	$0,01 - 0,05$
		5	$1 - 2,1$	$0,035 - 0,7$	$0,05 - 0,1$
4.	rezistență medie	6	$2,1 - 10,5$	$0,7 - 3,5$	$0,1 - 0,5$
		7	$10,5 - 21$	$3,5 - 7$	$0,5 - 1$
5.	nerezistente	8	$21 - 105$	$7,5 - 35$	$1 - 5$
		9	$105 - 210$	$35 - 70$	$5 - 10$

După cântărire epruvetele au fost expuse în diferite soluții de salivă artificială, compoziția chimică a soluțiilor de testare este prezentată în tabelul 2.

Epruvetele au fost așezate în vasul de încercare astfel încât să nu vină în contact unele cu altele sau cu pereții vasului.

Temperatura de încercare a fost temperatura mediului ambiant (25°C).

Duratele de expunere au fost de 48, 720, 1440, 2448 și, respectiv, 2784 ore.

La sfârșitul fiecărui ciclu de încercare epruvetele au fost scoase din soluția de încercare, au fost îndepărtați produșii de coroziune cu ajutorul unei perii de nylon prin spălare în apă curentă, urmată de clătire cu apă distilată. Au fost apoi uscate, degresate cu acetona și recântărite pentru a se stabili variația de masă.

Datele experimentărilor de coroziune generală arată că în majoritatea cazurilor există o tendință de stabilizare a vitezei de coroziune, respectiv de scădere a acesteia fapt care indică posibilitatea formării unui film pasiv.

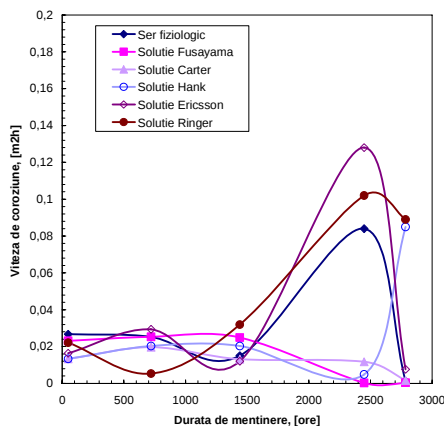
În câteva din soluțiile de salivă artificială folosite ca mediu de testare se remarcă faptul că după o stabilizare inițială a procesului de coroziune, după 1500 de ore de imersie vitezele de coroziune cresc din nou probabil ca urmare a distrugerii filmului pasiv. Rezultatele sunt preliminare și este necesară continuarea experimentărilor pentru durate de expunere mai mari pentru a putea defini cu certitudine tendința proceselor de coroziune [fig.1].

Tabel 2. Compoziția chimică a soluțiilor de salivă artificială folosite în încercările de coroziune generală.

Denumire soluție conform literaturii de specialitate	Compoziție	[g/l]	pH
Soluție Fusayama modificată	NaCl	0,400	5,3
	KCl	0,400	
	$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,795	
	$\text{NaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,690	
	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	0,005	
	uree	1,000	
Soluție Carter modificată	NaCl	0,700	6,8
	KCl	1,200	
	NaHPO_4	0,260	
	K_2HPO_4	0,200	
	NaHCO_3	1,500	
	KSCN	0,330	
	uree	0,130	
Soluție Ericsson	NaCl	0,584	6,7
	NaHPO_4	0,340	
	KH_2PO_4	0,340	
	KHCO_3	1,500	
	MgCl_2	0,014	
	CaCl_2	0,166	
	acid citric	0,029	
Soluție Hank	NaCl	8,000	6,5
	KCl	0,4000	
	Na_2HPO_4	0,600	
	NaHPO_4	0,350	
	CaCl_2	0,140	
	KH_2PO_4	0,060	
	$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0,100	
	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,060	

Tabel 2. (continuare) Compoziția chimică a soluțiilor de salivă artificială folosite în încercările de coroziune generală.

Denumire soluție conform literaturii de specialitate	Compoziție	[g/l]	pH
Soluție Ringer	NaCl	9,000	5,8
	CaCl ₂	0,240	
	KCl	0,430	
	NaHCO ₃	0,200	
Ser fiziologic	NaCl	0,9	6,5

**Fig.1.** Variația vitezei de coroziune în timp.

După cum se poate observa din figuri, creșterea duratei de expunere a epruvetelor în mediu coroziv modifică răspunsul aliajului la coroziune. Dacă inițial valorile vitezelor de coroziune evidențiază o distribuție neuniformă a rezultatelor experimentale, care pare să fie influențată atât de procedeul de obținere cât și de porozitatea epruvetei, prin creșterea duratei de expunere a epruvetei se evidențiază o uniformizare a rezultatelor experimentale. Această tendință manifestată în paralel cu scăderea vitezei de coroziune nu pare să fie influențată nici de procedeul de obținere și nici de porozitatea materialului. Explicația ar putea să rezide în faptul că prin acumularea produșilor de coroziune pe suprafața epruvetei se elimină influența porilor deschiși asupra vitezei reale de coroziune a materialului.

Creșterea valorilor vitezei de coroziune poate fi atribuită „dezvelirii” unor pori ca urmare a proceselor de dizolvare de pe suprafața aliajului. Trebuie observat faptul că creșterea duratei de expunere duce la stabilizarea proceselor de coroziune și obținerea unei distribuții omogene a rezultatelor experimentale indiferent de soluția de salivă artificială utilizată și porozitate.

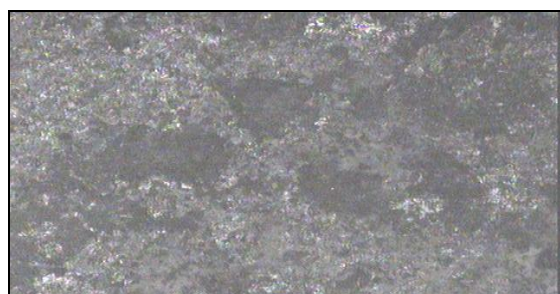
Influența redusă a porozității cu creșterea duratei de încercare se poate datora fie colmatării porilor deschiși, fie dizolvării preferențiale.

Ceea ce este de remarcat este faptul că omogenitatea rezultatelor experimentale este mult mai bună odată cu creșterea duratei de procesare. Dată fiind însă porozitatea materialului este dificil să se tragă o concluzie cu caracter general.

Coroziunea localizată la aliajele de titan

Pe suprafața epruvetelor din aliaj de titan au fost puse în evidență în toate cazurile fenomene de coroziune generală și localizată (fig. 2). Literatura subliniază faptul că susceptibilitatea metalelor la coroziune localizată depinde de calitatea filmului pasiv care se formează pe suprafața metalului. Probele au fost studiate prin microscopie optică (măririi de 100x) cât și cu ajutorul microscopului electronic cu baleiaj JEOL-JSM 5600 LV (măririi de 500x).

Gradul de protecție este influențat puternic de compoziția, structura, grosimea filmului pasiv etc. Distrugerea locală a filmului pasiv permite apariția coroziunii localizate (de tip pitting). Un parametru important care trebuie luat în considerare atunci când se analizează susceptibilitatea la coroziune în puncte este potențialul de pitting sau potențialul de nucleere a punctului de coroziune care este notat cu E_{np} . În realitate, pentru inițierea unui punct de coroziune trebuie să existe o caracteristică morfologică a suprafeței metalice care să permită inițierea punctului de coroziune. Suprafața metalelor sau aliajelor prezintă neomogenități fizice sau chimice care sunt mult mai susceptibile comparativ cu suprafețele adiacente și în general susceptibilitatea crescută la coroziune în puncte se corelează cu imperfecțiunile locale ale filmului pasiv.



X100

Fig. 2. Morfologia suprafeței testate în soluție de ser fiziologic, la 2784 ore

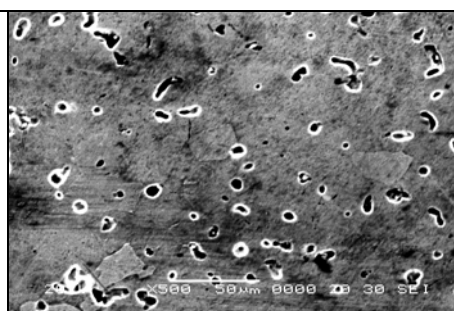


Fig.3. Imagine SEM a titanului sinterizat proba de start



X100

Fig.4. Morfologia suprafeței testate în soluție Carter modificată, la 2784 ore

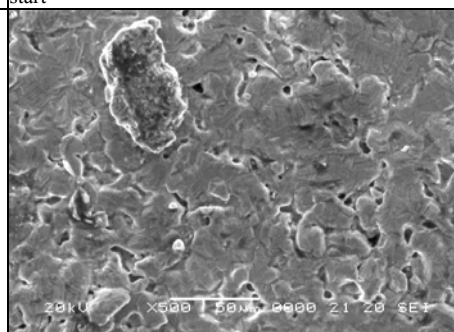
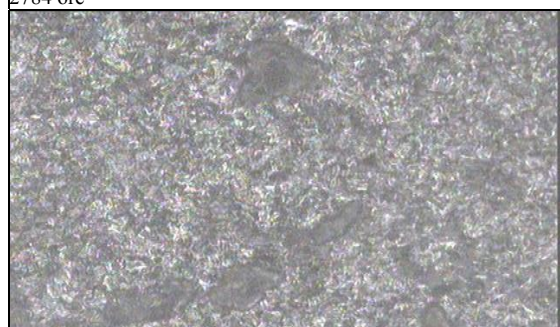


Fig.5. Imagine SEM a titanului sinterizat testate în soluție Carter modificată, la 2784 ore



X100

Fig.6. Morfologia suprafeței testate în soluție Fusayama modificată, la 2784 ore

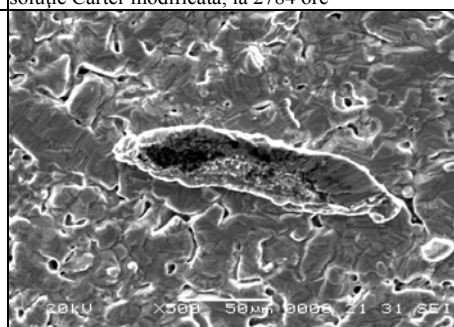
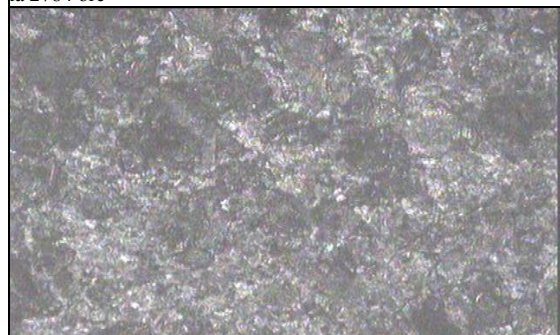


Fig.7. Imagine SEM a titanului sinterizat testate în soluție Fusayama modificată, la 2784 ore



X100

Fig.8. Morfologia suprafeței testate în soluție Ringer, la 2784 ore

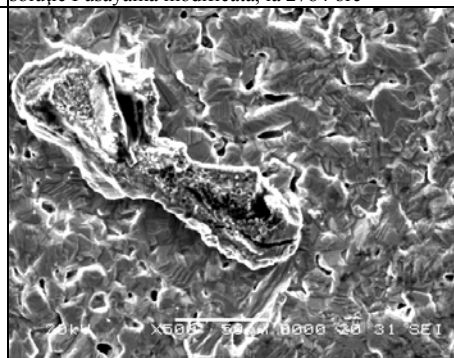
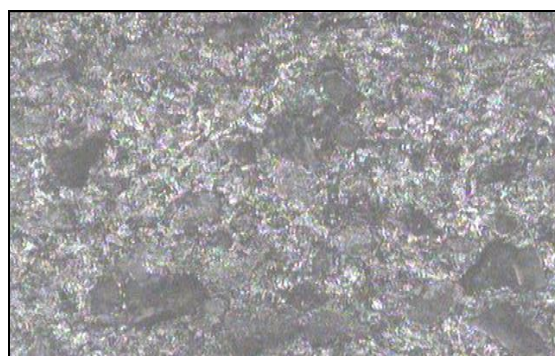
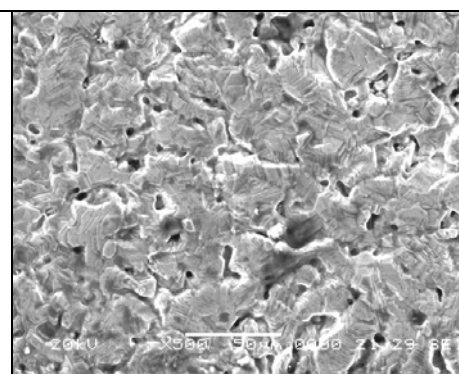
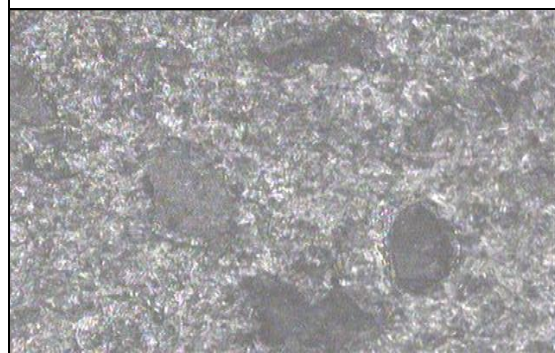


Fig.9. Imagine SEM a titanului sinterizat testate în soluție Ringer, la 2784 ore



X100

Fig.10. Morfologia suprafeței testate în soluție Hank, la 2784 ore**Fig.11.** Imagine SEM a titanului sinterizat testate în soluție Hank, la 2784 ore

x 100

Fig.12. Morfologia suprafeței testate în soluție Ericsson, la 2784 ore**Fig.13.** Imagine SEM a titanului sinterizat testate în soluție Ericsson, la 2784 ore

Concluzii

Datele experimentărilor de coroziune generală arată că în majoritatea cazurilor există o tendință de stabilizare a vitezei de coroziune, respectiv de scădere a acesteia, fapt care indică posibilitatea formării unui film pasiv.

În câteva din soluțiile de salivă artificială folosite ca mediu de testare se remarcă faptul că după o stabilizare inițială a procesului de coroziune, vitezele de coroziune cresc din nou probabil ca urmare a distrugerii filmului pasiv.

Titanul sinterizat obținut prin metodele moderne ale metalurgiei pulberilor a demonstrat că prezintă rezistență foarte crescută la coroziune în mediile de salivă artificială testate în laborator timp de 2784 ore.

