

Editor

Dan L. Dumitrașcu

Comitet de redacție

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciut (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpănu (Cluj-Napoca)

Constantin Ciuce (Cluj-Napoca)

Mihai Coculescu (București)

Sorin Dudea (Cluj-Napoca)

Dorin Farcău (Cluj-Napoca)

Ion Fulga (București)

Jean-Paul Galmiche (Nantes)

Alexandru Georgescu

(Cluj-Napoca)

Liana Gheorghe (București)

Mircea Grigorescu

(Cluj-Napoca)

Anca Grosu (Freiburg)

Nicolae Hâncu (Cluj-Napoca)

Mihai Ionac (Timișoara)

Sorin Leucuța (Cluj-Napoca)

Felicia Loghin (Cluj-Napoca)

Mihai Lucan (Cluj-Napoca)

Traian Mihăescu (Iași)

Petru Mircea (Cluj-Napoca)

Adriana Mureșan (Cluj-Napoca)

Dafin Mureșanu (Cluj-Napoca)

Laurențiu Nedelcu (Brașov)

Radu Oprean (Cluj-Napoca)

Virgil Păunescu (Timișoara)

Luminița Pleșca-Manea

(Cluj-Napoca)

Aurel Popa-Wagner

(Greifswald)

Paul J. Porr (Sibiu)

Piero Portincasa (Bari)

Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)

Adrian Săftoiu (Craiova)

Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)

Florin Stamatian (Cluj-Napoca)

Luminița Stanciu (Londra)

Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)

Radu Tutuian (Zurich)

- Clujul

Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 3, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

CUPRINS

Articole de orientare

Patologie cardiovasculară

Unele contribuții despre colesterol ca factor prioritar
în dinamica aterosclerozei sistemice

NICOLAE BALTĂ 309

Patologie digestivă

Evaluarea motilității gastro-intestinale (articol în engleză)

JUERGEN BARNERT 314

Sindromul hepatorenal. Actualități în definiție, patogeneză,
diagnostic și tratament

EDUARD CAVAȘI 320

Patologie renală

Strategia terapeutică în cazul pacienților cu transplant renal
infecțat cu virus hepatitic C

IOANA ADELA RAȚIU, GABRIEL BAKO, MIHAI LUCAN 325

Patologie neurologică

Stimularea magnetică transcraniană și rolul acesteia
în diagnosticul și terapia bolii Parkinson

MARIA-LUCIA MUNTEAN, LAURA PERJU-DUMBRAVĂ 329

Patologie ginecologică

Aspecte structurale și ultrastructurale ale arterelor ombilicale în sarcina
normală și sarcina complicată cu preeclampsie severă (articol în engleză)CARMEN MIHAELA MIHU, CONSTANTIN CRĂCIUN,
NICOLAE COSTIN, DAN MIHU 333

Patologie osteoarticulară

Noi citokine proinflamatoare ca ținte terapeutice în artrita reumatoidă

CLAUDIA JUDE, DORU DEJICA 339

Patologie imunologică

Imunodeficiența comună variabilă – o afecțiune cu fațete multiple

MIRELA MIRON, NICOLAE MIRON, VICTOR CRISTEA 343

Patologie infecțioasă

Patogenia și fiziopatologia meningitelor acute bacteriene

ȘERBAN TOMESCU, DUMITRU CĂRSTINA 347

Patologie metabolică

Obezitatea și sindromul metabolic. Epidemiologie și etiopatogenie

TEODORA ALEXESCU, MARIUS MOTOCU, VASILE NEGREAN,
SIMINA TARMURE, MONICA LENCU 353

- Clujul Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 3, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Medicină Dentară

Adeziunea rășinilor diacrilice compozite la țesuturile dentare – limite și provocări
CODRUȚA NICOLA 360

Sisteme radiologice digitale 3D - mijloace moderne de analiză
radiologică a câmpului protetic
RADU-ANDREI MOGA 364

Farmacologie

Cercetări asupra legislației privind definirea suplimentelor alimentare
RADU SABĂU, OFELIA CRIȘAN, CONSTANTIN POLINICENCU 368

Cercetare experimentală și de laborator

Model experimental animal de tip inductiv, evolutiv și chimioprofilactic
în esofagul Barrett
GEORGE SĂRACI, OLIVIU PASCU 374

Cercetare clinică

Patologie cardiovasculară

Efectele hemodializei asupra presiunii arteriale pulmonare
FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA,
DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIȘAN 378

Incidența respitalizărilor la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică
în funcție de prezența anemiei și a bolii renale cronice
ANTONIA MACARIE, VALER DONCA, ȘTEFAN VESA,
OLIMPIA GHIDRAI 385

Algeziologie

Contribuții la elaborarea unui program computerizat de analiză a durerii
neodontogene, cauzată de tensiunea musculară, asociată sau nu unei disfuncții
a articulației temporo-mandibulare
ALINA ORMENIȘAN, LUCIAN IEREMIA 390

Evaluarea implicațiilor psihosomatice ale sindromului dureros disfuncțional
cranio- mandibular cu ajutorul unui index anamnestic codificat
MARIA LASLO, ALINA ORMENIȘAN, LUCIAN IEREMIA 394

Patologie endocrinologică

Implicarea stresului oxidativ în tulburările psihocomportamentale
la femei în postmenopauză
CODRUȚA CLAUDIA LENCU, ȘOIMIȚA SUCIU, DOINA DAICOVICIU,
LIVIU GOZARIU 398

Patologie ginecologică

Influența anumitor factori obstetricali asupra calității unităților
de sânge placentar (articol în engleză)
DARIA GROZA, NICOLAE COSTIN, DAN MIHU, RĂZVAN CIORTEA,
EMOKE PALL 403

Editorial office

Mihaela Băciuț
Cristian Bârsu
Simona Clichici
Horațiu Colosi
Ofelia Crișan
Daniela Fodor
Ioana Robu

Secretar de redacție

(Editorial secretary)

Livia Lupea

Secretar de redacție adjunct

(Deputy editorial secretary)

Dorina Sorcoi

Redacția revistei Clujul Medical

Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
clujulmedical@umfcluj.ro

Tehnoredactare computerizată

(Desktop publishing)

Anne-Marie Constantin

Tipografia

(Printing house)

U.M.F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca

Editor

Dan L. Dumitrașcu

Comitet de redacție

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaș (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iași)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciut (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiță (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpeanu (Cluj-Napoca)

Constantin Ciuce (Cluj-Napoca)

Mihai Coculescu (București)

Sorin Dudea (Cluj-Napoca)

Dorin Farcău (Cluj-Napoca)

Ion Fulga (București)

Jean-Paul Galmiche (Nantes)

Alexandru Georgescu

(Cluj-Napoca)

Liana Gheorghe (București)

Mircea Grigorescu

(Cluj-Napoca)

Anca Grosu (Freiburg)

Nicolae Hâncu (Cluj-Napoca)

Mihai Ionac (Timișoara)

Sorin Leucuța (Cluj-Napoca)

Felicia Loghin (Cluj-Napoca)

Mihai Lucan (Cluj-Napoca)

Traian Mihăescu (Iași)

Petru Mircea (Cluj-Napoca)

Adriana Mureșan (Cluj-Napoca)

Dafin Mureșanu (Cluj-Napoca)

Laurențiu Nedelcu (Brașov)

Radu Oprean (Cluj-Napoca)

Virgil Păunescu (Timișoara)

Luminița Pleșca-Manea

(Cluj-Napoca)

Aurel Popa-Wagner

(Greifswald)

Paul J. Porr (Sibiu)

Piero Portincasa (Bari)

Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)

Adrian Săftoiu (Craiova)

Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)

Florin Stamatian (Cluj-Napoca)

Luminița Stanciu (Londra)

Alin Șerbănescu (Cluj-Napoca)

Radu Tutuiian (Zurich)

- Clujul

Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 3, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Patologie osteoarticularăModificările profilului lipemic în osteoartrita adultului – studiu clinic
în asistența medicală primară

OVIDIU DRAGOMIR, LUMINIȚA PLEȘCA MANEA 407

Patologie dermatologică

Examenul histopatologic în mycosis fungoides

CORINA MIHAELA MOCANU, NICOLAE MAIER 411

Medicină DentarăInfluența patologiei molarului prim permanent în alegerea planului terapeutic
în diferite tipuri de anomalii dento-maxilareMIHAELA PĂSTRĂV, VIORICA ȚĂRMURE, TOMA COCÂRLĂ,
OVIDIU PĂSTRĂV 415Aprecierea comportamentului clinic al materialelor compozite
în restaurarea coronară la dinții frontali

OVIDIU PĂSTRĂV, ANGELA POP, MIHAELA PĂSTRĂV 420

Evaluarea cefalometrică a spațiului respirator nazofaringian

ANCA DRAȘOVEANU, TOMA COCÂRLĂ, DANA FEȘTILĂ,
MARIUS MĂRUȘTERI 425**Farmacologie**

Determinarea isoniazidei și rifampicinei prin HPLC. Validarea metodei

DANIELA GÂRBULEȚ, ADRIAN ȘPAC, VASILE DORNEANU 429

Caz clinic

Joc de noroc patologic în comorbiditate cu un episod depresiv moderat

IASMINA DRAGOMIR, RAMONA PĂUNESCU, CORINA MĂRGINEAN 433

Acidoza tubulară renală distală – observația a două cazuri într-o fratrie

CECILIA LAZEA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, CAMELIA AL-KHZOUZ,
CARMENCITA LUCIA DENES, CRISTINA NEDELEA 437**Istoria medicinei și a farmaciei****90 DE ANI DE ÎNVĂȚĂMÂNT MEDICAL ROMÂNESC LA CLUJ**

Primele 1000 teze de doctorat

DAN L. DUMITRAȘCU, PETRU A. MIRCEA 442

In memoriam

În memoria profesorului Dr. Doc. Stoian Ionescu-Petre (1909-2009)

HONORIUS POPESCU 444

Prof. Dr. Cornel Opriș (1908-2008)

ALEXANDRU ROTARU 448

CONTENTS

General Articles

Cardiovascular Pathology

Some contributions on cholesterol as a priority factor
in systemic atherosclerosis dynamics

NICOLAE BALTA 309

Digestive Pathology

How to assess gastrointestinal motility

JUERGEN BARNERT 314

Hepatorenal syndrome. Updates in definition, pathogenesis,
diagnosis and treatment

EDUARD CAVAȘI 320

Nephrologic Pathology

Therapeutic strategy for renal transplant patients
with hepatitis C virus infection

IOANA ADELA RAȚIU, GABRIEL BAKO, MIHAI LUCAN 325

Neurologic Pathology

Transcranial magnetic stimulation and its role in the diagnosis
and treatment of Parkinson's Disease

MARIA-LUCIA MUNTEAN, LAURA PERJU-DUMBRAVĂ 329

Gynecologic Pathology

Structural and ultrastructural aspects of umbilical arteries in normal
pregnancy and pregnancy complicated by severe preeclampsia

CARMEN MIHAELA MIHU, CONSTANTIN CRĂCIUN,
NICOLAE COSTIN, DAN MIHU 333

Bone-joint Pathology

New proinflammatory cytokines as targets in rheumatoid arthritis therapy

CLAUDIA JUDE, DORU DEJICA 339

Immunologic Pathology

Common variable immunodeficiency – a multi-faceted disease

MIRELA MIRON, NICOLAE MIRON, VICTOR CRISTEA 343

Infectious Pathology

Pathogenesis and pathophysiology of acute bacterial meningitis

ȘERBAN TOMESCU, DUMITRU CÂRSTINA 347

Metabolic Pathology

Obesity and metabolic syndrome. Epidemiology and etiopathogeny

TEODORA ALEXESCU, MARIUS MOTOCU, VASILE NEGREAN,
SIMINA TARMURE, MONICA LENCU 353

Editorial office

Mihaela Băciuț
Cristian Bârsu
Simona Clichici
Horațiu Colosi
Ofelia Crișan
Daniela Fodor
Ioana Robu

Secretar de redacție (Editorial secretary)

Livia Lupea

Secretar de redacție adjunct (Deputy editorial secretary)

Dorina Sorcoi

Redacția revistei Clujul Medical

Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
clujulmedical@umfcluj.ro

Tehnoredactare computerizată

(Desktop publishing)
Anne-Marie Constantin

Tipografia

(Printing house)
U.M.F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca

Editor

Dan L. Dumitraşcu

Comitet de redacție

(Editorial board)

Monica Acalovschi

(Cluj-Napoca)

Andrei Achimaş (Cluj-Napoca)

Doina Azoicăi (Iaşi)

Radu Badea (Cluj-Napoca)

Grigore Băciuş (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiţă (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpănu (Cluj-Napoca)

Constantin Ciuce (Cluj-Napoca)

Mihai Coculescu (Bucureşti)

Sorin Dudea (Cluj-Napoca)

Dorin Farcău (Cluj-Napoca)

Ion Fulga (Bucureşti)

Jean-Paul Galmiche (Nantes)

Alexandru Georgescu

(Cluj-Napoca)

Liana Gheorghe (Bucureşti)

Mircea Grigorescu

(Cluj-Napoca)

Anca Grosu (Freiburg)

Nicolae Hâncu (Cluj-Napoca)

Mihai Ionac (Timişoara)

Sorin Leucuţa (Cluj-Napoca)

Felicia Loghin (Cluj-Napoca)

Mihai Lucan (Cluj-Napoca)

Traian Mihăescu (Iaşi)

Petru Mircea (Cluj-Napoca)

Adriana Mureşan (Cluj-Napoca)

Dafin Mureşanu (Cluj-Napoca)

Laurenţiu Nedelcu (Braşov)

Radu Oprean (Cluj-Napoca)

Virgil Păunescu (Timişoara)

Luminiţa Pleşca-Manea

(Cluj-Napoca)

Aurel Popa-Wagner

(Greifswald)

Paul J. Porr (Sibiu)

Piero Portincasa (Bari)

Vlaicu Sandor (Cluj-Napoca)

Adrian Săftoiu (Craiova)

Nadia Schmidt (Cluj-Napoca)

Florin Stamatian (Cluj-Napoca)

Luminiţa Stanciu (Londra)

Alin Şerbănescu (Cluj-Napoca)

Radu Tutuian (Zurich)

- Clujul**Medical -****Journal of Medicine and Pharmacy**

Nr. 3, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Dental Medicine

Adhesion of resin based composites to dental tissues – limits and challenges

CODRUȚA NICOLA 360

3D digital radiological systems – modern methods

of radiological analysis of the prosthetic field

RADU-ANDREI MOGA 364

Pharmacology

Research on the legislation on defining food supplements

RADU SABĂU, OFELIA CRIŞAN, CONSTANTIN POLINICENCU 368

Basic research

Inductive, evolutive and chemoprophylactic experimental

animal model of Barrett oesophagus

GEORGE SĂRACI, OLIVIU PASCU 374

Clinical Investigations**Cardiovascular Pathology**

Haemodialysis effects on pulmonary artery pressure

FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA,

DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIŞAN 378

The incidence of readmissions in the elderly with chronic heart failure

as related with the presence of anemia and chronic renal disease

ANTONIA MACARIE, VALER DONCA, ȘTEFAN VESA,

OLIMPIA GHIDRAI 385

Algesiology

Contributions at the elaboration of a computerized program for differentiated

analysis of neodongene pain displayed as muscle tension cephalalgia

associated or not by temporo-mandible joint disfunction

ALINA ORMENIŞAN, LUCIAN IEREMIA 390

Psychosomatic involvement of the painful craniomandibular

dysfunctional syndrome with the aid of a coded anamnesis index

MARIA LASLO, ALINA ORMENIŞAN, LUCIAN IEREMIA 394

Endocrine Pathology

Oxidative stress and psychobehavioral disorders

in post-menopause women

CODRUȚA CLAUDIA LENCU, ȘOIMIȚA SUCIU, DOINA DAICOVICIU,

LIVIU GOZARIU 398

Gynecologic Pathology

The influence of certain obstetric factors on the quality of cord blood units

DARIA GROZA, NICOLAE COSTIN, DAN MIHU, RĂZVAN CIORTEA,

EMOKE PALL 403

- Clujul

Medical - Journal of Medicine and Pharmacy

Nr. 3, Vol. LXXXII, 2009

ISSN 1222-2119

Bone-joint Pathology

Lipid profile alterations in adult osteoarthritis - clinical study in primary care
OVIDIU DRAGOMIR, LUMINIȚA PLEȘCA MANEA 407

Dermatologic Pathology

Histopathological examination in fungoides mycosis
CORINA MIHAELA MOCANU, NICOLAE MAIER 411

Dental medicine

Pathology of the first permanent molar and the therapy choice
in different types of dento-maxillary anomalies
MIHAELA PĂSTRAV, VIORICA ȚĂRMURE, TOMA COCÂRLĂ,
OVIDIU PĂSTRAV 415

Aprecierea comportamentului clinic al materialelor compozite
în restaurarea coronară la dinții frontali
OVIDIU PĂSTRAV, ANGELA POP, MIHAELA PĂSTRAV 420

Cephalometric evaluation of nasopharyngeal free airway space
in orthodontic patients
ANCA DRAȘOVEANU, TOMA COCÂRLĂ, DANA FEȘȚILĂ,
MARIUS MĂRUȘTERI 425

Pharmacology

Isoniazid and Rifampicin detection by HPLC. Method validation
DANIELA GÂRBULEȚ, ADRIAN ȘPAC, VASILE DORNEANU 429

Clinical case

Pathological gambling in comorbidity with a medium depressive episode
IASMINA DRAGOMIR, RAMONA PĂUNESCU, CORINA MĂRGINEAN 433

Possibilities of evolution in distal renal tubular acidosis – observation
of two patients in a family
CECILIA LAZEA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, CAMELIA AL-KHZOUZ,
CARMENCITA LUCIA DENES, CRISTINA NEDELEA 437

History of Medicine and Pharmacy

90 YEARS OF ROMANIAN MEDICAL EDUCATION IN CLUJ

The first 1000 MD thesis
DAN L. DUMITRAȘCU, PETRU A. MIRCEA 442

In memoriam

In memoriam Professor Dr. Doc. Stoian Ionescu-Petre (1909-2009)
HONORIUS POPESCU 444

Professor Dr. Cornel Opreș (1908-2008)
ALEXANDRU ROTARU 448

Editorial office

Mihaela Băciuț
Cristian Bârsu
Simona Clichici
Horațiu Colosi
Ofelia Crișan
Daniela Fodor
Ioana Robu

Secretar de redacție (Editorial secretary)

Livia Lupea

Secretar de redacție adjunct (Deputy editorial secretary)

Dorina Sorcoi

Redacția revistei Clujul Medical

Str. Moșilor, nr. 33
400609 Cluj-Napoca
Tel/fax: 0264-596086
clujulmedical@umfcluj.ro

Tehnoredactare computerizată

(Desktop publishing)
Anne-Marie Constantin

Tipografia

(Printing house)
U.M.F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca

UNELE CONTRIBUȚII DESPRE COLESTEROL CA FACTOR PRIORITAR ÎN DINAMICA ATEROSCLEROZEI SISTEMICE

NICOLAE BALTĂ

Academia de Științe Medicale, București

Rezumat

Lucrarea de față este un sumar al contribuțiilor din ultimii ani în domeniul patogenezei unor aspecte ale sindromului metabolic.

În scopul evaluării implicării modificărilor concentrației colesterolului plasmatic și membranar în aterogeneză s-au efectuat cercetări clinice și experimentale pe animale.

În cadrul metodologiei din studiul clinic s-au efectuat investigații biochimice și determinări RMN repetate asupra colesterolului plasmatic și membranar la loturi de bolnavi cu boli cardiovasculare și loturi de tineri considerate martori.

În cercetările experimentale pe animale s-a evidențiat dereglarea metabolismului lipidic, exprimată prin hipercolesterolemie, hiperlipidemie și acumulare de lipide sub forma unor mici depozite în peretele arterial.

Cuvinte cheie: Colesterol membranar, hipercolesterolemie, permeabilitatea membranei eritrocitare pentru apă (PMEA), teste RMN.

SOME CONTRIBUTIONS ON CHOLESTEROL AS A PRIORITY FACTOR IN SYSTEMIC ATHEROSCLEROSIS DYNAMICS

Abstract

This paper is a review of own basic and clinical research of last years on the atherogenesis of some aspects of the metabolic syndrome. In order to assess the role of seric and membrane cholesterol in atherogenesis, different studies were undertaken including biochemical, and repeated MRI measurements in cardiovascular patients and groups of young healthy controls. In animal studies, the alteration of lipid metabolism was detected, expressed by accumulations of lipids in the arterial wall.

Keywords: membranar cholesterol, hypercholesterolemia, erythrocytes membrane permeability for water, NMR tests.

În decursul a patru decenii cercetările clinice și experimentale au contribuit la cunoașterea etiopatogeniei aterosclerozei, cu predilecție determinismul multifactorial al ei și mecanismele intime. Atenția s-a îndreptat din ce în ce mai mult asupra stadiilor incipiente de inițiere și dezvoltare a leziunilor aterosclerotice, a unor biomarkeri, a parametrilor ilustrativi pentru fazele inițiale ale procesului ateroscleros, a reacțiilor fizico-chimice care se petrec în structurile celulare, subcelulare. Un loc particular îl exercită membranele alcătuite din substanțe (cu structuri și greutate moleculară variate) dintre care mai reprezentative sunt: fosfolipidele și colesterolul.

În prefața unei monografii *Dinamica proceselor metabolice în Ateroscleroză 1977* [1], este remarcată

dificultatea de a înțelege cum colesterolul, element structural esențial al membranei celulare, care exercită multiple funcții în condiții fiziologice, necesar pentru procesele metabolice, în funcționalitatea celulară, component în procente variabile al lipoproteinelor, devine un *factor de risc aterogen în caz de exces plasmatic*. Este considerat *prim inductor al leziunilor aterosclerotice*, ca urmare a unor perturbări metabolice, neuro-hormonale și umorale. Acest concept este unanim acceptat. Se consideră că o creștere a concentrației plasmatice a colesterolului, reprezintă una dintre principalele cauze ale aterosclerozei sistemice. În legătură cu evaluarea riscului etiologic al concentrației colesterolului membranar în aterogeneză mai sunt însă și unele discuții, fiind necesare investigații specializate în continuare. Studii asupra concentrației colesterolului membranar în condiții fiziologice și patologice (ateroscleroza sistemică) sunt motivate și

Articol intrat la redacție în data de: 30.06.2009

Acceptat în data de: 01.07.2009

Adresa pentru corespondență: retina@rdsmail.ro

de cunoștințele despre rolul important al membranei în structura și funcția celulei.

În organismul uman, histologii au descris cel puțin 200 de tipuri diferite de celule [2], a căror membrană formează granița între celule și mediu ambiant. Un bun exemplu al rolului membranei celulei plasmatice, în relație cu mediul extracelular, îl constituie eritrocitele care sunt utilizate ca model pentru studii și investigații asupra structurii și funcției celulare. Interesul pentru astfel de studii mai derivă și din cunoașterea faptului că membrana eritocitară reprezintă sursa cea mai mare de colesterol prin comparație cu celelalte celule din organism. Integritatea morfologică a eritrocitului participă activ la menținerea echilibrului dinamic între endoteliul arterial și sânge. Din punct de vedere funcțional rolul cel mai activ îl exercită membrana eritocitară ce se află în interrelație cu celelalte elemente, componente sanghine și în interdependență cu integritatea și starea morfo-funcțională a endoteliului arterial [3].

În membrana eritrocitului, lipidele reprezintă un total de 500×10^{-10} mg/celulă, din care 30% lipide neutre și steroli de tipul colesterolului 6%, fosfolipide 10% glicolipide.

Colesterolul membranar (component important în structura sa) se află într-o dinamică permanentă, fiind repede mobilizat între eritrocit și plasma sanguină. Procesul se desfășoară neenzimatic fără consum de energie și fără modificarea conținutului steric din membrană unde schimburile se efectuează diferit, fiind mai rapide în anumite zone membranare și mai lente în altele. Aceasta se datorează probabil unei distribuții inegale a colesterolului pe membrana celulară eritocitară sau naturii fosfolipidului învecinat.

Raportul *colesterol/fosfolipide* este foarte important pentru menținerea fluidității membranei în funcționarea hematiei. În cercetări clinice pe loturi de bolnavi hipertensivi s-a evidențiat perturbarea respectivului raport. Constatarea explică cel puțin parțial existența de modificări ale permeabilității pentru apă și ioni în membranara eritocitară, care pot antrena tulburări de flexibilitate eritocitară cu tendință de agregare și microvâscozitate.

Investigații asupra colesterolului membranar și plasmatic în cercetarea clinică

Investigațiile asupra colesterolului membranar eritocitar au evidențiat participarea colesterolului în reglarea fluidității de membrană, a permeabilității membranare și relația eritrocitului cu mediul ambiant în condiții fiziologice și patologice (ateroscleroza sistemică) [4].

Tabelul 1 evidențiază concentrația de colesterol din membrana eritocitară ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$ prot.) Se constată diferențe la ambele sexe în funcție de vârstă.

	B<45 ani	B>45 ani	F<45 ani	F>45 ani
Martori	1,05	0,88	0,77	0,62
HTA	0,353	0,527	0,336	0,412

Evidențierea de modificări ale concentrației colesterolului din membrana eritocitară poate sugera participarea sa la mecanismele complexe ale patogeniei aterosclerozei sistemice.

Prin utilizarea investigațiilor RMN repetate și simultane cu determinările nivelului colesterolului seric total și a fracțiunilor de colesterol, a grupărilor tiolice, a unor enzime membranare, se obțin argumente în sprijinul ipotezei conform căreia perturbările constatate sunt în relație de coexistență și posibil implicate în mecanismele patogenetice din ateroscleroza sistemică.

Investigațiile prin metodologia RMN asupra permeabilității membranei eritocitare, în relație cu lipidele totale și colesterolul din membrana hematiei la bolnavii hipertensivi în diferite stadii de evoluție a bolii, au evidențiat deosebiri semnificative. Astfel, se remarcă diferențe semnificative în privința cantității lipidelor totale din membrana eritrocitului la hipertensivi în raport cu lotul martor. Se găsește o concentrație mare a lipidelor totale în membrana eritrocitului la lotul de bolnavi cu accident vascular cerebral.

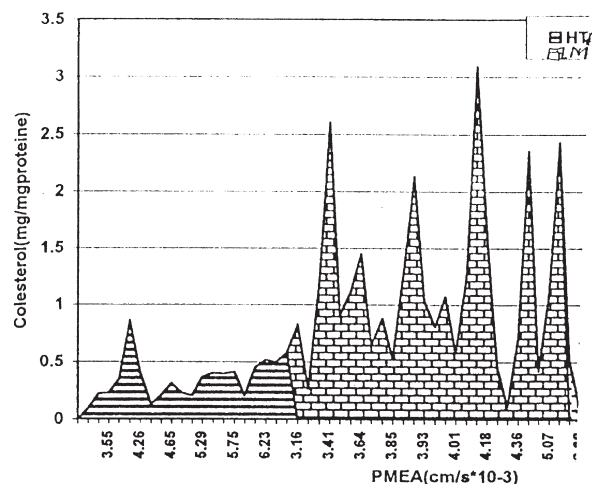


Fig. 1. Concentrația colesterolului din membrana eritocitară în raport de permeabilitatea membranei eritocitare pentru apă (PMEA) la bolnavi hipertensivi cu accident vascular cerebral față de martori.

Determinările simultane ale colesterolului membranar eritocitar și plasmatic în relație cu permeabilitatea de membrană eritocitară pentru apă (PMEA), cu timpii de viață a protonilor în eritrocit (a căror creștere denotă o încetinire a proceselor metabolice intraeritocitare), cu timpul de schimb protonic prin membrana eritocitară, precum și energiile de activare a proceselor de relaxare protonică a membranei eritocitare, aduc un plus de informații pentru interpretarea mecanismelor care stau la baza interrelațiilor dintre factorii sanguini și cei endoteliali arteriali în condiții normale și patologice.

Determinările simultane ale concentrației de colesterol din membrana eritocitară și PMEa ar putea fi o

modalitate de investigare și în scop de diagnostic [4].

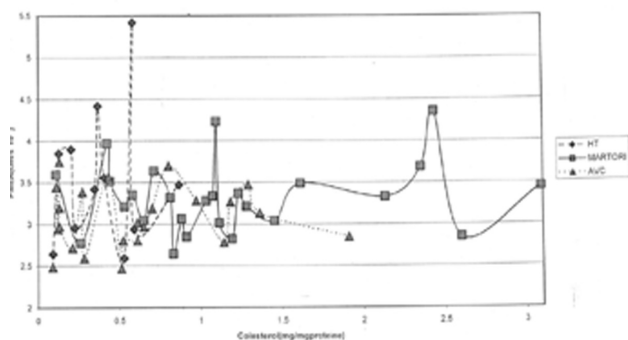


Fig. 2. Variația permeabilității membranei eritrocitare pentru apă (PMEA) în funcție de concentrația de colesterol din membranele eritrocitare la hipertensivi cu AVC comparativ cu martorii. Grafic ilustrativ pentru evidențierea de modificări ale concentrației de colesterol în membrana eritrocitului și relația cu PMEA care diferă față de martori. Constatarea sugerează posibila participare la mecanismele complexe ale patogeniei hipertensiunii arteriale și a complicațiilor sale aterosclerotice.

Cunoașterea comportării colesterolului membranelor eritrocitare și a unor enzime membranare implicate în funcționalitatea membranelor eritrocitelor, contribuie la interpretarea mecanismelor de dereglare incipiente la nivel molecular implicate în hipertensiunea arterială și ateroscleroza sistemică.

Corelând nivelul colesterolului seric și cel membranelor eritrocitare cu activitatea unor enzime ca: gama glutamiltransferaza (GGT); Catalaza, glutation-S-transferaza (GST), ATP-aze $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Ca}^{2+}$, constatăm că fenomenul enzimatic are posibile implicații în declanșarea și desfășurarea mecanismelor de producere a perturbărilor în etiopatogenia HTA aterosclerotice, atestând existența unei interdependențe între modificările morfofuncționale eritrocitare și plachetare, cu cele endoteliale arteriale ce au rol important în ateroscleroza sistemică.

Studiile efectuate asupra comportării fracțiunilor colesterolului – HDL colesterol și LDL colesterol (ambele implicate în aterogeneză) au evidențiat că HDL-colesterolul din membrana eritrocitară se găsește în cantități reduse la lotul cu hipertensiune arterială.

Colesterolul din eritrocit reflectă variațiile colesterolului plasmatic. Cunoașterea nivelului plasmatic al HDL și LDL colesterol are importanță, dat fiind relația lor cu ateroscleroza și complicațiile sale. S-au obținut imagini la microscopul electronic asupra modului în care particulele LDL pătrund în celulă printr-un proces denumit *endocitoză mediată de receptori*. Endocitoza particulelor LDL începe cu legarea lor de receptori membranari specifici (descriși de Brown și Goldstein). Nivelul plasmatic LDL-colesterol este crescut și este asociat cu riscul mare de cardiopatie ischemică, de accident vascular cerebral. Reducerea LDL

colesterol sub tratament este urmată de scăderea riscului de evenimente majore cardiovasculare. Prin leziunile pe care le provoacă la nivelul endoteliului arterial exercită un rol potențial aterogen. Mecanismul prin care LDL crește riscul și HDL devine cardioprotector rămâne neelucidat.

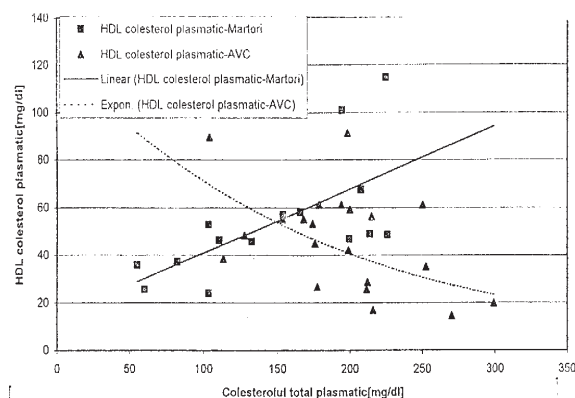


Fig. 3. Graficul evidențiază variații ale concentrației HDL colesterolului plasmatic la bolnavi cu AVC în raport cu lotul martor.

Informațiile prezentului studiu mai sugerează existența unei posibile corelații între modificările cantitative ale colesterolului membranelor și plasmatic și cristalele de colesterol mobilizate din intimă. *Embolia prin colesterol* se produce prin dislocarea și mobilizarea cristalelor de la nivelul leziunilor aterosclerotice în mod spontan. Embolia este dificil de depistat, deoarece formele clinice sunt ușoare sau medii, greu de evidențiat și trec neobservate. Simptomele clinice prezente sunt necaracteristice, variate, diferite și depind de zona în care difuzează, declanșând simptomatologia corespunzătoare afectării regiunii respective. De exemplu mobilizarea unor cristale de colesterol într-o arteriolă a retinei antrenează tulburări de vedere – respectiv reducerea acuității vizuale. În alte localizări, simptomatologia este corespunzătoare zonei afectate. Este posibil ca acest *sindrom al emboliei de colesterol* să fie recunoscut precoce (pe lângă manifestările clinice) și prin teste de laborator biochimice, hematologice [5]. Utile pentru diagnosticul sindromului embolic prin colesterol, interpretate în contextul manifestărilor clinice, sunt tulburările spectrului lipidic, (ca hipercolesterolemia și în special modificările fracțiunilor LDL și HDL-colesterol), prezența eozinofiliei, creșterea creatininei serice și a azotemiei. Printr-o metodologie originală am abordat studiul metabolismului lipidic și în cercetări experimentale pe animale în condiții de schimbare a ritmului nictemeral în scopul aprofundării relației **hipercolesterolemie – aterogeneză**. În abordarea acestui domeniu s-a pornit de la cunoașterea riscului de apariție a aterosclerozei dependent: de nivelul crescut al colesterolului plasmatic; de existența unui paralelism între hipercolesterolemie și ateroscleroză și de faptul că pătrunderea colesterolului în intima arterei este

în raport de nivelul său plasmatic. Prin urmărirea dinamică a colesterolului marcat s-a demonstrat pătrunderea sa în intimă și existența schimbului continuu dintre colesterolul marcat și cel format endogen în special la nivelul plăcilor de aterom. Colesterolul marcat difuzează din sânge atât în intima peretelui arterial normal, cât și în cel ateromatos.

Cercetări experimentale pe animale privind colesterolul membranelor și plasmatic

Investigațiile complexe asupra dinamicii metabolismului lipidic, în condiții experimentale, evidențiază tulburări metabolice variate importante care se asociază cu modificări structurale arteriale și perturbări neuroendocrine. Prin expunerea la stimuli luminoși se înregistrează o reacție de răspuns din partea sistemului nervos central și endocrin, perturbări funcționale ilustrate de traseele Electroretinogramei, cu modificări de latență și amplitudine. Undele electroretinogramei b₁ prezintă o creștere semnificativă la lotul supus acțiunii luminii ($p < 0,05$) și scade amplitudinea undelor b₂ – ($p < 0,2$). Modificări ale electroretinogramei se însoțesc de cele ale potențialului evocat occipital (apare cu o latență prelungită comparativ cu lotul martor), de timpul retino-cortical crescut și de hiperactivitate simpatică care, la rândul ei, influențează vasomotricitatea cu repercursiuni asupra metabolismului propriu al peretelui arterial în paralel cu o creștere a *lipidelor serice* și a cantității de lipide din peretele arterial. Altfel spus, între tonusul simpatic crescut, vasomotricitate și *modificările lipidice*, există o interdependență fiziopatologică în ateroscleroza sistemică. Tonusul simpatic crescut a fost evidențiat în condițiile experimentale prin **Renina plasmatică** a cărei activitate crește la dublul valorii inițiale la lotul expus acțiunii excitantului luminos. Riposta neurovegetativă mai este ilustrată și de creșterea de **Aldosteron** care se produce prin participarea ACTH.

Tabelul 2 și Tabelul 3 ilustrează comportarea colesterolului seric în condiții experimentale la animalele expuse stimulului luminos prelungit.

În tabelul 2 sunt evidențiate modificările cantitative ale lipidemiei și colesterolului după 24 de ore de expunere

la stimulul luminos.

Tabel 2.

Lipidemie	850 mg %	- 946 mg %
Colesterol total	173 ± 9,5 mg %	- 232 ± 13 mg %
Colesterol esterificat	145 ± 1,6 mg %	- 186 ± 11,7 mg %
Colesterol liber	32 ± 2 mg %	- 38 ± 2 mg %

Se constată valori crescute ale colesterolului total și esterificat, cel liber nemodificat. Hipercolesterolemia este una dintre principalele cauze ale aterosclerozei sistemice și este considerată factorul permisiv ce favorizează acțiunea altor factori de risc.

Tabelul 3 evidențiază modificările în concentrația lipidelor și a colesterolului seric după 48 de ore și 6 luni de zile.

Colesterolul total crește după 48 de ore de la 202 mg% la 265 mg%, de la 145±1,6 la 168±8 mg% cel esterificat și fără modificări semnificative ale colesterolului liber. Se mai evidențiază creșteri ale betalipoproteinelor serice și creșterea de acizi grași la valori duble față de nivelul seric inițial, ca urmare a hiperactivității simpatice. Sub influența sistemului simpatic crescut, au loc perturbări asupra metabolismului propriu al peretelui arterial (în special în endoteliu).

Fenomenul de inițiere a leziunilor din intima arterială are la bază tulburări incipiente ale metabolismului propriu a spectrului lipidic care este influențat și de modificările nivelului său seric. Hiperlipidemia din primele 24–48 de ore s-ar putea explica prin excitarea corticală ce antrenează creșterea tonusului simpatic, care determină la rândul său mobilizarea de acizi grași care devin un exces și sunt captați de ficat pentru sinteza de beta-hipoproteine eliberate în cantitate sporite. Colesterolul este, se știe, încorporat și transportat de lipoproteine, unde se găsește în proporții diferite. Conținutul cel mai bogat în colesterol îl au beta-lipoproteinele (urmate de alfa lipoproteine) care cresc de la 248 mg% la 314 mg% după 48 de ore. Se modifică de asemenea colesterolul seric, care se găsește sub formă de colesterol liber și esterificat. Colesterolul liber este constituentul principal al membranei celulare, cu rol în stabilitatea fazelor de sol și gel. Cel esterificat se află în membrana hematiei în cantitate redusă, neavând puncte

Tabel 3.

	Valori medii inițiale	Valori medii după 48 ore	Valori medii după 6 luni	Semnificație
Lipidemie (mg%)	682	1.060	865	N=48 ore; t=2,42; G.L.=10 p<0,05/semnificativ
Colesterol seric total (mg%)	202	265	220	N=48 ore; t=3,05; G.L.=10 p<0,05/semnificativ
Colesterol seric liber (mg%)	32±2,0	38±2	34±3,5	N=48 ore; t=2,13; G.L.=10 p<0,05/semnificativ
Colesterol seric esterificat (mg%)	145±1,6	168±8	186±11	N=48 ore; t=3,77; G.L.=8 p<0,05/semnificativ
Acizi grași(mg%)	15±2	25±2	36±1,4	N=48 ore; t=9,27; G.L.=8 p<0,05/semnificativ
b-lipoproteine serice (mg%)	284	314	246	

hidrofile și nu poate să exercite acest rol decât în interrelație cu fosfolipidele care sunt hidrofile. Colesterolul esterificat în exces crește permeabilitatea peretelui arterial [6].

Modificările metabolice ale arterelor antrenează alterări morfofuncționale ale endoteliului, care, odată instalate, întrețin progresiunea leziunilor aterosclerotice.

Este unanim acceptat faptul că afectarea morfofuncțională a endoteliului este principalul factor etiologic implicat în apariția și dezvoltarea aterosclerozei. În cercetările experimentale pe animale s-a evidențiat în intima arterială prezența lipidelor sub forma unor mici depozite ce survin în cadrul tulburărilor metabolismului lipidic. Prezența acestor modificări au importanță majoră în a induce leziuni endoteliale responsabile la rândul lor în inițierea și dezvoltarea procesului aterosclerotic [7]. Dereglarea metabolismului lipidic antrenează acumularea de lipide în peretele arterial. Creșterea concentrației de lipide în artera aortă este aproape la valori duble în raport cu lotul martor. Acumularea progresivă de lipide în peretele arterial favorizează procesul inflamator la acest nivel. Inducerea hipercolesterolemiei la animalele expuse la acțiunea prelungită a luminii (sub influența stresului luminos) ar putea explica creșterea permeabilității peretelui arterial. Corelația cu rezultatele examinărilor microscopice și ultramicroscopice ne îngăduie unele considerații cu privire la relația hipercolesterolemie-leziuni aterosclerotice. Aorta prezintă o îngroșare a endoteliului sub care există proliferări ale țesutului conjunctiv. În lanțul patogenetic al aterosclerozei se are mereu în vedere peretele arterial înzestrat cu un metabolism propriu specific și care se află în permanență sub control nervos și umoral, fapt ce se răsfrânge în particularitățile metabolice și funcționale arteriale, precum și în fiziopatologia procesului aterosclerotic [8]. Se explică existența modificărilor variate atât din punct de vedere al localizării, cât și din cel al gravității și extinderii leziunilor. În sprijinul celor afirmate se adaugă imagini histologice ilustrative. Aorta prezintă o îngroșare a endoteliului sub care există proliferări ale țesutului conjunctiv. Artera coronară are un perete îngroșat, endoteliul neregulat, festonat și o hematie aderentă de endoteliu. Plină cu hematii aderente la endoteliu este și artera pancreatică. Se mai constată modificări ale membranei limitante interne, care este hipertrofiată și prezintă discontinuitate și cu elemente infrastructurale aderente la intima arterială. În intimă, la nivelul membranei bazale, sunt prezente o serie de vacuolizări cu modificare de permeabilitate și edem perivascular ce disociază infrastructurile, inclusiv fibre de collagen. Celulele endoteliale apar tumefiate, cu leziuni distrofice în citoplasmă, mitocondrii cu tendință de vacuolizare și dezintegrare a creștelor, dilatări ale reticulului sarcoplasmatic. Rezultatele obținute în cercetările experimentale pe animale ar putea fi utilizate la evidențierea unor modificări structurale ale peretelui arterial implicate în mecanismul de producere a leziunilor aterosclerotice [9].

Hipercolesterolemia evidențiată în cercetările clinice se înscrie în conceptul unanim acceptat asupra rolului exercitat și este considerată una din principalele cauze ale aterosclerozei sistemice. Variațiile concentrației colesterolului membranar reflectă pe cele ale colesterolului plasmatic, care, în concentrații crescute, este factorul permisiv ce favorizează acțiunea altor factori de risc de ex. inflamația care se dezvoltă în prezența depozitelor lipidice din patelele arteriale. Acestea sunt o parte din constatările evidențiate în cercetările experimentale pe animale. Este locul să amintim unele rezerve în legătură cu extrapolarea în clinica umană a datelor experimentale obținute în cercetările efectuate pe animale. De altfel D. Danielopolu, clinicianul experimentator, consideră că progresele cele mai mari ale patologiei au fost obținute prin colaborarea dintre observația clinică și fiziologia experimentală fără ca rezultatele obținute să poată fi aplicate *ad litteram la om*.

Concluzii

Hipercolesterolemia evidențiată în cercetările experimentale se înscrie în conceptul unanim acceptat, conform căruia creșterea colesterolului plasmatic este una dintre principalele cauze ale aterosclerozei sistemice. Hipercolesterolemia este factorul permisiv ce favorizează acțiunea altor factori de risc (ex. inflamația). Ambele fenomene au fost puse în evidență în cercetările experimentale pe animale.

Bibliografie

1. Baltă N., Capalna S, Orha I. – Dinamica proceselor metabolice în Ateroscleroză, Ed. Academiei, 1977.
2. Voicu V. Hinescu M.E. – Receptorii farmacologici - un concept aproape centenar, Terapeutică și Toxicologie clinică, 1998, vol. II, nr. 3, pag. 7–28.
3. Popa C. – Elemente de histopatologie în ateroscleroza carotidiană, Viața Medicală, 2008, nr. 9, pag. 6.
4. Baltă N., Stoian Gh., Burtea C., Moscovici M., Mekhalfia A., Petec Gh., Moisin, Dumitru I.F. – Biochemical and histoenzymologic investigations of the myocardium and coronary system in assessing experimental cardiac hypertrophy, J. Med. Biochem, 1997, nr. 3, pag. 161–182.
5. Baltă N. – Embolia prin colesterol, Viața medicală, 1990, nr. 51, pag. 3.
6. Dumitru I. F., Burtea C., Baltă N., Stoian Gh., Mekhalfia A., – An Essay on Blood, Heart and Liver, Biochemical Markers in Myocardial Hypertrophy induced by Isoproterenol, Biotechnol. Let. 1998, vol.3 Nr.3, pag. 221–236
7. Lopes-Virella M.F., Carter R. E., Gilbert G.E., Klein R.I., Jaffa M., Jenkins A.J., Lyons T.J., Virella G. - Risk Factors Related to Inflammation and Endothelial Dysfunction in the DCCT/EDIC Cohort and Their Relationship with Nephropathy and Macrovascular Complications, Diabetes Care 2008; 31:2006–2012.
8. Libby P., Inflammation in Atherosclerosis, Nature 2002; 420; 868–874.
9. Bhatnagar D., Soran H., Durrington P.N., Hipercolesterolemia and its management, British Medical Journal 2008; 337:993.

HOW TO ASSESS GASTROINTESTINAL MOTILITY

JUERGEN BARNERT

3. Med. Klinik, Klinikum Augsburg, Germany

Abstract

Motility is a property of the gastrointestinal tract and represents one of its most important functions. Motility may have large variety in physiological and pathological conditions. Therefore measuring gastrointestinal motility is an important aim of the gastroenterologists, despite the fact that this field of neurogastroenterology is neglected by many specialists. This is an overview of major techniques for assessing gastrointestinal motility. The large interobserver and intraobserver variability and also the lack of some standardized techniques make this field still difficult to know and interpret.

Keywords: Function, gastrointestinal physiology, manometry, motility.

EVALUAREA MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

Rezumat

Motilitatea este o proprietate a tractului gastrointestinal și reprezintă una din funcțiile sale cele mai importante. Motilitatea poate prezenta o varietate mare de stări fiziologice și patologice. Deci măsurarea motilității gastrointestinale este un obiectiv important al gastroenterologilor, în ciuda faptului că acest domeniu al neurogastroenterologiei este neglijat de mulți specialiști. Articolul conține o trecere în revistă a principalelor tehnici pentru evaluarea motilității gastrointestinale. Varietatea mare, atât intra-, cât și extraobservațională, precum și lipsa unor anumite tehnici standardizate, fac acest domeniu încă dificil de cunoscut și de interpretat.

Cuvinte cheie: funcție, fiziologie gastrointestinală, manometrie, motilitate.

Essentials of gastrointestinal (GI) motility

Although the morphology of the alimentary tract can simplistically be described as a muscular tube extending from the mouth to the anus the motility of the gastrointestinal tract is organized in a complex way. The diameter of the tube is not the same throughout its length. There are widenings and narrowings so that different compartments are formed, which are more or less separate from each other. The contractions of the gastrointestinal tract can be divided into two types. **Tonic contractions** are long lasting. Tone is a state of stable and protracted contraction of the smooth muscle. Tonic contractions form sphincters and haustral indentations of the colon. They are prominent in the proximal stomach and the gallbladder. **Phasic contractions** are short and (more and less) rhythmic. They predominate in the tubular esophagus, the distal stomach and the small intestine. Peristaltic phasic contractions transport a bolus aborally, simultaneous contractions mix and grind the intestinal content, and for example in

the colon retropulsive contractions even propagate orad. Apart from recording contractions motility can be tested by measuring the transport of a marker in the alimentary tract. Gastric emptying studies are performed in this way as well as measurements of transport in the small or large intestine. Motility studies are not only done in scientific research but are also useful in assessing patients and guiding their treatment. Measurement of gastrointestinal motility needs not to be complicated but it is sometimes difficult in the clinical setting to choose the appropriate test and to interpret its results.

Combined measurement of contractions and passage

Radiology

Radiography is the oldest method of examining the movements of many parts of the gastrointestinal tract. The first observations of gastric and colonic motility were done using radiography with barium contrast. But radiology has a major disadvantage especially in humans: The dose of radiation it delivers makes prolonged observations impossible. In addition the contrast media are not

Articol intrat la redacție în data de: 08.07.2009

Acceptat în data de: 10.07.2009

Adresa pentru corespondență: juergen.barnert@t-online.de

physically and chemically comparable to food which often provokes the patient's symptoms. Nowadays radiography is performed only in a special dynamic technique called **cineradiography** [1-3] in patients with swallowing or defecation disorders. **Defecography** makes the defecation process visible. The rectum is filled with a barium paste which should have the same viscosity as normal feces. The patient sits on a radiolucent commode following the rectal injection of the contrast medium. The radiological examination is done by taking the lateral pelvic view at rest, during straining and during defecation. A slow motion film is recorded and afterwards analyzed. Attention is paid to the anorectal angle, the lowering of the pelvic floor, anatomical changes like a rectocele, a prolapse or an intussusception, the opening of the anal canal and the expulsion of the contrast medium. Deglutition disorders can also be analyzed by means of slow motion or frame-by-frame analysis of **cinefluorographic or videotape recordings** (Fig.1). This method is a helpful clinical tool especially for patients with oropharyngeal dysphagia and dyskinesia of the upper esophageal sphincter. **Esophagograms** are performed using either a semi-solid barium suspension or a solid barium-containing marshmallow. Cineradiography can identify altered patterns of deglutition, defective closure of the laryngeal vestibule, immobility of the epiglottis and cricopharyngeal dysfunction but also defective peristaltic motor function of the esophageal body, dilation of the esophageal lumen and ineffective relaxation of the lower esophageal sphincter. At the same time other causes of dysphagia like malignancy, peptic stricture, rings, webs or Zenker's diverticulum can be excluded.

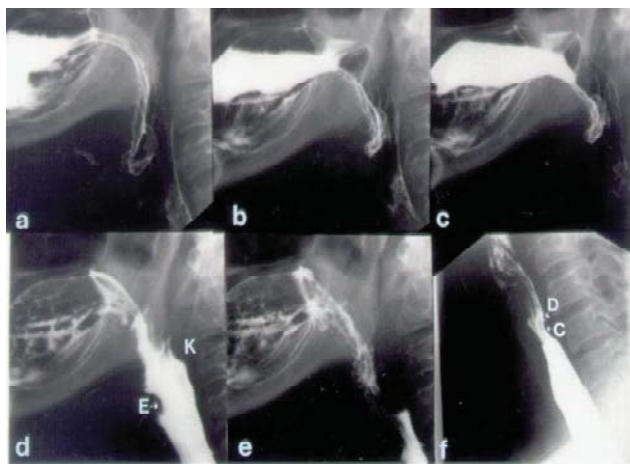


Fig. 1 Cineradiography: Normal radiological sequence of deglutition. From the onset of swallowing (a) to the passage of the upper esophageal sphincter (f), every detail of the deglutition can be visualized. E=epiglottis, K= pharyngeal contraction, D=small Zenker's diverticulum, C= cricopharyngeal muscle (upper esophageal sphincter).

Plain films of the abdomen may also be helpful especially in patients with suspected pseudoobstruction.

Abdominal radiographs reveal in these patients marked dilatations of the small intestinal loops filled with air and fluid, and a variable degree of colonic distension. The presence of large amounts of air throughout the whole gastrointestinal tract distinguishes this motility problem from an obstructive ileus and helps to avoid an unnecessary laparotomy. A plain film of the abdomen may also be used to assess the degree of fecal accumulation in the colon in patients suffering from constipation. The speed of passage through the alimentary tract can be measured by having the patient swallowed **radio-opaque pellets** or tiny rings which can then be seen on X-ray pictures. The mouth to anus time is normally 1-3 days whereas the passage from mouth to the large bowel accounts only for 1-6 hours. In practice the measured passage time is mainly determined by the **colonic transit time** of the markers. The radio-opaque markers can be ingested either as a bolus or on a daily basis followed by interval radiography of the abdomen [4,5]. A number of methods has been described. The method preferred in our institution is to give 20 pellets daily for six days and to carry out a plain film of the abdomen on the seventh day. Using this method the counted number of the markers on the X-ray picture (Fig. 2) has to be multiplied by 1.2 to obtain the hours of total colonic transit time. Values exceeding 60 hours confirm objectively the diagnosis of constipation. Radio-opaque markers can also be used to study **gastric emptying**. In the method proposed by *Feldman* [6], small pieces of gastric tubing were ingested together with a test meal. After 6 hours all markers should have emptied from the stomach. Changes in the rate of emptying of pellets according to the composition of the meal suggest that the emptying of the marker reflects emptying of the meal and not emptying of the marker alone. But it must be emphasized that in contrast to studies using barium swallows or enema pellet tests can give no information about contractions.



Fig. 2 Colonic transit time: The X-ray picture shows a large amount of radio-opaque markers retained in the colon of a patient with constipation. Lines are drawn to enable calculation of segmental transit times of the right hemicolon, the left hemicolon and the rectosigmoid.

Ultrasonography

The movements of stomach, pylorus and duodenum can be observed by ultrasonography after the subject has ingested a liquid or semiliquid test meal [7,8]. At the same time the gastric emptying of the test meal can be measured by calculating the antral cross-sectional area over time. However such an examination requires a certain experience and is time-consuming. So, this method is not used in daily clinical practice.

Pressure recordings

Manometry

Manometry is a technique to measure intraluminal pressures in the gastrointestinal tract either using water-filled catheters or electronic miniature pressure devices called microtransducers. For **infusion manometry** [9-11] the essential elements are a pneumohydraulic pump, pressure transducers, a polygraph, and manometry catheters (Fig. 3). The pressure transducers used in this technique are volume transducers. The displacement of water from the catheter into the transducer causes movement of the diaphragm in the pressure transducer. This movement of the diaphragm is transduced into an electric signal using sophisticated electronics, and this electrical signal can be shown on the polygraph. The accuracy of pressure measurements requires all three elements - infusion pump, pressure transducer and catheters - to be minimally compliant (i.e. hardly deformable). The usually used pneumohydraulic pump must be able to deliver a constant amount of water in order that the flow of the water in the catheter is constant. The catheters used for side-hole manometry (Fig. 4) are made of polyvinyl material to ensure a low compliance. These open-tip catheters incorporate various lumina, each of which is connected to a pressure sensor and is perfused with water (0.2 – 0.3 mL/min).

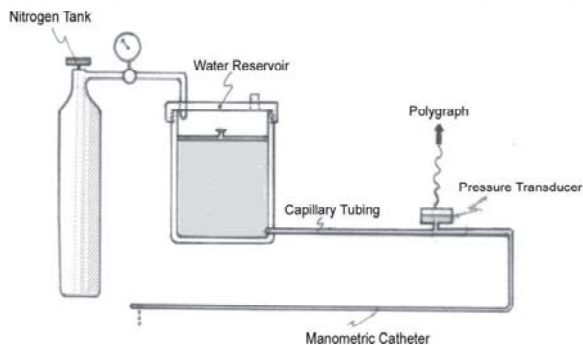


Fig. 3. Essential elements of infusion manometry (scheme).

Dent [12] developed in 1976 a **sleeve** device (Fig. 5) that uses a long pressure sensor instead of the point sensor of the side-hole manometry. A short or long membrane is used, depending on the sphincter of interest. The sleeve was designed to overcome the relative motion between for example the lower esophageal sphincter and the pressure

sensor during respiration as well as swallowing. Therefore the sleeve allows continuous recording of the sphincter pressure for long periods without motion artifacts.

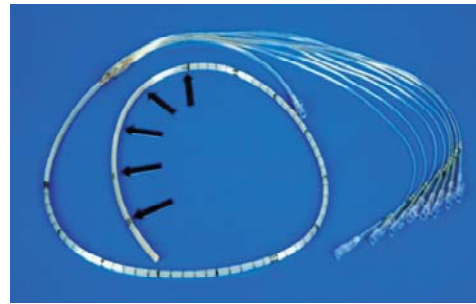


Fig. 4. Side-hole polyvinyl catheter for water-perfusion manometry: this catheter is used for esophageal manometry.

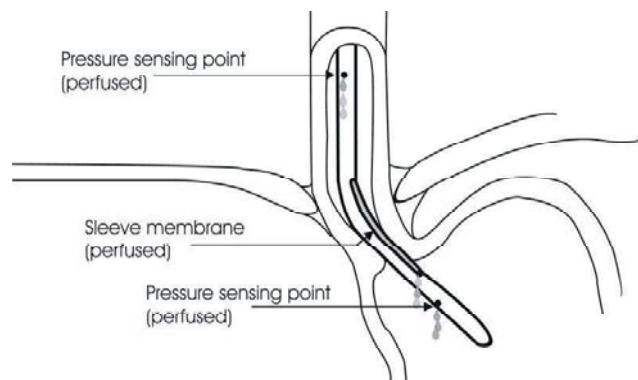


Fig. 5. Dent sleeve (scheme): The sensor consists of a thin silicon rubber membrane under which water is perfused. The sensor measures the highest pressure exerted on the membrane.

Instead of perfused catheters, catheters with incorporated electronic **minitransducers** are also used [13]. These sensors transform the intraluminal pressure into an electric signal. This makes it unnecessary to have a system which continuously pumps a strictly controlled flow of water through the catheter. Thanks to this technique prolonged (ambulatory) manometric studies can be performed on outpatients. Manometric studies can be done in various parts on the gastrointestinal tract. In the **esophagus** manometry allows us to assess various motor disorders causing dysphagia or non-cardiac chest pain like diffuse spasms, nutcracker esophagus, achalasia, and involvement of the esophagus in scleroderma and other systemic disorders. It is also done before performing antireflux surgery. **Antroduodenal manometry** is performed only in some tertiary centres as well as **jejunal manometry**. Antroduodenal manometry may be helpful in some cases of gastroparesis; jejunal manometry is essential in diagnosing chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and helps in differentiating myopathic and neurogenic causes. The pressure in the bile tract and the **sphincter of Oddi** can also be assessed by using infusion or microtransducer manometry. In the recent years it has been shown that sphincter of Oddi dyskinesia can be responsible for biliary

pain and impeded bile flow. Pressure measurement in the spincter of Oddi was shown to be helpful in deciding whether endoscopic sphincterotomy can be useful in these patients. **Anorectal manometry** is performed in patients suffering from anal incontinence and to rule out Hirschsprung's disease or incomplete relaxation of the anal sphincter in patients with rectal constipation. But it must be emphasized that there are also same drawbacks for manometry. First only lumen obliterating contractions can be assessed. Secondly this method is invasive and causes discomfort to the patients. Thirdly standardisation of many procedures is poor and reference values show a great variability. Last not least manometry requires skilled and experienced investigators and an established motility laboratory.

Barostat

Manometry can not measure the gut tone. This is only possible by using a so called barostat which is a pneumatic pump connected to an intraluminal flaccid bag made from polyethylene [14,15]. This instrument maintains constant pressure inside the bag. By injecting and withdrawing air isobaric volume changes can be recorded. Thus the barostat can measure relaxation or contraction of a hollow viscus (Fig. 6). By correlating pressure and volume the compliance and in consequence the **tone of the intestinal wall** can be calculated. The barostat is also useful for visceral sensitivity testing in patients with functional gut disorders. Although barostat studies have been done in the esophagus, stomach, small intestine, colon and rectum this is still a scientific tool for research which has no proper place in clinical practice.

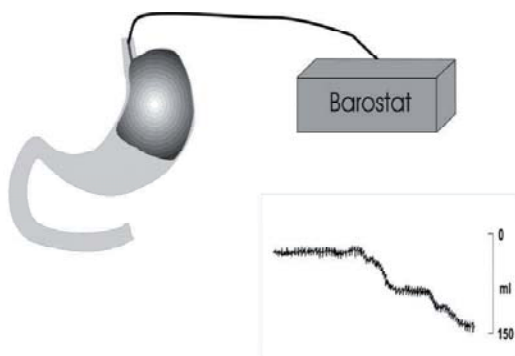


Fig. 6. Barostat: the gastric fundus is relaxing in this example indicated by the increasing volume of the intraluminal barostat bag.

Measurement of transit time

Scintigraphy

There are different ways of introducing radioactive tracers into the gastrointestinal tract in order to study their transport [16]. The great advantage of scintigraphy is that transit through the alimentary tract can be observed for prolonged periods placing little strain on the patient. In addition different physiological test meals can be used. In clinical practice scintigraphy is mainly used for

gastric emptying studies and is now considered to be the gold standard for this purpose. A whole range of test meals is used, ranging from liquid to solid. As tracers ^{99m}Tc (half-life: 6 hrs.) and ^{113}In (half-life: 1,5 hrs.) are used. Gastric emptying of a liquid and a solid test meal can be measured simultaneously where the liquid meal is labeled with Indium and the solid phase with ^{99m}Tc (Fig. 7) [17]. Both isotopes can be separately monitored by a scintillation camera (Fig.8). Gastric filling and emptying can be measured over time by this method. Special tracers can be used to observe bile transport, for example iminodiacetic acid (IDA). This substance is selectively filtered and excreted from the blood into the bile. This method is called HIDA scan (hepatobiliary IDA). Scintigraphic measurement of the transport time can also be performed in the small intestine and the colon. In the latter the tracer is introduced into the cecum either by using a catheter or specially coated tablets.

^{13}C breath test

Gastric emptying can now be measured by a non-radioactive method using ^{13}C as marker. ^{13}C is a stable isotope of carbon and forms a safe medium for non-invasive diagnosis. Being nonradioactive, it can be used without any radiation hazard with everybody, including children and pregnant women. Mixed to the test meal ^{13}C is quickly resorbed, metabolized (mainly in the duodenal wall) and exhaled whereas carbon dioxide is the final product.

For measuring the $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ isotope ratio in the exhaled air a mass spectrograph or an infrared spectrometer are used. The latter method is less expensive and less time consuming to perform. The stable isotope ^{13}C is either incorporated into octanoic acid in solid test meals or into acetic acid in liquid test meals. Measuring gastric emptying by using C as marker has shown to be accurate when compared to scintigraphy [18] kinetic studies. By measuring the $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ isotope ratio at CO_2 in breath the **gastric emptying** rate of the labelled test meal.

Hydrogen (H_2) breath test

The small intestine in humans is unable to break down some carbohydrates like the synthetic lactulose, a disaccharide comprised of the sugars D-galactose and D-fructose. Bacteria in the large intestine are able to ferment lactulose, releasing hydrogen (H_2) as one of the final products. The gaseous hydrogen is quickly absorbed into the blood and exhaled from the lungs. After ingestion of lactulose and measurement of hydrogen in the exhaled breath, we can assess how long it takes for the test meal to reach the cecum. After reaching the colon a sharp peak of hydrogen concentration will appear in the exhaled breath (Fig. 7). Bacterial overgrowth of the small intestine should be excluded for example by a hydrogen breath test with glucose as test substrate. Otherwise bacteria in the stomach or small intestine would pretend a too short orocecal transit

time. The **orocecal transit time** is a good indicator for the speed of the small intestine passage [19]. Lactulose can be given with water or mixed into a test meal. Alternatively a meal which contains a source of unresorbable carbohydrate such as baked beans can be used instead of lactulose. The test can be helpful in patients with unexplained diarrhea or constipation.

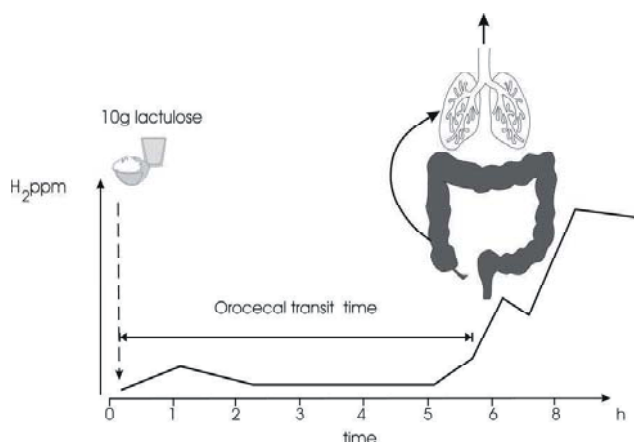


Fig. 7. Measurement of orocecal transit time with the hydrogen breath test: the diagram illustrates the principle of this technique. In this case 10 g of lactulose has been mixed to a test meal and then ingested by the patient. About 6 hours later there is a sudden rise in the quantity (ppm) of hydrogen (H_2) in the exhaled breath. This is the time when the lactulose arrives in the cecum.

Pellet tests (radiology)

As already mentioned radio-opaque pellets can be used for assessing **colonic transit time** or **gastric emptying**.

Impedance measurement

Impedance have long be established for monitoring the volume of various organs. The current frequency used does not influence sensitive neuronal synapses. Impedance measurement was used for non-invasive gastric emptying studies [20]. Multichannel impedance is a new technique designed to detect intraluminal bolus movement [21-23]. The principle is based on measurement of changes in resistance to alternating electrical current when a bolus passes by a pair of metallic rings mounted on a catheter. Liquid boluses contain an increased number of ions exhibiting a higher conductivity. Thus they will lower the impedance. The impedance stays at its nadir as long as the bolus is present in the segment, returning to baseline once the bolus is cleared by a contraction (Fig. 8). In contrast gas will show a high impedance. In consequence gas passing will produce a transient rapid rise in the impedance since it has a poor electrical conductance. The direction of bolus movement can be seen by temporal differences in bolus entry and exit. A bolus progressing from proximal to distal indicates an antegrade movement whereas bolus entries

progressing from distal to proximal indicate retrograde movement. The clinical value of this new technique is under debate. But first results and ongoing studies rise the expectation that this method could be helpful in functional dysphagia and in evaluating patients with gastroesophageal reflux disease and persistent symptoms on proton pump inhibitor therapy [24]. It seems also to identify patients who may profit best from antireflux surgery [25]. But further studies must be awaited.

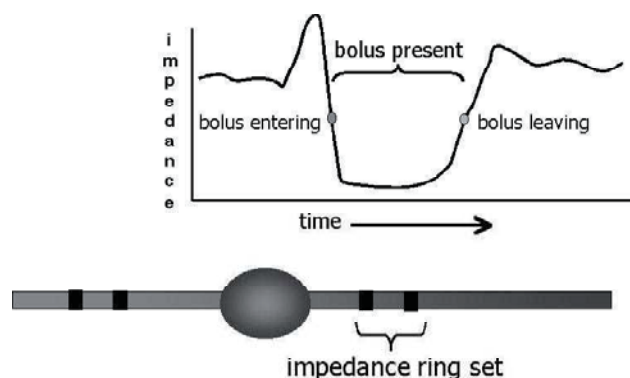


Fig. 8. Impedance measurement: This diagram illustrates the principle of impedance measurement: a bolus with a high conductivity (many ions) is passing the impedance ring set mounted on a catheter. As a consequence impedance between the two rings will be lowered. When the bolus has passed the ring set impedance will increase again.

Conclusions

For direct and indirect measurements of gastrointestinal motility various techniques and methods are available. In clinical practice the physician has to choose the best test or combination of tests sufficiently specific and effective to analyze and identify the supposed individual motor disorder of the gastrointestinal tract. The current available motility tests have clear limitations and our knowledge about physiology and pathophysiology of gastrointestinal motility is incomplete. But this should not demoralize us. Advances in available instrumentarium, increase of our knowledge about gastrointestinal motility in health and disease and development of new gut-selective drugs will make our diagnoses more precise and our treatment more specific and effective. We always should remember the sentence *N.W. Read* wrote in 1989 (26): Science is never cast in stone, and ideas are written with a finger on shifting sand.

Measuring GI motility is still a challenge of the gastroenterologist [27].

Aknowledgments: This paper is based on a lecture given at the 2nd International Symposium of Neurogastroenterology and a version of it was published in the proceedings; reprinted with the permission of the editor.

References

1. Cohen BR, Wolf B. Cineradiographic and intraluminal pressure correlations in the pharynx and oesophagus. In: Code CF, editor. *Alimentary Canal (Handbook of Physiology)*. Washington, D.C.: American Physiological Society; 1968. p. 1841-60.
2. Gebauer A, Lissner J, Schott O. *Roentgen Television*. New York, London: Grune & Stratton; 1967.
3. Wolf BS, Khilnani MT. Progress in gastroenterological radiology. *Gastroenterology* 1966;51:542-59.
4. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut* 1969;10:842-7.
5. Chaussade S, Roche H, Khyari A, Couturier D, Guerre J. Mesure du temps de transit colique (TTC): description et validation d'une nouvelle technique. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:385-9.
6. Feldman M, Smith HJ, Simon TR. Gastric emptying of solid radiopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 1984;87:895-902.
7. Bateman DN, Whittingham TA. Measurement of gastric emptying by real-time ultrasound. *Gut* 1982;23:524-7.
8. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labo G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985;89:752-9.
9. Pope CE, 2nd. A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1967;52:779-86.
10. Winans CS, Harris LD. Quantitation of lower esophageal sphincter competence. *Gastroenterology* 1967;52:773-8.
11. Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehan JH, Hogan WJ. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977;73:23-7.
12. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 1976;71:263-7.
13. Akkermans LMA. Esophageal manometry: Microtransducers. *Dig Dis Sci* 1991;36:14S16S.
14. Azpiroz F, Malagelada JR. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. *Am J Physiol* 1985;248:G229-37.
15. Azpiroz F, Malagelada JR. Intestinal control of gastric tone. *Am J Physiol* 1985; 249: G501-9.
16. Gustavsson S. Scintigraphy. In: Kumar D, Gustavsson S, editors. *An illustrated guide to gastrointestinal motility*. Chicester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley Sons; 1988. p. 80-88.
17. Heading RC, Tothill P, McLoughlin GP, Shearman DJ. Gastric emptying rate measurement in man. A double isotope scanning technique for simultaneous study of liquid and solid components of a meal. *Gastroenterology* 1976;71:45-50.
18. Ghoo YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640-7.
19. Bond JH, Jr., Levitt MD, Prentiss R. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. *J Lab Clin Med* 1975;85(4):546-55.
20. Sutton JA, McClelland GR. Epigastric impedance: a pharmacological test of a new noninvasive method of measuring gastric emptying. *Br J Anaesth* 1983;55:913.
21. Al-Zaben A, Chandra V, Stuebe T. Detection of gastrointestinal tract events from multichannel intraluminal impedance measurements. *Biomed Sci Instrum* 2001;37:55-61.
22. Al-Zaben A, Chandrasekar V. Analysis of intraluminal impedance measurements. *Physiol Meas* 2003;24:837-45.
23. Trachterna M, Wenzl TG, Silny J, Rau G, Heimann G. Procedure for the semi-automatic detection of gastro-oesophageal reflux patterns in intraluminal impedance measurements in infants. *Med Eng Phys* 1999;21:195-201.
24. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-606.
25. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Hila A, Freeman J, Castell DO. Reflux (acid and nonacid) detected by multichannel intraluminal impedance-pH testing predicts good symptoms response from fundoplication. *Gastroenterology* 2005;128:A822 (Abstract).
26. Read NW. The design of a gastrointestinal motility laboratory. In: N.W. R, editor. *Gastrointestinal motility. Which test?* Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd.; 1989. p. 1-5.
27. Barnert J: Measurements of GI motility, in: D.L. Dumitrascu, L. Nedelcun: *Neurogastroenterology. From basic knowledge o clinical practice. Proceedings of the International Symposium of Neurogastroenterology*. Brasov, Romania 22-25 Set. 2005.

SINDROMUL HEPATORENAL. ACTUALITĂȚI ÎN DEFINIȚIE, PATOGENEZĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

EDUARD CAVAȘI

Centrul de Diagnostic și Tratament, Cluj-Napoca

Rezumat

Sindromul hepatorenal (SHR) este o formă de insuficiență renală funcțională, potențial reversibilă, care apare la pacienții cu afecțiuni hepatice severe, în absența unei patologii renale identificabile. În prezentul articol se vor prezenta ultimele date cu privire la definiția, patogeneza, criteriile de diagnostic și metodele de tratament ale acestei afecțiuni. Descoperirile recente din domeniul fiziopatologiei sindromului hepatorenal au pus temeliile noilor metode de tratament care contribuie la creșterea speranței de viață în această afecțiune, considerată până nu demult incurabilă. Diagnosticul și terapia precoce cu substanțe vasoconstrictoare și substituția volemică cu albumină asigură supraviețuirea pacientului până în momentul disponibilității transplantului hepatic.

Cuvinte cheie: sindrom hepatorenal, insuficiență renală, hipertensiune portală, ascită refractară, agenți vasoconstrictori.

HEPATORENAL SYNDROME. UPDATES IN DEFINITION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Abstract

Hepatorenal syndrome (HRS) is the development of a functional, potentially reversible renal failure in patients with advanced chronic liver disease, occasionally fulminant hepatitis, in the absence of any renal disease.

This article is an overview upon the latest data concerning definition, pathogenesis, diagnostic criteria and treatment of HRS.

The latest advances in the physiopathology of HRS were the startpoint for new therapeutical methods. Early diagnosis and therapy of HRS with vasoconstrictors and volemic substitution with albumin increase the survival chances until transplantation can be performed.

Keywords: hepatorenal syndrom, renal failure, portal hypertension, refractory ascites, vasoconstrictors.

Introducere

Pacienții cu ciroză hepatică prezintă mai multe cauze de apariție a insuficienței renale: șocul, septicemia, medicația nefrotoxică, boli renale intrinseci, depleția volemică secundară diureticelor și paracentezelor voluminoase. Există o categorie de cirofici cu insuficiență renală la care nu se identifică cauzele enumerate și la care lipsesc modificările morfologice renale. International Ascites Club definește SHR astfel: „sindrom potențial reversibil care apare la pacienții cu ciroză hepatică, ascită și insuficiență hepatică, dar și la cei cu insuficiență hepatică fulminantă sau hepatită acută alcoolică; se caracterizează prin perturbarea

funcției renale și anomalii marcate ale circulației arteriale și a activității unor sisteme vasoactive endogene” [1].