În unele medii - soluție Fusayama, soluție Ericsson și soluție Ringer după o inițială creștere a vitezei de coroziune, acesta ulterior s-a stabilizat indicând posibilitatea formării unui film pasiv de TiO inert și stabil din punct de vedere biologic.

Caracteristica esențială obținută prin presarea pulberii de titan este microporozitatea materialului atât în suprafață cât și în grosime. Acest fapt nu modifică semnificativ rezistența structurală a produsului obținut însă va mări suprafața externă cu aproximativ 15%, fapt relevat de analiza electrono-microscopică a titanului sinterizat.

Lucrarea de față a avut ca obiect experimentarea în fază de laborator pentru obținerea titanului sinterizat prin tehnologii moderne ale metalurgiei pulberilor și studierea comportării la coroziune în medii simulate (salivă artificială) a titanului sinterizat.

Experimentele s-au efectuat pentru a demonstra că titanul sinterizat folosit este un material cu un mare potențial medical deoarece are cea mai bună rezistență la coroziune. Titanul este considerat în literatura de specialitate ca fiind un material bine tolerat și aproape inert, capabil în unele situații să se integreze în masa osoasă.

Datorită stratului de oxid de titan care se formează pe suprafața sa la expunere în fluidele corpului, titanul prezintă o rezistență bună la coroziune.

Rezultatele sunt preliminare și este necesară continuarea experimentărilor pentru durate de expunere mai mari pentru a putea defini cu certitudine tendința proceselor de coroziune.

Bibliografie

1. R.W. SCHUTZ, D.E. THOMAS – Corrosion of titanium and titanium alloys. In: *Metal Handbook*, vol.13, Corosion, 9 th ed. ASM International, (1987), p.669 – 706
2. D. KRUPA, D. BASZKIEWICZ, J. A. KOZUBOWSKI, M. LEWANDOWSKA-SZUMIEL, A. BARCZ, J.W. SOBCZAK, BILINSKI, A. RAJCHEL - Effect of calcium and phosphorus ion implantation on the corrosion resistance and biocompatibility of titanium., *Bio-medical materials and engineering*, (2004),14 (4), p.525
3. NIKITA ZAVERI, RONGTAO SUN, NEPHI ZUFELT, ANHONG ZHOU, YANGQUAN CHEN - Evaluation of microbial influenced corrosion with Electrochemical Noise Analysis and signal processing, *Electrochemical Acta*, (2007), 52(18), p. 5795
4. R.W. SCHUTZ, D.E. THOMAS – Corrosion of titanium and titanium alloys. In: *Metal Handbook*, vol.13, Corosion, 9 th ed. ASM International, (1987), p.669 – 706
5. L. RECLARU, J.M. MEYER – Effects of fluorides on titanium and other dental alloys in dentistry, *Biomaterials* (1998), 19, p. 85 –92
6. R.W. SCHUTZ, J.S. GRAUMAN – Corrosion behaviour of titanium and other alloys in laboratory FGD scrubber environments, *Mater. Perf.*, (1986), p.35 – 42
7. D.E. THOMAS, H.B. BOMBERGER – The effect of chlorides on titanium alloys in simulated scrubber environments, *Mater.Perform.*, (1983), p.29 – 36
8. HS. SIRILA, M. KONONEN – The effect of oral topical fluorides on the surface of commercially pure titanium, *Int.J.Oral Maxillofac. Implants*, (1991) 6, p.50 -54
9. D.F. WILLIAMS - Biomaterials and tissue engineering in reconstructive surgery, *Sadhana*, (2003), 28 (3, 4), p.563
10. E.P. LAUTENSCHLAGER, P. MONAGHAN – Titanium and titanium alloys as dental materials, *Int. Dent. J.*, (1993), 43, p.245

Preliminary studies regarding the behaviour to corrosion of sintered titanium in simulating medium of body fluids

C. R. ROMAN, LIDIA ADRIANA SORCOI, RALUCA FAKO

Summary

Corrosion behaviour of sintered titanium specimens in Simulated Body Fluids (SBF) was studied. Uniform corrosion experimental data showed that for almost studied cases there was a tendency of corrosion rate to stabilise, i.e. a tendency to decrease that means a possible formation of a passive layer. For some artificial saline environments used as test environmnet it was noticed that after a initial stabilisation of the corrosion process, corrosion rates registered a further increase, probably as a result of depassivation and breakdown of passive layer. Uniform corrosion data are confirmed for physiologic serum environment by polarisation curve aspect that indicates the possible formation of a passive layer. The presented results are preliminary and it is imposed to continue the researches for longere exposure periods in order to clearly isualise the evolutive tendency of the corrosion processes.

Keywords: sintered titanium specimens, uniform and localised corrosion, SBF.

AVANTAJELE EXAMENULUI RADIOLOGIC DIGITAL ÎN ANALIZA CÂMPULUI PROTETIC CU AJUTORUL SOFTWARE-ULUI IMAGISTIC, ÎN COMPARAȚIE CU CEL ANALOGIC

R-A MOGA

Asist.Univ, Catedra de Odontologie, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
Doctorand, Catedra de Radiologie Stomatologică, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Sistemele radiologice digitale au început să se impună în ultimii ani din ce în ce mai mult în practica clinică curentă. Datorită performanțelor tehnice obținute, examinarea radiologică digitală ne oferă o serie de date suplimentare despre câmpul protetic analizat care nu pot fi obținute prin intermediul examinărilor radiologice analogice.

Cuvinte-cheie: radiologie digitală, sensor digital, comparație, plan protetic, software imagistic.

Sistemele radiologice digitale s-au impus în ultimii ani ca o alternativă la sistemele radiologice analogice. Aceasta s-a datorat în primul rând avantajelor oferite de imaginea radiologică digitală, ușurinței de manevrare a tehnicii radiologice digitale, cât și datorită economiei de timp pe care o oferă (1,2).

În ultimii ani odată cu apariția și dezvoltarea continuă a radiologiei digitale, pornind de la avantajele imaginilor digitale, precum și de la limitele tehnicii, s-au realizat numeroase studii comparative cu tehnicile clasice, analogice, scopul principal fiind acela de a stabili tehnica care oferă informațiile radiologice cele mai complexe pentru a permite clinicianului, la rândul său, să poată stabili un diagnostic cât mai corect și complex (3,4,5).

De asemenea s-a încercat să se stabilească limitele acestei noi tehnologii, posibilitățile de dezvoltare ulterioară și eventuala posibilitate de aplicare a acestora și la tehnologia anterioară analogică, respectiv prin digitizarea filmelor clasice.

Unul dintre aceste studii comparative a constatat în evaluarea performanțelor unui senzor RVG, respectiv acuratețea imaginii radiologice, în privința detectării cariilor de pe suprafețele proximale dentare comparativ cu un film radiologic clasic.

În cadrul acestui studiu s-a ținut seama de sensibilitate, respectiv procentul cumulativ de leziuni identificate între cei care prezintă leziuni, specificitate, respectiv procentul cumulativ a suprafețelor corect identificate ca neavând leziuni, precum și acuratețe care a fost utilizată ca procent de scoruri corecte.

Rezultatele arată că sensibilitatea unui sistem RVG este considerabil mai redusă decât a filmului clasic, în timp ce specificitatea este considerabil mai crescută. Acuratețea atât a filmului clasic cât și a celui digital nu a fost semnificativ diferită, nici când sensibilitatea și specificitatea au fost peste medie, nici când acuratețea a fost valorizată să reflecte o prevalență a cariilor de 2,5-10%. Valorile predictive atât pozitive cât și negative rezultate au fost identice, atât pentru imaginile obținute cu ajutorul senzorului RVG, cât și pentru cele obținute pe cale clasică. Rata variabilității în detectarea scorurilor de leziuni sunt comparabile atât la RVG cât și la filmul clasic.

Concluzia este că indiferent ce fel de sistem se folosește pentru obținerea imaginii radiologice, diagnosticul obținut de clinician în ambele cazuri este comparabil (6,7,8,9).

Un alt studiu care a avut același obiectiv ca și cel precedent, respectiv compararea acurateței diagnosticului în cazul celor două sisteme digital și analog, dar care a folosit o altă metodă, respectiv metoda Receiver Operating Characteristic (ROC), a arătat același rezultat ca și precedentul, în plus a arătat că atât cunoștințele, cât și experiența practică și teoretică sunt de mare importanță în stabilirea unui diagnostic corect (10,11).

Capacitatea unui sistem imagistic de a reproduce o anumită gamă de semnale de o anumită frecvență spațială poate fi descrisă de către Modulation Transfer Function (MTF). Astfel limita de înaltă frecvență a MTF este reprezentativă pentru definirea limitei spațiale a rezoluției unui sistem. Calitatea imaginii se îmbunătățește prin creșterea puterii semnalului și reducerea nivelurilor de zgomot. Această calitate poate fi exprimată în Signal-to-Noise Ratio (SNR). O măsură a eficienței unui sistem imagistic în utilizarea cantității de raze X este Detective Quantum Efficiency (DQE) și totodată este și o măsură a eficienței de transfer SNR a sistemului.

Unii specialiști în domeniul radiologiei susțin faptul că doar acuratețea ochiului uman al unui observator poate fi considerată drept o garanție și un mijloc de măsurare universală a eficienței în diagnostic (2,12,13). Totuși performanțele observatorului uman consumă o cantitate mare de timp și în acest moment trendul actual evoluează spre o reducere a timpului de analiză pentru creșterea eficienței.

În urma unor studii efectuate în acest sens s-a demonstrat că sistemele digitale se apropie foarte mult de filmul radiologic clasic în ceea ce privește acuratețea măsurătorilor, când sunt folosite pentru măsurători endodontice, chiar și pentru acele endodontice de mărimi foarte mici, începând cu numărul 8, dacă aceste instrumente endodontice sunt considerate a fi criteriu dominant de evaluare. Astfel indicele DQE s-a dovedit a fi cel mai bun martor fizic al acurateții unui sistem radiologic digital când se pune accentul pe măsurarea lungimilor endodontice ale canalelor dentare, iar doar indicii MTF și SNR singuri nu pot egala precizia ochiului observatorului uman (14).

Astfel eliminarea erorilor de procesare ale filmelor analogice, eliminarea artefactelor de scanare, posibilitățile de intensificare a imaginii, mărirea și măsurătorile digitale oferite de radiografia digitală intra sau extraorală pot ajuta la reducerea erorilor de citire a inter și intraexaminatorilor, la fel și dacă se poate realiza automatizarea completă a proceselor și eliminarea influenței judecării observatorului. Totuși studiile efectuate nu au dovedit existența unei diferențe semnificative între radiografiile convenționale și cele digitale în cazul reproductibilității măsurătorilor. Când sunt comparate măsurătorile între doi examinatori, atât radiografiile convenționale cât și cele digitale prezintă valori aproximativ apropiate. Totuși diferența absolută între doi examinatori este din punct de vedere statistic semnificativă.

Dificultățile pe care le are tehnica digitală în realizarea măsurătorilor pentru a exprima o reproductibilitate mai mare decât măsurătorile convenționale se datoresc faptului că acestea nu sunt complet automate, ci depind de judecata examinatorului (15). La fel ca și în cazul radiografiilor convenționale, observatorul identifică reperele pentru măsurători pe monitor și utilizează liniarul electronic pentru a înregistra aceste măsurători (16,17). În ciuda mării și a îmbunătățirii vizibilității pe monitor, aceste avantaje tehnologice nu depășesc judecata examinatorului.

Un alt aspect important care trebuie să fie luat în considerare la utilizarea instrumentelor digitale de măsură pe imaginea radiologică digitală este reprezentat de stabilirea punctelor de reper. Astfel valorile numerice obținute în urma acestor măsurători digitale în funcție de alegerea punctelor de reper pe aceste imagini, precum și de dificultatea reproductibilității acestor puncte de reper, pot varia de la o măsurătoare la alta.

Pentru a putea realiza măsurători cu o cât mai mare acuratețe a dimensiunilor anatomice prezente pe o imagine radiologică, este necesar să se țină cont și de neajunsurile imaginilor radiologice clasice, indiferent dacă sunt obținute pe cale digitală sau analogică, care sunt toate reprezentări bidimensionale ale unei regiuni tridimensionale. Din acest motiv au apărut sisteme imagistice care sintetizează imagini adevărate tridimensionale (3D) dintr-un număr arbitrar de proiecții bidimensionale (2D) (18,19).

De aceea deși frecvent diferențele între doi examinatori sunt reduse, totuși datele din studii sugerează că evaluările să se realizeze de către un singur observator pentru a evita discordanțele dintre interexaminatori. Se preferă însă radiografiile digitale pentru mai multe motive:

- abilitatea de a mări radiografia pentru o mai ușoară vedere (fig. 1),
- posibilitatea de a realiza calibrarea, histograma și colorarea imaginilor (fig. 2-5),
- abilitatea de a ajusta contrastul pentru o mai bună vizualizare (fig. 3),
- software-uri specializate destinate recunoașterii automate a leziunilor odontale, a modificărilor în densitate a dintelui, precum și probabilitatea leziunii (fig. 6),
- modul software de implantologie precum și o bibliotecă digitală cu majoritatea tipurilor de implantate (fig. 7),
- software-uri specializate care permit realizarea unor simulări ale esteticii care se intenționează să se obțină precum și ale tratamentelor restaurative (fig. 8),
- software-uri specializate pentru conceperea și realizarea unor planuri de tratament ortodontic și ortognatic (fig. 4),

- documentație obiectivă, o monitorizare continuă și o analiză ciclică a tratamentului,
- software-ul imagistic poate să redea imagini Multi-Planar și Cross-Sectional (fig. 9),
- bază de plecare pentru planurile chirurgicale, evaluarea rezultatelor, analize statistice și normative, precum și pentru cuantificarea cercetărilor (fig. 10),
- ușurința de a realiza măsurători liniare cu ajutorul icoanei liniar (se marchează doar punctul și apoi de trage linia) (fig. 11-12),
- ușurința de a avea acces imediat la radiografiile înregistrate pe hard disk, ușurința de a le găsi, vedea, transporta,
- eliminarea nevoilor pentru echipamente adiționale, de exemplu negatoscopul,
- calitatea crescută a imaginii radiologice,
- iradierea redusă prin reducerea timpului de expunere,
- posibilitățile de prelucrare a imaginii,
- remedierea ușoară a erorilor,
- posibilitatea de stocare a informațiilor,
- transmiterea de date la distanță,
- aducerea pe monitor a mai multor imagini și studierea lor comparativă,
- se pot duplica imaginile,
- nu se pierde timp,
- nu se pierde spațiu, nemaifiind necesar laboratorul de dezvoltare,
- nu mai sunt pierderi de material (substanțe, filme etc.),
- nu se mai folosesc substanțe chimice.



Fig. 1.

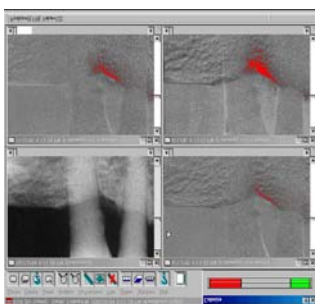


Fig. 2.



Fig. 3.

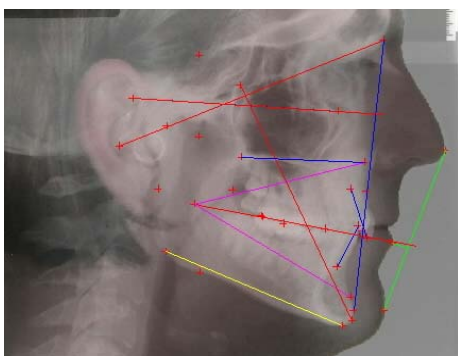


Fig. 4.

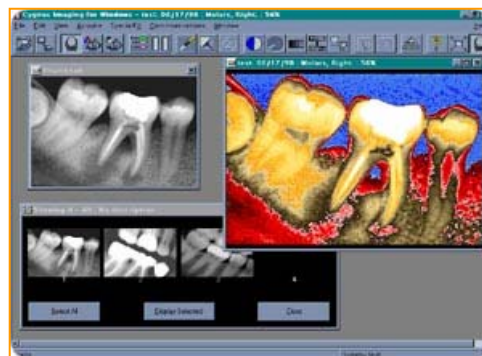


Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 8.

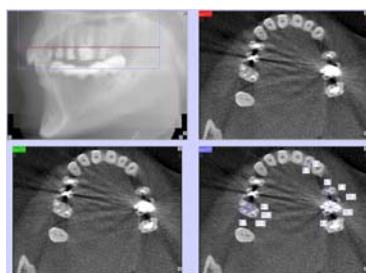


Fig. 9.

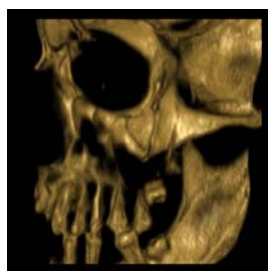


Fig. 10.

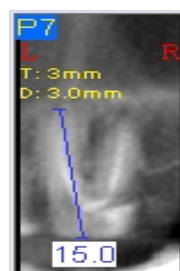


Fig. 11.

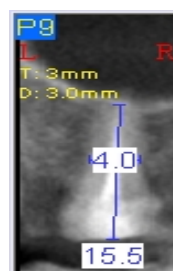


Fig. 12.

Bibliografie

1. ATTAELMAN A., BORG E., GRONDAHL H-G., Digitisation and display of intra-oral films, *Dentomaxillofacial Radiology*, 2000, vol 29., nr.2., pag. 97-102
2. GRONDHAL H.-Digital radiology in dental diagnosis: a critical view. *Dentomaxillofac. Radiol.* 1992, nr.21, pag.198-202
3. KIRKOS LT., VANDRE RH, LORTON L. Exposure reduction of 96% in oral radiography. *J Am Dent Assoc*, 1986, nr.113, pag.746-750
4. GRONDHAL H.-Radiographic assessment of caries and caries progression. *In quality evaluation of dental restorations*. ed.Kenneth Anusavice Publishing Company 1989, pag 130-160.
5. OHKI M., OKANO T., NAKAMURA T.-Factors determining the diagnostic accuracy of digitized conventional intraoral radiographs. *Dentomaxillofac radiol.* 1994, nr.23, pag.77-82
6. WENZEL A., BORG E., HINTZE H., GRONDAHL HG., Accuracy of caries diagnosis in digital images from charge-couple device and storage phosphor systems: in vitro studies. *Dentomaxillofac Radiol*, 1995, nr.24, pag.250-254
7. WENZEL A., PITTS N., VERDONSCHOT E., KALSBECK H.-Developments in radiographic caries diagnosis. *J. Dent.* 1993, nr.21, pag 131-140
8. WHITE S.C., YOON D.C.-Comparative performance of digital and conventional images for detecting proximal surface caries, *Dentomaxillofacial Radiology*, 1997, vol 26, nr 1, pag 32-38
9. WORKMAN A., BRETTLE DS. Physical performance measures of radiographic systems. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997, nr.26., pag.139-146
10. CENTOR RM., KEIGHTLEY GE.-Receiver operating characteristic (ROC) curve area analysis using the ROC Analyzer SCAMC (Symposium on computer application in medical care) *Proceedings*, 1989, nr.13, pag.222-226.
11. CENTOR RM. -Signal detectability: the use of ROC curves and their analyses (Review)- *Medical Decision Making*, 1991, nr.11., pag.102-106.
12. GRONDHAL H., GRONDHAL K., OKANO T., WEBBER R.-Statistical contrast enhancement of subtraction images for radiographic caries diagnosis. *Oral Surg*, 1982, nr.53, pag 219-223
13. LAVELLE CLB., WU C-J., -When will excellent radiographic images be available to the general dental office?, *Dentomaxillofac Radiol*, 1994, nr.23, pag.183-191.
14. VANDRE RH., PAJAK JC., FARMAN TT., FARMAN AG. -Technical comparison of seven digital intraoral dental X-ray sensors. *Dentomaxillofac Radiol*, 1997. nr.26, pag.282-283
15. MOYSTAD A., SVANAES DB., LARHEIM TA., GRONDAHL HG., -Effect of image magnification of digitized bitewing radiographs on approximal caries detection: an in vitro study. *Dentomaxillofac Radiol*, 1995, nr.24., pag 255-259.
16. PRICE C.-The effects of beam quality and optical density on image quality in dental radiograph. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, 1986, nr.62., pag.580-588
17. SCHARFE WC., NORTON S., FARMAN AG.-Measurement accuracy : a comparison of two intraoral digital radiographic systems, RadioVisioGraphy-S and FlashDent, with analog film. *Dentomaxillofac Radiol*, 1995, nr.24., pag.215-220

18. WEBBER RL, BETTERMANN W-A method for correcting errors produced by variable magnification in three-dimensional tuned-aperture computed tomography. *Dentimaxillofac Radiol*, 1999,nr.28,pag.305-310
19. WEBBER RL, HENDRICKSON JL,-A comparison on the effect of task-specific with fixed beam alignment în tuned-aperture computed tomography, *Dentomaxillofacial Radiology*, 2000,vol 29 nr.4,pag 223-229

The advantages of digital radiological examination of the prosthetic field, using the imaging software, relative to the analogical one

R-A MOGA

Summary

Digital radiological systems became in the last years more and more frequent in current clinical practise. Due to the technical performances, the digital radiological examination can provide a series of data about the prosthetic field, which can not be obtain using the analogical radiological examination.

Keywords: digital radiology, digital sensor, comparison, prosthetic plan, imaging software.

PREPARAREA PRESCRIPTIILOR MAGISTRALE ÎN FARMACII COMUNITARE DIN CLUJ-NAPOCA

ANAMARIA BOBOIA, C. POLINICENCU

Facultatea de Farmacie, U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea și-a propus să analizeze și să prezinte care sunt formele farmaceutice preparate în farmaciile comunitare și care este volumul acestei activități, sub aspect cantitativ. S-a cercetat activitatea de preparare a rețetelor magistrale, timp de 18 luni, în intervalul: 1 ianuarie 2006 – 30 iunie 2007, pe un eșantion de 10 farmacii comunitare din Cluj-Napoca. Rezultatele obținute au arătat că există mari diferențe între farmaciile comunitare analizate, unele farmacii prepară un număr mare de rețete magistrale, într-o gamă diversă de forme farmaceutice, în schimb, pentru altele, activitatea de preparare a rețetelor magistrale este aproape nesemnificativă. Numărul de forme farmaceutice realizate în farmaciile analizate a fost de 14. Formele farmaceutice cele mai frecvent preparate au fost: unguentele, soluțiile și suspensiile de uz extern. La polul opus s-au situat formele farmaceutice care necesită o tehnică mai laborioasă și un timp de preparare mai mare: ovulele, supozitoarele și emulsiile.

Cuvinte cheie: *prepararea medicamentelor, rețete magistrale, farmacii comunitare.*

Introducere

Activitatea de preparare a prescripțiilor magistrale reprezenta, înainte de 1989, una din activitățile importante desfășurate în farmacii. După Revoluție, odată cu numeroasele schimbări din sectorul farmaceutic, a diversificării și creșterii spectaculoase a formelor farmaceutice industriale, s-a observat o scădere constantă a volumului activității de preparare a medicamentelor în farmacii.

Scopul acestei cercetări a fost stabilirea formelor farmaceutice care se prepară, în momentul de față, în farmaciile comunitare și care este volumul activității de preparare, sub aspect cantitativ.

Materiale și metode

Materialele studiate au fost registrele de prescripții magistrale din 10 farmacii comunitare din Cluj-Napoca (10% din totalul farmaciilor, la data efectuării studiului). Intervalul de timp pe care a fost axat studiul a fost: 1 ianuarie 2006 – 30 iunie 2007.

S-a utilizat metoda de eșantionare pentru realizarea unei selecții reprezentative din populația tuturor farmaciilor din Cluj-Napoca, pe baza unor algoritmi statistici de eșantionare aleatorie stratificată, ținându-se cont de localizarea în teritoriu și densitatea farmaciilor pe diverse zone ale orașului [1-4].

Pentru fiecare farmacie luată în studiu, s-au înregistrat în tabele: data, numărul rețetei din registru, forma farmaceutică preparată, cantitatea preparată [5-8].

Datele înregistrate au fost centralizate în tabele de sinteză, în care, pentru fiecare formă farmaceutică preparată, s-a calculat numărul total de rețete magistrale și cantitatea totală preparată (g).

Apoi, s-au întocmit clasamente cu cele mai frecvente forme farmaceutice preparate în farmacii, prin aranjarea în ordine descrescătoare a numărului total de rețete magistrale realizate, în cele 18 luni, respectiv a cantității totale preparate, pentru fiecare formă farmaceutică.

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute pentru cele 10 farmacii analizate (notate F1, F2, ..., F10) au fost centralizate în tabelele I și IV.

Tabelul I. Formele farmaceutice și numărul total de rețete magistrale preparate.

Nr. crt.	Forme farmaceutice	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
1.	Colutorii	135	-	-	-	-	94	-	9	5	-
2.	Emulsii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
3.	Ovule	2	-	-	-	-	-	9	-	-	-
4.	Picături pt. nas	267	-	1	-	-	103	4	4	4	1
5.	Picături pt. ochi	60	-	-	-	-	16	15	-	-	1
6.	Picături pt. ureche	1	-	-	-	-	-	15	-	-	-
7.	Pulberi de uz extern	6	1	-	-	-	6	1	4	4	1
8.	Pulberi de uz intern	97	5	2	-	1	46	17	1	-	17
9.	Soluții de uz extern	360	222	18	6	11	73	108	33	8	130
10.	Soluții de uz intern	29	-	2	-	-	24	68	-	-	19
11.	Supozitoare	1	-	-	-	-	-	9	-	-	-
12.	Suspensii de uz extern	239	-	-	3	2	198	70	-	39	23
13.	Suspensii de uz intern	1	-	-	-	-	3	14	-	-	-
14.	Unguente	610	309	45	10	31	299	260	34	57	94

În tabelul I este prezentat, pentru farmaciile luate în studiu, numărul total de rețete magistrale preparate, în perioada analizată de 18 luni, pentru fiecare formă farmaceutică.

Se constată că s-a preparat un număr total de 14 tipuri de forme farmaceutice: colutorii, emulsii, ovule, picături pentru nas, picături pentru ochi, picături pentru ureche, pulberi de uz extern și intern, soluții de uz extern și intern, supozitoare, suspensii de uz extern și intern, unguente.

Dintre farmaciile analizate, gama cea mai diversă de forme farmaceutice au realizat-o farmaciile: F1 (13 tipuri de forme farmaceutice), F7 (12 tipuri) și F6 (10 tipuri). Celelalte farmacii au preparat un număr mai mic de forme farmaceutice: 9 (farmacia F10), câte 6 forme farmaceutice (farmaciile F8 și F9), 5 forme farmaceutice (farmacia F3), câte 4 forme farmaceutice (farmaciile F2 și F5) și 3 forme farmaceutice (farmacia F4).

Formele farmaceutice care au fost preparate de către toate cele 10 farmacii luate în studiu, au fost: soluțiile de uz extern și unguentele. Celelalte forme farmaceutice au fost realizate ocazional: pulberi de uz intern – în 8 farmacii, picături pentru nas, pulberi de uz extern și suspensii de uz extern – în 7 farmacii, soluții de uz intern – în 5 farmacii, colutorii și picături pentru ochi – în 4 farmacii, suspensii de uz intern – în 3 farmacii, ovule, picături pentru ureche și supozitoare – în 2 farmacii, iar emulsiile – într-o singură farmacie.

Tabelul II. Ordinea farmaciilor după numărul total de rețete magistrale preparate.

Nr. crt.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Farmacii	F1	F6	F7	F2	F10	F9	F8	F3	F5	F4
Nr. total rețete magistrale / 18 luni	1808	862	590	537	287	117	85	68	45	19
Nr. mediu rețete magistrale / 1 lună	100,4	47,8	32,7	29,8	15,9	6,5	4,7	3,7	2,5	1,05

În tabelul II este prezentat clasamentul celor 10 farmacii luate în studiu, rezultat prin aranjarea în ordine descrescătoare a numărului total de rețete magistrale preparate, de fiecare farmacie, timp de 18 luni, precum și numărul mediu de rețete preparate pe o lună.

Din tabelul II, se observă că, în fruntea clasamentului se află farmaciile F1 (1808 rețete magistrale în cele 18 luni, cu o medie de 100,4 rețete preparate pe lună) și farmacia F6 (862 rețete, cu o medie de 47,8 rețete pe lună). La polul opus al clasamentului se găsesc farmaciile: F5 (45 rețete magistrale în 18 luni, cu o medie de 2,5 rețete pe lună) și F4 (19 rețete, cu o medie de 1,05 rețete magistrale preparate pe lună). Deci, farmacia F1, aflată pe primul loc, a preparat un număr de cca. 100 de ori mai mare de rețete magistrale decât farmacia F4, aflată pe ultimul loc în acest clasament.