SHR are un caracter de insuficiență renală acută prerenală, funcțională, prin urmare structura histologică a rinichilor este normală sau cu leziuni minore. Rinichii își recuperează funcția dacă sunt transplantați la un pacient cu funcție hepatică normală. Transplantul hepatic reprezintă singura metodă eficientă de tratament și recuperare a funcției renale [2].

Frerichs (1861) și Flint (1863) au descris pentru prima oară apariția unei insuficiențe renale la pacienții cu boli hepatice avansate și ascită. Mecanismele patogenetice au început să fie descifrate abia după observațiile efectuate de Hecker și Sherlock în anul 1956, pe un grup de 9 pacienți cu insuficiență hepatică severă, care au dezvoltat retenție

Articol intrat la redacție în data de: 11.08.2009

Acceptat în data de: 12.08.2009

Adresa pentru corespondență: cavasi_eduard@hotmail.com

azotată progresivă, oligurie și hiponatriemie în lipsa unor modificări histologice semnificative. Autorii au corelat deteriorarea funcției renale cu prezența vasodilației arteriale periferice [3].

SHR apare cu o frecvență de 4% la pacienții internați cu ciroză hepatică decompensată. Afecțiunea este prezentă la 10% dintre pacienții internați cu ciroză și ascită și la aproximativ 50% dintre cei decedați cu insuficiență hepatică. S-a estimat că probabilitatea de apariție a SHR la pacienții cu ciroză și ascită este de 18% după un an de evoluție și de 39% după 5 ani. Incidența anuală a SHR la pacienții cu ciroză și ascită este de 8%. Într-un studiu multicentric, cauzele cele mai frecvente de insuficiență renală acută la pacienții cu ciroză hepatică au fost: necroza tubulară acută (35%), insuficiența prerenală (32%), SHR tip 1 (20%) și SHR tip 2 (6,6%) [4].

Patogeneză

Patogeneza SHR este indisolubil legată de patogeneza ascitei. SHR reprezintă manifestarea extremă a spectrului de modificări vasculare și neuromorale asociate afectării grave a ficatului, ascita reprezentând o etapă intermediară [5].

Teoria modernă a formării ascitei se bazează pe vasodilația arterială periferică. Oxidul nitric mediază vasodilația patului arterial splanhnic cu subumplerea compartimentului vascular arterial și apariția hipotensiunii arteriale sistemice. Stimularea voloceptorilor atriali și din compartimentul vascular pulmonar și a baroreceptorilor carotidieni și ai crosei aortice, va activa sistemele vasoconstrictoare (SRAA, sistemul nervos simpatic SNS, hormonul antidiuretic); aceste sisteme vor cauza vasoconstricție renală, retenție hidrosalină și creșterea volemiei. Hipervolemia în condițiile de scădere a presiunii oncotice, de creștere a presiunii hidrostatice din vasele splanhnice și de depășire a capacității de resorbție a limfaticelor va determina apariția ascitei [6].

Pe măsura progresiei bolii hepatice, disfuncția circulatorie se agravează: accentuarea vasodilației splanhnice, subumplerea compartimentului vascular central și creșterea activității sistemelor SRAA, SNS și a secreției de ADH. În stadiile timpurii ale ascitei (ciroza hepatică nonazotemică), perfuzia renală și RFG se mențin normale datorită producției renale crescute de prostaglandine vasodilatatoare. Odată cu agravarea bolii hepatice scade tensiunea arterială, se reduce perfuzia renală și RFG și circulația renală devine hipersensibilă la efectele vasoconstrictoare ale variatelor sisteme neuromorale activate (SRAA, SNS, ADH, etc). Când capacitatea vasoconstrictoare depășește efectele compensatoare vasodilatatoare renale, apare vasoconstricție și scade RFG. Sindromul hepatorenal apare în fazele tardive ale cirozei și reprezintă expresia extremă a disfuncției circulatorii [7,8].

În patogeneza SHR sunt implicate următoarele mecanisme: modificările hemodinamice care descresc

presiunea de perfuzie renală (disfuncția renală), stimularea sistemului nervos simpatic renal, disfuncția cardiocirculatorie și sinteza crescută de mediatori vasoactivi umorali și renali [9].

Modificările hemodinamice care descresc presiunea de perfuzie renală

Principala anomalie hemodinamică din hipertensiunea portală o reprezintă vasodilația arterială splanhnică. Mediatorii vasodilatatori splanhnici cei mai importanți sunt: oxidul nitric, prostaciclina, glucagonul, monoxidul de carbon, adrenomedulina, opiozii endogeni [10].

Disfuncția renală în ciroza hepatică evoluează în etape cronologice în funcție de severitatea bolii hepatice. În prima etapă, reducerea capacității de excreție a sodiului nu este cauzată de activarea SRAA și nici a SNS, ci este în legătură mai degrabă cu o creșterea a sensibilității renale la aldosteron, fie cu scăderea sintezei hepatice a unui factor natriuretic, fie cu activarea unui reflex hepatorenal indus de creșterea presiunii sinusoidale. În etapa a doua, apare stimularea SRAA, SNS și secreția de ADH. Disfuncția circulatorie este mai pronunțată și este nevoie de activarea acestor sisteme în vederea menținerii tensiunii arteriale. Perfuzia renală și RFG sunt dependente de sinteza renală de substanțe vasodilatatoare. Nivelele crescute de ADH reduc capacitatea rinichiului de excreție a apei libere; totuși, în această etapă nu apare hiponatriemia de diluție deoarece sinteza crescută de PGE2 antagonizează efectele tubulare ale ADH. A treia etapă, de instalare a SHR, se caracterizează prin: hipotensiune arterială; creșterea nivelurilor plasmatiche de renină, catecolamine, ADH; reducerea RFG < 40 ml/min. Sistemele vasoconstrictoare sunt stimulate la maxim. La aceasta se adaugă producția locală de mediatori vasoconstrictori (endotine, adenozină, cisteinil-leukotriene, TxA2, F2 isoprostanii). Sinteza scăzută de PGE2, antagonistul fiziologic al ADH, în condițiile de creștere a concentrației de ADH determină reducerea marcată a excreției apei libere și apariția hiponatriemiei de diluție [11].

Stimularea SNS renal

Tonusul nervos simpatic renal este activat și are efect vasoconstrictor renal și de creștere a retenției de sodiu. Importanța inervației hepatorenale reiese din mai multe studii experimentale. Creșterea presiunii intrahepatice prin ligatura experimentală a venei cave la animale determină creșterea activității simpaticomimetice renale. Acest reflex hepatorenal de scădere a ratei de filtrare glomerulară și de creștere a retenției hidrosaline este abolit doar prin denervarea hepatică (secționarea nervilor hepatici anteriori). Simpatectomia lombară temporară prin anestezie locală determină creșterea RFG la pacienții cu ciroză. Ocluzia acută a TIPS-ului cauzează reducerea acută a fluxului plasmatic renal la cirotici [10,11].

Disfuncția cardiocirculatorie

Circulația hiperdinamică a ciroticului presupune prezența: tahicardiei, a creșterii debitului cardiac, hipoten-

siune arterială, reducerea rezistenței vasculare periferice. SHR reprezintă expresia extremă a circulației hiperdinamice și se dezvoltă în momentul în care apare descreșterea debitului cardiac. Deși la pacienții cu ciroză ne-am aștepta să găsim o performanță miocardică crescută, totuși contractilitatea miocardului este diminuată atât în repaus, cât și la efort (disfuncție sistolică). De asemenea, este prezentă și disfuncția diastolică. Disfuncția cardiacă este latentă în condițiile unei postsarcini reduse (hipotensiunea arterială), dar este demascată în anumite circumstanțe care cresc munca inimii (infecții, peritonita bacteriană spontană).

Disfuncția circulatorie prezentă în ciroze perturbă și hemodinamica intrahepatică. Catecolaminele și angiotensina II acționează asupra arteriolelor hepatice, venulelor hepatice și asupra celulei hepatice stelate activate, determinând reducerea fluxului plasmatic hepatic, creșterea rezistenței vasculare intrahepatice și creșterea presiunii portale. Astfel se explică unele manifestări clinice asociate SHR: deteriorarea rapidă a funcției hepatice și apariția frecventă a encefalopatiei hepatice. Insuficiența hepatică asociată SHR ar fi potențial reversibilă prin corecția disfuncției circulatorii. La patogeniza encefalopatiei hepatice a pacienților cu SHR contribuie adițional vasoconstricția cerebrală, care este prezentă în cadrul disfuncției circulatorii.

În SHR este caracteristică vasoconstricția din teritoriile circulatorii arteriale cutanate, musculare și cerebrale; gradul de vasoconstricție din aceste teritorii se corelează cu gradul vasoconstricției renale și cu nivelele plasmactice ale reninei. Pacienții cu SHR de tip 2 și cu ascită refractară prezintă frecvent crampe musculare care dispar după expansiunea volemică cu albumină; aceste crampe ar fi în legătură cu reducerea fluxului sanguin muscular.

Insuficiența suprarenaliană apare la aprox 80% din pacienții cu sindrom hepatorenal, mai ales la aceia care au asociat o infecție bacteriană severă (peritonită bacteriană spontană). Insuficiența suprarenaliană contribuie la disfuncția circulatorie a pacienților cu SHR și funcția glandei suprarenale este esențială pentru a asigura răspunsul vasomotor adecvat al circulației arteriale la mediatorii vasoconstrictori. Tratamentul cu hemisuccinat de hidroclorizol la acești pacienți determină o ameliorare rapidă a hemodinamicii sistemice. Cauza insuficienței suprarenale ar fi reducerea fluxului sanguin suprarenalian secundar vasoconstricției regionale. Nivelele crescute de citokine inflamatorii prezente la pacienții cu SHR și peritonită bacteriană spontană inhibă direct sinteza de cortizol [12,13].

Mediatorii vasoactivi umorali și renali

Glomerulii renali sunt structuri dinamice; celulele mezangiale din structura lor se contractă sub acțiunea unor agoniști, reducând suprafața disponibilă pentru filtrarea glomerulară. Mediatorii umorali și intrarenali care cauzează vasoconstricție renală și contracția celulelor mezangiale

sunt: endotelinele (în special ET-1, a cărei sinteză este stimulată de unii produși ai lipoperoxidării), cisteinil leukotrienele (LTC₄ și LTD₄; sinteza lor este stimulată de endotoxine), TxA₂ (producție stimulată de ischemia renală) și F₂ isoprostanii (produși ai lipoperoxidării), adenoziina (potențează efectele vasculare ale angiotensinei II și sinteza de endoteline) [12].

Factorii precipitanți

În SHR de tip 1 se identifică un factor precipitant în 70-100% din cazuri. Factorii precipitanți sunt reprezentați de: infecțiile bacteriene (peritonita bacteriană spontană determină SHR în 20-30% din cazuri în ciuda tratamentului corect și a rezoluției infecției), paracentezele voluminoase fără suplimentare de albumină (15% din cazuri), hemoragiile digestive (8%) și hepatita acută alcoolică (25%).

În situația PBS, insuficiența renală se datorează disfuncției circulatorii indusă de citokine. Declinul funcției renale se datorează și deteriorării funcției cardiace ca rezultat a dezvoltării unei cardiomiopatii septice sau a înrăutățirii unei cardiomiopatii cirotice latente.

Deși insuficiența renală acută ce apare după hemoragii digestive este mai frecventă la pacienții cirotici (8% vs 1% la același volum sanguin pierdut la pacienți necirotici), aceasta apare exclusiv la pacienții cu șoc hipovolemic (necroza tubulară acută ar fi cel mai plauzibil diagnostic).

Supradozajul diureticelor, mai ales la pacienții cu ascită și fără edeme, cauzează depleție volemică și a fost menționat ca factor precipitant al SHR. Dar în prezent nu se include pe lista factorilor precipitanți; diurecticele în exces determină azotemie, dar aceasta este reversibilă după oprirea diureticelor și repleția volemică.

În SHR tip 2 și în unele cazuri de SHR de tip 1 nu se identifică nici un factor precipitant. Mecanismul insuficienței renale este în legătură cu înrăutățirea bolii hepatice și cu insuficiența mecanismelor compensatoare de menținere a perfuziei renale adecvate [9].

Tabloul clinic

Ascita este întotdeauna prezentă la pacienții cu SHR și este de obicei refractară la tratamentul diuretic. Icterul, encefalopatia hepatică, coagulopatia sunt prezente în grade diferite ca și parte a insuficienței hepatice, mai ales în SHR de tip 1. Tensiunea arterială este scăzută în ciuda prezenței hipervolemiei plasmactice, a debitului cardiac crescut și a hiperactivității sistemelor vasoconstrictoare. Hipotensiunea este cauzată de vasodilatația splanhnică. Pe măsura agravării apar: grețuri, vărsături, sete și comă (hipertensiune intracraniană prin edemul cerebral difuz cauzat de hiponatriemia de diluție). Este caracteristică oliguria, totuși diureza poate să fie mai mare; oliguria apărând doar cu câteva zile înainte de deces [14].

Diagnostic

Diagnosticul SHR se face în două trepte:

recunoașterea precoce a disfuncției renale și identificarea etiologiei insuficienței renale.

Diagnosticul insuficienței renale la cirofici reprezintă o „piatră de încercare” pentru clinician. Creatinina serică și clearance-ul creatininic au o sensibilitate scăzută în evaluarea funcției renale la cirofici. Reducerea masei musculare, dieta hipoproteică, hiperbilirubinemia severă, scăderea biosintezei hepatice de creatină-substratul creatininei musculare, administrarea excesivă de fluide contribuie la o valoare fals scăzută a creatininei serice și la supraestimarea clearance-ului creatininic. Standardul de aur în aprecierea RFG ar fi determinarea clearance-ului inulinei sau determinarea RFG cu radioizotopi.

A doua etapă în diagnosticul SHR o constituie diferențierea de alte cauze de disfuncție renală ce pot apare la pacienții cirofici: necroza tubulară acută (în context de șoc hemoragic sau infecțios), insuficiența renală acută de cauză prerenală (exces de diuretice, paracenteze excesive, hemoragii digestive), nefrotoxicitatea medicamentoasă, boli simultane hepatice și renale (glomerulonefrite crioglobulinemice), infecții de tract urinar și uropatia obstructivă [15].

SHR se va diagnostica dacă s-au exclus alte cauze de insuficiență renală și dacă insuficiența renală persistă după corecția hipovolemiei sau a sepsiei.

Criteriile majore și minore de diagnostic stabilite de IAC în 1994, au fost revizuite la ultimul consens din 2006. Noile criterii de diagnostic ale SHR la pacienții cu ciroză hepatică sunt:

- ciroza cu ascită
- creatinina serică $>1,5$ mg/dl ($>133\mu\text{mol/l}$)
- neameliorarea creatininei serice (scăderea la un nivel $\leq 133\mu\text{mol/l}$) după cel puțin 2 zile de sistare a terapiei cu diuretice și expansiune volemică cu albumină. Doza recomandată de albumină este de 1 g/kg corp/zi până la doza maximă de 100g/zi
- absența șocului
- absența terapiei cu medicamente nefrotoxice
- absența unei afecțiuni parenchimatose renale sugerată de prezența unei proteinurii >500 mg/zi, microhematurii (>50 hematii pe câmp microscopic magnificat) și/sau anomalii ecografice renale [16].

Tipurile clinice de SHR

SHR de tip 1 se caracterizează printr-o insuficiență renală progresivă și severă, cu dublarea valorii creatininei serice până la valori de peste 2,5 mg/dl în mai puțin de 2 săptămâni. Deși poate să survină spontan, apare mai frecvent după un factor precipitant: infecție bacteriană severă (PBS), hemoragie digestivă, intervenții chirurgicale majore, hepatita acută suprapusă pe ciroză. Acest tip clinic reprezintă complicația cirozei cu cel mai sumbru prognostic, timpul mediu de supraviețuire fiind de două săptămâni.

SHR de tip 2 se caracterizează printr-o descreștere moderată și lent progresivă a funcției renale (creatinina serică $<2,5$ mg/dl). Pacienții prezintă semne de insuficiență

hepatică și hipotensiune arterială, dar într-un grad mai redus decât cei cu SHR de tip 1. Trăsătura clinică dominantă a acestor pacienți este ascita refractară - cu răspuns slab sau fără răspuns la tratamentul diuretic. Pacienții sunt predispuși la apariția SHR de tip 1 după infecții și alți factori precipitanți. Supraviețuirea medie este de 6 luni, mai redusă decât a ciroficilor ascitici nonazotemici [13].

Prognostic

Sindromul hepatorenal are un prognostic mai nefavorabil decât disfuncția renală determinată de alte condiții. Doar SHR de tip 1 are relevanță prognostică independentă în aditie la scorul MELD. Scorul MELD nu reflectă cauza disfuncției renale, prin urmare tipul insuficienței renale ar avea o valoare prognostică independentă în aditie la scorul MELD și ar influența prioritatea la transplantul hepatic. Supraviețuirea de scurtă durată a fost ameliorată după introducerea terapiei cu albumină + vasoconstrictoare și a TIPS-ului. Prognosticul pe termen lung este favorabil doar în condițiile transplantului hepatic [17].

Profilaxia sindromului hepatorenal

Profilaxia infecțiilor bacteriene (a peritonitei bacteriene spontane) ar preveni apariția SHR. Aceasta se realizează cu antibiotice (cefalosporine, augmentin, chinolone) în următoarele situații: episod de hemoragie digestivă superioară, istoric de peritonită bacteriană spontană și la pacienții cu SHR de tip 2 care sunt pe lista de transplant hepatic, chiar dacă nu au avut peritonită bacteriană spontană.

Administrarea de albumină la pacienții cu peritonită bacteriană spontană (asociat antibioterapiei) sau după paracentezele voluminoase are efecte benefice în ameliorarea perfuziei renale.

Tratamentul cu pentoxifilin în hepatita acută alcoolică severă scade incidența SHR [18,19].

Tratamentul SHR

Tratamentul farmacologic are următoarele scopuri: inducerea vasodilației renale, creșterea fluxului sanguin renal, creșterea presiunii de perfuzie renală, vasoconstricție splanhnică cu redistribuirea volumului intravascular spre circulația sistemică. Schemele de tratament farmacologic cele mai eficiente sunt:

Terlipressin (0,5-2 mg la 4 h) + **albumina** (1g/kg/zi în I zi apoi 20-40 g/zi timp de 15 zile sau până când creatinina devine $<1,5$ mg%);

sau

Octreotid (3x200 mcg s.c) + **Midodrine** (3x2,5-10 mg/zi, Dmax=3x15 mg/zi) + **albumina** (50 g/zi).

Substanțele vasoconstrictoare (terlipressin, midodrine și octreotid) au rol în înlăturarea vasodilației splanhnice (veriga primordială în patogeniza SHR), iar albumina, pe lângă efectul de umplere volemică, are un rol de fixare a unor mediatori vasodilatatori și a unor citokine

inflamatoare cardiopresoare [20,21].

Șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS) utilizat în profilaxia hemoragiilor variceale și în tratamentul ascitei refractare, ameliorează funcția renală în SHR și scade riscul progresiei SHR de tip 2 spre SHR de tip 1. Determină creșterea excreției urinare a sodiului, reduce activitatea plasmatică a reninei, scade nivelul aldosteronului seric și ameliorează perfuzia renală. Rezultate mai bune se obțin în SHR de tip 2 și la pacienții care au o rezervă funcțională hepatică mai bună (scor Child-Pugh mai mic). Reacțiile adverse după inserția TIPS-ului sunt: agravarea encefalopatiei hepatice și a insuficienței hepatice [9].

Supportul renal-hemodializa intermitentă, hemofiltrarea continuă și MARS, se asigură pacienților care sunt candidați la transplantul hepatic. Hemofiltrarea continuă este mai bine tolerată decât hemodializa, deoarece oferă o stabilitate cardiovasculară mai bună, realizează o corecție gradată a hiponatremiei cu o fluctuație mai redusă a presiunii intracraniene și are avantajul îndepărtării citokinelor inflamatorii (TNF- α și IL-6).

MARS-molecular adsorbent recirculating system, este o formă de dializă care utilizează un dializat de albumină care este recirculat și perfuzat pe coloane de cărbune și schimbători de anioni. Contribuie la: înlăturarea substanțelor hidrosolubile și a toxinelor legate de albumină, reduce valoarea bilirubinei și a creatininei, înlătură unele substanțe vasoactive care mediază modificările hemodinamice din SHR [13,15,16].

Transplantul hepatic este tratamentul de elecție al SHR. Imediat posttransplant se semnalează frecvent o deteriorare a RFG, la care contribuie și terapia imunosupresoare cu ciclosporină sau tacrolimus. Se recomandă efectuarea transplantului înainte de apariția SHR, fiindcă astfel crește supraviețuirea posttransplant. Pacienții cu SHR, care au urmat un tratament pretransplant cu vasoconstrictoare și albumină, au o incidență mai redusă a insuficienței renale posttransplant. Supraviețuirea la 3 ani este de 60% la pacienții transplantați în condițiile existenței SHR și de 70-80% la cei transplantați în absența SHR. Transplantul combinat ficat+rinichi se recomandă pacienților cu SHR care au fost supuși unei perioade prelungite de hemodializă pretransplant.

Mijloacele de tratament farmacologic, TIPS și metodele de epurare renală stabilizează pacientul și permit câștigarea de timp până la efectuarea transplantului hepatic [13,15,16].

Concluzie

Sindromul hepatorenal reprezintă o afecțiune severă cu prognostic nefavorabil. Recunoașterea precoce a unor modificări subtile care anunța iminența SHR: hipotensiunea arterială, hiponatremia de diluție, scăderea excreției urinare a sodiului, reducerea clearance-ului creatininic pe 24 de ore, creșterea indicelui de rezistivitate al arterelor interlobare renale ar permite instituirea la timp a unor măsuri profilactice și terapeutice ale SHR cu ameliorarea

supraviețuirii de scurtă durată. Astfel s-ar câștiga timp până la realizarea transplantului hepatic, singura metodă curativă a pacienților aflați în această etapă.

Bibliografie

1. Turba S., Thuluvann P., AttA M.: Hepatorenal syndrome, W J Gastroenterol, 2007, 13, 4046-4055.
2. Gines P., Guevara M., Arroyo V., J.: Hepatorenal syndrome, Lancet, 2003, 362, 1819-1822.
3. Arroyo V., Guevara M., Gines P.: Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. Gastroenterology, 2002, 122, 1658-1676.
4. Gines A., Escorsell A., Gines P., et al.: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites, Gastroenterology 1993, 105: 229-236
5. Genzini T., Torricelli F.: Hepatorenal syndrome: an update, Sao Paulo Med J, 2007, 125, 50-56.
6. Gentilini P., Vizzuti F., Gentilini A., et al.: Ascites and hepatorenal syndrome, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13, 313-316.
7. Sherlock S., Dooley J.: Ascites, In: Sherlock S., Dooley J.(eds): Diseases of the liver and biliary system, Blackwell Publishing, 2002, 127-146.
8. Yeung E., Yong E., Wong F.: Renal dysfunction in cirrhosis: diagnosis, treatment and prevention. Medscape General Medicine, 2004, 6, 1-14.
9. Wadei H., Mai M., Ahsan N., et al.: Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management, Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1, 1066-1079.
10. Cardenas A., Arroyo V.: Hepatorenal syndrome – pathogenesis and treatment, Curr Gastroenterol Reports, 2002, 4, 1-6.
11. Dagher L., Moore K.: The hepatorenal syndrome, Gut, 2001, 49, 729-737.
12. Angeli P., Merkel C.: Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis, J of Hepatol, 2008, 48, 93-103.
13. Arroyo V., Terra C., Gines P.: Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome, J of Hepatol, 2007, 46, 935-946
14. Charles K., Chan M., Tai M., Lam C.: Hepatorenal Syndrome, Clin Biochem Rev, 2007, 28, 11-17
15. Schepke M.: Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts, Nephrol Dial Transplant, 2007, 22, 82-84.
16. Salerno F., Gerbes A., Gines P., et al.: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis, Gut, 2007, 56, 1310-1318.
17. Schepke M., Appenrodt B., Heller J., et al.: Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study, Liver Int, 2006, 26, 834-839.
18. Kuiper J., Van Buuren H., De Man R.: Ascites in cirrhosis: a review of management and complications, The Netherlands J of Medicine, 2007, 65, 283-288
19. Fernandez J., Navasa M., Planas R., et al.: Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis, Gastroenterology, 2007, 133, 818-824.
20. Gines P., Guevara M.: Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived, Hepatology, 2007, 46, 1685-1687.
21. Lim J., Groszmann J.: Vasoconstrictor therapy for the hepatorenal syndrome, Gastroenterology, 2008, 134, 1608-1611.

STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU TRANSPLANT RENAL INFECTAȚI CU VIRUS HEPATITIC C

IOANA ADELA RAȚIU¹, GABRIEL BAKO¹, MIHAI LUCAN²

¹Secția Nefrologie, Spitalul Clinic Municipal Oradea, Cluj-Napoca

²Institutul de Urologie și Transplant Renal, Cluj-Napoca

Rezumat

Tratamentul pacienților cu infecție cronică cu virus hepatitic C nu este bine standardizat. Interferonul poate induce rejețul grefei renale, fiind indicat doar în cazul glomerulonefritei secundare VHC sau în condițiile hepatitei fibrozante colestatice. Ribavirina în monoterapie nu este eficientă. Medicația imunosupresoare posttransplant trebuie astfel condusă încât să fie redusă la minim agresiunea hepatică. Terapia de inducție trebuie evitată în măsura posibilului, azatioprina este proscrisă, iar între diferiții inhibitori de calcineurină nu par a exista diferențe semnificative în ce privește afectarea hepatică. Se impune evaluarea pacienților și eventual terapie antivirală pretransplant.

Cuvinte cheie: hepatita virală C, transplant renal, imunosupresie, terapie antivirală posttransplant, rejet acut.

Abrevieri: VHC-virusul hepatitic C, IFN – interferon, RBV-ribavirină, ATG- globuline antitimocitare, FCH- fibrosing cholestatic hepatitis.

THERAPEUTIC STRATEGY FOR RENAL TRANSPLANT PATIENTS WITH HEPATITIC C VIRUS INFECTION

Abstract

The treatment of VHC infection in kidney transplant recipients is not well standardized. Antiviral therapy is not routinely recommended, as interferon may precipitate acute rejection. However, there are clinical circumstances in which a risk-benefit assessment may favor antiviral treatment: VHC-associated glomerulonephritis, advanced fibrosis or severe cholestatic hepatitis. The use of ribavirin in monotherapy has no histologic benefit. The immunosuppressive therapy must be chosen in order to minimise hepatic damages. Induction therapy should be avoided, as well as azathioprine. Evaluation and - if necessary - pretransplant antiviral therapy is mandatory.

Keywords: VHC infection, kidney transplant, immunosuppression, antiviral post-transplant therapy, acute rejection.

Infecția cu virus hepatitic C (VHC) este frecvent întâlnită la pacienții cu transplant renal, reprezentând totodată principala cauză de boală hepatică în această populație [1]. Tratamentul infecției VHC la pacienții cu transplant renal reprezintă o provocare pentru terapeut, deoarece nu există încă o strategie bine stabilită în această situație. Problema trebuie privită din două puncte de vedere: pe de o parte, oportunitatea și adaptarea medicației antivirale și pe de altă parte, alegerea optimă a medicației imunosupresoare.

a) Terapia antivirală

În cazul pacienților cu transplant renal utilizarea tratamentului antiviral este delicată. Utilizarea interferonului stă sub semnul riscului de rejet acut al grefei, iar utilizarea ribavirinei în monoterapie este contestată.

În unele autorii au utilizat cu succes interferonul și ribavirina în tratamentul acestei categorii de pacienți. Astfel, Shu KH și colaboratorii au utilizat doze mici de interferon subcutanat, asociat cu ribavirină, rezultatele fiind trecute în tabelul de mai jos [2]. Konishi și colaboratorii prezintă cazul unei paciente cu transplant renal infectată VHC serotipul 2 care a fost tratată zilnic cu interferon beta 6 săptămâni. Nu s-a produs rejețul renal, iar la 6 luni

Articol intrat la redacție în data de: 07.11.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 09.06.2009

Acceptat în data de: 14.06.2009

Adresa pentru corespondență: ratiu_ioana@yahoo.com

răspunsul viral (absența ARN-VHC) a fost susținut [3]. Un alt studiu, efectuat de Sharma Rk și colaboratorii, prezintă evoluția unui număr de 14 pacienți din care: 8 pacienți au fost tratați cu ribavirină în monoterapie 400-800mg/zi între 6 luni și 2 ani, 5 pacienți cu interferon (3 milU/3X/săptămână) plus ribavirină 2 luni-1,5 ani, iar un pacient a primit interferon pegylat combinat cu ribavirină. Ribavirina în monoterapie a determinat scăderea ALAT la 6 pacienți, dar răspunsul virologic a apărut la un singur caz. În cazul terapiei combinate, doi pacienți au avut remisie susținută, doi recădere după remisia inițială, iar la alți doi terapia a fost întreruptă datorită disfuncției de grefă. Un pacient a dezvoltat nefropatie cronică de grefă renală (documentată biptic), patru leucopenie și doi anemie severă. Concluzia studiului a fost aceea că ribavirina în monoterapie este ineficace, iar terapia combinată este rău tolerată și are eficiență redusă pe termen lung [4]. Ribavirina în monoterapie este corelată cu creșterea semnificativă a fibrozei hepatice posttransplant renal la pacienții infectați VHC. Cauza posibilă ar fi hemoliză cronică severă responsabilă de înălcărcarea cu fier a ficatului și accelerarea progresiei fibrozei [5].

Există totuși câteva circumstanțe clinice în care raportul risc/beneficiu justifică tratamentul antiviral. În cazul glomerulonefritelor secundare VHC terapia antivirală previne pierderea grefei secundar recidivei pe acesta [6,7,8,9]. De asemenea, la pacienții cu fibroză hepatică avansată (*bridging fibrosis*), cu ciroză sau cu hepatită colestatică severă trebuie luată în considerare terapia antivirală pentru a preveni decesul prin insuficiența hepatică [10,11,12]. Decizia de a trata acești pacienți cu interferon trebuie însă individualizată.

În cele ce urmează vom prezenta rezultatele unor studii mai importante despre terapia antivirală combinată

(tabel 1) și interferon în monoterapie (tabel 2) la pacienții cu transplant renal.

Rejetul acut este raportat între 15-64 % în diferitele studii.

Factorii care pot induce rejetul acut corelat terapiei antivirale sunt: tratamentul în primul an posttransplant, funcția renală instabilă și deficitară, antecedentele de rejet. Pentru a reduce riscul de rejet, pacienții trebuie să aibă o schemă terapeutică stabilă, iar dozele de imunosupresoare să fie în limite terapeutice la momentul inițierii terapiei cu interferon. Utilizarea ribavirinei poate modula riscul de rejet acut [15].

Utilizarea ribavirinei în monoterapie este utilă doar în cazul pacienților cu glomerulonefrită secundară infecției VHC, deoarece s-a dovedit că induce o scădere a proteinuriei și nu induce întotdeauna un răspuns viral susținut [16]. Unele studii au arătat că ribavirina monoterapie poate normaliza nivelul ALAT, dar fără a reduce semnificativ rata de progresie a fibrozei și persistența infecției VHC.

Tratamentul afecțiunilor renale secundare VHC la pacienții cu transplant renal

Terapia antivirală pretransplant reduce riscul de apariție a glomerulonefritelor de novo posttransplant. La pacienții cu o creștere a creatininei serice ca rezultat al glomerulonefritei secundare VHC, raportul risc/beneficiu înclină înspre utilizarea terapiei antivirale. De asemenea, riscul pentru o boală renală recurentă pe grefă posttransplant impune luarea în considerare a tratamentului antiviral la pacienții aflați pe listele de așteptare.

Concluzie

La pacienții infectați VHC aflați pe listele de așteptare în vederea transplantului renal sau posttransplant,

Tabel 1. Rezultatele terapiei cu IFN și ribavirina la pacienții cu transplant renal infectați VHC.

Studiu	Pacienți	Tratament	Răspuns la tratament	Evoluție postterapie
Terapie antivirală combinată				
Shu și colab., 2004 [2]	11	IFN 1 MU X2/săptămână + RBV 600 mg/zi 48 săptămâni	Cinci pacienți din 8 au răspuns complet la tratament, dar doar trei au avut răspuns susținut	9.1% rejet acut 3 au întrerupt terapia
Baid și colab., 2003 [13]	12	IFN 1.5 - 3.0 MU 3x/săptămână + RBV 200 - 800 mg/zi	Răspuns virologic în 33%. Normalizarea ALAT în 75%. Doi nonrespondenți au decedat prin complicații hepatice, în timpul perioadei de urmărire.	17% au dezvoltat rejet umoral acut în 6 luni de la începerea terapiei
Tang și colab., 2003	4	IFN 3 MU x2/săptămână + RBV 48 săptămâni	75% răspuns viral susținut și normalizarea ALAT	Nici un pacient nu a dezvoltat rejet acut

Tabel 2. Raport sumar al terapiei cu IFN la pacienții cu transplant renal infectați VHC.

Studiu	Pacienți	Tratament	Răspuns la tratament	Evoluție postterapie
IFN monoterapie				
Durlik și colab., 1998	42	IFN- α 3 MU x3/săptămână, 6 luni	Nici un pacient nu a obținut răspuns viral susținut. 43% normalizare ALAT.	7 dezvoltă rejet acut 5 își pierd grefa
Toth și colab., 1998	2 (FCH)	IFN- α monoterapie	Ambii pacienți răspund la tratament la 2 luni de la inițiere prin normalizarea testelor hepatice	Nici un pacient nu prezintă rejet acut
Rostaing și colab., 1995(14)	16	IFN- α 2b 3 MU x3/săptămână, 6 luni	15 din 16 pacienți prezintă normalizarea ALAT Nu se obține răspuns viral susținut 9 întrerup tratamentul	

atitudinea terapeutică trebuie să respecte algoritmul de mai jos (Figura 1):

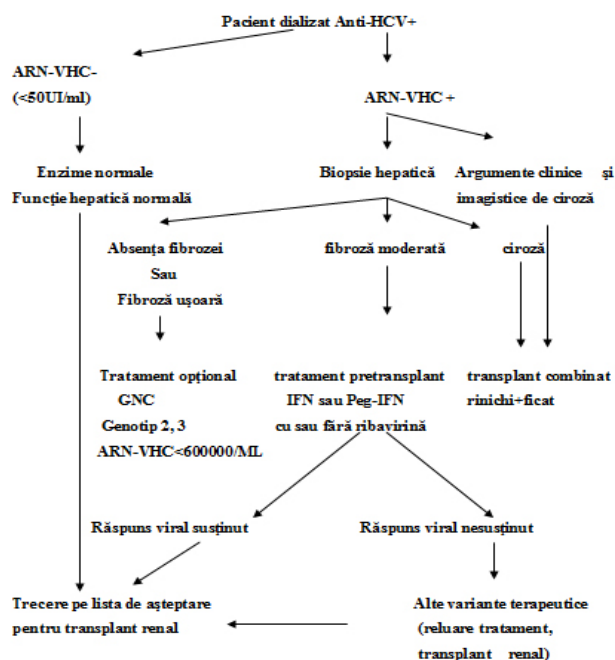


Fig. 1. Abordarea pacientului în program de dializă, prezentând infecție VHC [15].

b) Adaptarea imunosupresiei

Este demonstrat faptul că imunosupresia post-transplant produce o exacerbare a viremiei la pacienții infectați VHC. Terapia de inducție posttransplant, prin puternica presiune imună pe care o presupune, ar putea determina o creștere a viremiei și a variabilității virale. Studiile efectuate până în prezent dau însă date contradictorii. Rodrigues și colaboratorii remarcă faptul că după terapia de inducție cu ATG posttransplant renal, nu numai că viremia nu s-a modificat, dar nu s-a înregistrat nici creșterea variabilității în cazul genotipului 1b, preponderent în populația examinată [17].

Inhibitorii de calcineurină se pare că influențează diferit replicarea virală. **In vitro**, ciclosporina inhibă replicarea virusului C, similar interferonului alfa. Acest fapt a fost verificat în cazul pacienților cu transplant medular sau cu funcție renală normală. De asemenea, ciclosporina încetinește progresia spre fibroză hepatică mai mult decât tacrolimusul. Din contră, prognosticul clinic al pacienților cu hepatita C și cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină versus tacrolimus este controversat. Nu există informații în ce privește pacienții cu transplant renal.

În ce privește azatioprina, s-a spus că ar contribui și ea în contextul infecției VHC la dezvoltarea leziunilor de fibroză hepatică. De asemenea, hepatita fibrozantă colestatică s-ar corela în mare măsură cu prezența acestui imunosupresor în tratament. De aceea este recomandată înlocuirea sa cu un alt imunosupresor.

Micofenolat mofetil are un efect imunosupresor superior azatioprinei. Considerat varianta optimă de înlocuire a acesteia, unele studii au demonstrat că MMF crește viremia, mai ales dacă este utilizat în conjuncție cu ciclosporina și corticoizii. Autorii își propun să evalueze totodată și histologia hepatică pentru a stabili dacă există o corelație între aceasta și creșterea viremiei.