Diferența dintre farmaciile aflate la extremitățile clasamentului este foarte mare, arătând că există farmacii (cum sunt F3, F5, F4) în care se prepară foarte puțin.

O explicație a acestor diferențe ar putea fi refuzul preparării prescripțiilor magistrale în unele farmacii. Acest caz de refuz nu este unul justificat, în interesul sănătății pacientului, ci dimpotrivă, atât timp cât există o prescripție medicală valabilă și atât timp cât, pentru înființare și funcționare, farmacia trebuie să dețină spații speciale de preparare, echipamente de preparare și documente de înregistrare a preparării medicamentelor, refuzul farmacistului din farmacie de a prepara aceste medicamente este unul nejustificat, constituind o abatere de la îndatoririle profesionale și de la etica farmaceutică [9].

Tabelul III. Clasamentul formelor farmaceutice preparate după numărul total de rețete magistrale preparate.

Nr. crt.	Forme farmaceutice preparate	Nr. total de rețete magistrale preparate	% din nr. total de rețete magistrale preparate
1.	Unguente	1749	39,53
2.	Soluții de uz extern	969	21,90
3.	Suspensii de uz extern	574	12,97
4.	Picături pentru nas	384	8,68
5.	Colutorii	243	5,49
6.	Pulberi de uz intern	186	4,20
7.	Soluții de uz intern	142	3,21
8.	Picături pentru ochi	92	2,08
9.	Picături pentru ureche	23	0,52
10.	Pulberi de uz extern	23	0,52
11.	Suspensii de uz intern	18	0,41
12.	Ovule	11	0,25
13.	Supozitoare	10	0,23
14.	Emulsii	1	0,02
	TOTAL	4425	100

În tabelul III este prezentat, pentru fiecare formă farmaceutică, numărul total de prescripții magistrale preparate de cele 10 farmacii, timp de 18 luni, precum și procentele corespunzătoare din totalul prescripțiilor realizate.

Cele mai frecvent preparate au fost: unguentele (39,53% din totalul prescripțiilor), soluțiile de uz extern (21,90%), suspensiile de uz extern (12,97%), picăturile pentru nas (8,68%) și colutorii (5,49%). Cel mai rar, s-au preparat următoarele forme farmaceutice: ovule (0,25%), supozitoare (0,23%) și emulsii (0,02%).

Se constată că, formele farmaceutice care necesită o tehnică de preparare mai laborioasă, precum și un timp de preparare mai mare, se prepară mai puțin în farmacii.

În continuare, s-au analizat cantitățile (în grame) din formele farmaceutice preparate.

Tabelul IV. Cantitățile (în grame) de prescripții magistrale preparate în farmacii.

Nr. crt.	Forme farmaceutice	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
1.	Colutorii	3882	-	-	-	-	2645	-	500	120	-
2.	Emulsii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60
3.	Ovule	40	-	-	-	-	-	598	-	-	-
4.	Picături pt. nas	4710	-	20	-	-	1490	140	40	70	10
5.	Picături pt. ochi	2165	-	-	-	-	190	280	-	-	10
6.	Picături pt. ureche	20	-	-	-	-	-	180	-	-	-
7.	Pulberi de uz extern	176	6,3	-	-	-	180	100	190	125	30
8.	Pulberi de uz intern	1286	170,8	172	-	10,5	1970	1006	30	-	178
9.	Soluții de uz extern	45420	9681	1920	1400	1100	5385	13656,5	4870	645	20180
10.	Soluții de uz intern	6120	-	130	-	-	3160	10896	-	-	3580
11.	Supozitoare	40	-	-	-	-	-	180	-	-	-
12.	Suspensii de uz extern	12990	-	-	155	255	16110	4296	-	4200	1370
13.	Suspensii de uz intern	20	-	-	-	-	220	745	-	-	-
14.	Unguente	34019	34041	3758	750	1257	15445	18236,5	2360	3685	8802
	TOTAL	110888	43899,1	6000	2305	2622,5	46795	50314	7990	8845	34220

În tabelul IV sunt indicate cantitățile de prescripții magistrale preparate în perioada analizată, din fiecare formă farmaceutică, în fiecare din farmaciile luate în studiu.

Cantitățile totale de prescripții magistrale preparate variază între 110888 g la farmacia F1 și 2305 g la farmacia F4. Farmacia de pe ultimul loc a preparat cantități de cca. 50 de ori mai mici decât farmacia de pe primul loc.

Tabelul V. Clasamentul formelor farmaceutice după cantitatea totală preparată.

Nr. crt.	Forme farmaceutice preparate	Cantitatea totală preparată (g)
1.	Unguente	122353,5
2.	Soluții de uz extern	104257,5
3.	Suspensii de uz extern	39376
4.	Soluții de uz intern	23886
5.	Colutorii	7147
6.	Picături pentru nas	6480
7.	Pulberi de uz intern	4823,3
8.	Picături pentru ochi	2645
9.	Suspensii de uz intern	985
10.	Pulberi de uz extern	807,3
11.	Ovule	638
12.	Supozitoare	220
13.	Picături pentru ureche	200
14.	Emulsii	60

În tabelul V sunt indicate, în ordine descrescătoare, cantitățile totale de prescripții magistrale preparate în cele 10 farmacii luate în studiu, din fiecare formă farmaceutică.

Din tabelul V se observă că, formele farmaceutice care s-au preparat în cantitățile cele mai mari au fost: unguentele (122353,5 g), urmate de soluțiile de uz extern (104257,5 g) și suspensiile de uz extern (39376 g). În cantitățile cele mai mici, s-au preparat: ovulele (638 g), supozitoarele (220 g), picăturile pentru ureche (200 g) și emulsiile (60 g).

Concluzii

Rezultatele obținute în cercetarea de față arată că există mari diferențe între farmaciile comunitare în privința preparării prescripțiilor magistrale. În timp ce unele farmacii prepară un număr mare de rețete magistrale, în cantități mari, într-o gamă diversă de forme farmaceutice (cum este farmacia F1, care în perioada analizată, a preparat 1808 prescripții, în cantitate totală de 110888 g, realizând 13 forme farmaceutice), pentru alte farmacii, activitatea de preparare a rețetelor magistrale este aproape nesemnificativă (cum este cazul farmaciei F4, care în cele 18 luni ale studiului a preparat în total doar 19 rețete magistrale, în cantitate totală de 2305 g, realizând doar 3 forme farmaceutice).

Numărul de forme farmaceutice realizate în cele 10 farmacii analizate, în perioada de timp studiată, a fost de 14.

Cele mai frecvente forme farmaceutice, realizate în farmacii, au fost: unguentele, soluțiile de uz extern și suspensiile de uz extern. Formele farmaceutice care s-au preparat cel mai rar în farmacii, au fost cele care necesită o tehnică mai laborioasă și un timp de preparare mai mare: ovulele, supozitoarele și emulsiile.

Bibliografie

1. ACHIMAȘ CĂDARIU A.: *Metodologia cercetării științifice*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 1999, 8-12;
2. BÉNAZETH S., BONIFACE M., DEMERQUILLY C., LASSERRE V., LEMDANI M., NICOLIS I.: *Biomathématiques. Analyse, algèbre probabilités, statistiques*, Masson, Paris, 2001, 293-304;
3. TRĂMBIȚAȘ R.: *Metode statistice*, Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, 2000, 173-194;
4. BIJI E. M., WAGNER P., LILEA E., PETCU N., VĂTUI M.: *Statistică*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1999, 235-237;
5. * * * *Farmacopeea Română*, ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1998;
6. LEUCUȚA S. E., PREDA M., ACHIM M.: *Prepararea medicamentelor. Îndrumător pentru studenții de la farmacie*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2000, 19-75, 105-116, 135-232;
7. STĂNESCU V.: *Tehnică farmaceutică*, Editura Medicală, București, 1983, 71-103, 136-159, 212-375;
8. LEUCUȚA S. E.: *Tehnologia formelor farmaceutice*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1995, 105-132, 193-199, 216-226;
9. CRIȘAN O.: *Profesiunea de farmacist – probleme de legislație*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2007, 76.

Preparation of the exquisite prescriptions in community pharmacies from Cluj Napoca

ANAMARIA BOBOIA, C. POLINICENCU

Summary

The paper aims to analyse and present the forms of pharmaceutical prescriptions prepared in the community pharmacies and the quantity and volume of this activity. For 18 months, between January 1 2006 and June 30 2007, a research has been made on the preparation activity of these exquisite prescriptions in 10 community pharmacies from Cluj Napoca. The obtained results showed big differences between the analysed pharmacies, some of them do prepare a wide range of exquisite prescriptions in big quantities while for others, this type of activity is almost insignificant. The number of prescriptions types that were prepared in the analysed pharmacies was 14. The most frequent prepared prescriptions were: ointments, external solutions and suspensions. On the opposite end, the research found some pharmaceutical prescriptions that needed a more advanced technique and more time in preparation: the ovules, suppositories and emulsions.

Keywords: medicine preparation, exquisite prescriptions, community pharmacies.

STRATEGII MANAGERIALE ALE CASEI DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE A JUDEȚULUI SĂLAJ, ÎN 2005-2007, PENTRU FINANȚAREA TRATAMENTULUI POLIARTRITEI REUMATOIDE, HEPATITEI VIRALE CRONICE, BOLILOR PSIHICE ȘI STĂRILOR POST-TRANSPLANT

OLGA STANA, C. POLINICENCU

Facultatea de Farmacie, Universitatea "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea analizează managementul tratamentului unor boli cronice speciale: hepatita virală cronică, poliartrita reumatoidă, bolile psihice și stările post-transplant, în perioada 2005-2007, de către Casa Județeană de Asigurări de Sănătate (CJAS) Sălaj. Medicația acestor boli, care constituie o problemă de sănătate publică în România, este suportată integral din fondurile Asigurărilor de Sănătate. Pentru economisirea banilor asiguraților, CJAS Sălaj a recurs la o serie de metode manageriale de reducere a cheltuielilor: atragerea unor producători de medicamente în finanțarea tratamentului bolilor pentru care ei fabrică medicamente, selectarea mai eficientă a bolnavilor care să beneficieze de tratament gratuit, negocierea reducerii adaosului comercial practicat la medicamentele destinate acestor boli cu farmaciile comunitare și creșterea informării asiguraților pentru a-i învăța cum să-și apere sănătatea. Economii realizate prin metodele amintite sunt importante: circa 24.49% din fondurile alocate medicamentelor acestor boli.

Cuvinte cheie: asigurări de sănătate, boli cronice speciale, economii.

Introducere

Asigurarea sănătății populației reprezintă obiectivul major al fiecărui guvern democratic. O bună stare de sănătate reprezintă o condiție esențială pentru progresul social, economic și individual, constituind un aspect important al calității vieții.

În România, există boli cronice grave precum: poliartrita reumatoidă, hepatita virală, bolile psihice și stările post-transplant, care reprezintă o problemă de sănătate publică.

Poliartrita reumatoidă are o incidență de aproximativ 1% [1]. Netratată sau tratată necorespunzător are o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere, inflamații articulare, distrucții osteo-cartilaginoase și handicap funcțional. Severitatea bolii rezultă și din faptul că aproximativ 50% din bolnavi își încetează activitatea în primii cinci ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă, în primii doi ani de evoluție [1]. Este necesar ca printr-un diagnostic precoce și un tratament activ, chiar dacă este costisitor, să se oprească cât mai repede evoluția invalidantă a acestei afecțiuni, în așa fel încât costurile îngrijirii bolnavilor și a invalidității lor să fie cât mai mici. Descoperiri recente, privind tratamentul acestei boli prin imunoterapie, dau mari speranțe bolnavilor și personalului medical, dar costurile acestui tratament sunt extrem de ridicate.

Hepatitele virale cronice reprezintă un grup de boli, care produc leziuni inflamatorii la nivelul ficatului. În România, hepatitele virale afectează circa 4,9% din populație (peste media mondială de 3%) [2]. Netratate, hepatitele virale pot duce la ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Durata tratamentului aprobat pentru hepatitele virale cronice este de 48 de săptămâni [2].

Bolile psihice se caracterizează prin tulburări severe în gândire, afectivitate și în relațiile sociale. Acestea pot afecta pe oricine, indiferent de vârstă sau familie. Netratate sau tratate necorespunzător, bolile psihice generează probleme personale, sociale și profesionale, uneori insurmontabile pentru persoana

suferindă. Medicația joacă un rol extrem de important în tratamentul acestor boli, reducând simptomele la majoritatea pacienților.

Stările post-transplant necesită un tratament continuu, cu medicamente imunosupresoare, ale căror cost este extrem de ridicat.

Toate aceste boli, ale căror tratamente durează foarte mult, uneori toată viață, sunt însoțite de costuri enorme cărora un om cu venituri normale nu le poate face față. Toate cheltuielile legate de aceste boli sunt suportate în întregime de fondurile Asigurărilor Sociale de Sănătate, asigurări introduse în România în 1997 [3]. Un principiu de bază al acestor asigurări de sănătate este principiul solidarității sociale, adică toți beneficiarii asigurărilor de sănătate, indiferent de mărimea contribuției lor la fondul de asigurări, beneficiază de ajutor în caz de boală, indiferent de costuri.

Ipoteza de lucru

Lucrarea de față și-a propus să analizeze costurile medicației celor patru categorii de boli cronice speciale, în județul Sălaj și modul în care Casa Județeană de Asigurări de Sănătate (CJAS) Sălaj, prin strategiile folosite, a reușit să diminueze aceste costuri, fără a scădea calitatea tratamentelor aplicate.

Material și metode

Ca material s-au utilizat procedurile scrise ale CJAS Sălaj, privind repartizarea fondurilor necesare tratamentului bolilor menționate, datele privind evidențierea și monitorizarea pacienților în perioada 2005-2007 [4], protocoalele de parteneriat și colaborare realizate cu firmele de medicamente Hoffman La Roche și Schering-Plough [5-6], precum și actele normative care reglementează modul de eliberare a medicamentelor necesare tratamentului bolilor menționate [7-11].

Ca metode de cercetare s-au utilizat: controlul costurilor, compararea și calcularea indicatorilor statistici de bază [12-13].

Rezultate și discuții

Primul obiectiv al cercetării l-a constituit analiza situației finanțării celor patru boli cronice de către CJAS Sălaj în perioada 2005-2007 (Tabelul 1).

Tabelul 1. Costurile medicației în lei pentru cele patru boli cronice speciale: hepatita virală cronică, poliartrita reumatoidă, bolile psihice și stările post-transplant, în județul Sălaj în perioada 2005 – 2007, costuri suportate de Casa Județeană de Asigurări de Sănătate.

AN	HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ	%	POLI-ARTRITA REUMATOIDĂ	%	BOLI PSIHICE	%	STĂRI POST-TRANS-PLANT	%	TOTAL
2005	1.133.769,97	60,05	103.418,84	5,48	334.535,80	17,72	316.358,57	16,75	1.888.083,18
2006	1.026.937,68	53,54	163.808,15	8,54	265.678,09	13,85	461.755,72	24,07	1.918.179,64
2007	772.360,83	35,31	415.413,26	18,99	734.492,24	33,58	264.873,39	12,11	2.187.139,72
Total	2.933.068,48		682.640,25		1.334.706,13		1.042.987,68		5.993.402,54

Analizând datele din tabelul 1, se constată că sumele cele mai mari s-au cheltuit pentru hepatita virală cronică. Pe locul doi se situează bolile psihice, urmate de stările post-transplant și poliartrita reumatoidă. Se constată o creștere continuă a sumelor utilizate în medicația bolilor psihice și a poliartritei reumatoide. În cazul bolilor psihice, acest lucru se datorează creșterii numărului bolnavilor, pe când în cazul poliartritei reumatoide creșterea este datorată folosirii unor scheme terapeutice mai costisitoare (terapie biologică).

Calculând costurile medii anuale pe bolnav, se constată că un bolnav de poliartrită reumatoidă consumă aproximativ 42.300 lei, un bolnav de hepatită virală cronică 35.200 lei, un bolnav psihic 2.035 lei, iar un bolnav aflat în stare post transplant 23.300 lei. În condițiile în care, în perioada 2005 – 2007, salariul mediu pe economie a fost de 866 lei [14], se poate trage concluzia că fără sprijinul Asigurărilor de Sănătate tratamentul majorității bolnavilor n-ar fi fost posibil.

Ponderea pe care cheltuielile pentru aceste boli speciale o reprezintă față de totalul sumelor cheltuite pe medicamente, de CJAS Sălaj, pentru bolnavi în tratamentul ambulatoriu sunt date în tabelul 2.

Tabelul 2. Ponderea costurilor medicației celor patru boli cronice speciale din totalul sumelor cheltuite pe medicamente, pentru bolnavi în tratamentul ambulatoriu din județul Sălaj, în perioada 2005-2007.

ANUL	PONDERE BOLI CRONICE SPECIALE (%)
2005	12
2006	13,85
2007	7,75

Fondurile Asigurărilor de Sănătate fiind limitate, Casa Națională a Asigurărilor de Sănătate și implicit casele județene au luat măsuri pentru reducerea cheltuielilor de medicație pentru aceste boli speciale. Strategiile manageriale alese de CJAS Sălaj pentru îndeplinirea acestui deziderat sunt descrise în continuare.

Primul obiectiv abordat pentru reducerea cheltuielilor, a fost hepatita cronică virală, cea mai mare consumatoare de fonduri, atât la nivel național, cât și la nivel județean. Ideea de la care s-a plecat a fost atragerea marilor firme producătoare de medicamente pentru hepatita virală: Hoffman La Roche și Schering-Plough în finanțarea acestei boli. Negocierile au fost dificile, protocoalele de parteneriat de cofinanțare inițiale suferind o serie de modificări în privința numărului de pacienți înscrși și a lunilor de finanțare a tratamentului și viremiei, dar, în final, firmele menționate au acceptat să se implice financiar în susținerea costurilor tratamentului hepatitei virale cronice. Valoarea costurilor suportate de cele două firme cofinanțatoare în tratamentul hepatitei virale cronice pentru pacienții din județul Sălaj sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Valoarea costurilor de medicație, în lei, pentru hepatita cronică virală suportate de cele două firme cofinanțatoare: Hoffman La Roche și Schering-Plough, în județul Sălaj, în perioada 2005-2007.

ANUL	VALOAREA TOTALĂ A COSTURILOR	COSTURILE SUPTATE DE COFINANȚATORI	%
2005	1.133.769,97	384.967	33.95%
2006	1.026.937,68	445.885	43.42%
2007	772.360,83	152.991	19.80%
TOTAL	2.933.068,48	983.843	33.54%

Un moment foarte important în managementul terapiei hepatitei cronice virale a fost introducerea conceptului de predictibilitate pentru selectarea pacienților cu posibilități reale de vindecare. Ideea constă în predicția șanselor de vindecare, după 12 săptămâni de tratament, în funcție de valoarea viremiei. Dacă la sfârșitul celor 12 săptămâni de tratament, scăderea încărcăturii virale este egală sau mai mare cu log (2) în baza 10, față de valoarea viremiei de start, pacienții au șanse de peste 80% să se vindece, cu condiția să urmeze tratamentul încă 12 luni. Pacienții a căror viremie, după 12 săptămâni de tratament, nu scade cu valoarea menționată au doar 3% șanse de vindecare, fapt care nu mai justifică continuarea tratamentului atât din punct de vedere al costurilor, cât și al efectelor adverse.

O strategie care a contribuit substanțial la diminuarea costurilor tratamentului hepatitei cronice virale a fost selectarea pacienților cu șanse de vindecare, pe baza unor criterii obiective: valoarea viremiei, vârsta, valoarea transaminazelor, vechimea bolii, rezultatele biopsiei etc. și stabilirea unor scoruri pentru fiecare pacient, în funcție de aceste criterii [2]. Pe baza scorurilor obținute, s-au întocmit liste de așteptare, la nivel național, accesul la tratament fiind “la vedere”. Pentru admiterea la tratament, nu s-a ținut cont de județul de domiciliu, ci doar de scorul obținut. În acest mod, tratamentele aplicate au devenit mult mai eficiente.

În plus, pentru a reduce frecvența hepatitei cronice virale, la nivelul județului Sălaj, CJAS împreună cu Autoritatea de Sănătate Publică Sălaj a depus o susținută muncă de educație sanitară pentru apărarea sănătății și prevenirea îmbolnăvirilor, temele abordate fiind: evitarea consumului de droguri, renunțarea la tatuaje și piercing-uri, reguli de igienă elementară etc.

O altă direcție spre care a mers CJAS Sălaj, pentru economisirea fondurilor, a constituit-o negocierea cu farmaciile comunitare din județ a adaosurilor comerciale la medicamentele prescrise pentru tratamentul celor patru boli cronice speciale. În schimbul diminuării adaosurilor comerciale, farmaciile, selecționate prin licitație de CJAS Sălaj, au primit exclusivitatea eliberării medicamentelor destinate acestor boli, pe baza unui act adițional la contractul inițial, la care a fost adăugată valoarea medicamentelor cuprinse în acest program. Deși adaosul comercial pentru aceste medicamente a fost redus semnificativ, farmaciile nu au funcționat în pierdere, datorită numărului mare de pacienți direcționați de CJAS, spre farmaciile respective, aplicându-se principiul: un adaos comercial mic, dar un număr mare de pacienți sau valori foarte mari pe prescripția medicală. Economii realizate în acest mod de CJAS Sălaj sunt prezentate în tabelul 4.

Dacă se totalizează economiile realizate de CJAS Sălaj prin strategiile aplicate, se constată (tabelul 5) că sume importante din banii CJAS Sălaj, respectiv ai asiguraților (24.49%) au fost economisiți prin strategiile de management descrise.

Tabelul 4. Valoarea economiei realizate (în lei) de CJAS Sălaj, prin reducerea adaosului comercial practicat de farmacii, la medicamentele destinate celor patru boli cronice speciale.

ANUL	VALOAREA ECONOMIEI REALIZATE PRIN REDUCEREA ADAOSULUI COMERCIAL	% DIN COSTUL TOTAL
2005	216.166	11%
2006	115.090	6%
2007	153.099	7%
TOTAL	484.355	8%

Tabelul 5. Valoarea totală a economiilor (în lei), realizate de CJAS Sălaj, în finanțarea bolilor cronice speciale, în perioada 2005-2007.

ANUL	ECONOMII DIN COFINANȚARE	ECONOMII DIN REDUCEREA ADAOSULUI COMERCIAL	TOTAL ECONOMII	CHELTUIELI TOTALE	% ECONOMII
2005	384.967	216.166	601.133	1.888.083,18	31.83%
2006	445.885	115.090	560.975	1.918.179,64	29.24%
2007	152.991	153.099	306.090	2.187.139,72	13.99%
TOTAL	983.843	484.355	1.468.198	5.993.402,54	24.49%

Reducerea cheltuielilor va permite, în viitor, accesul mai multor pacienți în cadrul acestor programe.

Concluzii

1. Boli cronice precum: poliartrita reumatoidă, hepatita cronică virală, bolile psihice și stările post-transplant, reprezintă o problemă de sănătate publică în România. Costurile ridicate ale tratamentului acestor afecțiuni, în ambulatoriu, în condițiile unui venit mediu pe economie nu prea ridicat, blochează accesul majorității populației la tratament. În aceste condiții, Asigurările de Sănătate și-au asumat obligația de a suporta medicația acestor boli pentru toți asigurații.

2. S-au calculat sumele cheltuite de CJAS Sălaj cu finanțarea acestor boli în perioada 2005-2007.

3. Fondurile Asigurărilor de Sănătate fiind limitate, CJAS Sălaj a găsit câteva metode pentru economisirea banilor publici. Acestea sunt:

- atragerea a două mari firme, producătoare de medicamente pentru hepatita cronică virală, în finanțarea tratamentului acestei boli;
- selectarea pacienților care beneficiază de tratament gratuit, în cazul hepatitei cronice virale, prin clasificarea bolnavilor din întreaga țară, pe baza unor scoruri obiective și admiterea la tratament în funcție de scorurile obținute;
- selectarea farmaciilor comunitare care primesc dreptul de a elibera medicamente destinate tratamentului acestor boli, pe baza celui mai redus adaos comercial;
- educarea asiguraților asupra mijloacelor de păstrare a sănătății, reducere și evitare a îmbolnăvirilor.

4. Economii realizate de CJAS Sălaj, prin metodele menționate, în perioada 2005 -2007 au fost de 1.468.198 lei, adică 24.49% din bugetul alocat medicamentelor pentru aceste boli.

Bibliografie

1. Ordinul Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 221/15.05.2007 privind aprobarea Protocolului de practică pentru prescrierea, monitorizarea și decontarea medicamentelor în cazul poliartritei reumatoide pentru persoanele asigurate în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Monitorul Oficial al României nr.366/30 mai 2007;
2. Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 658/240/05 iunie 2006 privind aprobarea Criteriilor de eligibilitate pentru includerea în tratamentul antiviral și alegerea schemei terapeutice la pacienții cu hepatita cronică virală B, C și D, precum și la pacienții cu ciroză hepatică HBV, C și D, Monitorul Oficial al României nr.550/26 iunie 2006;
3. Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, titlul VIII Asigurările sociale de sănătate, Monitorul Oficial al României, partea I nr.372/28.04.2006;
4. Procedurile scrise aparținând Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj, conform cărora s-au făcut repartizarea fondurilor necesare pentru tratamentul bolilor cronice, evidențierea și monitorizarea pacienților în perioada 2005-2007;

5. Protocol de parteneriat pentru finanțarea tratamentului hepatitelor cronice virale cu ROFERON-A/PEGASYS+COPEGUS, încheiat între Casa Națională de Asigurări de Sănătate și reprezentanța F. Hoffmann la Roche Ltd. Basel-Elveția, 05.01.2005;
6. Protocol de colaborare pentru finanțarea tratamentului hepatitelor cronice C cu INTRON/PEGINTRON+REBETOL, încheiat între Casa Națională de Asigurări de Sănătate și reprezentanța Schering-Plough Central East AG Elveția, 2005;
7. Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 56/45/2005 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Contractului cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru 2005, Monitorul Oficial al României nr.134 februarie 2005;
8. Hotărârea de Guvern nr. 235/31 martie 2005 pentru aprobarea pentru anul 2005 a Listei cuprinzând denumirile comune internaționale ale medicamentelor din Nomenclatorul medicamentelor de uz uman, de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, Monitorul Oficial al României nr.278/14 aprilie 2005, modificată și completată cu Hotărârea de Guvern nr. 309/14 aprilie 2005 și Hotărârea de Guvern nr. 627/29 iunie 2005, Monitorul Oficial al României nr.621/18 iulie 2005;
9. Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 681/243 iunie 2006 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Contractului cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anul 2006, Monitorul Oficial al României nr.569/30 iunie 2006;
10. Hotărârea de Guvern nr. 1841 decembrie 2006 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Monitorul Oficial al României nr.1033/27 decembrie 2006;
11. Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1781/CV 558/2006 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Contractului cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anul 2007, Monitorul Oficial al României nr.1057 bis decembrie 2006;
12. CERTO S.: *Managementul modern*, Ed. Teora, București, 2002, 604-605;
13. DATCULESCU P: *Cercetarea de marketing*, Ed. Brandbuilders Grup, București 2006, 599-600;
14. Gândul, 29 septembrie, 2007.

Managerial strategies of the County Institution of Health Insurance, Sălaj, between 2005 -2007, for to finance treatment rheumatic polyarthritis, chronic infectious hepatitis, mental affections and post-transplant conditions

OLGA STANA, C. POLINICENCU

Summary

The work analyses the management of some special chronic diseases: chronic infectious hepatitis, rheumatic polyarthritis, mental affections and post-transplant conditions, in the period of time between 2005 -2007 by the County Institution of Health Insurance, Sălaj. The medical treatment of these diseases, which represents a problem of public health in Romania is completely supported from the funds of the Health Insurances. For saving the money of the insurants, the County Institution of Health Insurance, Sălaj resort to a series of managing methods to reduce the expenses: attracting some medicine producers in financing the treatment of the diseases for which they produce those medicines, a more efficient selection of the patients who shall benefit from free treatment, negotiations with the chemists' for the reduction of the mark-ups practiced for the medicines destined to these diseases and the increase of informing degree of the insurants in order to teach them how they can protect their health. The savings achieved by the methods mentioned above are considerable: approximately 24.49% from the funds allocated to the medicines for these diseases.