În concluzie, infecția VHC are o evoluție particulară posttransplant, reducând rata de supraviețuire a grefei renale, dar și a pacienților. De aceea necesită o urmărire suplimentară cu recunoașterea și tratarea diferitelor entități patologice ce pot surveni în acest context, iar atitudinea terapeutică trebuie individualizată pentru optimizarea prognosticului pe termen lung.

Bibliografie

1. Khaled S., Neil Kaplowits, Liver disease in renal transplant recipients, in: Textbook of Nephrology, forth edition, edited by Massry SG, Glasscock RJ, Philadelphia, William & Wilkins, 2001, 1669-1671
2. Shu KH, Lan JL, Wu MJ.: Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. Transplantation 2004, 77: 1894-1896
3. Konishi I, Horiike N, Michitaka K, Renal transplant recipient with chronic hepatitis C who obtained sustained viral response after interferon-beta therapy, Intern Med. 2004; 43(10): 931-4
4. Sharma RK, Bansal SB, Gupta, Chronic hepatitis C virus infection in renal transplant: treatment and outcome, Clin Transplant 2006 Nov-Dec; 20(6): 677-83
5. Kamar N, Boulestin A, Selves J. Factors accelerating liver fibrosis progression in renal transplant patients receiving ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C, Journal of Medical Virology, 2005, Volume 76, Issue 1, Pages 61 - 68
6. S Miller J, Howell D., Glomerular diseases associated with hepatitis C infection, Saudi J Kidney Dis Transplant 2000; 11(2): 145-146
7. Cruzado J., Torras J, Gil-Vernet S. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation, Nephrol Dial Transplant (2000) 15 (suppl 8): 65-67
8. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients, Transplantation 1997 Jun 15; 63(11): 1634-9
9. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl J Med 2002; 347: 103-9
10. Zylberberg BN, Carnot F. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study, Nephrol Dial transplant, 2002, 17:129-133
11. Agarwal SK, Kalra V, Dinda A. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipient with CMV infection: A case report, International Urology and Nephrology, 2004, Volume 36, Number 3 / September
12. Munoz De Bustillo E, Ibarrola C. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients, Journal of the American Society of Nephrology, 1998, Vol 9, 1109-1113
13. Baid S, Pascual M, Williams JW. Renal Thrombotic

Microangiopathy Associated with Anticardiolipin Antibodies in Hepatitis C-Positive Renal Allograft Recipients, *J Am Soc Nephrol* 1999, 10: 146-153

14. Rostaing L, Izopet J., Cisterne JM. Prevalence of antibodies to hepatitis C and correlation with liver disease in renal transplant patients, *Am J Nephrol* 1997, 17: 46-52

15. Terrault NA, Deborah B. AdeY. The Kidney Transplant Recipient with Hepatitis C Infection: Pre- and Posttransplantation Treatment, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2: 563-575

16. Kamar N, Ribes D, Izopet J. Treatment of hepatitis C virus infection (VHC) after renal transplantation: implications for VHC-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant, *Transplantation* 2006 Oct 15; 82(7): 853-6

17. Rodrigues A, Pinho L, LobatoL. Hepatitis C virus genotypes and the influence of the induction of immunosuppression with anti-thymocyte globulin (ATG) on chronic hepatitis in renal graft recipients, *Transplant International*, 1998, Volume 11, Supplement 1 / June, S115-S118

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ ȘI ROLUL ACESTEIA ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TERAPIA BOLII PARKINSON

MARIA-LUCIA MUNTEAN¹, LAURA PERJU-DUMBRAVĂ²

¹Clinica Neurologie I, U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Facultatea de Medicină, Universitatea din Viena

Rezumat

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă cu debut la vârsta adultă ale cărei simptome motorii dizabilitante sunt determinate în special de pierderea neuronilor dopaminergici din substanța neagră.

Studiul sistemului motor și al afecțiunilor acestuia a constituit întotdeauna un subiect important în neurofiziologie. Ariile motorii corticale sunt relativ ușor accesibile studiului prin tehnici neurofiziologice noninvazive, cum ar fi stimularea corticală magnetică sau electrică. Acesta nu este însă cazul structurilor motorii subcorticale, atât cele implicate în pregătirea mișcărilor, precum și cele implicate în executarea mișcărilor.

Stimularea magnetică transcraniană (TMS) a fost utilizată în multe studii pentru fiziologia controlului motor și este acceptată ca și tehnică neurofiziologică pentru diagnosticul afecțiunilor căii motorii. TMS a devenit un mijloc important pentru studierea excitabilității căilor nervoase. S-au făcut diferite încercări de a detecta modificările excitabilității corticale în Boala Parkinson, incluzând măsurarea pragului potențialului evocat motor și perioada silențioasă corticală (CSP) ce urmează potențialelor evocate. Determinarea pragului motor a dus la rezultate neconcludente. Perioada silențioasă corticală evocată de stimularea magnetică s-a dovedit a fi un indicator mai util al modificărilor excitabilității corticale.

Potențialul terapeutic al TMS este atribuit TMS repetitive (rTMS), care s-a dovedit a avea un efect benefic dar de scurtă durată la pacienții cu BP.

rTMS este o metodă cu efecte secundare rare, dar care pot fi importante, de aceea ea trebuie aplicată numai sub atenta supraveghere a unui medic specializat în această tehnică.

Cuvinte cheie: Boala Parkinson, stimularea magnetică transcraniană, perioada silențioasă corticală.

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AND ITS ROLE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Abstract

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder with onset in the midlife. It presents with invalidating motor symptoms, which are mainly due to the loss of dopaminergic neurons from the substantia nigra.

The study of the motor system and related disorders has been an important subject in neurophysiology. The motor cortical areas are relatively accessible to noninvasive neurophysiological techniques, such as magnetic or electric cortical stimulation. However, the situation is different, when it comes to subcortical motor areas, those involved in movement planning, as well as those involved in movement execution.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) was used in many studies concerning the motor control and is now a recognized technique for the diagnosis of motor pathway dysfunctions. TMS has become an important tool for the study of neuroexcitability.

Much research was done in order to determine changes in the cortical excitability of PD patients, including measurement of the motor evoked potential threshold and the cortical silent period (CSP). The measurement of the motor threshold led to ambiguous results. CSP proved to be a more useful marker of the changes in the cortical excitability.

The therapeutic potential of the TMS is attributed to repetitive TMS (rTMS). This has a beneficial, but short lasting effect in PD patients.

rTMS has few side effects, but these can be important, therefore the technique should only be performed by a specialized doctor.

Keywords: Parkinson's disease, transcranial magnetic stimulation, cortical silent period.

Introducere

Boala Parkinson este o afecțiune neurodegenerativă cu debut la vârsta adultă ale cărei simptome motorii dizabilante sunt determinate în special de pierderea neuronilor dopaminergici din substanța neagră.

Studiul sistemului motor și al afecțiunilor acestuia a constituit întotdeauna un subiect important în neurofiziologie. Neurofiziologia contribuie nu numai la studiul fiziologiei sistemului motor și a patofiziologiei afecțiunilor de mișcare, dar și la diagnosticul și documentarea acestora. Ariile motorii corticale sunt relativ ușor accesibile studiului prin tehnici neurofiziologice noninvazive, cum ar fi stimularea corticală magnetică sau electrică. Acesta nu este însă cazul structurilor motorii subcorticele, atât cele implicate în pregătirea mișcărilor, cum ar fi ganglionii bazali, cerebel sau talamus, precum și cele implicate în executarea mișcărilor, cum sunt nucleii și căile din trunchiul cerebral și unii centri spinali.

Ganglionii bazali reprezintă structuri subcorticele formate din nucleii interconectați, considerați inițial ca fiind parte componentă a sistemului motor. Acum, în schimb, există dovezi suficiente care demonstrează interacțiunea ganglionilor bazali cu cortexul frontal și sistemul limbic. Ganglionii bazali includ corpii striați (nucleul caudat, putamen), nucleul subtalamic, globus pallidus (segmentul intern, segmentul extern, porțiunea ventrală) și substanța neagră (pars compacta și pars reticulata). Corpii striați și nucleul subtalamic primesc majoritatea aferențelor din afara ganglionilor bazali, cele mai multe dintre acestea venind de la cortexul cerebral, precum și de la nucleii talamici. Eferențele nucleilor bazali pleacă din segmentul intern al globus pallidus, partea ventrală a acestuia și substanța neagră pars reticulata. Aceste eferențe au efect inhibitor asupra ariei pedunculopontine din trunchiul cerebral și asupra nucleilor talamici care se vor proiecta la nivelul cortexului frontal [1].

Tehnicile neurofiziologice sunt utilizate pentru documentarea și cuantificarea mecanismelor fiziologice implicate în executarea mișcărilor, atât la subiecții sănătoși, precum și la cei bolnavi. Tehnicile utilizate pentru studiul controlului motor și al tulburărilor motilității sunt

oarecum diferite de cele utilizate în mod clasic pentru electrodiagnostic. Una dintre acestea este stimularea corticală transcraniană. Stimularea cerebrală neinvazivă se poate face prin stimuli electrici sau magnetici [2]. Stimularea electrică este dureroasă și inconfortabilă, fiind nepotrivită scopurilor clinice. Baker și colaboratorii au demonstrat pentru prima dată în 1985 posibilitatea activării cerebrale folosind stimularea magnetică nedureroasă. De atunci stimularea magnetică transcraniană (TMS) a fost utilizată în multe studii pentru fiziologia controlului motor și este acceptată ca și tehnică neurofiziologică pentru diagnosticul afecțiunilor căii motorii.

Stimularea magnetică transcraniană reprezintă o tehnică ce are la bază principiul inducției electromagnetice, descoperit de Faraday încă din secolul XIX. Conform acestui principiu un curent electric induce în mediile conductoare din jur un câmp magnetic care, la rândul lui, va induce un curent electric. Când bobina (coilul) pentru TMS se așează tangențial cu craniul, aceasta induce un câmp magnetic perpendicular pe suprafața corticală, ducând la apariția unui curent electric tangențial cortexului. Când intensitatea curentului electric depășește pragul de excitabilitate se produce excitarea neuronilor corticali. De exemplu, excitarea cortexului motor va determina apariția unui răspuns motor sau a unei activități pe electromiogramă. Pragul motor reprezintă intensitatea minimă a stimulului magnetic la care cel puțin 50% din stimuli magnetici aplicați vor determina apariția unui răspuns motor în mușchiul țintă [3].

Curentul electric din bobina de stimulare (coil) are o intensitate de aproximativ 4000-5000 A și induce pentru circa 1 secundă un câmp magnetic de 1-1,5 Tesla [4,5]. Intensitatea câmpului magnetic scade exponențial cu distanța dintre coil și cortex. Astfel că efectul pe care TMS îl are nu este numai unul direct, ci și unul indirect asupra ariilor corticale învecinate zonei stimulate, prin intermediul conexiunilor interneuronale.

La o frecvență a stimulilor magnetici de 1 Hz se vorbește despre stimulare repetitivă (rTMS) cu frecvență înaltă, pe când la frecvențe de stimulare sub 1 Hz se consideră rTMS cu frecvență joasă, sau stimulare cu puls unic, dacă se administrează doar un impuls la câteva secunde [6].

Stimularea corticală activează fracturile corticobulbare și corticospinale, trimițând salve de impulsuri ce pot fi înregistrate la nivel spinal. Prima parte a impulsului descendent este definită ca și unda D, presupunând că este consecința activării

directe a axonilor corticospinali. Aceasta este urmată de câteva unde indirecte (I), separate între ele de intervale de 1,5-2,5 milisecunde. TMS induce impulsuri descendente cu latență ușor mai prelungită față de cele induse de stimularea electrică [7,8], fapt ce se poate datora lipsei de activare directă a axonilor corticospinali și absenței unde D. Prin urmare, se consideră că TMS nu activează axonii corticospinali în mod direct, ci mai degrabă motoneuronii corticali prin depolarizarea axonilor cortico-corticali premotori. TMS induce un potențial postsinaptic excitator (EPSP) în motoneuronii spinali, fie direct, fie prin activarea interneuronilor. Intensitatea EPSP variază în funcție de mușchi și se poate măsura indirect la oameni folosind tehnici cum ar fi histograma peri-stimul [8]. Motoneuronii pot fi determinați să descarce impulsuri ca răspuns la un singur stimul cortical care poate genera un EPSP deasupra pragului. Răspunsul mușchilor activați prin TMS reprezintă potențialul evocat motor (MEP). Latența MEP la nivelul mușchilor mâinii este de aproximativ 20 msec. Timpul de conducere centrală, de la nivelul cortexului până la măduva cervicală, variază în funcție de autori și de metodologia folosită între 5,5 și 5,9 msec [2].

Implicații diagnostice ale TMS în Boala Parkinson

Cercetările inițiale în Boala Parkinson s-au axat mai mult pe studiul timpului de conducere corticospinală, dar mai nou tehnologiile moderne au adus alte posibilități, de la studiul inhibiției din timpul contracției voluntare până la stimularea pereche și modularea senzitivă a răspunsului la TMS.

În ultimii ani, TMS a devenit un mijloc important pentru studierea excitabilității căilor nervoase atât la subiecții sănătoși cât și la pacienții cu afectarea ganglionilor bazali. S-au făcut diferite încercări de a detecta modificările excitabilității corticale în Boala Parkinson, incluzând măsurarea pragului potențialului evocat motor și perioada silențioasă corticală ce urmează potențialelor evocate [9].

Determinarea pragului motor a dus la rezultate neconcludente. Unii autori au observat o scădere [10], alții o creștere [11], iar alții nici o modificare [12,13,14] a pragului potențialului evocat motor la pacienții parkinsonieni comparativ cu subiecții normali.

Perioada silențioasă corticală (CSP) evocată de stimularea magnetică s-a dovedit a fi un indicator mai util al modificărilor excitabilității corticale. Perioada silențioasă corticală este atribuită circuitelor inhibitorii intracorticale [15,16,17,18]. Un număr de autori au raportat faptul că CSP este mai scurtă la pacienții cu Boală Parkinson și că aceasta poate fi prelungită prin terapie dopaminergică, confirmând astfel rolul ganglionilor bazali în modularea excitabilității corticale.

O altă metodă de examinare a excitabilității corticale este utilizarea *impulsurilor magnetice pereche* aplicate conform unui protocol de condiționare la diferite intervale între stimuli. Prin această tehnică se aplică în aceeași arie corticală două impulsuri de intensități diferite, la intervale de timp variabile pentru a se studia efectul facilitator sau inhibitor al TMS asupra excitabilității corticale [19]. Studii efectuate la indivizi sănătoși au arătat că se pot obține efecte inhibitorii sau excitatorii în funcție de intensitatea stimulilor folosiți și de

condițiile de desfășurare a stimulării: în repaus sau în contracție. Conform studiului lui Berardelli din 1996, la persoanele sănătoase răspunsul a fost inhibat semnificativ dacă stimularea test a fost precedată de un stimul condiționant la un interval de 3 ms [9]. La pacienții cu Boala Parkinson răspunsul la stimularea test a fost inhibat semnificativ de către stimulul condiționant la 3 ms și la 5 ms, fără diferențe semnificate între pacienți și grupul de control la intervale între stimuli de 3-20 ms. La intervale mai mari între stimulări s-a observat o diferență semnificativă statistic între pacienții parkinsonieni și grupul de control la intervale de 150 ms, precum și la 200 ms. La administrarea de L-Dopa amplitudinea răspunsului la stimularea test a crescut marcat. Autorii nu au observat o corelație între gradul inhibiției corticale și scorul UPDRS sau stadiul Hoehn și Yahr.

Studiul lui Buhmann și colab. din 2004 a arătat că excitabilitatea corticală, determinată conform paradigmei impulsurilor pereche a lui Kujirai, este crescută anormal la pacienții parkinsonieni netratați. Modificarea conectivității ariei premotorii cu cea motorie a pacienților parkinsonieni netratați poate fi normalizată prin administrarea unei singure doze de L-Dopa. De aici rezultă că excitabilitatea anormală a conexiunilor zonelor premotorii cu cele motorii poate fi atribuită depleției dopaminergice la pacienții parkinsonieni [20].

Potențialul terapeutic al TMS

rTMS este o metodă puternică de modificare a activității diferitelor arii corticale. S-au obținut efecte clinice semnificative la pacienții cu Boală Parkinson prin stimularea diferitelor arii corticale cu rTMS cu frecvențe inhibitorii (joase) sau excitatorii (înalte). Aceste efecte sunt determinate de modificări plastice ale rețelelor motorii corticale. Disfuncția corticală din Boala Parkinson a fost documentată prin studii neuroimagistice și neurofiziologice care au arătat hipo sau hiperactivarea diferitelor arii cerebrale. În plus studiile excitabilității corticale prin TMS au relevat modificări semnificative ale proceselor de facilitare sau inhibare corticală în funcție de starea de repaus sau de diferitele etape ale execuției mișcărilor. Aceste observații susțin potențialul terapeutic al modulării corticale în Boala Parkinson. Stimularea cortexului motor ar putea avea un impact asupra oricărei stații din circuitul cortex-ganglioni bazali-talamus-cortex care sunt implicate în controlul mișcărilor și ar duce la ameliorarea simptomelor parkinsoniene. În funcție de țintă, stimularea corticală ar putea îmbunătăți simptomele motorii sau alte simptome asociate Bolii Parkinson, cum ar fi depresia. Implicarea clinică a rTMS în tratamentul Bolii Parkinson este limitată de durata scurtă a efectelor, chiar dacă unele efecte de lungă durată s-au observat după sesiuni repetate de rTMS [21].

Efecte secundare și precauții

TMS este o tehnică neinvazivă și în general bine tolerată de pacienți. Unul dintre efectele secundare citate este cefaleea care poate apărea în timpul sau imediat după stimularea magnetică, fiind de intensitate redusă și cu o durată cuprinsă între 30 minute și 2 ore [22]. Aceasta apare ca o consecință a contracturii musculaturii pericraniene secundare stimulării prin câmpul magnetic și răspunde bine la antiinflamatoarele

nonsteroidiene [23].

Artefactele acustice ale aparatului de stimulare magnetică pot depăși pragul sonor, devenind supărătoare pentru pacient, fapt ce se poate ameliora prin aplicarea de dopuri pentru urechi [24].

Singura complicație importantă descrisă până acum este declanșarea crizelor epileptice. La frecvențe și intensități crescute de stimulare și interval scurt între stimulări, precum și după serii prelungite de stimulări apare o creștere a excitabilității corticale ce predispune la apariția de crize epileptice [5]. Chiar și la pacienții fără epilepsie sau modificări structurale cerebrale se pot declanșa crize epileptice [25,26]. Dacă pacienții sunt sub tratament cu neuroleptice sau antidepresive crește riscul de crize epileptice [25]. Cel mai adesea crizele sunt declanșate de stimularea cortexului motor, dar s-au întâlnit crize și după stimularea cortexului prefrontal [27]. S-au stabilit criterii de siguranță pentru TMS, dar cu toate acestea, crizele pot apărea. rTMS este o metodă cu efecte secundare rare, dar care pot fi importante, de aceea ea trebuie aplicată numai sub atenta supraveghere a unui medic specializat în această tehnică [28].

Bibliografie

1. Jankovic J., Tolosa E., Editors: Parkinson's Disease and Movement Disorders. 5th edition. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia; 2007, p: 1-14
2. Rothwell J.C., Thompson P.D., Day B.L., Boyd S., Marsden C.D.: Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Experimental Physiology* 1992;76:159-200
3. Siebner H.R.: Neues aus der Neurophysiologie: die repetitive transkranielle magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 1999;18:467-74
4. Wassermann E.M.: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroenceph Clin Neurophys* 108(1998):1-16.
5. Schönfeldt-Lecuona C., Herwig U.: Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) in der Psychiatrie. *Nervenheilkunde* 1999; 18:342-52.
6. Wassermann E.M., Cohen L.G., Flitman S.S., Chen R., Hallett M.: Seizures in health people with repeated 'safe' trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 1996; 347: 825-826.
7. Boyd S.G., Tothwell J.C., Cowan J.M.A.: A method of monitoring function in cortical pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J Neurol Neurosurg Psych* 1986;49:251-257
8. Day B.L., Dressler D., Maertens De Noordhout A.: Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-473
9. Berardelli A., Rona S., Inghilleri M., Manfredi M.: Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 1996; 119:71-77
10. Cantello R., Gianelli M., Bettucci D., Civardi C., De Angelis M.S., Mutani R.: Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991; 41: 1449-56.
11. Davey N.J., Dick J.P.R., Ellaway P.H., Maskill D.W. : Raised motor cortical threshold associated with bradykinesia as revealed by

- transcranial magnetic stimulation in normal man and Parkinson's disease [abstract]. *J Physiol (Lond)* 1991; 438: 35P
12. Priori A., Berardelli A., Inghilleri M., Accornero N., Manfredi M.: Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. *Brain* 1994; 117: 317-23
13. Valls-Sole J., Pascual-Leone A., Brasil-Neto J.P., Cammarota A., McShane L., Hallett M.: Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 735-41.
14. Ridding M.C., Inzelberg R., Rothwell J.C.: Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neural* 1995; 37: 181-8.
15. Fuhr P., Agostino R., Hallett M.: Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257-62.
16. Inghilleri M., Berardelli A., Cruccu G., Manfredi M.: Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol (Lond)* 1993; 466: 521-34
17. Roick H., Von Giesen H.J., Benecke R.: On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 1993; 94:489-98.
18. Wilson S.A., Lockwood R.J., Thickbroom G.W., Mastaglia F.L.: The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 1993; 114:216-22
19. George M.S., Nahas Z., Kozel A., Xingbao L., Yamanaka K., Mishory A., Bohning D.E.: Mechanism and the current state of transcranial magnetic stimulation. *CNS Spectrums* 2003 ;8(7): 496-514.
20. Buhmann C., Gorsler A., Baumer T., Hidding U., Demiralaz C., Hinkelmann K.: Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004;124:2732-2746
21. lefaucheur J.P.: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): insights into the treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation. *Neurophysiol Clin* 2006 May-Jun;36(3): 125-33
22. Popescu CD., Bohotin V., Ignat B., Bohotin C.: Stimularea magnetica transcraniana, *Rev Medic.ro*, nr 31 supliment, [25.06.2008] http://medic.pulsmedia.ro/article--x-Supliment-Stimularea_magnetica_transcraniana—2081.html
23. Machii K., Cohen D., Ramos-Estebanez C., Pascual-Leone A.: Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*. 2006 Feb; 117(2):455-71.
24. Wassermann E.M.: Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 200; 12: 124-129.
25. Pascual-Leone A., Houser CM., Reese K., Shotland LX, Grafman J., Sato S. et al.: Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89(2):120-30.
26. Conca A., König P.D., Hausmann A.: Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure'. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 246-249
27. Lorberbaum J.P., Wassermann E.M.: Safety concerns of TMS. *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. R. H. Belmaker. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.: 2000;S. 141-163.
28. Belmaker R.H., Fitzgerald P., George M.S., Lisanby S.H., Pascual-Leone A., Schlaepfer T.E., Wassermann E.M.: Managing the risks of repetitive transcranial magnetic stimulation. *CNS Spectrums* 2003;8(7): 489.

STRUCTURAL AND ULTRASTRUCTURAL ASPECTS OF UMBILICAL ARTERIES IN NORMAL PREGNANCY AND PREGNANCY COMPLICATED BY SEVERE PREECLAMPSIA

CARMEN MIHAELA MIHU¹, CONSTANTIN CRĂCIUN²,
NICOLAE COSTIN³, DAN MIHU³

¹Department of Histology, "Iuliu Hațieganu" UMPH Cluj-Napoca

²Department of Electron Microscopy, „Babeș-Bolyai” University Cluj- Napoca

³Department of Obstetrics-Gynecology II, "Iuliu Hațieganu" UMPH Cluj-Napoca

Abstract

Histologic examination of the umbilical cord shows several distinct aspects. On the surface of the umbilical cord there are amniotic epithelium. This epithelium are squamoid and in the region of fetal cord insertion becomes multilayered. Electron microscopy studies suggest that the epithelium is responsible for fluid equilibrium activities.

Under the amniotic epithelium is the substance of Wharton's jelly. This material is composed of mucopolysaccharides.

Embedded within the substance of Wharton's jelly are the umbilical vessels. In umbilical cord there are normally 2 arteries and one vein. There have been considerable interest and discution focused on the identification of characteristics of this vessels.

Keywords: umbilical cord, umbilical arteries, optical microscopy, electron microscopy.

ASPECTE STRUCTURALE ȘI ULTRASTRUCTURALE ALE ARTERELOR OMBILICALE ÎN SARCINA NORMALĂ ȘI SARCINA COMPLICATĂ CU PREECLAMPSIE SEVERĂ

Rezumat

Examinarea histologică a cordonului ombilical evidențiază aspecte particulare. La suprafața cordonului ombilical se găsește epiteliul amniotic. Acest epiteliu este de tip simplu pavimentos, iar la nivelul inserției fetale a cordonului ombilical devine pluristratificat. Studiile de microscopie electronică dovedesc rolul acestui epiteliu în menținerea echilibrului fluidelor.

Sub epiteliul amniotic se găsește gelatina Wharton. Aceasta este compusă din mucopolizaharide.

În interiorul gelatinei Wharton, se găsesc vasele ombilicale. În cordonul ombilical există două artere ombilicale și o venă ombilicală.

Aceste vase prezintă caracteristici care au suscitat numeroase discuții.

Cuvinte cheie: cordon ombilical, artere ombilicale, microscopie optică, microscopie electronică.

The umbilical cord contains Wharton's jelly and umbilical vessels, and it is covered by amniotic epithelium. Near the umbilicus, a largely unkeratinized stratified squamous epithelium provides the transition from the abdominal wall to the cord's surface [1].

The connective tissue of the cord, or Wharton's jelly is derived from the extraembryonic mesoblast. This jelly is composed of a ground substance of open chain polysaccharides, distributed in a fine network of microfibrils. The porous, fluid filled Wharton's jelly likely acts to prevent compression of the vessels [2]. Wharton's jelly contains evenly distributed spindle-shaped fibroblasts and myofibroblasts with long extension. There

Articol intrat la redacție în data de: 17.08.2009

Acceptat în data de: 18.08.2009

Adresa pentru corespondență: carmenmihu2004@yahoo.com

are different degrees of differentiation from mesenchymal cells to myofibroblasts. Human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells (UC-MSC) have recently been identified as ideal candidate stem cells for cell-based therapy [3,4,5].

In umbilical cord there are normally 2 arteries and one vein. In some cases there is only one umbilical artery, or local fusion of the two artery, or doubled umbilical vein [6].

Human umbilical vessels differ in many ways from the major vessels in the body.

Aspects of optical microscopy by the technique of semifine sections

Aspects of optical microscopy in normal pregnancy

Umbilical arteries consist of three layers: tunica intima, tunica media and tunica adventitia, arranged concentrically around the lumen (Fig. 1).

- The tunica intima: Endothelium is simple pavement epithelium on a basal membrane [7]. It is made up of a single row of cells, tightly joined together by intercellular junctions. The apical pole of cells bulges into the vascular lumen (Fig. 2). The absence of the internal elastic lamina between the intima and the media, which is present in all the arteries and arterioles of the other organs, which is present in all the arteries and arterioles of the other organs, is characteristic of the umbilical artery (Fig. 3).

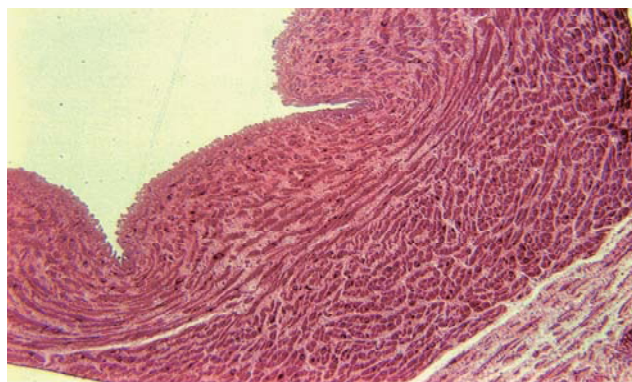


Fig. 1. Optical microscopy of the umbilical arteries.

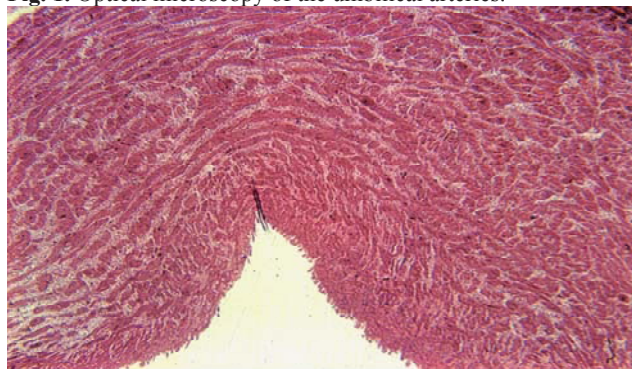


Fig. 2. The apical pole of endothelial cells bulges into the vascular lumen.

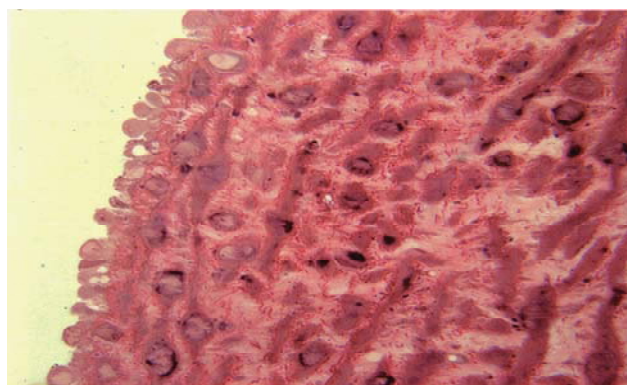


Fig. 3. The absence of the internal elastic lamina.

- The tunica media: It is the thickest layer. It is made up of smooth muscle fibers arranged concentrically around the lumen. Between the smooth muscle fiber layers, collagen and reticulin fibers are found, which join smooth muscle fibers together, ensuring at the same time the stability of this coat.

- The tunica adventitia: It is predominantly composed of connective tissue, which contains collagen fibers, fibrocytes and sometimes rare muscle fibers. The adventitia is separated from the media by the external elastic lamina, evidenced in microscopic preparations with routine stains as a white thin band.

Aspects of optical microscopy in pregnancy complicated by severe preeclampsia

- The tunica intima: Various endothelial changes occur, evidenced by the presence of pyknotic cells or cells with an altered structure, from which fragments are detached and fall into the lumen, so that some epithelial areas are destroyed, lacking endothelial cells (Fig. 4).

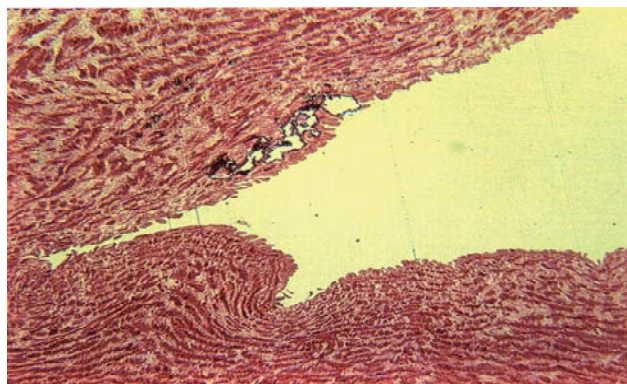


Fig. 4. Some epithelial areas are destroyed, lacking endothelial cells.

- The tunica media: Marked interfibrillar edema is seen in the media (Fig. 5). Interfibrillar spaces are large and they contain numerous vacuolar formations, probably of lipoprotein or predominantly lipid nature (Fig. 6). In this context, muscle fibers are independent of one another, consequently isolated, part of them being segmented,

atrophied and partially lysed (myolysis). It is obvious that both communication between them and their functional state are severely altered.

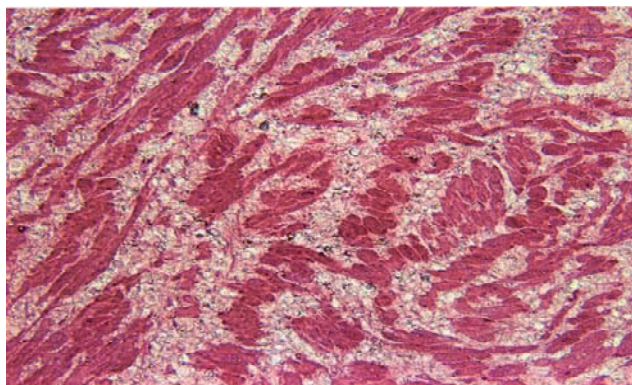


Fig. 5. Marked interfibrillar edema is seen in the media.

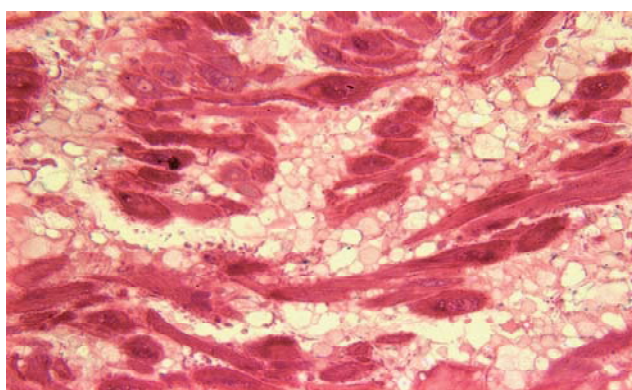


Fig. 6. Interfibrillar spaces are large and they contain numerous vacuolar formations.

- The tunica adventitia: It should be noted that edema also occurs in the adventitia, being evidenced by the reduction of the component connective elements.

We mention the fact that the changes in the umbilical vein, compared to those found in arteries, are less marked, i.e. the endothelium is less affected, and interfibrillar edema is more reduced in the media.

Consequently, in patients with severe preeclampsia, umbilical arteries present structural changes, which are more severe in the endothelium and the media and less severe in the adventitia.

Ultrastructural aspects in umbilical arteries

Ultrastructure of umbilical arteries in normal pregnancy

It is known that vascular endothelium comes in direct contact with the luminal blood flow, being submitted to continuous stress. The endothelium forms a semipermeable barrier to the muscle cells of the media, because through the gap junctions it plays an important role in the control of smooth muscle tone in the media, by the release of factors such as NO (nitric oxide) and prostacyclins, which may

diffuse through the small gap junction channels. Thus, the morphofunctional state of the entire vessel, including the other layers of the artery, depends on the integrity of vascular endothelium [8].

Normally, the apical part of vascular endothelial cells slightly bulges into the lumen. The cytoplasm of these cells is dense and the nuclei are predominantly euchromatic (Fig 7, 8).

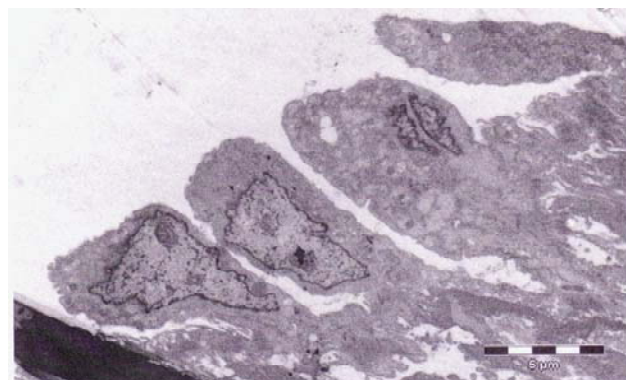


Fig. 7. The apical part of vascular endothelial cells slightly bulges into the lumen.



Fig. 8. The cytoplasm of cells is dense and the nuclei are euchromatic.

Endothelial cells normally have their base fixed to the basal membrane (lamina), which is the only limit to the smooth muscle cell layer of the media. The endothelial cells of umbilical arteries send extensions that cross the basal membrane and reach the subendothelial muscle cells, with which they interdigitate and to which they connect by gap junctions, forming in this way an endothelial-muscular system [9].

The endothelial cells of arteries are usually rich in organelles. Some authors described ultrastructural evidence that transudation of fluid through the umbilical vessels walls contributes to the formation of amniotic fluid [10].

The vessels are exquisitely sensitive to various endocrine mediators, such as serotonin, angiotensin, and oxytocin. Moreover, smooth muscle contractility of the vessel walls is influenced in paracrine loops by substances

produced within the neighboring endothelial cells. Among these mediators, prostaglandins have been shown to be produced within the umbilical vascular endothelium [11]. Some authors observed similar defective prostacyclin production of umbilical arterial response in cords delivered to cigarette smoking mothers.

Another vasodilator that has attracted much attention is nitric-oxide identical with the endothelium-derived relaxing factor, which is produced from the conversion of L-arginine to citrulline by nitric oxide synthase (NOS). This enzyme has been detected immunohistochemically not only in villous syncytiotrophoblast, but also in fetal villous and umbilical endothelium. A reduction in this enzyme's activity has been correlated with abnormal umbilical artery waveforms [12].

Atrial natriuretic peptide (ANP) is another potent vasodilator that additionally seems to be involved in fetal fluid hemostasis. Its binding sites have been detected in umbilical smooth muscle cells. Immunoreactivity for the peptide itself and its messenger RNA have been found in the umbilical endothelium.