Keywords: health insurances, opened pharmacies level, special chronic diseases, savings.

MARI MAESTRI AI DISCIPLINELOR MICROSCOPICE CLUJENE – SCURT ISTORIC AL CATEDREI DE HISTOLOGIE

ALINA ȘOVREA¹, ANNE-MARIE CHINDRIȘ¹, C. BÂRSU²

**¹Catedra de Histologie, ²Catedra de Istoria Medicinii
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca**

Învățământul de histologie românesc și în particular cel din Cluj a fost ilustrat cu personalități de seamă chiar de la început.

Ne propunem trecerea în revistă a marilor maeștri care au condus catedra de Histologie din Cluj, între 1925 și 1982, care prin pasiunea cu care și-au iubit munca au creat și dezvoltat o adevărată „școală” de microscopie, cu renume internațional.

Cu rezultate remarcabile atât în domeniul didactic cât și științific, prof. I. Drăgoiu, C. Crișan, I. Mihalca, V.V. Papilian au predat Histologia ca o materie integrată în științele morfofuncționale, etapă pregătitoare pentru însușirea anatomiei patologice și aflată în perspectiva medicinei clinice. Profile de excepție, acești mari profesori au pregătit și ridicat cadre medicale de specialitate, au modernizat orientarea disciplinei și au publicat alături de colectivul catedrei numeroase manuale, tratate și lucrări științifice de histologie și histopatologie, transmitând flacăra profesionalismului lor numeroșilor colaboratori și discipoli, dintre care unii au preluat ulterior conducerea catedrei.

Învățământul disciplinelor microscopice apare la Școala de Medicină din București în anul 1879, când ia ființă o catedră independentă de Histologie, Citologie și Tehnică microscopică, una din primele de acest fel din Europa (după Franța).

La Cluj, Școala de Histologie și Citologie din cadrul Facultății de Medicină a fost condusă între cele două războaie mondiale de profesorul Petre Gălătesco, de profesorul A. Scriban care l-a avut asistent pe Valeriu Lucian Bologa, viitorul profesor de Istoria Medicinii, personalitate marcantă a Școlii Medicale Românești.

În ianuarie 1925 Catedra de Histologie și Embriologie este preluată de profesorul Ion Drăgoiu.

Întors din Franța, colaborator al savanților francezi Louis Henneguy, E. Faure-Frey și F. Vles, este consacrat definitiv ca unul din marii maeștri ai microtomului, ai microscopului, al științei histologice și embriologice.

Ca un bun cercetător și coordonator organizează catedra în toate domeniile, atât didactice, cât și de cercetare.

Opera didactică de competență este cuprinsă în două volume: „Elemente de histologie și tehnică microscopică”, primul manual universitar de histologie din literatura medicală românească; aici „sunt expuse anumite noțiuni fundamentale indispensabile pentru o mai bună înțelegere în anii superiori a celorlalte studii ale disciplinei medicale”, după cum afirma autorul.

Activitatea depusă de profesorul I. Drăgoiu pentru formarea de histologi de înaltă clasă este atestată de faptul că trei dintre elevii săi, au ocupat funcții didactice superioare: prof. dr. C. Crișan, conf. I. Mihalca și conf. dr. M. Grundisch.



Prof. I. Drăgoiu



Prof. C. Crișan



Prof. I. Mihalca



Prof. V.V. Papilian

Prof. Cornel Crișan a condus disciplina de histologie între 1941-1958. Unul dintre cei mai distinși cercetători din domeniul histologie, prof. Cornel Crișan a fost un demn urmaș al maestrilor săi Ioan Scriban și Ion Drăgoiu, contribuind prin activitatea sa la dezvoltarea științelor morfologice din țara noastră. El reeditează cartea maestrului său în 1943 și 1946, ediții care au reprezentat zeci de ani ghidul de histologie al învățământului medical românesc.

Problemele științifice abordate au adus o contribuție importantă la dezvoltarea științelor biologice:

- cercetări experimentale și histologice în domeniul anafilaxiei;
- descoperirea celui de al 5-lea arc branhial la șoarece – lucrare premiată de Academia Română în 1942 cu premiul „Oroveanu”, referent fiind academicianul C.I. Parhon;
- studiul mitozelor cu ajutorul colchicinei – un grup de lucrări care au făcut apoi obiectul unor cercetări ulterioare la Institutul de Anatomie și Histologie din Ankara și Montevideo.

Prof. C. Crișan a fost și un bun mânuitor a tehnicii histologice, cunoscându-se azi metodele proprii în procedeele de reconstrucție plastică a secțiunilor histologice cu ajutorul plăcuțelor de ceară.

A fost un om cu o personalitate complexă, un cercetător pasionat și un dascăl conștient de misiunea sa.

Între 1958-1967 catedra este condusă de conf. Dr. Iosif Mihalca. Bun cunoscător al tehnicilor de histologie, a făcut cercetări de embriologie, embriogeneză și histofiziologie experimentală.

Conf. Dr. Maria Cristea conduce catedra de Histologie între anii 1967-1969. Pe lângă problemele didactice, abordează probleme de cercetare legate de biologia și histologia parodontiului.

Explozia informațională din ultimele decenii în domeniul științelor fundamentale aduce după sine necesitatea de reorganizare și reorientare a învățământului de histologie, fapt pus în aplicare de conf. dr. V. V. Papilian care vine la conducerea catedrei în 1969.

Conf. dr. Victor V. Papilian a fost o mare personalitate a medicinei clujene și românești.

Format ca anatomo-patolog sub îndrumarea lui T. Vasiliu și R. Popa a dobândit o pregătire multilaterală și complexă în domeniul științelor morfologice.

A pregătit și ridicat cadre medicale de specialitate, a modernizat orientarea disciplinei de histologie, unde a dezvoltat o adevărată școală, perioada activității sale dând rezultate remarcabile atât în domeniul didactic cât și științific.

A predat Histologia ca o materie integrată în științele morfologice și ca o etapă pregătitoare a însușirii anatomiei patologice în perspectiva medicinei clinice.

A publicat împreună cu colectivul catedrei numeroase manuale, tratate de histologie și lucrări științifice de histologie și histopatologie.

Și-a iubit cu pasiune munca și a transmis flacăra profesionalismului colaboratorilor și numeroșilor săi discipoli, care au condus mai târziu catedra.

Actualmente Catedra de Histologie urmărește, instruirea studenților anului II Medicină Generală și Dentară, secția română și liniile engleză și franceză, în domeniul structurii microscopice și electronmicroscopice ale țesuturilor și organelor în corelație cu histofiziologia lor. În cadrul predării disciplinei, atât la cursuri cât și la lucrări practice se face coroborarea datelor de histologie cu cele de

morfopatologie, imunohistochimie, genetică, etc. Cadrele didactice se implică în educarea studenților în sensul formării „unei gândiri medicale de ansamblu”.

Bibliografie

1. BÂRSU C. *Mărturisiri pentru viitor, Mărturii ale începutului Facultății de Medicină din Cluj (1919-1920)*. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2004, pg. 159.
2. CARPEN ELENA *Cornel Crișan: Figuri reprezentative ale medicinei și farmaciei clujene*, vol.II; Institutum Medicinæ et Pharmaciæ Daco-Romanum Napocense, Litografia I.M.F.Cluj-Napoca, 1984, pg. 104-107.
3. FLOREA M. *Victor V. Papilian: Ctitorii faimei: 1919-1999; Școala Clujană de Medicină și Farmacie*, vol.II ; Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 1999, pg.357-358.
4. FLOREA M. *Ioan Drăgoiu (1878-19410): Precursori. Întemeietori; Școala Medicală Clujeană*, vol.I; Ed.Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000, pg. 217-219.
5. FLOREA M. *Institutul de Histologie și Embriologie: Continuatori-1940-1950”*; Școala medicală clujeană, vol. III, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001, pg. 266-271.
6. PASCU O., POPESCU H., BÂRSU C. *Cornel Crișan; Ctitorii faimei: 1919-1999”*; Școala Clujeană de Medicină și Farmacie, vol II, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 1999, pg.199-200.
7. PASCU O., POPESCU H., BÂRSU C. *Ioan Drăgoiu; Ctitorii faimei: 1919-1999”*; Școala Clujeană de Medicină și Farmacie, vol. II, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 1999, pg. 39-41

**INDEX ALFABETIC AL AUTORILOR
(ALPHABETICAL INDEX OF AUTHORS)
VOL. LXXXI, 2008**

A

ACHIM Marcela (1,126)
AGOȘTON-COLDEA Lucica (1,56), (2,170)
AL NAJDAWI M. (1,71), (2,199)
ALBU Adriana (1,56)
ALEXANDRESCU Dana (1,96)
ANDERCOU A. (3,356)
ANDERCOU O. (2,229), (4,522)
ANDREICA-SĂNDICĂ Bianca (4,487)
ARDELEAN Luminița (2,193)
ARIEȘANU Nicoleta (4,428)
AVRAM Ramona (3,373), (4,545)

B

BADEA B. (3,363)
BADEA Mândra (3,373), (4,545)
BĂRĂCAN A. (3,343)
BÂRSU C. (1,142) (3,410), (4,571)
BENE Liliana (2,170)
BLAGA Ligia (4,477)
BLAGA S. (1,66), (2,193)
BOBOIA Anamaria (2,257), (4,561)
BOCȘAN I.S. (3,329)
BODESCU C. (4,522)
BOJIȚĂ M. (3,401)
BRUDAȘCĂ Ioana (1,7)
BRUMBOIU Maria Irina (3,329)
BUDUȘAN Anca (1,48), (3,311)
BUNEA-JIVĂNESCU C. (2,217)
BUNEA-JIVĂNESCU Delia (2,217)
BURA Alina (3,311)
BURTA C. (3,405), (4,522)
BUZDUGAN Elena (4,504)

C

CAPUSAN C. (4,517)
CARA Roxana (2,246)
CARACOSTEA Adriana (1,114)
CAZACU M. (3,297)
CÂMPEAN R. (2,257)
CEBANU Mirela (1,56)
CERNEA I.V. (1,126)
CHINDRIȘ Anne-Marie (3,405), (4,571)
CHIORESCU Roxana (1,66)
CIOARĂ Felicia (4,451)
CIOCOI Gabriela (4,522)
CIUCIUC Nina (4,472)
CLOȚAN Eufemia Doina (3,287)
COCĂRLĂ Elvira (2,210)
COLCEAR Doina (1,126)
CONDOR Ariana (4,504)
CONSTANTEA N. (3,311)

COSTIN Nicoleta (4,433)
COTUL S. (2,217)
COZMAN Doina (4,423), (4,460)
CRISTEA Anca (1,66), (2,193)
CRISTEA V. (1,71), (2,199), (3,317)
CRIȘAN S. (4,504)
CRIVII Carmen (3,347)
CUCUIANU M. (1,7)
CURSEU Daniela (4,472)

D

DAICOVICIU Doina (3,335)
DAMIAN Laura (4,492)
DECEA Nicoleta (1,66)
DEJAN Monica (4,498)
DELEAN Ada (1,120)
DELEMASURE Stéphanie (2,235)
DEMIAN Liliana (3,317)
DOHAN Magda (4,517)
DUDEA Diana (2,246)
DUMITRU C.B. (1,18)
DUMITRU Voichița (4,492)
DUNCEA C.R. (4,504), (4,510)
DUNCEA Ioana (3,377)

E

ELLAHBADI R. (2,204)

F

FADGYAS-STÂNCULETE Mihaela (4,483)
FAKO Raluca (4,549)
FARKAS B. (1,48), (3,311)
FILIMON Angelica (4,467)
FLOREA Camelia (3,395)
FLORESCU P. (3,368)

G

GEORGESCU Carmen (3,377)
GHEBAN D. (4,517)
GHEORGHIU Catrinel (1,114)
GHERMAN CĂPRIOARĂ Mirela (3,335)
GHIBU Steliana (2,235)
GHIRAN Doina (2,251)
GREȚA Delia (2,246)
GRIGORESCU -SIDO Fr. (1,105), (3,347)
GRIGORESCU-SIDO Paula (1,89)
GULEI Iulia (2,185)

H

HÂNCU N. (1,77)
HERESCU Andreea (4,536)
HERESCU Andreea Cristina (4,428)
HODĂRNĂU Alina (2,224)

HODĂRNĂU C. (2,224)
HOINOIU B. (3,356)

I

IONAC M. (3,356)
IONAȘ Mona (1,120)
IONAȘ T. (1,120)
IONESCU Mihaela (2,251)
IONUȚ Carmen (4,472)
IONUȚ R. (1,18)
IOVANOV R. (3,389)

J

JELINEK H.F. (3,363)
JURCĂU Ioana (2,229), (3,405), (4,522)

L

LAUZIER B. (2,235)
LAZA S. (1,39)
LAZĂR L. (4,451)
LAZEA Cecilia (1,89), (3,287)
LEUCUȚA S.E. (3,389), (3,395)

M

MAN Milena (1,96)
MANASIA Rodica (1,89), (2,158)
MARC Mariana (3,368)
MARCU F. (4,451)
MARIAN I. (2,193)
MATEI Adela (1,105)
MERMEZE Ana Maria (3,401)
MICLĂUȘ V. (3,356)
MILEA V. (2,199)
MIREL Simona (1,133)
MIRON N. (1,71), (2,199)
MIRONIUC A. (3,356)
MIU N. (3,368), (4,487)
MOCAN Teodora (1,56), (2,170)
MOGA R-A (3,384), (4,556)
MOGOȘAN Cristina (2,235)
MOGOȘANU G.D. (3,415)
MOLDOVAN Lăcrămioara Ana (1,77)
MOLDOVAN-JURCĂU Ramona (2,229), (3,405), (4,522)
MUNTEAN V. (3,297)
MUREȘAN Adriana (1,66), (2,193), (2,235), (3,335), (4,456)
MUREȘAN Carmen (4,443)
MUREȘAN V. (2,153)
MUREȘANU L. (3,373)

N

NĂSTASE Viorica (4,423), (4,460)
NĂSUI Bogdana (4,472)
NEAG F. (1,133)

NEAG Maria (1,133)
NEAGOE Natalia (4,536)
NEGREA I.R. (1,33), (2,179), (4,517)
NICOARĂ Monica (3,368)
NICODIN O. (3,305)
NICOLA Codruța (1,114), (2,246)
NICULESCU N. (3,305)

O

OARGĂ (1,18) Marilena
OLINIC D. (1,39)
OLINIC Maria (1,39)
OLINIC N. (1,39)
OLTEANU Ileana (2,185)
OPRIȚA Simona (1,89)
ORDEANU C. (1,48), (3,311)

P

PAIS Raluca (1,56)
PANAITE B. (3,305)
PASCU O. (1,25), (2,165), (2,217)
PAȚIU I. (2,199)
PAȚIU I.M. (3,335)
PĂRĂIAN I. (3,311)
PĂRĂU Adriana (4,536)
PERDE-SCHREPLER Maria (1,126)
PERJU D. (3,293)
PERJU-DUMBRAVĂ Lăcrămioara (4,433)
PETROV L. (4,438), (4,541)
PLEȘCA-MANEA Luminița (3,343)
POLINICENCU C. (2,257), (2,269), (4,561), (4,566)
POP Anca (3,389)
POP Angela (3,377)
POP Dana (1,56)
POP Emilia (3,311)
POPESCU Antonica (4,467), (4,477)
POPESCU H. (1,144), (2,263)
POSTESCU I.D. (1,126)
PREJMEREAN Cristina (2,246)
PRIE A. (3,363)
PROCOPCIUC Lucia Maria (2,185)
PUIA Oana (2,229), (4,522)
PUȘCAȘ Mariana (2,185)

R

RADU Daniela (4,527)
RAICA Octavia (4,467)
RAUCA Ioana (4,487)
RAUS I. (1,33), (2,179), (4,517)
RĂCHIERIU C. (4,423), (4,460)
RĂCHIERIU T. (4,423)
RĂDULESCU D. (4,504)
ROATA Luana (3,323)
ROCHETTE L. (2,235)

ROMAN C.R. (4,549)
ROMÎNU M. (2,246)
ROȘCA Loredana Elena (3,293), (4,428),
(4,536)
ROTARU A. (1,139)
ROTARU Doina Iulia (3,373), (4,545)
RUDEANU Mihaela (4,456)
RUS M. (4,451)
RUSU Anca Elena (3,335)
RUSU L.D. (1,56)

S

SARACI G. (1,25), (2,165)
SAVA Sorina (1,114), (2,246)
SFRÂNGEU S.A. (1,33), (2,179)
SIMIONESCU Bianca (3,368)
SIMON I. (3,297)
SÎRBU Elena (4,531)
SORCOI Lidia Adriana (4,549)
STANA Olga (4,566)
STANCIU Daniela (4,456)
STANCU B. (3,356)
STEFAN I. (3,363)
STOIA Mirela (1,39)
SUCIU Șoimița (1,66), (2,193), (4,456)
SUTA NEGREA Ștefania L. (4,510)

Ș

ȘERBAN Mariana (3,305)
ȘERBAN Oana-Iulia (4,477)
ȘOVREA Alina (4,571)

T

TATOMIR Corina (1,126)
TEODORESCU Doina (4,467)
TODEA Doina (3,293)
TODEA Doina Adina (4,428), (4,536)
TODOR N. (2,185)
TOGĂNEL R. (3,297)
TOHĂNEAN Nicoleta (4,433)
TOMUȚĂ I. (3,389)

U

URIAN Laura (4,438), (4,541)
URSU Ligia (3,329)

V

VAIDA Ligia (2,210)
VASILE Mirela (3,305)
VERGELY Catherine (2,235)
VERTAN C. (3,363)
VIDA SIMITI Luminița (1,66), (3,279)
VIRAG Piroška (1,126)
VLĂDĂU Maria (2,263)

Z

ZALUȚCHI Delia (3,335)
ZDRENGHEA D. (1,56)
ZDRENGHEA V. (3,323), (4,492), (4,498)
ZINVELIU Crina (4,504)
ZOUMPELOULIS H. (1,100), (2,242)

INDEX TEMATIC
(de cuvinte cheie)
vol. LXXXI, 2008

A

acizi grași liberi și citokine în fluxul portal (1,7)
adenilat kinază (2,251)
adenocarcinom esofagian (1,25)
afecțiuni cardiovasculare (4,428)
afecțiuni hepatice (4,545)
afecțiuni psihiatrice (4,545)
afecțiuni respiratorii (4,428)
Agenția Medicamentului (3,404)
agresiune termică (3,343)
agresivitate (3,323)
alcoholism (4,492)
amalgam de argint (3,373)
amplificare ADN (2,153)
amplificare fagi (2,153)
analiza multifractală (3,367)
analiza Pareto (2,257)
anatomopatologie (4,517)
anemia (4,443)
angină pectorală instabilă și stabilă (1,66)
animator cultural (2,263)
anticorpi anti-ENA (1,76)
anticorpi anti-HLA (3,317)
anticorpi anticardiolipinici (2,199)
anticorpi antifosfolipidici (2,199)
antioxidanți (4,456)
anxietate (3,323), (4,492), (4,522)
anxietate ca stare (2,210)
Ap5A (2,251)
apoptoză (3,347)
aprovizionare (2,257)
Arnica (3,405)
Arnica montana (4,405)
articol medical (3,329)
artrită (1,100), (2,242)
asigurări de sănătate (4,566)
asociere rară (4,541)
aspect fizic (2,210)
aspergiloză semiinvasivă (4,536)
ateroscleroză (2,170)
autoanticorpi fără specificitate de organ (1,76)
autoimunitate (1,76)
autorizarea medicamentelor (3,404)
axele membrului superior (3,347)

B

biocompatibilitate (1,133)
biodegradare (1,133)
biomarkeri (3,279)
biomateriale (1,133)
boala Parkinson (4,433)

boala parodontală (3,377)
boală cardiovasculară (2,170)
boală coronariană (4,498)
Bobancu Tatiana (2,263)
boli cronice speciale (4,566)
boli endocrine (3,377)
boli hematologice (4,443)
bronhopneumopatia obstructivă cronică (3,293)

C

calcaneu (3,367)
canal arterial (3,287)
canale de apă (1,120)
cancer gastric (3,297)
cancer mamar (4,472)
capacitate antioxidantă totală (3,335)
carcinogeneză (1,25)
cardiac (1,89)
cardiomiopatie dilatativă ischemică (2,193)
cardiopatie ischemică (1,56), (3,323)
căderi (4,451)
cedare in vitro (3,389)
chestionare psihologice (4,521)
chimioterapie (4,443)
chirurgie (1,48), (3,311)
chist hidatic (1,48)
ciclosporina (3,317)
ciment autogravant (2,246)
ciment ionomer modificat cu rășini (2,246)
cimentare (2,246)
ciroză hepatică (2,165)
citomegalovirus (3,317)
citoprotecție (1,126)
clasificarea ILO 2000 (1,18)
colecistectomie laparoscopică (3,356)
colecistita acută alitiazică (3,356)
colposuspensia Burch (3,305)
comorbiditate (4,460)
comorbidități (4,487)
compactare (3,395)
comparație (4,556)
contractie la polimerizare (1,114)
conversie de polimerizare (1,114)
copil (1,48), (2,158)
coroziune uniformă și localizată (4,549)

D

depresie (3,323), (4,492)
diabet zaharat (4,545)
diagnostic (2,158)
diagnostic radio-imagistic (1,33)

diametru arteră brahială (1,39)
 dificultăți tehnice (3,305)
 Diovan (4,510)
 disfuncție endotelială (1,39)
 dislipidemie (1,56)
 dislipidemie aterogenă (1,7)
 displazie (1,25)
 doxorubicină (1,126)

E

echilibru (4,451)
 economii (4,566)
 edentație bidentară (3,384)
 emisii otoacustice tranzitorii evocate (4,467)
 endoteline (2,165)
 epidemiologie (3,329)
 esofag Barrett (1,25)
 etape de dezvoltare (3,347)

F

factor de protecție (4,472)
 factori de risc (4,451), (4,467)
 factori de risc cardiovascular,i (1,66), (1,78), (2,204)
 factori de risc comunitari (4,423)
 factori de risc familiali (4,423)
 factori de risc individuali (4,423)
 factori sociali (4,487)
 farmacii comunitare (4,561)
 fațete compozite (2,246)
 felodipina (3,389)
 fibroza miocardică (3,317)
 fumatul (4,428)

G

gangrenă pulmonară (4,536)
 genealogie (2,263)
 golire gastrică (2,217)
 grosime intimă-medie (1,39)

H

HDL colesterol (2,204)
 hematurie (2,158)
 hemiplegie (4,531)
 hemodializă (2,199), (3,335)
 hemodializă cronică (2,217)
 hemopatii maligne (4,443)
 hemoragii (4,438)
 hidrofilia adezivilor (1,120)
 hipertensiune arterială (1,39)
 hipoacuzie neonatală (4,467)
 histiocitoză (3,368)
 homocisteina (3,317)
 HTA (4,510)

I

ibuprofen (3,287)
 imagistica prin rezonanță magnetică (2,179)
 imunohistochimie (4,517)
 incontinența urinară de efort (3,305)
 indicație de utilizare (4,405)
 indice motor (4,531)
 individualizare (3,384)
 indometacin (3,287)
 inducție (1,105)
 infestări parazitare (4,545)
 inflamație la nivel pulmonar (3,293)
 inflamație sistemică (3,293)
 insuficiență cardiacă (1,39), (1,56), (3,279)
 insuficiență cardiacă congestivă (2,193)
 insulinorezistență (1,78)
 ischemie critică (4,527)
 ischemie reperfuzare cardiacă (2,241)

Î

învățare (3,329)

J

Jak₂ (4,438)

K

kinetoterapie (4,451)

L

L-α-Phosphatidylcholine (3,356)
 laparoscopie diagnostică (3,297)
 LDL-Colesterol (2,170)
 leucemie limfatică cronică (4,541)
 lichen plan oral (3,373), (4,545)
 limbaj (4,486)
 limite (1,18)
 lipoproteina (a) (2,170)

M

malformații (1,89)
 malondialdehida (2,193), (3,335), (3,343)
 managementul farmaciei (2,257)
 Materia Medica (3,405)
 mediu de dizolvare biorelevant (3,389)
 mers (4,451)
 metaplazie (1,25)
 metaplazie mieloidă cu mielofibroză (4,541)
 metoda elementului finit (3,384)
 microinfilturație marginală (2,246)
 mod de acțiune (4,405)
 model Langendorff (2,241)
 model Swensen (1,96)
 monitorizarea Holter TA/24 ore (4,510)
 morfogeneză (1,105), (3,347)
 mutația C677T MTHFR (2,185)

mutația factor II G20210A (2,185)
mutația factor V Leiden (2,185)

N

N-acetilcisteină (3,343)
Nebilet (4,510)
nefroblastom (3,311)
NEO-PI-R (4,460)
NO (2,165), (3,343)
noduli pulmonari solitari (NPS) (1,96)

O

optimizare (3,395)
oxid nitric (1,100), (2,242)

P

pacienți amputați (4,526)
patologia genunchiului (2,179)
PCR (2,153)
peroxizi lipidici (3,335)
personalitate (4,492), (4,498)
personalitate dizarmonică (4,423)
personogeneză (4,423)
perspective (1,18)
plan protetic (3,384), (4,556)
planuri experimentale (3,395)
pneumoconioze (1,18)
policitemia (4,443)
poliuretani (1,133)
potențial evocat motor (4,531)
preeclampsia (2,185)
prematur (3,287)
prepararea medicamentelor (4,561)
procalcitonina (4,477)
profil de dizolvare (3,389)
prolactinemie (2,229)
proprietăți (1,114)
proteina C reactivă (2,193), (4,477)
prozencefal (1,105)

R

radio-imagistică (4,517)
radiografie (3,367)
radiologie digitală (3,384), (4,556)
radioterapie (4,443)
rășini diacrilice compozite (1,114)
reacția luciferazei (2,153)
reacție presoare de tip hipertensiv (4,504)
reacții lichenoidale orale (3,373)
reinserție psihosocială (4,527)
retard de creștere (3,368)
retard mental (3,368)
rețete magistrale (4,561)
rigiditate arterială (4,504)
risc cardiovascular (1,78), (2,204), (4,504)

România (2,185)
ROS (3,343)
RTS (3,368)

S

sarcină (4,456)
SBF (4,549)
schizofrenie (4,486)
scopuri (1,18)
screening (4,467)
sechestrul pulmonar (4,536)
sensor digital (4,556)
sepsis neonatal (4,477)
simptome (3,405)
Simvastatin (1,100)
sindrom haluce lățit – police lățit (3,368)
sindrom hepatopulmonar (2,165)
sindrom metabolic (1,7), (1,78)
sindromul picioarelor neliniștite (4,433)
sistemul cardiovascular (4,443)
software imagistic (4,556)
solubilitate scăzută (3,389)
specimene de titan sinterizat (4,549)
stadii Carnegie (3,347)
stare protrombotică (1,7)
stări de hipercoagulabilitate (4,443)
stima de sine (2,210)
stimulare magnetică transcraniană (4,531)
streptococi beta-hemolitici (2,224)
streptococi de grup G (2,224)
stres (2,210)
stres chirurgical (2,229), (4,522)
stres fizic (4,522)
stres oxidativ (1,66), (3,335), (4,456)
stres psihic (4,522)
structură secundară (2,251)
structură terțiară (2,251)

Ș

șunturi pulmonare (2,165)

T

tacrolimus (3,317)
tehnici verbale (2,210)
tehnici vizuale (2,210)
terapie hipolipemiantă (1,56)
terminologie (3,347)
testare de efort (4,504)
 timp de tranzit esofagian (2,217)
 timpul managerului (2,257)
tipare ADN (2,153)
tipul A de comportament (4,498)
tocotrienoli (1,126)
tomografie cu pozitroni (PET) (1,96)
trabecular (3,367)

transplant cardiac (3,317)
tratament fitoterapeutic (4,405)
tratament homeopatic (4,405)
trisomie 21 (1,89)
trombocitemia esențială (4,438)
tromboze (4,438)
tubercul frontonazal (1,105)
tulburare de personalitate borderline (4,460)
tulburări date de drog (4,487)
tulburări de gândire (4,486)
tulburări de glicoreglare (1,78)
tumoră cu celule gigante (4,517)
tumora cu mieloplaxe (2,179)
tumora osoasă cu mieloplaxe (1,33)
tumoră (3,311)

U

ulei de palmier (1,126)
utilizare clinică (3,405)

V

vasodilatație pulmonară (2,165)
vârstnici (4,451)
virusul hepatitic B (VHB) (4,545)
virusul hepatitei C (1,76), (2,199), (4,545)
vitamine antioxidante (4,472)
vulnerabilitate (4,460)