Vasoconstrictor substances found in umbilical endothelium comprise angiotensin II, 5-hydroxytryptamine (5-HT) and thromboxane, neuropeptide Y (NPY), as well as endothelin-1. Bindings sites for endothelin-1 have been described in the media of umbilical vessels, the activity of the arteries exceeding that of the vein. The functions of these vasoconstrictors are still under discussion [13].

Immature vessels were more sensitive to angiotensin II, arachidonic acid, and oxytocin; term vessels reacted more to vasopressin, norepinephrine, PGD_2 , and PGE_2 .

These findings shed new light on the highly complex mechanisms of autoregulation, not only of the umbilical circulation, but also of the villous circulation, as most of these mediators have been described also in the walls of the larger chorionic and villous vessels. Further studies will have to elucidate the complicated interactions of these substances, as they are very likely to be involved in abnormal conditions, such as intrauterine growth restriction (IUGR) and a high Doppler resistance index.

In the media, smooth muscle cells are normally structured, fusiform, with dens cytoplasm and the nucleus positioned in the central area. The muscular coat of the arteries consists of a system of crossing spiraled fibres. Desmin – positive smooth muscle cells are largely concentrated on the outer layer of the media. In contrast the inner media smooth muscle cells are poorly differentiated with few myofilaments. They can contribute actively to postpartal closure of the cord arteries [14].

At the umbilical arteries hyaluronic acid was increased, whereas heparan sulfate and chondroitin 4 and 6 sulfate were reduced in normal umbilical arteries as compared to normal adult systemic arteries.

The adventitia, which is a heterogeneous layer, is also predominantly formed by connective tissue with fibrocytes

intercalated with smooth muscle cells, nerves and collagen fibers. There are not vasa vasorum, or nerves.

Ultrastructural aspects in pregnancy complicated by severe preeclampsia

In severe preeclampsia, all the layers of the umbilical arterial wall are affected.

The endothelium undergoes alterations that can result in the loss of its cells, with serious consequences on the entire arterial wall. All endothelial cells are columnar, with reduced cytoplasm and many vacuolizations, and the nuclei are elongated along the cell axis (Fig. 9). The number of endothelial cells gradually decreases, both by the loss of nuclei and the complete detachment of cells and their fall into the lumen, which results in the presence of areas without endothelial cells [15,16].



Fig. 9. All endothelial cells are columnar, with reduced cytoplasm and many vacuolizations, and the nuclei are elongated along the cell axis.

In parallel to these endothelial alterations, profound structural disorganization changes occur in the media and adventitia of the umbilical artery. Smooth muscle cells undergo shape and structure changes, they are distorted or segmented. Their cytoplasm is altered, reduced, and nuclei become pyknotic. Concomitantly with these alterations, generalized edema occurs, with the formation of large spaces filled with fluid or vesicular formations containing material that is probably of lipoprotein nature [17] (Fig 10, 11).

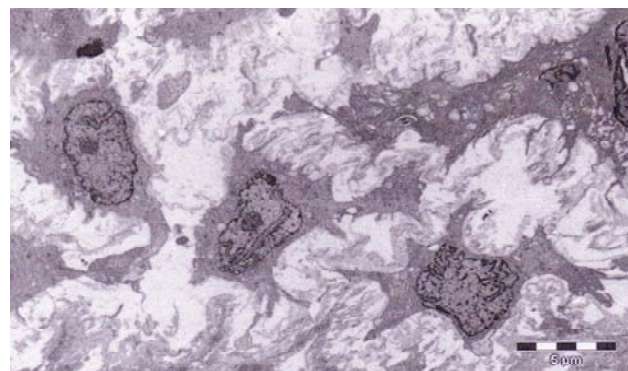


Fig. 10. Interfibrillar spaces are large and contain numerous vacuolar formations.

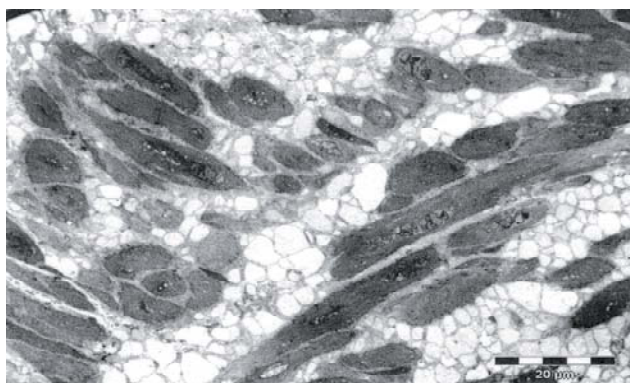


Fig. 11. Interfibrillar spaces are large and contain numerous vacuolar formations.

Under certain, usually pathological, conditions, the contraction of muscle cells in the media and implicitly, of cells in the system concerned, results in a movement of the muscle cell cytoplasm towards endothelial cells, which are driven to the lumen, so that their apical area undergoes a slight bulbous dilation. As a result, the diameter of the arterial lumen is reduced and implicitly, the blood flow is diminished [18].

In some areas of the media, the material accumulated between the smooth muscle cells (at interfibrillar level) occupies large spaces, and vesicular formations are accompanied by fragments of destroyed muscle cells and even macrophages (Fig. 12).

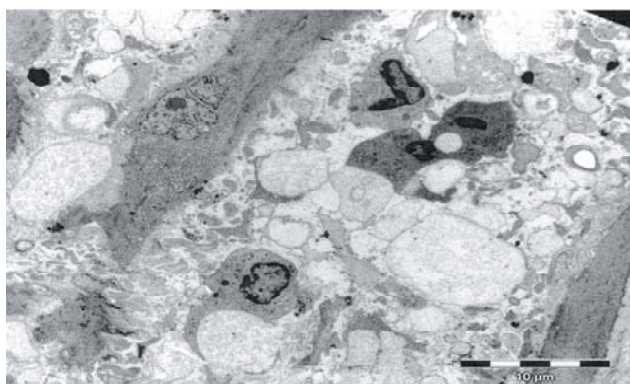


Fig. 12. Between the smooth muscle cells there are macrophages.

In pregnancy complicated by severe preeclampsia the total glycosaminoglycan and collagen content of the umbilical arteries were reduced. These changes were unlikely to impair the hemodynamic properties if the cord vessels [19].

The vessels of patients with preeclampsia, growth-retarded fetuses, and diabetes, as well as those of smoking mothers, show reduced prostacyclin production. Degeneration of endothelium from umbilical vessels had earlier been shown to occur in smoking mothers [3]. Although it is attractive to consider that prostaglandins are the principal mediators of umbilical vascular responses, some evidence has been adduced.

At adventitial level, the external elastic lamina seems to lack structure, being clear, non-electron dense (Fig. 13). The connective tissue is scarce, with disorderly collagen fibers and partially altered structure. Fibrocytes are also completely inactive, having a profoundly altered structure. Few macrophages are still active (Fig. 14).



Fig. 13. The external elastic lamina seems to lack structure, being clear, non-electron dense.

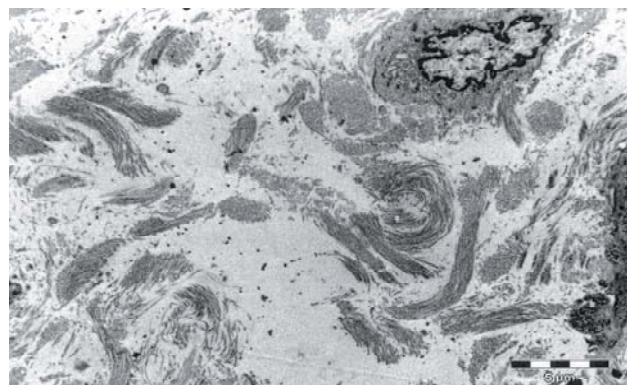


Fig. 14. At adventitial level, the connective tissue is scarce, with disorderly collagen fibers, inactive fibrocytes and few active macrophages.

The pathophysiological changes evidenced in this case of severe preeclampsia suggest a marked vasoconstriction of both maternal and fetal blood circulation, resulting in the reduction of placental blood flow. As a consequence of these phenomena, vascular permeability increases, which will cause edema, both at subendothelial level and especially in the entire tunica media, with alterations including the destruction of smooth muscle cells and fibroblasts in the tunica adventitia, as well as endothelial damage [20].

The increase in arterial wall permeability and the induction of marked edema lead to the decrease of blood flow in the lumen, both by the reduction of the diameter of the lumen and the diffusion of blood plasma to the vascular wall [21].

The increase in arterial wall permeability probably results in an increase in the amniotic fluid volume produced by transudation, which may cause an increased pressure in

the amniotic cavity, with negative consequences on fetal development.

It should also be mentioned that the smooth muscle change in the media prevents the adequate response of umbilical arteries to vasoactive agents, which leads to a reduction in placental blood flow.

References

1. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of the Human Placenta. Fifth Edition, Springer. 2006; 380- 435.
2. Ferguson VL, Dodson RB. Bioengineering aspects of the umbilical cord. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;144 Suppl 1:S108-13.
3. Liao W, Xie J, Zhong J, Liu Y, Du L, Zhou B et al. Therapeutic effect of human umbilical cord multipotent mesenchymal stromal cells in a rat model of stroke. Transplantation. 2009; 15;87(3):350-9.
4. Vizza E, Correr S, Goranova V, et al. The collagen skeleton of the human umbilical cord at term. A scanning electron microscopy study after 2N-NaOH maceration. Reprod Fertil Dev 1996;8(5):885-94.
5. Nanaev AK, Kohnen G, Milovanov AP, Domogatsky SP, Kaufmann P. Stromal differentiation and architecture of the human umbilical cord. Placenta 1997;18(1):53-64.
6. Stacey E Mills. Histology for Pathologists. Third Edition. Lippincot Williams & Wilkins. 2007; 1095- 1127.
7. Röckelein G, Scharl A. Scanning electron microscopic investigations of the human umbilical artery intima Virchows Archiv 1988; 413(6): 555-561
8. Andersen MR, Simonsen U, Uldbjerg N, Aalkjaer C, Stender S. Smoking cessation early in pregnancy and birth weight, length, head circumference, and endothelial nitric oxide synthase activity in umbilical and chorionic vessels: an observational study of healthy singleton pregnancies. Circulation. 2009 ;119(6):857-64.
9. Martín de Llano JJ, Fuertes G, Torró I, García Vicent C, Fayos JL, Lurbe E. Birth weight and characteristics of endothelial and smooth muscle cell cultures from human umbilical cord vessels. J Transl Med. 2009 24;7:30.
10. Asmussen I, Kjeldsen K. Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations on arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers; Circulation Research 1975; Vol 36, 579-589
11. Infanger M, Grosse J, Westphal K, et al. Vascular endothelial growth factor induces extracellular matrix proteins and osteopontin in the umbilical artery. Ann Vasc Surg 2008;22(2):273-84.
12. Watts VL, Motley ED. Role of protease-activated receptor-1 in endothelial nitric oxide synthase-Thr495 phosphorylation. Exp Biol Med (Maywood). 2009; 234(2):132-9
13. Baergen R, Benirschke K, Ulich TR.: Cytokine expression in the placenta. The role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist expression in chorioamnio-nitis and parturition. Arch. Pathol. Lab. Med. 118:52-55,1994.
14. Cairrão E, Santos-Silva AJ, Alvarez E, Correia I, Verde I. Isolation and culture of human umbilical artery smooth muscle cells expressing functional calcium channels. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2009;45(3-4):175-84
15. Yuluğ E, Yenilmez E, Unsal MA, Aydin S, Tekelioglu Y, Arvas H. Apoptotic and morphological features of the umbilical artery endothelium in mild and sever preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006; 85: 1038-45.
16. Sulbarán TA, Castellano A, Chacín L, Vergel C, Portillo MA, Urbina E et al. Electron microscopy of umbilical cord endothelial cells in preeclampsiaJ Submicrosc Cytol Pathol 2002; 34: 389-95.
17. Romanowicz L, Bankowski E, Jaworski S. The activities of some glycosaminoglycan-degrading enzymes in the wall of the umbilical cord artery and their alteration in edema, proteinuria, hypertension (EPH)-gestosis. Clin Chem Lab Med 1999;37(4):417-21.
18. Baykal C, Sargon M, Esinler I, Önderoğlu S, Önderoğlu L. Placental microcirculation of intrauterine growth retarded fetuses: scanning electron microscopy of placental vascular casts. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2004; 270(2): 99-103(5)
19. Ankola PA, Pradham G. Radiology casebook. J.Perinatol. 2001; 3: 196-197.
20. Baergen RN, Malicki D, Behling C, Bernischke K. Morbidity, mortality and placental pathology in excessively long umbilical cords; retrospective study. Pediatr. Developm. Pathol. 2001; 4: 144- 153.
21. Collins JC. Umbilical cord accidents: human studies. Seminars Perinatol. 2002; 26: 79- 82.

NOI CITOKINE PROINFLAMATOARE CA ȚINTE TERAPEUTICE ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

CLAUDIA JUDE , DORU DEJICA

Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

Rezumat

Artrita reumatoidă (AR) este o boală cronică, caracterizată prin inflamația sinovialei și leziuni articulare. Deși limfocitele T(LT) și B (LB) mediază patogenезa bolii, citokinele proinflamatoare sunt implicate în mod deosebit. În ultimii 15 ani medicația cu produse biologice a revoluționat tratamentul AR, în principal prin neutralizarea acestor citokine. Sintetizăm aspectele cheie privind noi citokine proinflamatoare cu perspective de ținte terapeutice în AR.

IL-6, citokină pleiotropă, prezintă în concentrație ridicată la pacienții cu AR, contribuie la manifestările locale și sistemice ale bolii. IL-6 este un inductor puternic al răspunsului de fază acută. Ea are capacitatea de stimulare a diferențierii LB, care duce la producția de factor reumatoid, promovează activarea osteoclastelor, eliberează metaloproteinazele matriceale, contribuind la leziunile articulare. Trialurile clinice cu Tocilizumab, conținând anticorpi monoclonali anti-IL-6R, reduce activitatea bolii și este util în tratamentul AR.

BlyS este un factor de activare al LB, care prelungește supraviețuirea lor, cu supraproducția autoanticorpilor, în principal factorul reumatoid Belimumab și în special Atacicept sunt inhibitori ai BlyS, cu rezultate promițătoare în terapia AR, după efectuarea trialurilor clinice de faza a- II-a.

IL-15 este promotor al activării LT cu memorie și chemokinelor, amplificând producția altor citokine proinflamatoare, a NF-κB și apoptoza celulelor NK, toate împreună fiind factori esențiali în patogenезa AR. În trialuri de faza I-II, neutralizarea IL-15 cu anticorpi monoclonali este bine tolerată și cu răspuns clinic favorabil.

Cuvinte cheie: artrita reumatoidă, citokine proinflamatoare, neutralizarea terapeutică a citokinelor proinflamatoare.

NEW PROINFLAMMATORY CYTOKINES AS TARGETS IN RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease characterized by synovial inflammation and joint damage. Although both T and B cells mediate the disease pathogenesis, proinflammatory cytokines are critically involved. In the last 15 years biologic therapeutics have revolutionized treatment of RA, usually targeting these cytokines. Here, we summarize the key aspects of the biology of new proinflammatory cytokines which may be novel targets in RA.

IL-6, a pleiotropic cytokine, present at elevated levels in patients with RA contributes to both systemic and local symptoms. IL-6 is a strong inducer of the acute-phase response, has the ability to stimulate B-cell differentiation, leading to the production of rheumatoid factor, promotes osteoclast activation and matrix metalloproteinases release, contributing to joint damage. Clinical trials with tocilizumab, phase III a humanized monoclonal antibody to soluble IL-6R, reduces disease activity and may be useful in the RA therapy.

BlyS is a B-cells activating factor, which prolongs their survival, with overproduction of autoantibodies, principally rheumatoid factor. Belimumab and especially atacicept are inhibitors of BlyS with promising results in RA therapy in

phase II of clinical trials.

IL-15 is a promoter of memory T-cells and chemokines activation, enhancing production of other proinflammatory cytokines, NF- κ B and NK cells apoptosis, all together essential factors in RA pathogenesis. In a phase I-II trial, IL-15 neutralization was well tolerated and clinical responses were reported.

Keywords: rheumatoid arthritis, therapeutic neutralization of proinflammatory cytokines.

a. Artrita reumatoidă (AR) este o boală cronică, caracterizată prin inflamația sinovialei și leziuni articulare. Deși limfocitele T (LT) și B (LB) mediază patogenезa bolii, citokinele proinflamatoare sunt esențial implicate.

b. În urmă cu 10 ani se considera că există în jurul a 15 citokine proinflamatoare care participă la inițierea și perpetuarea sinovitei reumatoide, cu rol pivotal fiind doar 5: TNF α , IL-1, IL-12, IL-15 și IL-18 [1]. **Actualmente**, numărul lor este peste 20 [2].

c. TNF α a devenit prima țintă terapeutică în AR, inhibitorii săi (anticorpii monoclonali - infliximab și produsul de fuziune dintre receptorul solubil al TNF cu Fc al IgG1 - etanercept) reprezentând astăzi principalul mijloc terapeutic eficient în această boală [3]. Ulterior, IL-1 a devenit și ea o țintă a medicației imunomodulatoare, prin folosirea IL-1Ra, antagonist specific al IL-1 α și β . Utilizarea la om a acestuia a fost posibilă în urmă cu 10 ani, cu produsul uman recombinat genetic, anakinra. Efectele favorabile de durată s-au obținut chiar prin monoterapie [4], dar rezultatele clinice sunt mai reduse decât cele obținute cu blocanții TNF α [5].

d. Deși se înregistrează rezultate terapeutice evidente cu produsele imunomodulatoare amintite, un procent încă însemnat de pacienți cu AR sunt refractari chiar la dozele crescute și îndelungate, nefiind satisfăcătoare nici alternanța, nici asocierea acestora [6].

e. Este verosimil ca intervenția terapeutică cu inhibitori TNF α și IL-1 să nu blocheze decât o parte din factorii imuni umorali și celulari implicați în patogenезa bolii. Acesta este rațiunea pentru care a crescut interesul investigării altor citokine proinflamatoare, susceptibile să fie ținte terapeutice. S-ar putea ca sugestia lui Kavanaugh privind o combinație de produși terapeutici care vizează citokinele să reprezinte următoarea etapă a imunomodulării în AR [7].

f. Dintre citokinele proinflamatoare de interes actual în vederea producerii unor inhibitori și implementarea în terapia AR, doar trei se află în faza de trialuri clinice mai avansate, susceptibile să primească avizul de utilizare de la FDA: IL-6, BlyS și IL-15 [8].

Interleukina- 6 (IL-6) a fost identificată ca o citokină mediatore a unor funcții pleiotrope: induce

puternic răspunsul inflamator de tip acut (febră, anemie, creșterea producției hepatice a proteinelor de fază acută - ca proteina C reactivă, CRP), maturează și activează LB și LT, macrofagele, osteoclastele, condrocitele, celulele endoteliale, sinoviocitele. De asemenea, stimulează diferențierea LB, care duce la formarea factorului reumatoid și a altor autoanticorpi, eliberează proteine chemoattractante, molecule de adeziune și metaloproteinaze matriceale, care erodează cartilajul articular [9].

IL-6 este produsă în cavitatea articulară de către LT, monocite/macrofage, sinoviocitele fibroblast-like și celulele endoteliale, în ser și lichidul sinovial existând concentrații ridicate, alături de receptorul solubil specific, sIL-6R [10]. Nivelul circulant al acestora se corelează cu activitatea bolii, VSH și concentrația CRP, ameliorarea manifestărilor clinice fiind însoțită de scăderea lor [11].

Constatările amintite constituie motivarea esențială a încercării de neutralizare a activității IL-6/sIL-6R, ca mijloc terapeutic în AR. La început, în 1993, s-au utilizat anticorpi monoclonali (AcMo) anti-IL-6 la 5 pacienți, dar rezultatele inițiale bune au devenit nesatisfăcătoare pe termen lung, datorită creșterii neașteptate a IL-6 consecutivă formării complexelor imune IL-6 / anti-IL-6, care au prelungit timpul de înjumătățire al citokinei.

Grupurile lui Nishimoto [12], Smolen [13] și Maini [14] au demonstrat, între 2004-2008, supresia semnificativă a manifestărilor bolii prin trialuri de fază a III-a, cu AcMo anti-IL-6R umanizați (tocilizumab, Roche & Chugai).

Locul AcMo anti-IL-6R în paradigma terapeutică din AR rămâne încă neclar, deși eficacitatea la pacienții care au eșuat sub administrarea blocanților TNF α a fost dovedită [8].

Stimulatorul limfocitelor B (BlyS) este un factor critic în imunitatea umorală și bolile autoimune, inclusiv AR, datorită susținerii maturării și supraviețuirii acestor celule [15].

BlyS este un membru al superfamiliei TNF. El se sintetizează constitutiv de către linia monocit-macrofagică și celulele dendritice, producția lui putând fi indusă de unele citokine (IFN γ , TNF α) și compuși microbieni (peptidoglicani, ADN dublu catenar, lipopolizaharide) [16]. Ultimii sunt inductori ai expresiei receptorilor specifici de pe suprafața LB, care pot fi implicați în bolile autoimune: BlyS-R, antigenul maturării LB (BCNA) și activatorul transmembranal, care interacționează cu ligandul ciclofilinei, modulat de calciu (TACI).

BlyS joacă un rol important în imunitatea umorală

Articol intrat la redacție în data de: 02.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 09.07.2009

Acceptat în data de: 14.07.2009

Adresa pentru corespondență: judeclaudia@yahoo.com

și în bolile autoimune, inclusiv AR. S-a constatat o strânsă corelație între nivelul seric al BlyS și autoanticorpii anticolagen tip II, la șoarecii cu artrita indusă de colagen, cât și cu expresia amplă a citokinei de către celulele dendritice sinoviale [17]. Mecanismul intervenției BlyS și al receptorilor săi în patogeniza AR constă, în principal, din blocarea apoptozei LB, grație hiperexpresiei genelor antiapoptotice (Bcl-2 și Bcl-l), după legarea BlyS de receptorii acestei citokine (BlyS-R) și activarea consecutivă a NF-κB [18,19]. BlyS protejează LB autoreactive de apoptoză, prelungindu-le supraviețuirea direct proporțional cu nivelul citokinei; pe de altă parte, blochează expresia unei gene proapoptotice, Bim.

APRIL este și el un membru al familiei TNF, având omologie de 48 % cu BlyS, fiind ligand al inducerii proliferării LB. Este produs de sinoviocitele fibroblast-like și celulele monocit-macrofagice, sinoviale, cu rol în maturarea, diferențierea și activarea LB [20].

Prima tentativă de blocare a activității BlyS în AR s-a făcut cu AcMo anti-BlyS umanizați (LymphoStat-B), testați în al doilea trial clinic cu produsul numit belimumab [21]. La pacienți aflați sub terapie standard, administrarea s-a soldat cu reducerea parțial satisfăcătoare a semnelor și simptomelor bolii. Rezultate mai bune s-au obținut cu o altă modalitate terapeutică, care a vizat blocarea concomitentă a BlyS și *APRIL* cu o proteină de fuziune ce conține porțiunea extracelulară a TACI, cuplată cu componentul Fc al IgG 1 umane. Produsul aflat în trial de faza a II-a, sub numele de atacicept, s-a dovedit a fi bine tolerat, eficient clinic în studiul dublu orb, cu reducerea titrului autoanticorpilor [22].

Ultima variantă de terapie biologică pentru neutralizarea activității BlyS este folosirea unor peptide cu greutate moleculară mică, inhibitoare ale interacțiunii citokinei cu receptorii săi, ca BCMA [19].

Spre deosebire de AcMo anti-LB (rituximab), care a primit licența FDA de utilizare la pacienții cu sindroame limfoproliferative LB, terapia care țintește BlyS induce moartea celulară în mod indirect. Aceasta blochează semnalul de supraviețuire a LB, în timp ce rituximab omoară LB mai repede și puternic, prin citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi și complement [23].

O strategie cu totul atractivă de a bloca activitatea BlyS a fost imaginată recent de Lam ș.a [24]: țintirea genei citokinei direct în articulațiile afectate. Prin inginerie genetică s-a reușit obținerea unui lentivirus cu replicare defectivă, dezvoltat pentru a exprima un ARN care să "tempereze" gena BlyS. Astfel, atenuarea locală substanțială a genei a inhibat inflamația sinovialei și distrucția articulară la șoarecii cu artrită colagenă și chiar să oprească progresia bolii după declanșarea ei. În același timp, blocarea producției BlyS s-a însoțit de suprimarea diferențierii LB în plasmocite secretoare de autoanticorpi. Totodată, inhibă maturarea celulelor dendritice și funcția lor de amorsare a diferențierii limfocitelor Th 17, secretoare

ale unei puternice citokine proinflamatoare, IL-17. Se prefigurează implementarea acestei strategii de inginerie imunogenetică în terapia AR.

Interleukina -15 (IL-15) este secretată în principal de celulele dendritice și macrofage, dar și de celulele endoteliale și fibroblaștii sinoviali. Ea este chemotactică, activatoare a LT cu memorie și a metaloproteinazelor matriceale, amplifică producția de TNFα, IL-1, IL-6, IFN γ și IL-17, precum și a factorilor de transcripție nucleară NF-κB și induce apoptoza celulelor NK [25]. Efectul din urmă are un rol important în perpetuarea fenomenelor autoimune, IL-15 exercitând un rol proinflamator evident în AR.

Cercetările experimentale au demonstrat că blocarea IL-15 reduce severitatea artritei induse de colagen, iar administrarea IL-15 recombinat genetic amplifică boala, ceea ce a stimulat interesul pentru inhibiția activității acestei citokine în AR.

Într-un trial de faza a-II-a s-au folosit AcMo IgG 1 umanizați, specifici pentru IL-15 umană (HuMax-IL-15) [26]. S-a constatat o toleranță bună, fără toxicitate semnificativă. Pentru **aprecierea adecvată a inocuității** produsului biologic folosit se consideră necesară evaluarea după o terapie mai îndelungată. În ceea ce privește eficacitatea clinică, aceasta a fost apreciată ca încurajatoare, scorul ACR la 8 săptămâni fiind similar cu cel observat la 4 săptămâni de terapie cu TNFα **administrat singular: răspuns** ACR 20 la 63 % din pacienți, ACR 50 la 38% și ACR 70 la 25%.

Bibliografie

1. Arend WP: Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis, *Arthritis Care & Res*, 2001, 45, 101-106.
2. McInnes IB, Schett G: Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Nat Rev Immunol*, 2007, 7, 429-442.
3. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ et al.: Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 27-35.
4. Bresnahan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK: Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*, 2004, 31, 1103-1111.
5. Furst D.E, Keystone EC, Kirkham B et al.: Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68, Suppl 3, 1112-1125.
6. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y et al.: Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis failure of tumor necrosis factor α blockade, *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 725-728.
7. Kavanaugh A: Combination cytokine therapy: the next generation of rheumatoid arthritis, *Arthritis Care & Res*, 2002, 47, 87-92.
8. Brennan FM, McInnes IB: Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest*, 2008, 118, 3537-3545.

9. Cronstein BN: Interleukin-6. A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis, *Bull NYU Hosp Joint Dis*, 2007, 65, Suppl 1, S 11-5.
10. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T: The paradigm of IL-6: from basic science to medicine, *Arthritis Res*, 2002, 4, Suppl 3, S233-242.
11. Nishimoto N, Kishimoto T: Interleukin 6: From bench to bedside, *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2, 619-626.
12. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 1761-1769.
13. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert –Roth A et al.: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo controlled, randomized trial, *Lancet* 2008, 371, 987-997.
14. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al.: Double –blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist , tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate, *Arthritis Rheum*, 2006, 54, 2817-2819.
15. Sutherland AP, Mackay F, Mackay CR: Targeting BAFF: immunomodulation for autoimmune disease and lymphomas, *Pharmacol Ther*, 2006, 112, 774-786.
16. Katselenson N, Kanswal S, Puig M, Mostowsk H, Verthelyi D, Akkoyunlu M: Synthetic CpG oligo deoxinucleotides augment BAFF- and APRIL-mediated immunoglobulin secretion, *Eur J Immunol*, 2007, 37, 1785- 1795.
17. Zhang M, Ko KH ,Lam QL et al. Expression and function of TNF family member B cell –activating factor in the development of autoimmune arthritis, *Int Immunol*, 2005, 17, 1081-1092.
18. Do RK, Chen-Kiang S: Mechanism of BLyS action in cell immunity, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13, 19-25.
19. Sun J, Lin Zeno, Feng J, Li Y, Sen B: BAFF-targeting therapy, a promising strategy for treating autoimmune diseases, *Eur J Pharmacol*, 2008, 597, 1-5.
20. Seyler TM, Park YW, Takemura S et al.: BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest*, 2005, 115, 3083-3092.
21. McKay J: Belimumab (BmAb), a fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator (BlyS), combined with standard of care therapy reduces the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in a heterogenous subject population. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, Suppl 9, S 710-S 711.
22. Tak PP, Thurlings RM, Rossier et al.: Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase 1b, double blind, placebo- controlled, dose-escalating, single- and repeated dose study, *Arthritis Rheum*, 2008, 58, 61-72.
23. Tsokos GC: B cells , be gone –B-cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis, *N Engl J Med*, 2004, 350, 2546-2548.
24. Lam QLK, Ko OKH, Zheng B-J, Lu L: Local BAFF gene silencing suppresses Th 17-cell generation and ameliorates autoimmune arthritis, *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, 105, 14993-14998.
25. Firestein GS, Zvaifler NJ: How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? II .T cell –independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum*, 2002, 46, 298-308.
26. Baslund B, Tvede N, Danneskiold M, Samsøe B et al.: Targeting interleukin -15 in patients with rheumatoid arthritis :a proof- of- concept study, *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 2686-2892.

IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ – O AFECȚIUNE CU FAȚETE MULTIPLE

MIRELA MIRON, NICOLAE MIRON, VICTOR CRISTEA

Catedra de Imunopatologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Imunodeficiența comună variabilă (CVID – common variable immunodeficiency) desemnează o grupare heterogenă de boli, care au în comun producția deficitară de anticorpi. Trăsătura clinică principală a acestor afecțiuni este reprezentată de creșterea susceptibilității la infecții (mai ales bacteriene). De asemenea, pacienții cu CVID pot prezenta diverse manifestări cu substrat autoimun sau inflamator, aspect caracteristic acestui grup de imunodeficiențe primare. Descoperirile recente din domeniul biologiei moleculare au contribuit la individualizarea câtorva entități pentru care s-a elucidat defectul genetic/molecular determinant. S-au înregistrat progrese și în precizarea fenotipului imun al acestor pacienți, descriindu-se numeroase modificări celulare (limfocite B, T, celule dendritice) și citokinice (interleukinele 2, 4, 5, 7, 12, interferon- γ). Tratamentul de bază al CVID este substitutiv, în scopul creșterii nivelului seric de imunoglobuline. Rămâne dezideratul diagnosticării mai precise a acestor pacienți și al identificării unor modalități terapeutice specifice.

Cuvinte cheie: imunodeficiența comună variabilă, deficit imun umoral, infecții, mutații genetice.

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY – A MULTIFACETED DISEASE

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) refers to a heterogeneous group of diseases, which have in common an insufficient antibody production. The main clinical feature of CVID is an increased susceptibility to infections (especially microbial infections). Also, these patients may present diseases with autoimmune or inflammatory pathogeny, a typical aspect for this group of primary immunodeficiencies. Recent discoveries in the field of molecular biology have contributed to the individualization of some entities, for which the determining genetic/molecular defect was found. There has also been progress in defining the immune phenotype of these patients, with the description of numerous cellular (B cells, T cells, dendritic cells) and cytokine (interleukins 2, 4, 5, 7, 12, interferon- γ) changes. The basic treatment of CVID is substitutive, with the aim of raising the seric immunoglobulin level. It still remains the objective of a more precise diagnosis of these patients and of identifying specific therapeutic modalities.

Keywords: common variable immunodeficiency, humoral immunity defect, infections, genetic mutations.

Imunodeficiențele primare (PIDs – primary immunodeficiency diseases) reprezintă un excelent model pentru studiul funcționării sistemului imunitar. Prima

clasificare a acestor entități nosologice a fost realizată în anii 1970, sub egida Organizației Mondiale a Sănătății. În decadele următoare, actualizarea clasificării a fost preluată de Uniunea Internațională a Societăților Imunologice, fiind realizată de comitete de experți reunite la intervale de 2-3 ani. De-a lungul ultimilor 15 ani, s-au individualizat bazele moleculare pentru peste 120 imunodeficiențe primare

Articol intrat la redacție în data de: 18.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 30.04.2009

Acceptat în data de: 05.05. 2009

Adresa pentru corespondență: Mihaela.Miron@umfcluj.ro

(PIDs), după datele publicate în urma ultimei întâlniri a comitetului de experți din iunie 2007 [1]. Conform ultimului consens, imunodeficiențele primare sunt împărțite în 8 categorii:

1. Imunodeficiențe combinate ale limfocitelor T și B;
2. Imunodeficiențe predominant ale anticorpilor;
3. Alte sindroame imunodeficitare bine definite;
4. Boli cauzate de disfuncția sistemului imunitar;
5. Defecte congenitale ale numărului și/sau funcției fagocitare;
6. Defecte ale imunității înnăscute;
7. Boli autoinflamatorii;
8. Deficiențe ale sistemului complement.

Imunodeficiența comună variabilă (CVID – *common variable immunodeficiency*) se regăsește în grupa a doua de imunodeficiențe primare, fiind definită prin reducerea severă a IgA și IgG serice, cu număr normal sau scăzut al limfocitelor B. Remarcăm că acest ultim consens a desprins din grupul imunodeficienței comune variabile trei entități pentru care s-a identificat defectul molecular etiologic, respectiv:

- deficiența ICOS (*inducible costimulatory receptor*);
- deficiența CD19;
- XLP1 (*X-linked lymphoproliferative syndrome*), determinat de mutația genei *SH2D1A*, inclus și în grupa a patra de PIDs.

Imunodeficiența comună variabilă desemnează un grup heterogen de boli, a căror trăsătură comună este reprezentată de producția deficitară de anticorpi – hipogamaglobulinemie. CVID este cea mai frecventă imunodeficiență primară la nivelul populației europene, și afectează în mod egal cele două sexe [2]. Incidența acestei afecțiuni variază între 1/25.000 și 1/66.000 [3]. Deși au fost semnalate cazuri cu transmitere autozomal recesivă, autozomal dominantă sau X-linkată (aproximativ 10% din totalul pacienților), majoritatea apar sporadic. Vârsta debutului clinic se înscrie, în general, în decadele 2-3 de viață, dar și în copilărie, cu două vârfuri de incidență: 1-5 ani și 16-20 ani [4].

Tabloul clinic al imunodeficienței comune variabile cuprinde o serie de manifestări cauzate de deficitul imun: infecții recurente (în special bacteriene), hiperplazie limfoidă nodulară, afecțiuni autoimune, apariția de granuloame sau limfoame. Se remarcă o anumită variabilitate clinică, observabilă chiar la membrii aceleiași familii, prezentând aceeași mutație genetică. De obicei, debutul bolii este marcat de infecții respiratorii bacteriene recurente. Germenii etiologici izolați frecvent sunt: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, stafilococi, dar și *Pneumocystis carinii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *mycobacterii* și fungi. Afecțiunile pulmonare cronice, cum ar fi bronșiectazia, sunt frecvente, în ciuda tratamentului substitutiv corespunzător

[5].

O parte din pacienți (aproximativ 20%) prezintă simptome gastrointestinale cronice: meteorism, disconfort abdominal, malabsorbție și diaree; uneori simptomatologia este severă, fiind asociată cu modificări histologice de tip inflamator la nivelul mucoasei intestinale [6]. O parte din pacienți dezvoltă boală inflamatorie intestinală, boală Crohn sau colită ulcerativă [7]. Pe lângă formele clinice cu tablou tipic, sunt posibile și alte forme de afectare intestinală, de tipul: enteropatie exudativă, intoleranță la lactoză, malabsorbție cronică cu steatoree, sau atrofie vilozitară – cel mai adesea observată în relație cu prezența *Giardia lamblia*, decât cu intoleranța la gluten. Hiperplazia limfoidă, în forme simptomatice sau asimptomatice, poate fi de asemenea prezentă la nivel gastrointestinal. Infecțiile gastrointestinale pot prezenta o frecvență crescută la pacienții cu CVID, agenții etiologici cei mai incriminați fiind *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*. Infecția cu *Helicobacter pylori* a fost decelată în proporție de 80% la pacienții cu acuze dispeptice.

Infecțiile severe și recurente cu virusul herpes simplex sunt frecvente, iar aproximativ 20% din pacienții cu CVID vor prezenta și herpes zoster. Unii pacienți pot dezvolta infecții enterovirale cu meningoencefalită cronică.

Dezordinile autoimune sau reumatologice afectează aproape un sfert din pacienții cu CVID. Poate fi vorba despre artrită cronică, sclerodermie, dermatomiozită, lupus eritematos, sindrom Sjögren, citopenii autoimune [8], ciroză biliară, hepatită autoimună, sindrom Guillain-Barré, diabet zaharat de tip 1 [9], enteropatie gluten-sensibilă etc.