INDEX OF SUBJECTS
(key words)
vol. LXXXI, 2008

21 trisomy (1,95)

A

action modality (3,409)
acute acalculous cholecystitis (3,362)
adenylate kinase (2,256)
aggression (3,328)
alcoholism (4,497)
amalgam restorations (3,376)
ambulatory blood pressure monitoring (4,516)
amputated patients (4,530)
anatomopathology (4,521)
anemia (4,450)
angina pectoris, unstable and stable (1,70)
anti-ENA antibodies (1,71)
anti-HLA antibodies (3,322)
anticardiolipin antibodies (2,203)
antioxidant vitamins (4,476)
antioxidants (4,459)
antiphospholipid antibodies (2,203)
anxiety (3,328), (4,497), (4,526)
anxiety as a state (2,216)
Ap5A (2,256)
apoptosis (3,355)
Arnica (3,409)
Arnica Montana (3,409)
arterial stiffness (4,509)
arthritis (1,104), (2,245)
atherogenic dyslipidemia (1,17)
atherosclerosis (2,178)
autoantibodies, non-organ-specific (NOSAs) (1,71)
autoimmunity (1,71)

B

balance (4,455)
Bacteriophages (2,157)
Barrett's oesophagus (1,32)
beta-hemolytic streptococci (2,228)
biocompatibility (1,137)
biodegradation (1,137)
biomarkers (3,286)
biomaterials (1,137)
biorelevant dissolution media (3,394)
bleeding (4,442)
blood glucose abnormalities (1,88)
Bobancu Tatiana (2,267)
borderline personality disorder (4,466)
breast cancer (4,476)
broad thumb – hallux syndrome (3,372)
Burch colposuspension (3,310)
burn injury (3,346)

C

C677T MTHFR mutation (2,192)
C-reactive protein (2,198), (4,482)
calcaneum (3,363)
carcinogenesis (1,32)
cardiac (1,95)
cardiovascular disease,s (2,178), (4,432)
cardiovascular risk (1,88), (2,209), (4,509)
cardiovascular system (4,450)
Carnegie stages (3,355)
chemoprotection (1,132)
children (1,55), (2,164)
chimiotherapy (4,450)
chronic diseases, special (4,570)
chronic hemodialysis (2,223)
chronic idiopathic myelofibrosis (4,544)
chronic lymphocytic leukemia (4,544)
chronic obstructive pulmonary disease (3,296)
clinical use (3,409)
comorbidity (4,466), (4,491)
compaction (3,400)
comparison (4,560)
composite veneers (2,250)
congestive heart failure (2,198)
conversion rate (1,119)
coronary heart disease (1,65), (4,503)
corrosion, uniform and localised (4,555)
critical appraisal (3,334)
critical ischaemia (4,530)
culture animator (2,267)
cyclosporine (3,322)
cytomegalovirus (3,322)

D

depression (3,328), (4,497)
development stages (3,355)
diabetes (4,548)
diagnosis (2,164)
diagnostic laparoscopy (3,304)
diagnostic techniques (2,157)
digital radiology (3,388), (4,560)
digital sensor (4,560)
Diovan (4,516)
DNA amplification/typing (2,157)
doxorubicin (1,132)
dual-cured self-adhesive cement (2,250)
dyslipidaemia (1,65)
dysplasia (1,32)

E

elderly (4,455)
endocrine diseases (3,383)

endothelial dysfunction (1,47)
endothelins (2,169)
epidemiology (3,334)
esophageal transit (2,223)
exercise testing (4,509)
experimental design (3,400)
exquisite prescriptions (4,565)

F

factor II G20210A mutation (2,192)
factor V Leiden mutation (2,192)
falls (4,455)
felodipine (3,394)
finite element method (3,388)
flow (1,17)
free fatty acids and cytokines in the portal
 (1,17)
frontonasal tubercle (1,113)

G

gait (4,455)
gastric cancer (3,304)
gastric emptying (2,223)
genealogy (2,267)
genotyping (2,157)
giant cell bone tumour (1,38)
giant cell tumour (2,184), (4,521)
group G streptococci (2,228)
growth retardation (3,372)

H

haemodialysis (3,342)
haematuria (2,164)
HDL cholesterol (2,209)
health insurances (4,570)
heart failure (1,47), (1,65), (3,286)
heart transplantation (3,322)
hematologic diseases (4,450)
hematologic malignancies (4,450)
hemiplegia (4,535)
hemodialysis (2,203)
hepatic cirrhosis (2,169)
hepatitis B virus (VHB) (4,548)
hepatitis C virus (1,71), (2,203), (4,548)
hepatopulmonary syndrome (2,169)
hidrophilic adhesive (1,125)
homeopathic treatment (3,409)
homocysteine (3,322)
humeral artery diameter (1,47)
hydatid (1,55)
hypercoagulation (4,450)
hypertension (1,47), (4,516)
hypertensive response to exercise (4,509)
hystiocytosis (3,372)

I

ibuprofen (3,292)
ILO 2000 international classification (1,24)
imaging software (4,560)
immunohistochemistry (4,521)
in vitro release (3,394)
indication of use (3,409)
individualisation (3,388)
indomethacin (3,292)
induction (1,113)
insulin resistance (1,88)
intima-media thickness (1,47)
ischaemic dilated cardiomyopathy (2,198)
ischemic cardiomyopathy (3,328)
ischémie reperfusion cardiaque (2,235)

K

kinetotherapy (4,455)
knee joint pathology (2,184)

L

L- α -Phosphatidylcholine (3,362)
laparoscopic cholecystectomy (3,362)
LDL-Cholesterol (2,178)
limits (1,24)
lipid-lowering therapy (1,65)
lipid peroxidation (3,342)
lipoprotein (a) (2,178)
liver diseases (4,548)
low solubility (3,394)
luciferase reaction (2,157)
lung inflammation (3,296)
luting (2,250)

M

magnetic resonance imaging (2,184)
malformations (1,95)
malondialdehyde (2,198), (3,342), (3,346)
Materia Medica (3,409)
medicine preparation (4,565)
Medicines Agency (3,401)
medicines authorization (3,401)
mental retardation (3,372)
metabolic syndrome (1,17), (1,88)
metaplasia (1,32)
microleakage (2,250)
modèle Langendorff (2,235)
morphogenesis (1,113), (3,355)
motor evoked potentials (4,535)
motricity index (4,535)
multifractal analysis (3,363)
mutation JAK2V617F (4,442)
Mycobacterium tuberculosis (2,157)
myocardial fibrosis (3,322)

N

N-acetylcysteine (3,346)
Nebilet (4,516)
NEO-PI-R (4,466)
neonatal hipoacusia (4,471)
neonatal sepsis (4,482)
nephroblastoma (3,316)
nitric oxide (1,104), (2,245)
NO (2,169), (3,346)

O

oesophageal adenocarcinoma (1,32)
optimisation (3,400)
oral lichen planus (3,376), (4,548)
oral lichenoid reactions (3,376)

P

palm oil (1,132)
Pareto analysis (2,262)
Parkinson' disease (4,437)
patent ductus arteriosus (3,292)
PCR (2,157)
periodontal disease (3,383)
personality (4,497), (4,503)
personality development (4,427)
personality, disharmonic (4,427)
perspectives (1,24)
pharmacies, community (4,565)
pharmacies level, opened (4,570)
pharmacy management (2,262)
physical aspect (2,216)
phytotherapeutic treatment (3,409)
pneumoconiosis (1,24)
polycytemia (4,450)
polymerization shrinkage (1,119)
polyurethane (1,137)
preeclampsia (2,192)
pregnancy (4,459)
preterm (3,292)
problem based learning (3,334)
procalcitonin (4,482)
profile comparison (3,394)
prolactinemy (2,234)
properties (1,119)
prosencephalon (1,113)
prosthetic plan (3,388), (4,560)
protective factor (4,476)
prothrombotic state (1,17)
psycho-social reintegration (4,530)
psychological alterations (4,548)
psychological questionares (4,526)
pulmonary distraint (4,540)
pulmonary gangrene (4,540)
pulmonary shunts (2,169)
pulmonary vasodilatation (2,169)

R

radio-imaging (4,521)
radio-imaging diagnosis (1,38)
radiograph (3,363)
radiotherapy (4,450)
rare phenomenon (4,544)
resin based composites (1,119)
resin modified glass ionomer cement (2,250)
respiratory diseases (4,432)
restless legs syndrome (4,437)
risk factors (4,455)
risk factors, cardiovascular (1,70), (1,88), (2,209)
risk factors, community (4,427)
risk factors, family (4,427)
risk factors, individual (4,427)
Romania (2,192)
ROS (3,346)
RTS (3,372)

S

savings (4,570)
SBF (4,555)
schizophrenia (4,483)
scopes (1,24)
screening (4,471)
secondary structure (2,256)
self esteem (2,216)
semiinvasive aspergilosis (4,540)
Simvastatin (1,104)
sintered titanium specimens (4,555)
smoking (4,432)
social factors (4,491)
solitary pulmonary nodules (1,99)
Speech (4,483)
stress (2,216)
stress, oxidative (1,70), (3,342), (4,459)
stress, psychical (4,526)
stress, physical (4,526)
stress, surgical (2,234), (4,526)
stress urinary incontinence (3,310)
substance use disorders (4,491)
supply (2,262)
surgery (1,55), (3,316)
Swensen' model (1,99)
symptoms (3,409)
systemic inflammation (3,296)

T

tacrolimus (3,322)
technical difficulties (3,310)
terminology (3,355)
tertiary structure (2,256)
thought disorder (4,483)
thrombocythemia, essential (4,442)

thrombosis (4,442)
time management (2,262)
tocotrienols (1,132)
total antioxidant capacity (3,342)
trabecular (3,363)
transcranial magnetic stimulation (4,535)
transitory evoked otoacoustic emissions (4,471)
tumor (3,316)
two units edentulous space (3,388)
type A behaviour (4,503)

U

upper limb axis (3,355)

V

verbal techniques (2,216)
visual techniques (2,216)
vulnerability (4,466)

W

water channels (1,125)

În atenția autorilor

Cerințele de redactare pentru publicarea revistei în Clujul Medical:

1. Articolele se redactează prin procesare de text în Microsoft Word și se depun sub formă electronică (CD) și listate în 3 exemplare la redacție, unde primesc un număr de înregistrare.

* Pe eticheta CD-ului se vor menționa: numele și prenumele primului autor, titlul articolului.

2. Structura articolului:

Articolele vor fi redactate după un plan care să cuprindă obligatoriu și în următoarea ordine: titlul articolului; numele și prenumele autorilor; instituția de care aparțin, inclusiv localitatea (în cazul mai multor instituții, se numerotează); rezumatul în limba de redactare; scurtă introducere constituind ipoteza și scopul lucrării; materialul și metodele folosite; rezultatele obținute; discuția rezultatelor; concluziile; bibliografia (trecută în ordinea citării în text), titlul și rezumatul în limba engleză sau/și limba română.

Se vor menționa până la 5 *cuvinte cheie* în limbile română, engleză, și, în cazul în care articolul este redactat în alte limbi decât cele de mai sus, și în limba de redactare. Cuvintele cheie vor fi plasate la finalul rezumatului.

* Figurile și tabelele se introduc în text.

3. Forma:

Paginile listate ale articolului vor fi numerotate succesiv de la 1 până la pagina finală.

Format de pagină: A4, cu margini de pagină egale cu 3 cm pe toate laturile.

Font: Times New Roman, mărime 11 pt.; redactarea se va face pe pagina întreagă, cu diacritice pentru limbile utilizate, la un rând.

Ilustrațiile:

Figurile (grafice, fotografii etc.) vor fi numerotate consecutiv în text, cu cifre arabe. Vor fi editate cu programul EXCEL sau WORD. Fiecare grafic va avea o legendă care se trece sub figura respectivă.

Tabelele vor fi numerotate consecutiv în text, cu cifre romane.

4. Articolele nu vor depăși un număr total de:

- 1 pagină pentru recenzii, cronici, dări de seamă, note etc.;
- 2 pagini pentru probleme de tehnici, inovații;
- 2 pagini pentru probleme de organizare;
- 3 pagini pentru cazuri clinice;
- 3 pagini pentru actualități;
- 8 pagini pentru lucrări originale, cercetări clinice, de laborator sau experimentale;
- 6 pagini pentru articole de orientare, referate.

5. Fiecare titlu bibliografic va cuprinde:

* Pentru cărți:

- numele autorilor urmate de inițiala prenumelui, cu caractere majuscule;
- titlul capitolului citat în limba originală;
- numele editorului urmat de inițiala prenumelui;
- titlul cărții în limba originală, cu caractere italice;
- editura, localitatea, anul publicației, numărul primei și ultimei pagini despărțite prin liniuță.

Ex: VOICULESCU M.: *Boli Infecțioase*, Ed. Medicală, București, 1968, 90-99.

NEW I.M., DEL BAZO P., CRAWFORD C., SPEISER P.W.: The adrenal cortex. In: KAPLAN A. (Hrsg): *Clinic pediatric endocrinology*, WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, 181-207.

* Pentru reviste sau alte periodice se vor menționa:

- numele tuturor autorilor și inițialele prenumelui, cu caractere majuscule;
- titlul articolului în limba originală;
- titlul revistei în prescurtare internațională, cu caractere italice;
- anul apariției, numărul volumului; numărul primei și ultimei pagini despărțite prin liniuță.

Ex: SOPER J.N., DUNNEGAN R.N.: Laparoscopic colecystectomy. Experience of a single surgeon, *World J. Surg*, 1993, 17, 16-21.

În cazul titlurilor bibliografice cu până la 5 autori, se vor preciza toți autorii. Dacă sunt mai mulți de 5 autori, se vor preciza doar primii 3 autori, urmați de locuțiunea et all.

6. Articolele vor purta obligatoriu la sfârșit semnătura autorilor cu mențiunea bun de cules. Se vor menționa datele autorului cu care se poate face corespondența (adresa poștală, e-mail); aceste date vor fi tipărite.

7. Nu se acceptă lucrări care au mai fost tipărite sau trimise spre publicare în alte reviste.

8. Fiecare articol va fi evaluat de către doi referenți și va fi propus discuției colegiului de redacție. Dacă va fi cazul, autorilor li se vor face recomandări pentru modificările necesare ale materialului. Dacă autorii refuză efectuarea acestor modificări sau dacă materialul nu întrunește opțiunile evaluatorilor, lucrarea va fi respinsă. Lucrările respinse nu se înapoiază.