Limfoproliferarea este frecventă, sub forma adenopatiilor și splenomegaliei, dar și a infiltrării unor organe precum ficatul sau rinichii. Aceste limfoproliferații sunt policlonale, dar pot evolua și spre malignizare. Mai ales în stadiile tardive ale bolii, pacienții pot dezvolta malignități de tipul limfoamelor: limfoame gastrice asociate infecției cu *Helicobacter pylori*, limfoame non-Hodgkin sau limfoame MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Diagnosticul unui limfom în situația acestor pacienți este o chestiune delicată, întrucât adenopatiile benigne sunt de obicei preexistente [10].

Datorită polimorfismului clinic și paucității datelor genetice, **diagnosticul imunodeficienței comune variabile** se stabilește în principal pe criterii imunologice. Dintre acestea, hipogamaglobulinemia este cea mai sugestivă pentru diagnostic, deși nivele normale ale imunoglobulinelor serice nu exclud boala. În această ultimă situație, investigații suplimentare pot orienta diagnosticul:

► determinarea izoaglutinelor (absente sau reduse);

► răspunsul la vaccinare: T-independent (vaccin pneumococic polizaharidic) sau T-dependent (toxoid tetanic sau difteric).

Sunt utile și alte examinări imunologice, precum

cuantificarea populațiilor/subpopulațiilor limfocitare.

► Limfocitele T (LT): raportul CD4/CD8; LT cu memorie (CD45RA); răspunsul la mitogeni și antigeni;

► Limfocitele B (LB): LB CD21/CD38/CD19; LB cu memorie (CD19+CD27+IgD-).

Mecanisme etio-patogenetice. Defectul imun umoral din CVID se datorează alterării fazei de maturare terminală a limfocitului B, cu afectarea producției de plasmocite generatoare de anticorpi sau a *switch*-ului de clasă (modificarea izotipului de imunoglobulină sintetizat). Este vorba în general de un defect intrinsec al limfocitelor B, dar în unele cazuri s-a identificat o afectare a funcției reglatoare a limfocitelor T [11]. Există dovezi pentru incriminarea mai multor tipuri de defecte, fapt ce confirmă heterogenitatea etiologică a acestui tip de imunodeficiență:

► Deficitul limfocitelor B cu memorie [12];

► Anomalii funcționale ale limfocitelor T CD4+ sau CD8+ (scăderea raportului CD4+/CD8+);

► Limfocite B defective sau supuse unei apoptoze accelerate [13];

► Nivele serice scăzute ale IL-2, IL-4 sau IL-5 și IFN- γ ;

► Defecte funcționale ale celulelor dendritice de origine monocitară, acompaniate în unele cazuri de alterări ale producției de IL-12, cu anomalii secundare ale activării limfocitelor T [14];

► Deficit de sinteză a IL-7 [15];

► Scăderea expresiei L-selectinei la nivelul limfocitelor B [16].

Pentru imunodeficiența comună variabilă nu s-a putut identifica o anomalie citogenetică comună, polimorfismul clinic derivând dintr-un polimorfism imunologic, respectiv genetic [17]. La ora actuală există dovezi pentru a considera că alterări în secvențele TACI [18] (*transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor*), BAFFR (*B cell activating factor receptor*) și Msh5 sunt polimorfisme ce pot cauza boala. BAFF și APRIL (*a proliferation inducing ligand*) sunt molecule aparținând superfamiliei TNF, ce acționează în sens activator asupra limfocitului B, intervenind în realizarea *switch*-ului de clasă imunoglobulinică, independent de calea clasică de cooperare interlimfocitară, CD40–CD40L. Receptorii celulari ai acestor molecule reglatoare sunt: BAFFR, TACI și BCMA (*B cell maturation antigen*), toți având rol în *switch*-ul de clasă sau supraviețuirea plasmocitelor. TACI este exprimat mai ales de limfocitul B, dar și de limfocitul T activat, iar mutația genei care îl codifică – *TNFRSF13B* – este întâlnită și la unii pacienți cu deficit selectiv de IgA. Msh5 este o proteină cu rol în repararea ADN-ului în cadrul procesului de recombinare de clasă, studii recente incriminând-o în etiopatogenia imunodeficienței comune variabile (sau în deficitul selectiv de IgA). După cum am menționat în introducere, în ultima clasificare s-au individualizat trei genotipuri din cadrul acestor imunodeficiențe, și anume:

► Mutația genei care codifică ICOS (*inducible costimulatory receptor*), un factor costimulator al LT, care facilitează producerea de IL-10, IL-4, IL-5 și IL-6;

► Mutația genei pentru CD19, moleculă importantă în reglarea dezvoltării, activării și proliferării limfocitelor B;

► Mutația genei *SH2D1A*, care codifică o proteină cu rol major în stimularea bidirecțională a limfocitelor B și T. Rezultatul este constituirea sindromului limfoproliferativ X-linkat („boala Duncan”), caracterizat de susceptibilitate crescută la infecția cu virus Epstein-Barr, cu tablouri clinice de mononucleoză severă și limfom malign.

Tratamentul imunodeficienței comune variabile este substitutiv și suportiv. În scop substitutiv se administrează imunoglobulină umană, urmărindu-se atingerea unui nivel seric al IgG de 500-700 mg/dl. Sunt necesare doze de 400-600 mg/kg corp/lună, cu administrare intravenoasă sau subcutană. Administrarea intravenoasă de imunoglobulină umană la pacienții care au deficit de IgA prezintă riscul dezvoltării reacțiilor anafilactice, prin anticorpi anti-IgA. Asociat, se impune managementul complicațiilor infecțioase sau de altă natură (reumatologice, maligne, etc.). În tratamentul granulomatozei cutanate sau al enteropatiei asociate cu CVID s-a încercat cu succes administrarea de anticorpi monoclonali anti-TNF [19], iar în citopeniile autoimune – anticorpi monoclonali anti-CD20.

Bibliografie

1. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., et al. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: 776-794.
2. Sneller M.C., Strober W., Eisenstein E., Jaffe J.S., Cunningham-Rundles C. NIH conference: new insights into common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1993;118:720-730.
3. Cunningham-Rundles C. Selective IgA deficiency. In: Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A., editors. *Immunologic disorders in infants and children*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2004.
4. Eades-Perner A.M., Gathmann B., Knerr V., et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007;147:306-312.
5. Tarzi M.D., Grigoriadou S., Carr S.B. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009;155:147-155.
6. Chua I., Standish R., Lear S., et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2007;150:306-311.
7. Mudter J., Wirtz S., Weigmann B., et al. Crohn's-like colitis in a patient with immunodeficiency associated with a defect in expression of inducible costimulator. *Dig Dis Sci* 2006;51:711-717.
8. Ramyar A., Aghamohammadi A., Moazzami K., et al. Presence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and autoimmune

hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008;7:169-175.

9. Bussone G., Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev* 2009;8:332-336.

10. Goldacker S., Warnatz k. Tackling the heterogeneity of CVID. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:504-509.

11. Blanco-Quirós A., Solís-Sánchez P., Garrote-Adrados J.A., Arranz-Sanz E. Common variable immunodeficiency. Old questions are getting clearer *Allergol et Immunopathol* 2006;34:263-275.

12. Lanio N., Sarmiento E., Gallego A., Carb J. Immunophenotypic profile of T cells in common variable immunodeficiency: is there an association with different clinical findings? *Allergol Immunopathol* 2009;37:14-20.

13. Savaşan S., Warrier I., Buck S., Kaplan J., Ravindranath Y. Increased lymphocyte Fas expression and high incidence of common variable immunodeficiency disorder in childhood Evans' syndrome. *Clin Immunol* 2007;125:224-229.

14. Cunningham-Rundles C., Raigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2005;115:147-53.

15. Holm A.M., Aukrust P., Damas J.K., Muller F., Halvorsen B., Froland S.S. Abnormal interleukin-7 function in common variable immunodeficiency. *Blood* 2005;105:2887-2890.

16. Zhang J.G., Morgan L., Spickett G.P. L-selectin in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a comparative study with normal individuals. *Clin Exp Immunol* 1996;104:275-279.

17. Rezaei N., Aghamohammadi A., Shakiba Y., et al. Cytokine Gene Polymorphisms in Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:1-7. [Epub ahead of print]

18. Conley M.E., Dobbs A.K., Farmer D.M., et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009;27:199-227.

19. Thatayatikom A., Thatayatikom S., White A.J. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:293-300.

PATOGENIA ȘI FIZIOPATOLOGIA MENINGITELOR ACUTE BACTERIENE

ȘERBAN TOMESCU¹, DUMITRU CÂRSTINA²

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca, ²UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Patogenia și modificările fiziopatologice apărute în cursul meningitelor acute bacteriene sunt procese complexe ce includ mai multe etape comune pentru majoritatea agenților patogeni implicați. Aceste etape sunt: colonizarea nazofaringelui, pătrunderea și supraviețuirea în spațiul intravascular, invazia și supraviețuirea în spațiul subarahnoidian, inducerea inflamației în spațiul subarahnoidian. Rezultatul final constă în apariția unor modificări fiziopatologice, cele mai importante fiind edemul cerebral și leziunile neuronale.

Cuvinte cheie: meningite, patogenie, fiziopatologie.

PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

Abstract

Pathogenesis and pathophysiological changes which occurs in the course of bacterial meningitis are complex and develop in many steps which are common for the most of meningeal pathogens.

These steps are: colonization of nasopharynx, acces to the blood stream and intravascular survival, meningeal invasion and survival in the subarachnoid space, induction of subarachnoid space inflammation. The final result consist of pathophysiological changes; the most important are cerebral edema and neuronal injury.

Keywords: meningitis, pathogenesis, pathophysiology.

Introducere

Patogenia și modificările fiziopatologice ce au loc în cazul meningitelor acute bacteriene constituie un proces complex ce se desfășoară în mai multe etape, comune pentru majoritatea agenților patogeni implicați.

1. Colonizarea nazofaringelui este prima etapă în acest lanț al desfășurării evenimentelor. Studiile experimentale cele mai ample au fost efectuate în cazul pneumococului. Acesta prezintă peste 500 de proteine de suprafață, dintre care unele au rol în interacțiunea dintre agentul patogen și celulele epiteliului respirator. Dintre aceste proteine cele mai importante sunt cele legate de fosforilcolină (choline binding proteins – C_{bps}):

- C_{bp}A este cea mai bine reprezentată;
- CbpD are rol în liza bacteriană, cu eliberarea

consecutivă a unor factori de virulență [10];

- C_{bp}P_E au rol în aderența de celulele epiteliului respirator;

- C_{bp}G are rol în aderență și constituie totodată un factor de virulență.

La nivelul celulelor epiteliului respirator există receptori pentru aceste proteine: Gal NAc (β_{1-3}) Gal; Gal NAc (β_{1-4}) Gal și acidul sialic.

Pneumococul prezintă și alte proteine cu diverse roluri cum ar fi : P_{sa}A – cu rol în aderență; PclA cu rol în aderență [25].

Neuraminidaza N_{an}A care clivează acidul N-acetil-neuraminic aflat în structura mucinei, scăzând vâscozitatea mucusului cu diminuarea rolului protector al acestuia; și IgA₁ proteaza care inactivează IgA secretorii locale de la nivelul epiteliului respirator [16,22,28].

În cazul meningococului evenimentele se desfășoară într-un mod asemănător. Acesta prezintă pili de suprafață cu rol în aderență, receptorul de la nivelul epiteliului respirator fiind reprezentat de CD₄₆. Prezintă, de asemenea IgA proteaza cu rol în inactivarea IgA secretorii [1].

Articol intrat la redacție în data de: 19.11.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 25.04.2009

Acceptat în data de: 10.05.2009

Adresa pentru corespondență: serbantom@yahoo.com

Haemophilus influenzae posedă fimbrii cu rol în adeziune:

- fimbrii: α fimbriile facilitează aderența la nivelul nazofaringelui anterior, iar β fimbriile facilitează aderența la nivelul nazofaringelui posterior;

- alte adevine: Mpsw 1,2; Map; Msf; Mia; OMP P₅; OMP P₂; PE binding adhesin; LOS [27].

Stafilococul aureu posedă proteine de suprafață cu rol în aderență [21].

2. Pătrunderea în spațiul intravascular constituie cea de-a 2-a etapă în lanțul evenimentelor ce duc în final la apariția modificărilor fiziopatologice importante de la nivelul SNC.

În cazul pneumococului, C_{bp} A se leagă de receptorul pIgR (polimeric imunoglobulin receptor) de la suprafața celulelor epiteliale respiratorii și, prin endocitoză, complexul pneumococ-receptor străbate bariera epitelială. În continuare pătrunderea în spațiul intravascular este favorizată de hialuronidază secretată de pneumococ, enzimă ce degradează acidul hialuronic (component al matricei extracelulare a țesutului conjunctiv) [16].

Meningococul și *L. monocytogenes* traversează epiteliul respirator tot prin endocitoză în timp ce *H. influenzae* penetrează bariera epitelială intercelular prin degradarea joncțiunilor strânse intercelulare [20].

3. Supraviețuirea intravasculară este posibilă datorită unor factori de virulență prezenți la nivel microbian. În cazul pneumococului factorul de virulență cel mai important este reprezentat de capsula polizaharidică. Aceasta are proprietăți antifagocitare (împiedică interacțiunea cu celulele fagocitare prin intermediul C₃b) și previne activarea căii alterne a complementului. Gradul de virulență depinde de compoziția capsulei și de cea a peretelui celular (de exemplu concentrația de acid teichoic) și mai puțin de grosimea capsulei. Există, deasemenea, alți factori de virulență ai pneumococului, cum ar fi unele proteine ce împiedică activarea complementului și opsonofagocitoza, și anume:

- P_{sp}A (pneumococcal surface protein) previne depozitarea și activarea C₃b, interferând cu factorul B al complementului [11];

- P_{sp}C se leagă de factorul H al complementului, iar când acesta se leagă de C₃b, cel din urmă este catabolizat, ducând la forma sa inactivă [24];

- Pneumolizina este o toxină cu proprietăți citotoxice; ea activează calea clasică a complementului în absența anticorpilor specifici ceea ce duce în final la reducerea activității opsonice serice. De asemenea, ea favorizează pătrunderea pneumococului în spațiul subarahnoidian [12].

Din punct de vedere morfologic există o variație fenotipică a coloniilor de pneumococ: în cazul celor opace se constată prezența unei cantități crescute de polizaharid

capsular și de P_{sp}A la nivel celular, ceea ce asigură o supraviețuire crescută în organismul gazdă, în timp ce coloniile transparente sunt constituite din germeni ce posedă o cantitate crescută de C_{bp}A și acid teichoic, ceea ce conferă o aderență sporită de structurile celulare ale gazdei [16]. Meningococul prezintă și el o capsulă polizaharidică cu proprietăți antifagocitare. Există și în acest caz o variație de fază, formele capsulate circulând în torrentul sanguin. Există în acest caz o serie de factori favorizanți ai supraviețuirii, ce țin de organismul gazdă:

- a) Deficit de factori ai complementului:

- C₃: - este împiedicată opsonizarea, fagocitoza;

- C₅₋₉ (complexul de atac al membranei) ce împiedică liza bacteriană;

- b) Deficit de properdină;

- c) Deficit de anticorpi IgM;

- d) Prezența anticorpilor IgA blocați ce împiedică acțiunea Ac de tip IgM [8].

H. influenzae și Enterobacteriaceae prezintă o capsulă cu rol antifagocitar [27].

Stafilococul aureu prezintă capsula cu rol antifagocitar precum și numeroase adevine și exoproteine ce au diverse roluri. Există mai multe structuri genice (regulatori globali) implicate în sinteza acestor produși celulari:

- a) **TCRS** (two - component regulatory systems) constituit din următoarele structuri:

- agr – determină creșterea sintezei adevinelor în faza de creștere exponențială și cea a exoproteinelor în faza exponențială și staționară;

- sae – implicată în sinteza exoproteinelor;

- sreAB cu rol în represia sintezei TSST-1 și a proteinei A;

- b) **familia de proteine omologe SarA** [7,21].

4. Invazia meningelui se poate realiza la nivelul celor 2 structuri de la nivelul SNC: bariera hematoencefalică și bariera sânge – LCR de la nivelul plexurilor coroide.

Bariera hematoencefalică (HE) este nivelul la care pătrund cele mai multe bacterii. Există 3 modalități de penetrare a acesteia (Fig. 1):

- a) **transcelular** – modalitatea cea mai frecvent întâlnită. În cazul pneumococului, CbpA se leagă de receptorul pentru PAF de la nivelul endoteliului, formându-se o vacuolă ce străbate celula endotelială. Meningococul posedă proteine (Pil c, Opa, Opc) cu rol în aderența de endoteliul vascular. *Listeria monocytogenes* prezintă o proteină din familia internalinelor (Internalin B) ce se leagă de receptori endoteliali (C-Met, gC_{1q}-R, HPSG_s). La fel, *E. Coli* prezintă proteine de suprafață cu rol în aderență (OmpA, OmpX, CMF-1, IbeA, IbeB, Asla, YijP);

- b) **paracelular** întâlnit în cazul pătrunderii la nivel SNC a *Borrelia burgdorferi* și a *Treponema pallidum*. Se produce o alterare a structurii și funcției joncțiunilor intercelulare de către diverși factori;

c) Mecanismul „calului troian” prin intermediul monocitelor circulante este folosit în special de virusuri.

Bariera sânge – LCR de la nivelul plexurilor coroide este mai puțin implicată în pătrunderea agenților patogeni la nivelul SNC (ex. H. Influenzae) [14,16,17,23].

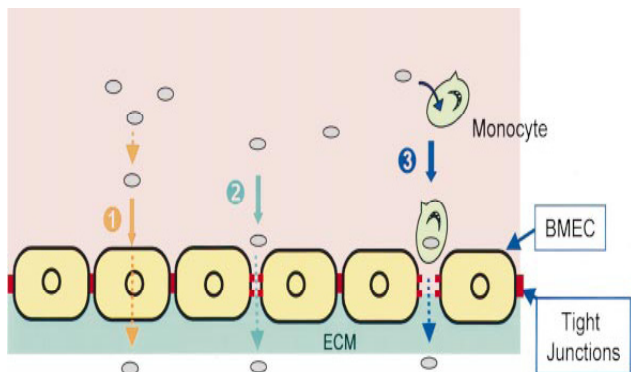


Fig. 1. Căile de invazie a barierei HE: 1. transcelular; 2. paracelular; 3. mecanismul „calului Troian” (după Huang S., Jong A.V., 2001).

5. Supraviețuirea bacteriană în spațiul subarahnoidian este favorizată de faptul că mecanismele de apărare ale gazdei la acest nivel sunt reduse:

- concentrațiile componentelor complementului sunt minime sau absente. O posibilă explicație a acestui fapt ar consta în degradarea lor de către proteazele leucocitelor având drept rezultat scăderea marcată a activității opsonice sau bactericide;

- Concentrația imunoglobulinelor la acest nivel este foarte redusă ($IgG_{ser}/IgG_{LCR} = 800$ în condiții normale).

Deși în condiții de inflamație a meningelui concentrația de Ig crește, ea rămâne scăzută comparativ cu cea serică, suboptimală pentru activitate opsonică.

Există și alți factori favorizanți ai invaziei meningelui, cum ar fi fumatul și prezența unor coinfecții virale (ex.: virusul gripal favorizează aderența la nivelul celulelor epiteliale prin creșterea exprimării receptorului pentru PAF, scade răspunsul imun local, deprimă fagocitoza) [16].

6. Inducerea inflamației în spațiul subarahnoidian

Într-o primă fază inflamația se desfășoară intravascular, având drept prim rezultat creșterea permeabilității vasculare la nivelul barierelor biologice cerebrale, ulterior fenomenele se desfășoară în spațiul subarahnoidian. În cazul pneumococului se produce o autoliză bacteriană sub acțiunea autolizinelor care sunt, de fapt, hidrolaze ale peptidoglicanului. Autolizinele implicate în acest proces sunt: Lyt A (cea mai cunoscută), Lyt B și Lyt C. Se eliberează componente subcapsulare bacteriene cu rol inflamator: peptidoglicanul, acidul lipoteihoic, pneumolizine. Fiecare dintre aceste componente acționează inițial separat, ulterior pe o cale comună [8,9].

Peptidoglicanul se leagă de receptorul membranar CD_{14} (mCD_{14}); în timpul imediat următor semnalul activator se transmite în interiorul celulei, atât prin intermediul receptorului Toll-like 2 (TLR_2), cât și pe o cale independentă.

ADN-ul bacterian acționează similar prin intermediul TLR_9 , în timp ce pneumolizina acționează prin intermediul TLR_4 [2,16,26,5,18,19].

În cazul meningococului fenomenele se desfășoară similar. Lipopolizaharidul (LPS) se leagă de o proteină (LBP-LPS binding protein). Complexul astfel format se atașează de receptorul CD_{14} și astfel se transmite semnalul activator în interiorul celulei, prin intermediul TLR_4 . Este implicată și proteina MD_2 ce se leagă de porțiunea extracelulară a TLR_4 , având drept rezultat amplificarea răspunsului celular la acțiunea LPS [3,17].

În cazul H. Influenzae inducerea inflamației este similară meningococului. În etapa imediat următoare se produc factori activatori ai transcrierii la nivel intracelular. Există 4 căi prin care rezultă acești factori:

- calea I – KB Kinazei, având drept rezultat producerea NF-KB;
- calea ERK 1 și 2 (extracelular signal – regulated Kinases);
- calea C – Jun N-terminal (JNK);
- calea p38.

Componentele celulare activează în mod diferit cele 4 căi, și anume:

- peptidoglicanul activează puternic ERK 1 și 2, moderat JNK și slab p38;
- LOS activează în egală măsură ERK 1 și 2, JNK și p38.

NF – KB este principalul factor activator al transcrierii. El este prezent la nivelul mai multor celule ale sistemului imunitar și ale sistemului nervos central: neuroni, astrocite, oligodendrocite, microglii, celule endoteliale. Se găsește în formă inactivă în citoplasmă, în complexul NF-KB-I-KB_s. După activare celulară, I-KB este fosforilată și degradată proteolitic, punându-se în libertate NF-KB care intră în nucleu și induce expresia genelor.

Rezultatul final al acțiunii acestor factori activatori ai transcrierii constă în sinteza de citokine, chemokine și molecule de adeziune, cu rol în desfășurarea fenomenelor inflamatorii la nivel subarahnoidian.

NF-KB poate fi activat și de radicali liberi de oxigen și de către unele citokine (α -TNF și $IL1\beta$) [15,16].

7. Citokinele în meningitele bacteriene

Citokinele au rol important în inițierea, menținerea și oprirea fenomenelor inflamatorii. Cele mai importante citokine sunt reprezentate de α -TNF, $IL1\beta$ și $IL6$. Ele sunt sintetizate de mai multe celule de la nivelul SNC (celule endoteliale, astrocite, celule microgliale). Au rol proinflamator, determinând sinteza altor citokine, a unor chemokine, metaboliți ai acidului arahidonic, radicali liberi

ai oxigenului și produși intermediari ai azotului.

IL6 constituie, totodată, un pirogen major și are rol în inducerea sintezei unor proteine de fază acută și a anticorpilor de către limfocitele B [16].

În cazul meningitelor meningococice pot exista variații în ceea ce privește cantitatea sintetizată de α -TNF și IL-6, în funcție de imunotipul de LOS prezent. Astfel, în cazul în care sunt implicate imunotipurile L_3 , L_7 , L_8 și L_9 , nivelurile acestor două citokine sunt mai crescute [17].

Există și alte citokine cu rol proinflamator, cum ar fi IL16, iar IL12 induce sinteza de γ -IFN. În cursul procesului inflamator se sintetizează și substanțe cu rol antiinflamator, cum ar fi IL10 [16].

8. Chemokinele în meningitele bacteriene

Chemokinele sunt grupate în 4 familii, cele mai importante fiind următoarele:

a) cxc sau α , care cuprinde următorii reprezentanți: IL8, Gro α (growth - related protein), ambele cu rol chemoatractant pentru neutrofile, precum și MIP₂ (macrophage inflammatory protein);

b) cc sau β , care cuprinde: MIP 1 α , MIP 1 β și MCP (monocyte chemoattractant protein); aceste chemokine sunt chemoatractanți pentru limfocite, monocite. O altă chemokină ce aparține acestei familii este RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted). Această proteină este produsă de limfocitele CD₄⁺ și CD₈⁺, precum și de celule endoteliale. Este chemoatractant pentru monocite, macrofage, eozinofite și limfocite T_{helper}; deasemenea contribuie la inducerea sintezei unor molecule de adeziune (ICAM-3);

c) În cursul fenomenelor inflamatorii din meningitele bacteriene sunt sintetizate chemokinele aparținând familiilor cxc și cc [16,6].

9. Migrarea leucocitară în spațiul subarahnoidian

Este un proces care decurge în mai multe etape:

a) aderarea superficială este mediata de familia selectinelor (P-selectină, E-selectină, C-selectină);

b) activarea aderării ferme, mediata de mai multe componente:

- citokine proinflamatorii (IL1 β)
- chemokine (IL8; Gro α ; MIP1; MIP2)
- produși ai complementului (C₃; C_{5a}; factorul B)
- componente ale peretelui celular bacterian;

c) aderarea fermă, mediata de integrine Mac 1 (Macrophage antigen 1) este cea mai importantă integrină, prezentă la nivelul neutrofilelor. Ea se leagă de receptorul specific de la nivel endotelial, care este ICAM1 (intercellular adhesion molecule 1), o moleculă de tip Ig-like. Sinteza ICAM1 este puternic indusă, atât de unele componente bacteriene (LOS), cât și de unele citokine (IL1, α -TNF);

d) Migrarea în spațiul subarahnoidian are loc datorită unui gradient chemotactic, în principal mediat de

chemokine [16].

10. Mediatori ai leziunilor cerebrale în meningitele bacteriene

Leucocitele activate determină eliberarea unor agenți cu potențial distructiv la nivel cerebral.

a) Metaloproteinazele (MMP_s) sunt endopeptidaze zinc-dependente. În urma acțiunii lor se distruge matricea extracelulară a endoteliului capilar, matrice formată din collagen de tip IV și fibronectină. Cele mai reprezentative sunt MMP8 și MMP9, a căror sinteză este semnificativ crescută în meningitele bacteriene. Experimental, niveluri crescute ale MMP9 au fost corelate cu prezența în mai mare măsură a deficitelor neurologice. De asemenea, există ipoteza că MMP9 este activată pe o cale dependentă de radicalii liberi ai oxigenului (ROS-reactive oxygen species);

b) Radicalii liberi ai oxigenului (cel mai reprezentativ: superoxidul) determină o serie de efecte negative cum ar fi: hipoperfuzia cerebrală, creșterea presiunii intracraniene, apariția edemului cerebral și distrugerii neuronale;

c) Produși intermediari ai azotului (RNI), cel mai cunoscut fiind oxidul nitric (NO). Acesta este generat de sintetaze ale oxidului nitric (NOS). Există 3 tipuri de NOS:

- neuronală (nNOS sau NOS I)
- inductibilă (iNOS sau NOS II)
- endotelială (eNOS sau NOS III)

eNOS și nNOS sunt prezente în mod normal la nivelul encefalului și au diverse funcții fiziologice, cum ar fi hemostaza vasculară și transmiterea neuronală.

În condiții fiziologice iNOS este practic absentă. În condițiile în care sunt sintetizate unele citokine cu rol proinflamator, precum și în prezența altor stimuli imunologici, iNOS este puternic indusă, determinând sinteza crescută de NO. În meningite se produce și o creștere a eNOS, aceasta având un rol protector. S-a dovedit experimental că inhibarea sintezei eNOS în cursul meningitelor determină o creștere a sintezei de IL1 β , MIP, P-selectină cu efect proinflamator. De asemenea, tot experimental s-a demonstrat că inhibarea sintezei eNOS este corelată cu o pleiocitoză crescută, cu o creștere a mortalității și o alterare în mai mare măsură a integrității barierei hematoencefalice.

Inhibiția sintezei de iNOS ar conduce la sinteza crescută de P-selectină, ICAM 1 și β integrină.

În meningitele bacteriene, NO este în principal rezultat datorită iNOS. El are un rol proinflamator determinând sinteza suplimentară de citokine (α -TNF, IL-1 β și IL6) și chemokine (MIP 1 α și MIP2).

De asemenea, NO produs de iNOS reacționează cu superoxidul, formând peroxinitritul [16,29].

Unele prostaglandine pot inhiba prin mecanism de feed-back activitatea i-NOS.

Oxidantii rezultați, cum este peroxinitritul, determină leziuni cerebrale prin mai multe mecanisme:

a) peroxidarea lipidelor cu pierderea integrității și a funcției membranei celulare. Tratamentul cu aminosteroidi care sunt inhibitori ai peroxidării lipidelor diminuează semnificativ aceste modificări fiziopatologice;

b) distrugerea ADN-ului celular cu activarea PARP (poli-ADP-riboza-polimerază), ceea ce are drept rezultat o creștere a consumului intracelular de energie, cu epuizarea celulei și moartea în final a acesteia.

Există și un mecanism de limitare a acestor efecte. Astfel, s-a constatat că în meningitele bacteriene există o secreție crescută de acid uric la nivelul SNC. Acidul uric este un inhibitor al peroxinitritului.

Peroxidarea lipidelor și activarea PARP determină alterarea endoteliului vascular care constă în intensificarea pinocitozei și slăbirea joncțiunilor strânse intercelulare. Consecințele acestui proces constau în pierderea autoreglării circulației cerebrale, a reactivității vaselor cerebrale la CO_2 și a integrității barierei hematoencefalice.

Apare edemul cerebral cu cele 3 componente ale sale:

a. vasogenic, prin alterarea barierei hematoencefalice;

b. citotoxic, prin alterarea membranei celulare și pierderea homeostaziei. Poate fi indus de factori citotoxici (bacterieni sau ai gazdei) sau de ischemia cerebrală;

c. interstițial, determinat de creșterea în volum a LCR, predominant datorită blocării resorbției LCR la nivelul vililor arahnoidieni inflamați ai sinusului sagital.

Cele 3 componente ale edemului cerebral intervin în proporții diferite, în funcție de germenul implicat. Astfel, în cazul meningitei cu *H. Influenzae* predomină componenta citotoxică a edemului și mai puțin cea vasogenică.

La nivelul circulației venoase cerebrale pot apărea trombi, având drept consecință congestia venoasă și o creștere suplimentară a presiunii intracraniene.

Hipertensiunea intracraniană este, în consecință, cauzată de mai mulți factori: edemul cerebral, perturbări de autoreglare a circulației cerebrale și congestia venoasă secundară trombozelor venoase.

Hipertensiunea intracraniană determină scăderea perfuziei cerebrale, cu distrugerea neuronală sau poate conduce la hernierea cerebrală.

Ischemia cerebrală este urmată de restabilirea circulației cerebrale, cu apariția fenomenului de ischemie/reperfuzie ce contribuie la menținerea și amplificarea inflamației prin mai multe mecanisme:

- prezența O_2 și a xantin-oxidazei formează radicali liberi ai O_2 ;

- se acumulează polimorfonucleare care reduc O_2 la anioni superoxid;

- polimorfonuclearele eliberează citokine și NO cu menținerea inflamației [16,28].

Leziunea neuronală

Există mai multe tipuri de afectare cerebrală la nivel celular, respectiv la nivelul neuronilor:

- necroze focale neuronale corticale
- apoptoza neuronală în gyrusul dentat și cortex
- demielinizări la nivelul axonilor neuronilor corticali.

Bacteriile implicate în etiologia meningitelor (ex. pneumococul), prin producții lor (ex. pneumolizina), determină leziunea membranei mitocondriale și inițierea apoptozei, atât pe o cale mediată de caspazele 3 și 9, cât și pe o cale independentă de caspaze, dar în care se eliberează un factor inductor al apoptozei (AIF- Apoptosis inducing factor).

Activarea PARP determină, deasemenea, inițierea apoptozei pe calea caspazei 3 [4].

Există și alte substanțe sintetizate de către organismul gazdă care au diverse roluri în patogenizarea meningitelor acute bacteriene:

Endotelina, care în mod normal reglează tonusul vascular, poate acționa ca un mediator al inflamației în cursul meningitelor bacteriene. Astfel, ea poate contribui la creșterea pleiocitozei la nivelul LCR-ului, la creșterea presiunii intracraniene, la instalarea hipoperfuziei cerebrale și a infarctizărilor cerebrale.

Activatorul tisular al plasminogenului (tPA), care convertește plasminogenul în plasmină, poate contribui la accentuarea ischemiei cerebrale, degradarea matricii extracelulare, activarea metaloproteinelor, producere de factori de creștere și citokine și liză neuronală.

De asemenea, în cursul modificărilor fiziopatologice din meningitele acute bacteriene se sintetizează la nivelul LCR-ului cantități crescute de aminoacizi cum ar fi: glutamat, aspartat, glicină, taurină cu rol citotoxic.

În infecțiile de la nivelul SNC poate să apară sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH). Se produce o hipersecreție de ADH, cu reabsorbția apei la nivelul tubilor colectori cu natriureză păstrată. În consecință apare retenția apei intracelular și extracelular ce duce în final la moartea celulei și demielizare. Uneori poate apare o hipersecreție de ADH, realizând diabetul insipid [16].

Bibliografie

1. Apicella M. A. : *Neisseria meningitidis in Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, vol. II, 2499-2500
2. Athman R., Philpott D. : *Innate immunity via Toll-like receptors and Nod proteins*, *Current opinion in Microbiology*, 2004, 7, 25-32
3. Braun J.M., Blackwell C.C., Paxton I.R., El Ahmer O., Gordon A.E., Al Madani O.M., Weir S.G., Benth J. : *Proinflammatory Responses to Lipo-oligosaccharide of Neisseria meningitidis Immumunotype Strains in Relation to Virulence and Disease*, *The Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185 : 1431-8
4. Braun J.S., Nowak R., Murray P.J., Eischen C.M., Susin S.A.,

- Kroemer G., Halle A., Weber J.R., Tuomanen E.I., Cleveland J.L.: Apoptosis-Inducing Factor Mediates Microglial and Neuronal Apoptosis Caused by Pneumococcus, *The Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184: 1300-9
5. Brouwer M.C., de Gans J., Heckenberg S.G.B., Zwinderman A.H., van der Poll T., van de Beek D.: Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9: 31-44
6. Carrol E.D., Thomson A.P.J., Moobs K.J., Hart C.A. : The role of RANTES in Meningococcal Disease, *The Journal of Infectious Diseases* 2000, 182: 363-6
7. Cheung A.L., Bayer A.S., Zhang G., Gresham M., Xiong Y.Q: Regulation of virulence determinants in vitro and in vivo in *Staphylococcus aureus*, *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2004, 40, 1-9
8. Emonts M., Hazelzet J.A., de Groot R., Hermans P.W.M. : Host genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections, *Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3: 565-77
9. Ginsbutg I. : Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation, *Lancet Infectious Diseases* 2002, 2: 171-79
10. Hammerschmidt S.: Adherence molecules of pathogenic pneumococci, *Current Opinion in Microbiology*, 2006, 9: 12-20
11. He X., McDaniel L.: The genetic background of *Streptococcus pneumoniae* affects protection in mice immunized with PspA, *FEMS Microbiology Letters* 2007, 269: 189-195
12. Hirst R.A., Gosai B., Rutman A., Guerin C.J., Nicotera P., Andrew P.W., O'Callaghan C.: *Streptococcus pneumoniae* Deficient in Pneumolysin or Autoysin Has Reduced Virulence in Meningitis, *The Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197: 744-51
13. Hollingshead S.K., Briles D.E. : *Streptococcus pneumoniae*: new tools for an old pathogen, *Current Opinion in Microbiology*, 2001, 4: 71-77
14. Huang S.H., Jong A.Y. : Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood-brain barrier, *Cellular Microbiology*, 2001, 3(5), 277-287
15. Koedel U., Bayerlein I., Paul R., Sporer B., Pfister H.W. : Pharmacologic Interference with NF-KB Activation Attenuates Central Nervous System Complications in Experimental Pneumococcal Meningitis, *The Journal of Infectious Diseases*, 200, 182, 1437-45
16. Koedel U., Scheld W.M., Pfister H.W.: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis, *Lancet Infectious Diseases*, 2: 721-36
17. Lorber B. : *Listeria monocytogenes* in Douglas, Mandell and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, vol II, 2478-2480
18. Mc Donald D.R., Jansen R., Geha R.: Lessons learned from molecular defects in nuclear factor KB dependent signaling, *Microbes and Infection*, 2006, 8: 1151-1156
19. Moens L., Verhaegen J., Pierik M., Vermeire S., De Boeck K., Peetermans W.E., Bossuyt X.: Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms in invasive pneumococcal disease, *Microbes and Infection*, 2007, 9: 15-20
20. Moll H. : Dendritic cells and host resistance to infection, *Cellular Microbiology*, 2003, 5(8), 493-500
21. Moreillon P., Que Y.A., Glauser M.P. : *Staphylococcus aureus* in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, 2005, vol. II, 2321-2329
22. Musher D.M. : *Streptococcus pneumoniae* in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, vol. II, 2392-2396
23. Niemann H.H., Schubert W.D., Heinz D.W. : Adhesins and invasins of pathogenic bacteria: a structural view, *Microbes and Infection*, 2004, 6, 101-112
24. Quin L.R., Onwubiko C., Carmicle S., McDaniel L.S.: Interaction of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with human complement factor H, *FEMS Microbiology Letters*, 2006, 264: 98-103
25. Paterson G.K., Nieminen L., Jefferies J.M.C., Mitchell T.J.: PclA, a pneumococcal collagen-like protein with selected strain distribution, contributes to adherence and invasion of host cells, *FEMS Microbiology Letters*, 2008, 285: 170-176
26. Takeda K., Akira S. : Toll receptors and pathogen resistance, *Cellular Microbiology*, 2003, 5(3), 143-153
27. Timothy F.M. : *Haemophilus Infections* in Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, vol. II, 2661-2663
28. Tunkel A., Scheld S.M. : *Acute Meningitis* in Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, vol. I, 1085-1088, 1090-1098
29. Winkler F., Koedel U., Kastenbauer S., Pfister H.W. : Differential Expression of Nitric Oxide Synthases in Bacterial Meningitis: Role of the Inducible Isoform for Blood-Brain Barrier Breakdown, *The Journal Of Infectious Diseases*, 2001, 183: 1749-59

OBEZITATEA ȘI SINDROMUL METABOLIC. EPIDEMIOLOGIE ȘI ETIOPATOGENIE

TEODORA ALEXESCU¹, MARIUS MOTOCU², VASILE NEGREAN¹,
SIMINA TARMURE¹, MONICA LENCU¹

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

² Facultatea de Medicină, Universitatea Oradea

Rezumat

Obezitatea și sindromul metabolic reprezintă două patologii din ce în ce mai frecvent întâlnite în diagnosticul secolului XXI, suferințe ce produc rate înalte de morbiditate și mortalitate în populația generală, mai ales prin complicațiile asociate. Dacă insulinorezistența este binecunoscutul mecanism patogenetic al sindromului metabolic, studii tot mai multe demonstrează leptinorezistența ca verigă primordială a obezității, încercându-se să se stabilească legătura leptinorezistenței cu insulinorezistența și hiperinsulinismul.

Cuvinte cheie: obezitate, sindrom metabolic, epidemiologie, etiopatogenează.

OBESITY AND METABOLIC SYNDROME. EPIDEMIOLOGY AND ETIOPATHOGENY

Abstract

Obesity and metabolic syndrome are two of the most popular diseases in the 21st century, pathologies with high rates of morbidity and mortality among general population, frequently through its associating complications. If the insulin resistance is the wellknown's pathogenetic mechanism of metabolic syndrome, the most recently studies releaves the leptin resistance like pathogenetic mechanism of the obesity, tring to stabilishing a conection between leptin resistance, insulin resistance and hiperinsulinism.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, epidemiology, etiopathogeny.

Ca și definiție a obezității, cea mai simplă și totodată cuprinzătoare este cea oferită de OMS, ca un exces de masă grasă ce antrenează consecințe nefaste pentru sănătate.

Toate celelalte definiții (formula lui Broca, Lorenz), lăsate în desuetudine, sunt practic cuantificări ale obezității [1,2,3,4].

Cea mai utilizată în practica curentă medicală rămâne formula indicelui de masă corporală [5]:

$IMC = \text{greutatea (kg)} / \text{înălțimea (m}^2\text{)}$, unde IMC-indice de masă corporală.

World Health Organization (WHO/OMS) recomandă următoarea clasificare a indivizilor în funcție de IMC (tabelul 1):

Tabel 1. Clasificarea internațională a greutateii corporale a adultului în funcție de IMC.

Clasificare	IMC (kg/m ²)	
Subpondere	<18.50	<18.50
Severă	<16.00	<16.00
Moderată	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Ușoară	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Greutate normală	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
Suprapondere	≥25.00	≥25.00
Preobezitate	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obezitate	≥30.00	≥30.00
Obezitate grad I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obezitate grad II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obezitate grad III	≥40.00	≥40.00

Deși cuantificarea greutateii este unanim acceptată să fie făcută prin IMC, s-a constatat că are unele lacune privind relevarea riscului comorbidităților, cum ar fi:

- clasificarea IMC recomandată OMS se bazează pe date oferite de populația nord americană și caucazieni,

Articol intrat la redacție în data de: 08.01.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 02.05.2009

Acceptat în data de: 12.05.2009

Adresa pentru corespondență: teodora_alexescu@yahoo.co.uk

la asiatici considerându-se limită a IMC-ului de apariție a comorbidităților 21 kg/m², iar la un IMC de 23 kg/m² recomandându-se măsuri de scădere a greutateii [5];

• cunoscându-se că de fapt țesutul adipos este „marele rău”, IMC-ul nu poate face diferența între țesutul muscular și cel adipos, indivizi cu același IMC având țesut adipos în cantități diferite, care din punct de vedere al riscului cardiovascular îi clasifică în categorii diferite.

A apărut deci nevoia găsirii unui parametru de cuantificare a obezității ce poate fi corelat cât mai fidel cu riscul cardiovascular și asocierea de comorbidități, și anume, circumferința abdominală, cu valori normale < 94 cm la bărbați și < 80 cm la femei [5,6].

Epidemiologia obezității

Ultimul secol a fost martorul unor schimbări esențiale în epidemiologia obezității. Ceea ce era în anii 1950-1960 apanajul persoanelor în vârstă din țările vestice și din unele țări nord-europene s-a extins pandemic.

Prevalența ei crescută în toate regiunile lumii o face a nu mai fi considerată o problemă exclusivă a țărilor industrializate. Obezitatea tinde astfel să devină principala problemă de sănătate a secolului XXI, cu noua sa față - „globezitate” [1,7].

O imagine globală asupra pandemiei obezității ne este oferită de harta prevalenței obezității disponibilă pe site-ul OMS, hartă efectuată în aprilie 2008 (figura 1).

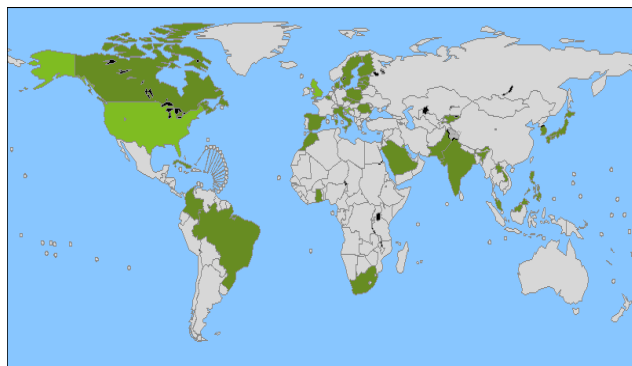


Fig. 1. Harta prevalenței obezității (OMS, aprilie 2008).

Legendă: zone gri deschis - lipsa datelor,
zone verde deschis - prevalență 30-40%,
zone verde închis - prevalență ≥ 40%.

În Statele Unite, regiunea cu cele mai multe studii populaționale privind prevalența obezității, datele arată o creștere îngrijorătoare a acestei maladii într-un studiu publicat de Mokdad AH și co. în revista *Diabetes Care*, 2006 (figura 2).

În Europa (figura 3), în anii 1970-1980, din cauza numărului redus de studii epidemiologice privind supraponderea, singurele date disponibile erau oferite de „Guinness Book of World Records” și anume, prevalența supraponderii și obezității la populația adultă situându-se între 12-14% la bărbați și 17-25% la femei [8]. Astăzi

datele statistice ne sunt oferite de către IOFT (International Obesity Task Force) și arată o prevalență a obezității, nefiind luată în calcul și supraponderea, de 10-25% la bărbați și 10-30% la femei [5]. În ultimii 10 ani, prevalența obezității a crescut cu 10-40% în majoritatea țărilor europene, mai mult de 50% din populația adultă a acestor țări fiind obeză sau supraponderală. Prevalența obezității a fost în creștere mai mult la sexul masculin în 14 din 36 de țări [9].

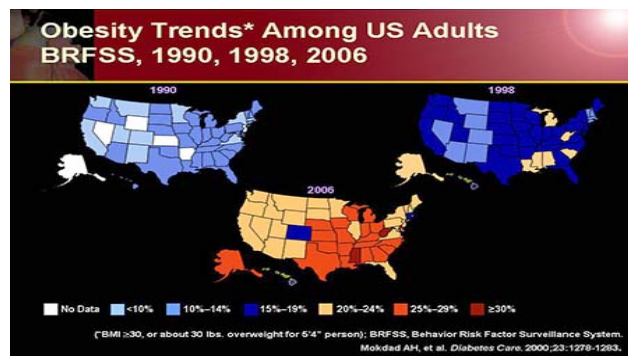


Fig. 2. Harta demografică a prevalenței obezității la populația adultă din SUA.

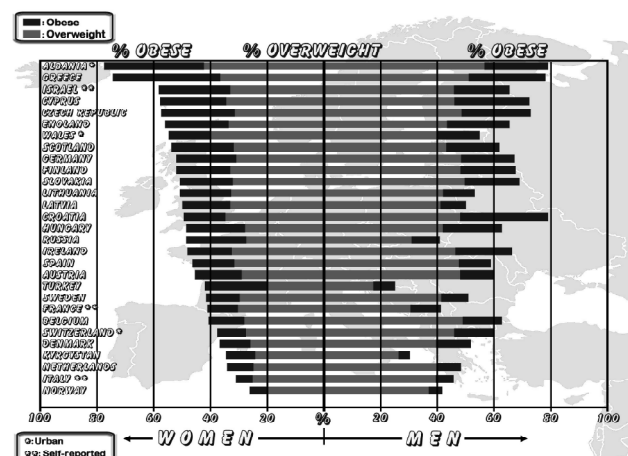


Fig. 3. Prevalența obezității și supraponderii în Europa (IOFT, octombrie 2008).

În România, date statistice ale anilor 1970-1980 privind obezitatea și supraponderea ne sunt oferite de către Gonțea care găsește că excedentul de peste 20% din greutatea corporală se întâlnește la peste 10% din populație, cu o frecvență chiar de 20-40% la anumite grupuri populaționale din marile orașe [8]. Pentru anul 2005, datele statistice oferite de OMS pentru România, arată o prevalență a obezității (IMC ≥ 30kg/m²) de 12% pentru sexul feminin și de numai 5,75% pentru sexul masculin, pentru ca în anul 2008 aceeași sursă să precizeze că prevalența supraponderii și obezității se situează la valori alarmante de 55,20% [5].

În ceea ce privește prevalența obezității în România, în funcție de regiunea geografică, observăm diferențe notabile [1,9] (tabelul 2):

Tabel 2. Prevalența obezității și supraponderiei pe regiuni geografice în România.

Județ	Populație investigată	Prevalența supra-greutate (%)	Prevalența obezitate (%)
CLUJ	8572	34,6	24,7
TIMIȘ	945	31	26
MUREȘ	1088	34,1	23,9
GALAȚI	945	32,2	20,4
DOLJ	903	29	14,6

Obezitatea duce la o creștere semnificativă a morbidității, dizabilităților, mortalității, precum și la o calitate a vieții mai puțin bună. Asocierea supraponderiei cu creșterea mortalității este mai slabă decât obezitatea, și poate fi influențată mai mult de distribuția țesutului adipos. Asocierea dintre obezitate și mortalitate este direct proporțională (mortalitate de 3 ori mai mare la un IMC ≥ 45 kg/m², față de cea întâlnită la un IMC de 20kg/m²) și crește cu înaintarea în vârstă, mai ales după 75 de ani [5,10]. Creșterea prevalenței obezității în populație se traduce prin creșterea costurilor în sistemul sanitar. Creșterea directă a costurilor medicale în Europa datorate obezității pentru anul 2008 este estimată ca fiind de mai mult de 7% din totalul costurilor medicale, ce pot fi comparabile cu costurile medicale în oncologie [5].

Etiopatogenia obezității

Cauzele obezității sunt complexe și multifactoriale. Privind simplist, obezitatea se dezvoltă după o perioadă cronică a dezechilibrării balanței energetice a organismului. Interacțiuni complexe biologice (factori genetici), comportamentale, sociale și ale factorilor mezologici (inclusiv stresul cronic) sunt implicate în dezechilibrarea acumulării grăsimilor și a țesutului adipos. O alimentație bogată în lipide, și în particular în acizi grași saturați, favorizează creșterea ponderală și dezvoltarea obezității la adult. Creșterea rapidă a prevalenței obezității la subiecți peste 30 de ani este în principal datorată factorilor culturali și mezologici. Aceștia conduc la alterarea structurii țesutului adipos (hipertrofia și hiperplazia adipocitelor, inflamație) și la alterarea secreției țesutului adipos, respectiv a adipokinelor [5,11].

Balanța metabolismului lipidic este menținută de două procese: lipogeneza și lipoliza. Lipogeneza acizilor grași este realizată plecând de la acetyl-CoA în ficat și țesutul adipos. Acetyl-CoA este obținută prin decarboxilarea oxidativă a piruvatului, prin beta-oxidarea acizilor grași și mai puțin prin degradarea unor aminoacizi. Lipogeneza are loc în citosol. Acizii grași sintetizați sunt stocați sub formă de trigliceride după reesterificare. Lipoliza reprezintă consumul de lipide în vederea realizării consumului energetic necesar organismului în desfășurarea anumitor activități. Dimineața, pe nemâncate, 60% din energia necesară este furnizată prin oxidarea glucidelor și 40% prin oxidarea lipidelor. Țesutul adipos alb, în care energia este stocată sub formă de trigliceride, eliberează energie sub formă de acizi grași liberi și glicerol, acesta din urmă fiind

un substrat al gluconeogenezei [1].

Există mai multe ipoteze formulate privind etiopatogeneza obezității [12]:

Disfuncție hipotalamică cu modificarea secundară a apetitului alimentar	• Leziune hipotalamică, • Rezistență la leptină, • Disfuncția centrală a sistemului nervos vegetativ, • Exces de Neuropeptid Y, • Anomalii ale axului adreno-cortico-suprarenal, • Hiperfagia „idiopatică”, • Subnutriția gestațională precoce, • Hiperinsulinismul.
Teoria celulei adipoase	• Supraalimentare postnatală precoce, • Anomalii intrinseci ale celulei adipoase.
Teoria disfuncției sistemului nervos vegetativ cu reducerea cheltuielilor energetice bazale	• Reducerea activității simpatice cu efect termogenetic, • Creșterea activității parasimpatice cu hipersecreție de insulină.

Cea mai modernă ipoteză etiopatogenetică a obezității se referă la hiperactivarea sistemului endocannabinoid - sistem complex al organismului ce reglează metabolismul uman și comportamentul alimentar al acestuia. Endocannabinoidii sunt o familie de compuși derivați din fosfolipide produse local și cu viață scurtă. Receptorul pentru endocannabinoidi CB1 este exprimat în special în unele zone ale creierului și în organe periferice incluzând sistemul nervos autonom, ficatul, mușchii, tubul digestiv și țesutul adipos. Administrarea intrahipotalamică a endocannabinoidului anandamidă provoacă aport alimentar crescut la animalele sătule, iar șoarecele lipsit de receptorul CB1 are compoziția corporală mai săracă în grăsimi, fenotip ce nu se explică numai prin reducerea aportului alimentar. Stimularea receptorilor CB1 în adipocite promovează lipogeneza și inhibă producerea de adiponectină, o citokină sintetizată de țesutul adipos cu efecte antidiabetice și antiaterosclerotice [13,14].

Obezitatea poate afecta pe oricine, neexistând factori de risc absoluți, fiind cunoscute cu siguranță doar anumite grupuri de persoane ce au șanse mari de a deveni obezi.

Factorii de risc și/sau cauzali ai obezității sunt următorii (de regulă la aceeași persoană sunt prezenți cel puțin 2 factori) [6,10]:

• **Dieta**, bogată caloric și în grăsimi saturate și dulciuri concentrate, precum și în carbohidrați rafinați. Această compoziție a dietei promovează ingerarea unui exces caloric. Se definește densitatea energetică ca fiind numărul de calorii într-un volum dat de mâncare (kcal/greutatea mâncării). Mâncarea bogată în grăsimi saturate este bogat calorică, dar puțin sățioasă și cu un efect termic scăzut.

• **Consumul de alcool**, bogat calorigen, mai ales băuturile spirtoase, dar și un potențial factor de creștere a apetitului alimentar.

• **Stressul psihosocial**, crescând apetitul alimentar

prin hiperfagie.

- **Activitatea fizică**, intervine în geneza obezității prin dezechilibrarea balanței între cantitatea de calorii ingerate și consumul de calorii prin efort fizic, fiind predispuși la obezitate cei cu stil de viață sedentar.

- **Antecedentele herodocolaterale și susceptibilitatea individuală**, intervin în dezvoltarea obezității unui individ prin susceptibilități genetice (sindrom adiposogenital, sindrom Down, hipotiroidism congenital), dar și prin intervenția intrafetală a unor factori mezologici (copiii născuți din părinți obezi și/sau cu sindrom metabolic au risc crescut de macrosomie și dezvoltare a obezității și a diabetului zaharat tip 2 din copilăria precoce).

- **Factori fiziologici**: sarcina, lactația, menopauza.

- **Etnicitatea**, este dovedită ca factor de risc pentru obezitate după ce s-a observat că aceasta afectează 66% din femeile afroamericane de vârstă medie, 68% din femeile hispanice și doar 45% din femeile caucaziene.

- **Vârsta**; este binecunoscut faptul că apariția obezității este apanajul vârstei adulte (20-55 ani), motivul nefiind pe deplin înțeles.

- **Renunțarea la fumat**, intervine în patogeneza obezității prin privarea organismului de efectele benefice ale nicotinei, de creștere a metabolismului și termogenezei, precum și de scădere a ingestiei de calorii, prin diminuarea gustului și mirosului făcând astfel neatractiv consumul de alimente.

- **Consumul unor medicamente**: cortizonice, antidepresive triciclice, anticoncepționale, valproatul, insulina, sulfonilureice.

- **Factorii endocrini și hipotalamici**, sunt mai ales de ordin „folcloristic”, cele mai multe persoane preferând să creadă ca și cauză a obezității anumite patologii endocrine, dezvoltând adevărate ipohondrii. Foarte rar patologiiile endocrine sunt implicate în obezogeneza (hipotiroidism, boală Cushing, tumori hipotalamice).

Obezitatea nu este doar o problemă cosmetică, ci un risc major asupra sănătății individului. Obezitatea favorizează apariția numeroaselor morbidități, obezitatea abdominală fiind un factor adițional important de risc a acestora.

Complicațiile obezității, prezentate exhaustiv, sunt

reprezentate de următoarele [5]:

- Complicații metabolice: diabet zaharat tip 2, insulinorezistență, dislipidemie, sindrom metabolic, hiperuricemie, gută;

- Patologii cardiovasculare: ateroscleroză, hipertensiune arterială, boală cardiacă coronariană, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, tromboembolism venos;

- Boli respiratorii: astm bronșic, hipoxemie, sindrom de apnee în somn, sindrom Pickwick;

- Cancer: esofagian, de intestin subțire, colorectal, hepatic, al veziculei biliare, pancreatic, renal, leucemie, mielom multiplu, limfoame; în plus, la femei - endometrial, col uterin, ovarian, de sân, iar la bărbați - prostatic;

- Patologii osteoarticulare: gonartroză, dureri osteoarticulare;

- Complicații gastrointestinale: boli ale veziculei biliare (litiază, dismotilitate), ficat gras non-alcoolic sau steatohepatită nonalcoolică, reflux gastrointestinal, hernii abdominale;

- Patologii renale: insuficiență renală cronică, incontinență urinară;

- Patologii ale aparatului reproducător: tulburări menstruale, infertilitate, hirsutism, ovar polichistic, avorturi spontane, diabet gestațional, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie, macrosomie, malformații fetale, distocie;

- Alte patologii: hipertensiune intracraniană primară, infecții ale pielii, limfedem, complicații anestezice, peridontopatii;

- Consecințe psihosociale: încredere scăzută în sine, anxietate și depresie, stigmatizări, discriminări la angajare și în societate.

Mulți investigatori au observat că obezitatea centrală, hipertensiunea arterială, rezistența la insulină, toleranța alterată la glucoză, dislipidemia coexistă frecvent la pacienți, dar numai începând cu Reaven în 1988 agregarea acestor factori a fost încadrată sub denumirea de **sindrom metabolic** [15].

Sindromul metabolic recunoaște mai multe definiții, formulate de diverse organizații mondiale de studiu. Pentru

Tabel 3. Comparație între criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic; NCEP-ATP III versus WHO.

FACTORI DE RISC	NCEP/ATP III	WHO	IDF 2005
1. Obezitate	Circumferința taliei peste 102 cm la bărbați și peste 88 cm la femei	IMC peste 30kg/m ² și sau raportul talie sold peste 0,9 la bărbați și peste 0,85 la femei	Circumferința taliei peste 94 cm la bărbați și peste 80 cm la femei
2. Hipertensiune arterială	>130/>85mmHg	>140/>90 mmHg	≥130/85 mmHg sau terapie antihipertensivă
3. Glicemie a jeun	>110mg/dl	Nefolosită în diagnostic	≥5,6 mmol/L sau diagnostic de diabet zaharat tip 2
4. Microalbuminurie	Nefolosită în diagnostic	>20 mg/dl	
5. Trigliceridemie	>150 mg/dl	>150mg/dl	≥ 1,7 mmol/L
6. HDL-colesterolemie	<40 mg/dl la bărbați <50 mg/dl la femei	<35 mg/dl la bărbați <39 mg/dl la femei	≤1,03 mmol/L la bărbați ≤1,29 mmol/L la femei

a simplifica cercetarea clinică și stabilirea diagnosticului, în 1998 World Health Organisation (WHO), în 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) și apoi International Diabetes Federation (IDF) în 2005 propun noile criterii de diagnostic (vezi tabel 3).

Diagnosticul de sindrom metabolic se bazează pe oricare 3 factori după ATP III sau pe întrunirea factorilor de risc 1,2,4 și 5 sau 6 după criteriile WHO sau, conform criteriilor IDF, pe asocierea la obezitate abdominală a cel puțin încă 2 din celelalte 4 criterii [16,17,18,19].

Epidemiologia sindromului metabolic

Studiile populaționale în SUA au demonstrat prevalența de 45% a sindromului metabolic la persoane de peste 60 de ani [20].

Mai mult de 3 milioane de căutări „Google” și mai mult de 11.000 de căutări de publicații înregistrate pe PubMed pentru sindromul metabolic relevă poate cel mai bine creșterea interesului general pentru această patologie [20].

Un studiu de prevalență a sindromului metabolic la nivel european a demonstrat faptul că proporția cea mai ridicată de indivizi cu sindrom metabolic sunt din Europa Vestică [21]. Un raport recent estimează că 115 milioane de oameni din SUA, Japonia, Franța, Germania, Italia, Spania și Marea Britanie suferă de sindrom metabolic. Mai mult, se estimează că cel puțin 47 de milioane de americani prezintă această tară, iar în 2010 numărul acestora se va situa între 50-75 de milioane. Ferrannini și colaboratorii raportează că mai mult de 70% din adulți prezintă cel puțin una din caracteristicile sindromului metabolic. Cercetătorii studiului ATTICA au raportat recent prevalența sindromului metabolic la populația greacă ca fiind de 25% la bărbați și 15% la femei [21]. Prevalența sindromului metabolic în Portugalia este de 27% la femei și 19% la bărbați. Hu și colaboratorii au studiat 6156 de bărbați și 5356 de femei fără diabet dintr-o cohortă prospectivă din 11 țări europene, raportând prevalența sindromului metabolic ca fiind de 15,7% la bărbați și 14,2% la femei [21]. Toate studiile notează creșterea prevalenței sindromului metabolic cu înaintarea în vârstă [21].

În studiul HUNT 2, prevalența sindromului metabolic după criteriile IDF a fost de 29,6%, față de

25,9% utilizând criteriile ATP III. Prevalența sindromului metabolic după definiția IDF a fost în creștere de la 11,0% la grupa de vârstă 20-29 de ani la 47,2% la grupa de vârstă 80-89 ani la bărbați, respectiv de la 9,2% la 64,4% la femei la aceleași grupe de vârstă. Autorii studiului clasifică 56,7% din bărbații și 75,0% din femeile peste 60 ani, după criteriile IDF ca având obezitate centrală, iar 89,3% din bărbați, respectiv 90,9% din femei, hipertensivi [16].

În România, în anul 2002, studiile regionale efectuate evidențiază o prevalență generală a sindromului metabolic asociat obezității în proporție de 47% la femei și 51% la bărbați, așa cum a demonstrat o analiză efectuată pe 1028 persoane adulte provenind din populația generală [22]. Datele “EPIDIAB” arată că, în cazul persoanelor cu diabet zaharat tip 2 nou diagnosticat, sindromul metabolic este prezent la 58,8% din persoanele care prezintă asociat și obezitate și la 32,8% din cele cu supragreutate [22].

Etiopatogenia sindromului metabolic

În prezent se acceptă că sindromul metabolic reunește o serie de alterări metabolice independente, ce comportă un risc cardiovascular crescut, prin inițierea și perpetuarea procesului aterosclerotic inflamator-degenerativ vascular.

Există mai mulți factori ce concură la dezvoltarea sindromului metabolic, ce pot fi astfel sistematizați (conform Asociației Americane de Cardiologie):

1. Factori de risc cardiometabolic nemodificabili:

- Vârstă;
- Rasă/Etnicitate;
- Sex;
- Antecedente herodocolaterale.

2. Factori de risc cardiometabolic modificabili:

- Suprapondere/Obezitate;
- Disglucemie;
- Hipertensiune arterială;
- Dislipidemie aterogenă;
- Inflamație și Hipercoagulabilitate;
- Inactivitate fizică;
- Fumat.

Principalele mecanisme patogenetice ale sindromului metabolic sunt insulinorezistența și hiperinsulinemia compensatorie, iar acestora li se alătură activarea simpatică, disfuncția endotelială, inflamația sistemică,

Tabel 4. Markeri aterogeni asociați insulinorezistenței [22].

Componentă a sindromului metabolic	Marker aterogen
- obezitate abdominală;	- talie crescută, raport crescut talie/sold;
- dislipidemie aterogenă;	- creșterea trigliceridelor, a colesterolului total, a LDL mici și dense, scăderea HDL-colesterolului;
- stare proinflamatorie;	- creșterea hsPCR, α -TNF, rezistinei, visfălinei, adipokinelor;
- disfuncție endotelială;	- creșterea PAI-1, a adezivității celulare;
- stare procoagulantă;	- creșterea PAI-1, fibrinogenului, ICAM;
- hiperglicemie;	- creșterea produșilor finali de glicozilare avansată;
- hiperinsulinemie;	- creșterea insulinemiei plasmatice.
- leptinorezistență;	- hiperleptininemie, hipoadiponectemie.

unde: hs-PCR-proteina C reactivă înalt sensibilă; α -TNF- factorul de necroză tumorală alfa; PAI- inhibitorul activatorului plachetar; ICAM- molecule de adeziune intercelulară.

hipercoagulabilitatea, precum și leptinorezistența (tabelul 4).

Insulinorezistența este considerată de mulți specialiști ca fiind fenomenul care stă la baza sindromului metabolic și a altor factori metabolici de risc. Insulinorezistența este condiția în care cantități mai mari de insulină decât normal sunt necesare pentru a obține un răspuns biologic normal. Aceasta se întâmplă ca urmare a alterării răspunsului la efectele fiziologice ale insulinei, ceea ce interesează metabolismul glucidic, lipidic, proteic, precum și funcția endotelială vasculară. Insulinorezistența acționează atât independent, cât și prin intermediul obezității, cu care este strâns legată [22]. Evidențe recente sugerează faptul că PPAR dețin un rol important în combaterea obezității și a insulinorezistenței, respectiv a sindromului metabolic și a diabetului zaharat tip 2. Dintre aceștia, PPAR- γ facilitează transportul intracelular al glucozei și a lipidelor, stimulează oxidarea glucozei, scad nivelul acizilor grași liberi serici și ameliorează insulinorezistența [23].

Confirmarea stării de insulinorezistență, ceea ce în practică este destul de dificil de demonstrat, se face prin:

- indexul HOMAIR (homeostasis model assessment of insulinresistance), dat de formula **insulinemie bazală ($\mu\text{U/ml}$) $\times$ glicemie bazală (mmol/l) 22,5** (22);

- scorul IRIS II, calculat prin formula **proinsulină/adiponectină** (24);

- raportul trigliceride serice ($\text{mg\%}$)/HDL-colesterol ($\text{mg\%}$), cu sensibilitate mai mică decât precedentele.

Endoteliul vascular este principalul reglator al homeostaziei vasculare, menținând balanța între vasodilatație și vasoconstricție, iar înclinarea balanței spre vasoconstricție duce la disfuncția endotelială cu afectarea peretelui arterial. Disfuncția endotelială precede sau accelerează ateroscleroza și are valoare predictivă în dezvoltarea evenimentelor coronariene la pacienții cu boli ale arterelor coronare [25]. Endoteliul are rol în producția oxidului nitric, răspunzător de vasodilatație, a endotelinei și angiotensinei II, substanțe vasoconstrictoare [25].

Stresul oxidativ se caracterizează prin alterarea raportului între producerea și degradarea radicalilor liberi de oxigen. Enzimele antioxidante și vitaminele neutralizează speciile reactive de oxigen și potențial reduc deteriorarea celulară [26]. Într-un studiu efectuat recent de Barcelo și colaboratorii s-a arătat că pacienții cu obezitate prezintă o capacitate antioxidantă redusă, evidențiată printr-un status antioxidant total redus, un nivel scăzut de vitamine A,E și printr-un nivel crescut al activității gamaglutamil transferazei (GGT) [27]. Stresul oxidativ poate precede disfuncția endotelială și insulinorezistența [28].

Sindromul metabolic se asociază cu inflamația sistemică, care se cunoaște că joacă un rol important în producerea aterosclerozei. La pacienții cu sindrom metabolic sunt crescuți markerii recunoscuți ai inflamației sistemice ca: proteina C reactivă (PCR), IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF- α). PCR, marker important al

inflamației sistemice, este sintetizată la nivelul ficatului și reglată de citokine în special de IL-6 [25,28]. S-a observat că la adolescenții tineri, fără afecțiuni cardiovasculare, dar cu obezitate, nivelul de proteină C reactivă este crescut (după ajustarea cofactorilor) [25]. Studii prospective din literatură au arătat că PCR este un bun predictor al evenimentelor coronariene ulterioare, fiind susținut astfel rolul inflamației în patogeneza cardiovasculară a acestei afecțiuni. Studiul JUPITER a demonstrat că reducerea PCR ultrasensibile (hs-PCR) se asociază cu o scădere semnificativă a riscului cardiovascular, chiar la persoane fără sindrom metabolic sau alți factori de risc cardiovasculari [29].

TNF- α este o altă citokină inflamatorie ce contribuie la aterogeneza și care se corelează cu riscul cardiovascular [25]. TNF- α și adiponectina sunt antagoniste în stimularea factorului kappa B de activare a transcripției nucleare. Prin această activare, TNF- α induce stresul oxidativ, ce exacerbează procesele patologice privind oxidarea LDL-colesterol, dislipidemie, disglicemie, insulinorezistență, hipertensiune arterială, disfuncție endotelială și aterogeneza [30]. Trebuie subliniat faptul că atât IL-6, cât și TNF- α , sunt asociați cu o incidență crescută a steatohepatitei nonalcoolice, precum și a cancerelor digestive [30,31,32].

Creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu sindrom metabolic poate fi legat și de tulburări ale coagulării întâlnite la acești pacienți. S-a observat o activare și o agregare crescută a plăcuțelor sangvine, defecte ale sistemului fibrinolitic evidențiate prin creșterea concentrației de D-dimeri corelată cu severitatea hipoxemiei, creșterea nivelului de fibrinogen [25,28].

Leptina, o proteină produsă de adipocite și asociată cu eliberarea pancreatică de insulină, și-a demonstrat rolul în reglarea greutateii corporale și a consumului energetic. O concentrație crescută de leptină în ser declanșează prin feed back negativ la nivelul creierului o reacție de reducere a ingestiei de mâncare și o creștere a consumului energetic. Întrucât în serul pacienților obezi s-au remarcat niveluri crescute de leptină s-a concluzionat existența unui status leptinrezistent, preponderent la pacienții cu insulinorezistență [7].

Adiponectina, o altă proteină specifică țesutului adipos, este cunoscută a avea puternice roluri antiaterogenetice și efecte antiinflamatorii. Studii recente [9] au demonstrat faptul că hipoadiponectinemie se corelează cu prezența diabetului zaharat tip 2 și a cardiopatiei ischemice, condiții frecvent asociate cu insulinorezistența. De asemenea, s-a demonstrat implicarea adiponectinei în controlul apoptozei și a angiogenezei, explicând asocierea dintre sindromul metabolic, unde există hipoadiponectemie și incidența crescută a neoplaziilor [33].

Concluzii

- În epidemiologia obezității putem vorbi de o adevărată pandemie. Cauzele acestei adevărate epidemii de obezitate sunt multiple, unele dintre ele datorându-se

schimbărilor de mediu peste care se suprapun factori de susceptibilitate genetică, făcând astfel dificilă menținerea unei balanțe energetice echilibrate.

- Obezitatea este asociată cu un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare, metabolice, cancer, mortalitate, direct proporționale cu gradele obezității.

- Sindromul metabolic este o entitate clinicobiologică tot mai frecvent întâlnită în practica medicală, atribuindu-i-se pe bună dreptate noul termen de Risc Cardiometabolic.

- Veriga patogenetică primordială a sindromului metabolic este insulinorezistența și hiperinsulinismul; în sincronism, ultimele studii medicale demonstrează ca verigă patogenetică a obezității leptinrezistența direct corelată cu insulinorezistența.

- OMS avertizează că în următorii 10 ani aproximativ 388 milioane de oameni vor muri din cauza diferitelor afecțiuni cronice provocate de obezitate, fumat și lipsa activității fizice.

Bibliografie

1. Graur M., Obezitatea, Editura Junimea, Iasi-2004
2. Negrean V., Suciu I., Managementul Obezitatii, Clujul Medical, 2006
3. Motocu M., Chira V., Babeș A., Negrean V., Maghiar T.Tr., Semiologie Medicală, volumul I, Editura Keysys, Oradea, 1996, 43:45
4. Gherasim L., Medicina Interna, Bolile cardiovasculare si metabolice, volumul 2, Ed. Medicală, 2001
5. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A., Finer N., Fried M., Mathus-Vliegen E., Micic D. et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines, 2008; 1:100-000
6. International Association for the Study of Obesity, Diabetes and Obesity- Time to Act, 2007
7. Eberwin D., Globesity: A crisis of growing proportions. Diabetes Voice 2003; 48(1): 30-34
8. Ivan A., Ionescu T., Teodorovici G., Epidemiologia bolilor netransmisibile, Ed. Medicală, București 1981
9. Roman G., Hancu N. Este obezitatea o problema de sanatate in Romania?, Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi; 2003; 107 (252): 12-19
10. Hancu N., Obezitatea și dislipidemiile în practica medicală, Ghid de buzunar pentru micul practician, INFO Medica, 1998
11. Serban V., Cotorici C. Dislipidemiile, Clinica Medicala. Teorie si Practica, vol. 1. Timisoara, Editura de Vest, 1999, 150-182
12. Duncea I., Blendea MC, Obezitatea Corelații endocrinometabolice, Editura Didactică și Pedagogică, București 1999
13. Spiroiu C., Managementul actual al obezității, Revista Stetoscop, nr. 48-2006
14. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Yiegler O, Rossner S., Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study, Lancet 2005; 365:1389-1397
15. Reaven G.. Role of insulin resistance in human disease.

Diabetes 1988, 37(12): 1595-607

16. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA, Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the Internatinal Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study, BMC Public Health 2007, 7:220, 1-9

17. World Health Organisation-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens, 1999

18. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001;285: 2486-2497

19. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. <http://www.idf.org/webdata/docs/>

20. Hansen BC, Bray GA, The Metabolic Syndrome: Epidemiology, Clinical Treatment, and Underlying Mechanism, Humana Press, Volume 359:322, July 17, 2008

21. Demosthenes B. Panagiotakos, Polychronopoulos E, The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic Syndrome; converting epidemiology to clinical practice, April 12, 2005

22. G. Roman, Educatia Terapeutica in Sindromul metabolic, Editura Echinox, 2004; 95-96

23. Jay MA., Ren J, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus, Current Diabetes Reviews, 2007,3, 33-39

24. Matthias R Langenfeld, Thomas Forst, Eberhard Standl, Hermann-Josef Strotmann, Georg Lubben, Sabine Pehler, Peter Kann, Andreas Pflutzner, IRIS II Study: Sensitivity and specificity of intact proinsulin, adiponectin, and the proinsulin/adiponectin ratio as markers for insulin resistance, Diabetes Technol Ther, Dec 2004

25. McNicholas WT, Bosignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease : curent evidence, basic mechanism and research priorities. Eur Respir J 2007;29:156-178

26. Barcelo A., Barbe F., De La Pena M.. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continous positive airway pressure treatment. Eur Respir J 2006, 27:756-760

27. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of chronic diseases. WHO Technical Report series, Geneva, 2003

28. Wiernsperger N, Nivoit P, Bouskela E. Obstructive sleep apnea and insulin resistance : a role for microcirculation? Clinics 2006;61(3):253-66

29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein, New England Journal of Medicine, vol. 359, Nov, 2195-2207

30. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH, A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome, Obes Res 2004, 12:180-186

31. Chung YC, Chang YF. Serum interleukin-6 levels reflect the diseas status of colorectal cancer. J Surg Oncol 2003; 83: 222-226

32. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J :Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol Cell Biochem 2004, 266:37-56

33. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS, Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and cinical evidence, Am J Clin Nutr 2007; 86 (suppl): 858 S-66S

ADEZIUNEA RĂȘINILOR DIACRILICE COMPOZITE LA ȚESUTURILE DENTARE – LIMITE ȘI PROVOCĂRI

CODRUȚA NICOLA

Facultatea de Medicină Dentară, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Principală problemă a restaurărilor adezive moderne este longevitatea lor redusă in vivo. Cele mai frecvente cauze citate pentru eșecul restaurărilor adezive cu rășini diacrilice compozite sunt pierderea retenției și adaptării marginale. Pe de altă parte, tehnicile adezive sunt tot mai larg utilizate în diverse tipuri de tratamente stomatologice.

Una din principalele cauze ce duc la eșecul restaurărilor adezive se datorează greșelilor în tehnica de lucru cu aceste materiale, generate de slaba cunoaștere și înțelegere a mecanismelor implicate în obținerea unei bune legături adezive, precum și de necunoașterea rolului pe care fiecare component din sistemul adeziv îl joacă în atingerea obiectivului final – succesul pe termen lung a tratamentului. De aceea, medicului stomatolog trebuie să i se prezinte tehnicile specifice ce trebuie utilizate cu diferitele tipuri de sisteme adezive prezente pe piață la ora actuală și, în același timp, mecanismele implicate în realizarea legăturii adezive dintre rășinile diacrilice compozite și țesuturile dure dentare.

Cuvinte cheie: adeziune, rășini diacrilice compozite, strat hibrid, polimerizare.

ADHESION OF RESIN BASED COMPOSITES TO DENTAL TISSUES – LIMITS AND CHALLENGES

Abstract

The major shortcoming of contemporary adhesive restorations is their limited durability in vivo. The most cited reasons for failure of adhesive restorations are loss of retention and marginal adaptation. On the other hand, adhesive techniques are increasingly used nowadays for dental treatments.

A major cause for the frequent failures of the adhesive restoratives is the poor understanding of the mechanisms implied in the adhesive bonding, and the role that every component of the adhesive systems plays in the final objective – the long term success of the treatment. Thus, dentists should be aware of the different techniques that must be used with different types of adhesive systems available on the market, and nevertheless of the different mechanisms that may play a role in the adhesive bonding.

Keywords: adhesion, resin based composites, hybrid layer, curing.

Introducere

Utilizarea sistemelor adezive a dobândit la ora actuală o extindere din ce în ce mai mare în cadrul tratamentelor stomatologice. Nu cred că se exagerează când se afirmă că aproape lunar firmele de produse stomatologice oferă un nou material sau aduc îmbunătățiri produselor deja

existente pe piață.

Astfel, domeniile în care utilizăm zilnic în cabinetele de medicină dentară sistemele adezive sunt extrem de variate, iar tehnica ce trebuie aplicată pentru fiecare din aceste aplicații poate fi diferită [1,2]. Sistemele adezive sunt utilizate în următoarele tipuri de tratamente directe: sigilarea șanțurilor și fosetelor, desensibilizarea zonelor cu hiperestezie dentinară, obturații cu materiale compozite, fațetări directe, fixări ale restaurărilor compozite sau ceramice (fațete, inlay, onlay, punți adezive, pivoți

Articol intrat la redacție în data de: 24.07.2009

Acceptat în data de: 27.07.2009

Adresa pentru corespondență: cnicola@umfcluj.ro

intraradiculari), refaceri adezive de bonturi dentare, colajul brackets-urilor, imobilizări dentare, colajul fragmentelor dentare fracturate.

În cursul utilizării efective a acestor materiale sunt câteva întrebări la care fiecare dintre noi, în calitate de practicieni încercăm să-și răspundă în dorința de a efectua tratamente corecte și fiabile. În articolul de față voi încerca să evidențiez doar câteva din proprietățile sistemelor adezive utilizate în conjuncție cu materialele compozite de restaurare directă și modul în care acestea influențează calitatea tratamentelor cu aceste materiale.

Cum pregătim substratul dur dentar ?

Prima problemă pe care o ridică aplicarea corectă a sistemelor adezive se referă la pregătirea adecvată a substratului dur dentar. În acest scop este important de știut care sunt cerințele unei adeziuni optime, ce condiții se impun substratului dur dentar (aderentul) și ce condiții se impun sistemelor adezive (adezivul) [3].

1. Condiții impuse aderentului:

- **Rugozitate minimă** pentru a evita riscul interperierii incluziunilor de aer între aderent și adeziv cu reducerea ariei de contact – rezolvare: prepararea cavităților cu freze cu turație redusă;

- **Suprafața aderentului** trebuie să fie curată – rezolvare: îndepărtarea prin mijloace specifice a plăcii bacteriene, tartrului și detritusurilor.

2. Condiții impuse adezivului:

- **Adezivul** trebuie aplicat **în stare lichidă** pentru a umecta suprafața aderentului și a ocupa toate rugozitățile microscopice ale aderentului – problemă: cu cât adezivul este mai vâscos (adezivii ce conțin umplutură anorganică sunt mai vâscoși), cu atât crește riscul interperierii incluziunilor de aer între aderent și adeziv.

- Pentru ca adezivul să umecteze cât mai bine aderentul trebuie îndeplinite următoarele condiții:

- **unghiul de contact** dintre adezivul lichid și aderent să fie cât mai mic, iar acest lucru se obține dacă **tensiunea superficială a aderentului este mai mare decât cea a adezivului**;

- tensiunea superficială a aderentului poate fi crescută prin **gravare acidă și aplicarea unor substanțe tensioactive** (primer).

- **Adezivul** lichid trebuie să aibă posibilitatea **transformării în solid** pentru a obține în final, după reacția de priză (polimerizare), o rezistență mecanică corespunzătoare a legăturii formate.

De ce trebuie să parcurgem corect etapele aplicării sistemelor adezive ?

În adeziunea rășinilor diacrilice compozite la țesuturile dure dentare intervin două mecanisme, de natură diferită, și anume [1,3]:

• mecanism de natură **micromecanică** - adezivul pătrunde în microspațiile create în smalț/dentină de

gravajul acid prin îndepărtarea mineralelor (cristalele de hidroxiapatită), ducând la formarea stratului hibrid;

• mecanism de natură **chimică** - monomerii adezivului copolimerizează cu monomerii fazei organice a rășinii diacrilice compozite (RDC) utilizate ca material de obturație.

În vederea obținerii unei adeziuni mecanice și chimice optime, fiecare din cele 3 componente prezente în oricare sistem adeziv are un rol bine determinat, astfel încât eliminarea unei etape sau realizarea ei incorectă duce la compromiterea întregului tratament. În tabelul următor poate fi vizualizat rolul fiecărui component din sistemele adezive (Tabel 1).

Tabel 1. Mecanisme de acțiune a sistemelor adezive.

Etapa	Denumire etapă	Scop
I	Gravaj acid	Expunerea prin demineralizare a tramei organice a smalțului și/sau dentinei care va servi ca "rețea" pentru adeziune (creare microretenții) Creșterea tensiunii superficiale a substratului demineralizat (aderentul)
II	Aplicare primer	Creșterea tensiunii superficiale a substratului demineralizat (aderentul) Pregătirea substratului dentar umed în vederea aplicării adezivului hidrofob
III	Aplicare adeziv	Realizarea legăturii adezive între cei 2 aderenți (substratul dur dentar și RDC) prin formarea stratului hibrid

Fiecare etapă a aplicării componentelor sistemelor adezive este puternic influențată de metoda de lucru, de calitățile substratului dentar pe care se aplică și nu în ultimul rând de tipul sistemului adeziv utilizat [4,5]. Voi detalia în continuare metoda corectă de aplicare a fiecărui component al sistemului adeziv, precum și factorii ce pot influența eficacitatea acestuia.

1. Aplicarea acidului de gravare

Actualmente toate sistemele adezive pentru restaurări coronare directe utilizează tehnica „total etch” pentru aplicarea acidului de gravare, ceea ce înseamnă aplicarea concomitentă a acidului ortofosforic pe smalț și pe dentină.

Chiar dacă sunt respectate aceste condiții de bază, efectele gravajului acid asupra țesutului dur dentar depind de [3]:

Alegerea acidului și a tehnicii de aplicare:

- tipul acidului (acid ortofosforic – cel mai eficient)
- concentrația acidului (recomandat 30-40%)
- timpul de gravaj (recomandat 30 s smalț, 15 s dentină)
- forma de prezentare a acidului (recomandat - gel)
- modul de activare a procesului de gravaj (pensulare continuă, aplicare de cantități proaspete de acid)

- timpul de spălare (jet continuu de apă timp de 10 s)
- modul de uscare (ușor 10 s, cu evitarea desicării dentinei)

Calitățile substratului dentar:

- conținutul în fază organică al țesutului dur dentar (smalt 5%, dentină 30% - problematic) compoziția și structura smalțului/dentinei este diferită în funcție de localizare (probleme ridică smalțul premolarilor și al dinților incluși, precum și dentina sclerozată)
- tipul dintelui (permanent sau temporar - problematic)
- tipul smalțului (prismatic sau aprismatic - problematic)
- concentrația fluorului din smalt (dinți proaspăt fluorurați - problematic)

Modul de preparare al cavităților

- pentru a expune prismele de smalt într-un design favorabil gravării nu se recomandă bizotarea marginilor cavității.

2. Aplicarea Primerului

O aplicare eficientă a primerului presupune pensularea continuă a întregii suprafețe gravate acid, timp de 20 secunde, urmată de o uscare ușoară timp de 2-3 secunde în vederea difuziunii uniforme a stratului de primer pe toată suprafața dentară tratată și a eliminării excesului.

3. Aplicarea Adezivului

Etapă de aplicare a adezivului se va finaliza cu formarea stratului hibrid, responsabil în final de fiabilitatea legăturii adezive între substratul dur dentar și materialul compozit utilizat pentru obturația fizionomică. Stratul hibrid se formează prin înlocuirea mineralelor îndepărtate din smalt și dentină prin gravare acidă cu monomerii adezivului, care după priză (polimerizare) rămân atașați micromecanic în microporozitățile create. Aplicarea corectă a adezivului presupune pensulare continuă timp de 20 secunde, urmată de uscare ușoară în vederea difuziunii uniforme a stratului de adeziv pe toată suprafața dentară tratată și a eliminării excesului. Dacă adezivul este unul fotopolimerizabil, această etapă se încheie cu fotopolimerizarea lui timp de 20 secunde.

Ce alternative avem și cum trebuie utilizate acestea pentru un maxim de eficiență ?

La ora actuală există pe piață 2 clase de sisteme adezive, împărțite astfel după mecanismul lor de acțiune și anume [2,3]:

1. Adezivi gravare acidă – spălare (etch and rinse adhesives)
2. Adezivi autogranți (self-etch adhesives)

Pentru oricare din aceste sisteme, adezivii pot conține umplutură anorganică cu rol în creșterea rezistenței mecanice a legăturii adezive formate.

Adezivii gravare acidă – spălare implică o etapă distinctă de aplicare a acidului de gravaj, urmată de spălarea acestuia și uscarea țesutului dur dentar. Această clasă de sisteme adezive conține 2 subclase în raport cu numărul timpilor parcurși în aplicarea sistemului, și anume:

- 1.a. Adezivi gravare acidă – spălare în 3 timpi:
 - timp 1 - gravarea acidă (spălare + uscare)
 - timp 2 – aplicare primer (uscare)
 - timp 3 – aplicare adeziv (uscare + fotopolimerizare)
- 1.b. Adezivi gravare acidă – spălare în 2 timpi:
 - timp 1 - gravare acidă (spălare + uscare)
 - timp 2 – aplicare primer + adeziv (uscare + fotopolimerizare)

Adezivii autogranți conțin monomeri acizi prezenți în primer, care nu se spală și care prin aplicare realizează simultan demineralizarea țesutului dur dentar (gravarea) și aplicarea primer-ului. Această tehnică este mult mai facilă având mult mai puține etape susceptibile la greșeli, de aceea aceste sisteme adezive sunt cunoscute în literatura de specialitate sub denumirea de „less technique-sensitive”. Clasa de sisteme adezive autogranțive se subîmparte la rândul ei în 2 subclase în raport cu numărul timpilor parcurși în aplicarea sistemului, și anume:

- 2.a. Adezivi autogranți în 2 timpi:
 - timp 1 - gravare acidă + primer (uscare)
 - timp 2 – aplicare adeziv (fotopolimerizare)
- 2.b. Adezivi autogranți în 1 timp (all-in-one):
 - timp 1 - gravare acidă + primer + adeziv (uscare ușoară și fotopolimerizare).

Concluzii

Succesul oricărui tratament stomatologic depinde în foarte mare măsură de însușirea corectă a tehnicilor de manipulare a noilor materiale. De multe ori diferențe aparent minore în tehnologia de lucru cu același gen de materiale, sunt considerate neimportante de către practicieni. Astfel apar greșeli de tehnică care vor duce la eșecul rapid al restaurării și nu de puține ori la catalogarea materialului respectiv ca “necorespunzător”.

De aceea consider că este esențial pentru medicul stomatolog ca, ori de câte ori se confruntă cu un nou material, să identifice care sunt proprietățile acestuia și cum trebuie schimbată tehnica de rutină comparativ cu un material utilizat anterior, pentru a obține performanța maximă. De fiecare dată trebuie luate în considerare indicațiile date de firma producătoare, dar în același timp trebuie să facem apel la cunoștințele teoretice legate de protocolul clasei de materiale din care face parte produsul respectiv, evident în beneficiul pacientului.

Bibliografie

1. Peumans M, Kanumilli P, Van Landuyt et al. Clinical effectiveness of contemporary adhesives: A systematic review of current clinical trials. Dent Mater 2005;21:864-881

2. De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M et al. A Critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results, *J.Dent.Res* 2005;84(2):118-132
3. Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y et al. Adhesion to enamel and dentin: current **status and future challenges**, *Oper Dent* 2003;28-3:215-235
4. Nicola C, Sava S, Moldovan M et al. Effect of adhesive system on microleakage in class II direct composite restorations, *JOAM* 2008;10(4):954-957
5. Popovici A, Nicola C, Moldovan M et al. A microleakage comparative study for indirect composite restorations on posterior teeth, *JOAM* 2009;11(4):490-493.

SISTEME RADIOLOGICE DIGITALE 3D - MIJLOACE MODERNE DE ANALIZĂ RADIOLOGICĂ A CÂMPULUI PROTETIC

RADU-ANDREI MOGA

Catedra de Odontologie, 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. Actualmente sistemele radiologice digitale 3D sunt utilizate cu predilecție în chirurgia maxilo-facială și implantologie.

Cuvinte-cheie: radiologie digitală, sistem radiologic 3D, CT-dentar, plan protetic, software imagistic.

3D DIGITAL RADIOLOGICAL SYSTEMS – MODERN METHODS OF RADIOLOGICAL ANALYSIS OF THE PROSTHETIC FIELD

Abstract

Digital radiological systems became in the last years more and more frequent in current clinical practice. Nowadays 3D digital systems are used especially in implantology and maxillo-facial surgery.

Keywords: digital radiology, 3D digital radiological system, dental CT, prosthetic plan, imaging software.

Sistemele radiologice digitale s-au impus în ultimii ani ca o alternativă la sistemele radiologice analogice. Aceasta s-a datorat în primul rând atât avantajelor oferite de imaginea radiologică digitală, ușurinței de manevrare a tehnicii radiologice digitale, cât și economiei de timp pe care o oferă (1, 2).

Sistemele radiologice digitale utilizate frecvent în medicina dentară se clasifică astfel :

Sisteme radiologice digitale intraorale:

- radioviziograful, RVG
- plăcuțele cu fosfor, PSP

Sisteme radiologice digitale extraorale:

- sistem panoramic digital,
- sistem panoramic și cefalometric digital,
- sistem imagistic digital integrat 3dMD (tehnica imagistică digitală non-invazivă extraorală).

Sisteme radiologice digitale 3D:

- sistem imagistic digital integrat 3dMD (tehnica imagistică digitală non-invazivă extraorală).
- Cone Beam CT Scanner

Alături de sistemele de radiologie digitală intra-și extraorală, în practica clinică se utilizează un alt tip de sistem radiologic digital, și anume sistemul radiologic

digital 3D, respectiv computerul tomograf dentar, precum și mai nou apărutul sistem imagistic digital integrat 3dMD (tehnica imagistică digitală non-invazivă extraorală). Există pe piață o multitudine de sisteme de acest tip, produse de diferite firme.

Sistemul imagistic digital integrat 3dMD (tehnica imagistică digitală non-invazivă extraorală) este un sistem imagistic integrat care este utilizat în ortodonție și chirurgia maxilofacială, având două componente, și anume un sistem imagistic de scanare 3D, precum și un software imagistic de reconstrucție și analiză 3D.

Componenta de scanare capturează informațiile despre suprafața analizată în 1,5 milisecunde. Fiind un sistem imagistic non-invaziv, o imagine 3D a pacientului poate fi realizată cu ușurință la fiecare sedință, putându-se evidenția progresul tratamentului, sau modificarea planului de tratament dacă rezultatele nu sunt cele scontate.

Acest sistem a fost creat pentru a oferi o documentație obiectivă, o monitorizare continuă și o analiză ciclică a tratamentului. Astfel imaginile 3D pot servi ca bază de plecare pentru planurile chirurgicale, evaluarea rezultatelor, analize statistice și normative, precum și pentru cuantificarea cercetărilor (fig. 1).

Firma Kodak a realizat o integrare a acestui sistem, pe care îl produce, cu unele dintre software-urile sale, și anume cu Kodak Orthodontics și Kodak OMS Imaging

Articol primit la redacție în: 13.06.2008.

Acceptat în data de: 20.10.2008.

Adresa pentru corespondență: randreimoga@yahoo.com

Software, acesta pentru a crește nivelul de performanță al sistemului.

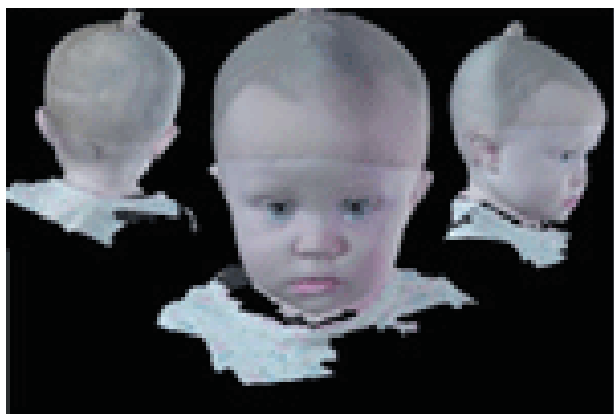


Fig.1.

Componenta imagistică a acestui sistem digital are o viteză de înregistrare a imaginii de aproximativ 1,5 milisecunde la rezoluție maximă, o textură ridicată a imaginii recreate precum și o geometrie medicală reală de acuratețe submilimetrică, mai mică de 0,5 mm și, de asemenea, acoperirea completă a fizionomiei de la o zonă auriculară la cealaltă și până în zona submentonieră. Pentru operare nu necesită condiții speciale de luminozitate, operând în condiții normale de luminozitate naturală sau artificială.

Componenta software-ului de analiză 3D a suprafețelor oferă:

- posibilitatea unei vederi compozite 3D, atât a țesuturilor moi, cât și a țesuturilor dure;
- analize cefalometrice 2D și 3D utilizând softurile integrate Kodak Orthodontics și Kodak OMS Imaging Software;
- un sistem sofisticat de marcare a diferitelor puncte anatomice, precum și de realizare a măsurătorilor, incluzând:

- măsurători 3D liniare între puncte stabilite atât la nivelul țesuturilor moi cât și a țesuturilor dure;
- posibilitatea efectuării de analize individualizate a punctelor de reper alese, posibilitatea efectuării de calcule avansate ale volumelor;
- posibilitățile de a realiza măsurători reale ale unghiurilor, suprafețelor, calibrului diferitelor formațiuni anatomice;
- posibilitatea de a exporta în Microsoft Excel Software măsurătorile unghiurilor și punctelor de reper anatomice.
- instrumente digitale de mărire de tipul wireframe, optional texture, sau point cloud, existând posibilitatea de a fi exportate în orice format 3D standard,
- evaluarea simetriei diferitelor regiuni anatomice,
- capacitatea de a realiza comparații pre și post tratament,

- capacitatea de a realiza automat seturi de profile 2D standard,
- posibilitatea de a realiza automat modele animate 3D,
- posibilitatea de a realiza combinații ale imaginilor 3D ale suprafețelor, cu imagini radiologice obținute fie prin tehnica Cone Beam CT, fie prin alte sisteme radiologice,
- dezvoltarea ulterioară a integrării diferitelor instrumente digitale cu software-urile integrate Kodak Orthodontics și Kodak OMS Imaging Software [3,4].

Dintre sistemele radiologice digitale 3D, un alt sistem este reprezentat de 3D Cone Beam CT (fig. 2.), respectiv computerul tomograf dentar, care datorită prețului ridicat este utilizat cu predominanță în chirurgia maxilofacială și implantologie.

În cazul acestor sisteme digitale radiologice valoarea aproximativă a frecvenței de operare este de 50-60 Hz.

Generatorul de rază X are: voltaj cuprins între 60-80 Kv, cu trepte de 1 Kv, curentul în tub este de 1-10 mA, cu trepte de 1 mA, nominal focal size 0.5, filtru 3.1mmAl echivalent.

Timpul de emisie este de 17.5 sec, echivalentul unei radiografii panoramice, cu maximum de emisie continuă de 80 sec, timpul de expunere al pacientului la radiația X este de 5.4 sec.

Timpul de scanare variază între 20-40 de secunde. Timpul de reconstrucție de la 2,5 min până la 5 min, sau mai mult, în funcție de volumul și rezoluția reconstrucției.



Iluma Ultra cone beam CT scanner-sistem imagistic 3D



Fig.2. Sistemul NewTom 3D 9000, Cone Beam Computed Tomography-sistem imagistic 3D.

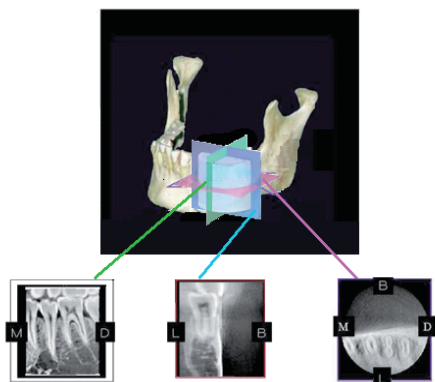


Fig.3.

Aparatul are posibilitatea de a realiza scanare în felii de grosime de 1 mm, secțiunile variind de la 0.2-5mm grosime (fig. 3) a ROI (regiunii de interes) în planurile X, Y, Z, cu rezoluție de 2 lp/mm, (2 perechi de linii/mm), având dimensiunea pixelului (voxel) 0.125 mm^3 . Rezoluția este în schimb mai redusă comparativ cu sensorul digital clasic care poate ajunge în mod curent la o valoare de 20 lp/mm.

Aria de înregistrare este un cilindru cu dimensiunea de 30 mm înălțime și diametru de 40 mm, în cele trei planuri spațiale X, Y, și Z, care este alcătuită din cuburi cu latura de 0.125 mm^3 (voxel) (fig. 3).

Volumul regiunii de reconstrucție este de forma unui cilindru (fig. 3), având dimensiunile de $19 \times 24 \text{ cm}$. Dimensiunea voxelului în funcție de opțiunea aleasă variază între 0,4 mm standard și 0,09 ultrahigh.

Odată ce scanarea s-a terminat se poate începe reconstrucția imaginii 3D. Reconstrucția craniofacială se realizează la 0.4 voxel, apoi putându-se selecta o regiune de interes, care se poate reconstrui la 0.0936 voxel, pentru mai multe detalii. Nu este necesară rescannerul pacientului dacă este nevoie de un grad mai ridicat de rezoluție pentru diagnostic. Reconstrucția imaginilor poate fi programată să se desfășoare astfel încât să realizeze pe mai multe servere pentru a grăbi procesul. Imaginile obținute sunt 1:1 și cu o precizie la măsurare de 0,1 mm. Imaginile sunt reconstruite direct în sistemul DICOM.

De asemenea sistemul permite utilizatorului să obțină imagini 2D ale reconstrucțiilor 3D utilizând setări preprogramate. O varietate de elemente anatomice pot fi redată și urmărite, și anume: țesuturi moi, țesuturi dure, MIP (intensitatea maximă a proiecției), suma razelor, etc.

Scannerul CT poate să redea imagini Multi-Planar și Cross-Sectional.

Imaginile Multi-Planar permit utilizatorului să vadă conținutul volumului când felia intersectează planurile anatomice.

Imaginile Cross-Section se pot vizualiza de-a lungul arcului mandibular. Utilizatorul poate să vizualizeze până la 16 cross-section în orice moment (fig. 4). Grosimea secțiunilor poate varia între 1 mm și 40 mm, în funcție de

firma producătoare și tipul de sistem digital. De asemenea se pot crea imagini 2D panoramice și cefalometrice dintr-o singură scanare.

Software-ul utilizat are o serie de tab-uri care permit identificarea regiunii anatomice și redarea unei imagini panoramice. Se pot de asemenea identifica traseul nervului mandibular prin marcarea unor puncte de reper de-a lungul canalului nervului. Prin parcurgerea mai multor felii axiale se poate obține o vedere mai bună a canalului nervului mandibular. Odată identificat nervul, acesta va apărea pe imaginile panoramice și pe cross-section.

Instrumentele de măsură digitale permit stabilirea cu acuratețe a măsurătorilor lungimii, înălțimii, adâncimii și volumului, permițând întocmirea planului de tratament și a simulărilor intervențiilor chirurgicale. Se pot realiza măsurători atât ale lungimii, angulației și densității osoase, cât și măsurători 3D ale distanței între implante și nervul alveolar inferior. Alte măsurători includ atât volumul grefelor osoase sinusale, cât și statistici ale densității osoase. Toate aceste măsurători au o acuratețe de $\pm 0,1 \text{ mm}$. Există și instrumente de segmentare a diferitelor regiuni anatomice, care identifică aceste regiuni anatomice pe baza unor codificări în culori. De asemenea segmentarea poate fi folosită pentru a vizualiza densitatea diferitelor componente anatomice. Este posibilă și alegerea și selectarea unei regiuni anatomice de interes, scoaterea ei din imaginea 3D și apoi mărirea acesteia. Prin utilizarea pozelor instant (snapshot tool), imaginile sunt salvate în mod automat într-un document individualizat. Acesta din urmă poate fi salvat în format DICOM, jpg. sau bmp. Se pot transfera informațiile 3D către imprimante/printere 3D, putându-se realiza modele de plastic precum și ghiduri chirurgicale 3D.

Prin intermediul softului reconstrucția 3D pe care o realizează este de mare detaliu, imaginile preoperatorii ușurând abordarea chirurgicală a zonei investigate.

Computerul utilizat este unul cu CPU de tip Pentium IV de 1.5 GHZ, cu OS Computer Windows 2000 professional, HD de 40 GB x3, memorie 512MB.

Softul de reconstrucție utilizează un algoritm de reconstrucție 3D utilizând informația brută, transmisă instantaneu, preluată de la intensificatorul de imagine de mare sensibilitate. Practic planurile X, Y, și Z se pot observa din orice unghi și se pot roti, rezultând astfel crearea imaginilor 3D (fig. 4-5).

Imaginea se poate mări de la 0.1 la 4.0, fiind fie alb-negru, fie colorată. Rotirile sunt de aproximativ 90 grade spre stânga sau dreapta, de 180 de grade, sau imagine în oglindă (fig. 5). De asemenea, se realizează măsurători ale liniilor, unghiurilor, sau a densității/intensității unei linii sau a întregii imagini, precum și histograma pentru ajustarea contrastului imaginii, a densității sau a altor variabile. Planul Z, care este planul orizontal poate fi vizualizat de deasupra sau de dedesubt [5,6].

Informațiile obținute în urma examinărilor realizate cu acest tip de sisteme pot fi convertite în sistemul

DICOM.

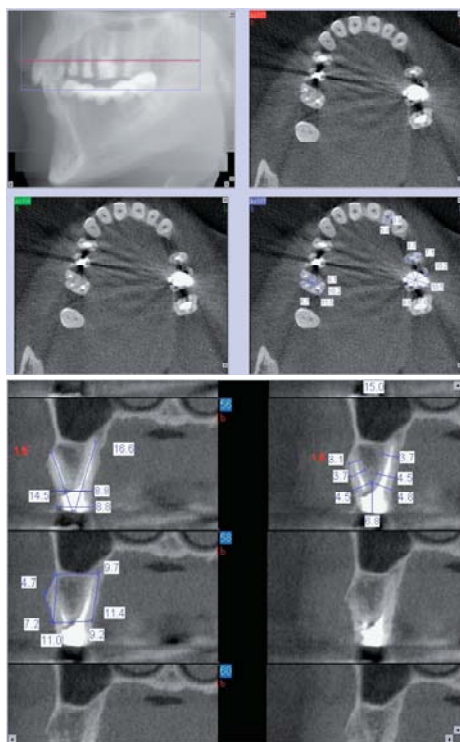


Fig.4.

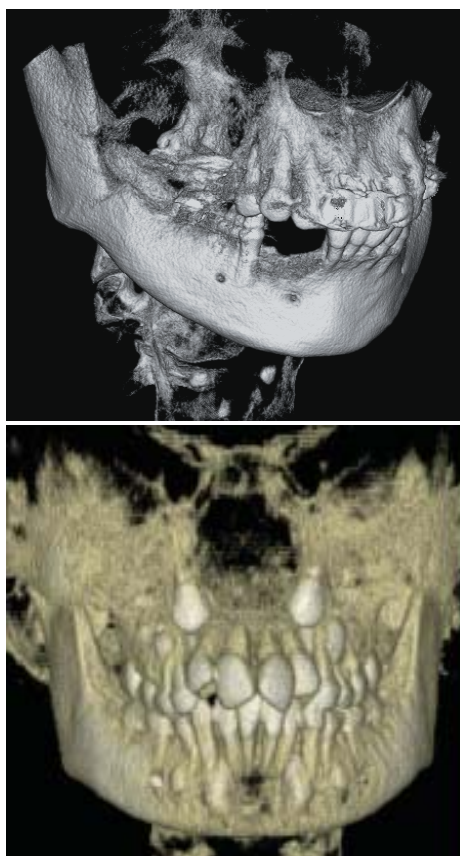


Fig.5.

Unele dintre dezideratele care au stat la baza

dezvoltării sistemelor radiologice digitale au fost reprezentate de eliminarea erorilor de procesare ale filmelor analogice, eliminarea artefactelor de scanare, posibilitățile de intensificare a imaginii etc. Posibilitățile de mărire a imaginii, precum și măsurătorile digitale oferite de radiografia digitală, pot ajuta la reducerea erorilor de citire a inter- și intraexaminatorilor. Dezideratul cel mai important al sistemelor de radiologie digitală este reprezentat de posibilitatea de a se realiza automatizarea completă a proceselor și eliminarea influenței judecății observatorului.

Dificultățile pe care le are tehnica digitală în realizarea măsurătorilor pentru a exprima o reproducibilitate mai mare decât măsurătorile convenționale se datoresc faptului că acestea nu sunt complet automate, ci depind de judecata examinătorului [7,8,9]. La fel ca și în cazul radiografiilor convenționale, observatorul identifică reperele pentru măsurători pe monitor și utilizează liniarul electronic pentru a înregistra aceste măsurători [10]. În ciuda măririi mai mari și a îmbunătățirii vizibilității pe monitor, aceste avantaje tehnologice nu depășesc judecata examinătorului.

De aceea, deși frecvente, diferențele între doi examinatori sunt reduse totuși, iar datele din studii sugerează ca evaluările să se realizeze de către un singur observator, pentru a evita discordanțele dintre interexaminatori [11].

Bibliografie

1. Fildan F – Radiologie stomatologică, patologie dento-maxilară, Ed Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2000, 42-67.
2. Grondhal H.-Digital radiology. in Dental diagnosis: a critical view. Dentomaxillofac. Radiol. 21, 1992, 198-202
3. URL: <http://www.kodak.com/dental> - 20.05.2008
4. URL: <http://www.sanexserv.ro/> - 20.05.2008
5. URL:<http://www.jmorita.mgf.corp.com/-Presentation-3DAccutomo-XYZ Slice View Tomograph-J.Morita. MFG. Corp.Kyoto. Japan-08.10.2007>
6. URL:<http://www.qrverona.it/>Presentation-New Tom 3G 9000-> 05.06.2007
7. Moystad A, Svanaes D., Larheim T., Grondahl H. The effect of cathode ray tube display format on observer performance in dental digitized radiography: comparison with plain films. Dentomaxillofac Radiol, 23, 1994, 206-210.
8. Moystad A.,Svanaes DB.,Larheim TA.,Grondahl HG.,-Effect of image magnification of digitized bitewing radiographs on approximal caries detection: an in vitro study. Dentimaxillofac Radiol, 24, 1995, 255-259
9. Pitts N. Detection and measurement of approximal radiolucencies by computer-aided image analysis. Oral Surg Oral Med Pathol, 58, 1984, 358-366.
10. Price C.,Ergul N. A comparison of a film-based and direct digital dental radiographic system using a proximal caries model, Dentomaxillofac Radiology, 1997, 26(1): 45-52
11. Van Papenrecht F.,Geraets W.,Van der Stelt P.,Huiskens R.-Computer-aided detection of approximal caries in dental radiographs. Dent maxillofac Radiol, 24,1995, 89-90

CERCETĂRI ASUPRA LEGISLAȚIEI PRIVIND DEFINIREA SUPLEMENTELOR ALIMENTARE

RADU SABĂU, OFELIA CRIȘAN, CONSTANTIN POLINICENCU

Catedra de Organizare și Legislație farmaceutică, Facultatea de Farmacie,
UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea are ca obiective analizarea și compararea legislației de la nivel european și din România privind definirea suplimentelor alimentare, în scopul identificării elementelor componente ale definiției legale și a corespondenței dintre normele românești și cadrul legal european.

Cercetarea s-a efectuat asupra textelor directivelor aplicabile în Uniunea Europeană și asupra normelor din România privind suplimentele alimentare, care se încadrează în legislația alimentelor. Se utilizează metodele interpretării și metoda comparativă.

S-au identificat mai multe definiții ale suplimentelor alimentare, în diferite categorii de acte normative, atât la nivel european, cât și în România, care includ ca elemente definiția propriu-zisă și limitele de concentrații în nutrienți. Definiția propriu-zisă include compoziția, forma de prezentare și scopul utilizării suplimentelor alimentare. Între definițiile de la nivel european și din România există asemănări, în ceea ce privește elementele definiției, și deosebiri, în ceea ce privește conținutul acestora.

Calificarea ca supliment alimentar a unui produs, pe baza identificării elementelor din definiția legală, are ca impact obligativitatea de a respecta legislația aplicabilă. Deși definițiile analizate includ posibilitatea prezentării suplimentelor alimentare în forme farmaceutice, nici o definiție nu prevede posibilitatea asocierii unui scop terapeutic, ceea ce delimitează clar aceste produse de medicamente, atât la nivel european, cât și în România.

Definițiile suplimentelor alimentare din legislația românească corespund cadrului legal european, fiind chiar mai detaliate în privința compoziției și formei de prezentare. Deficiențele reglementărilor românești includ absența prevederilor referitoare la limitele minime și maxime ale concentrațiilor în nutrienți.

Cuvinte cheie: suplimente alimentare, legislație, definire.

RESEARCH ON THE LEGISLATION ON DEFINING FOOD SUPPLEMENTS

Abstract

The paper aims at analysing and comparing the European legislation and the Romanian legislation in the field of defining food supplements, in order to identify the components of a legal definition and the correspondence between Romanian norms and the European legal framework.

The research has been performed on the texts of applicable European directives and the norms in force in Romania. The method of interpretation and the comparative method are being used.

Several definitions of food supplements have been identified, in various categories of normative acts, that include as elements the definition itself and the limits of nutrient concentration. The definition itself includes the composition, form of presentation and purpose of using food supplements. There are similarities between the European and the Romanian definitions in what regards the elements of the

definition, and differences in what regards their contents.

Qualifying a product as a food supplement has as an impact the obligation of observing the applicable legislation. Although the analysed definitions include the possibility of presenting food supplements in pharmaceutical forms, no definition provides for the possibility of associating it to a therapeutic purpose, something that clearly distinguishes these products from medicines, both at the European level and in Romania.

The definitions of food supplements in the Romanian legislation are in line with the European legal framework, and are even more detailed in what regards the composition and form of presentation. The drawbacks of Romanian regulations include the lack of provisions regarding minimum and maximum limits of nutrient concentrations.

Keywords: food supplements, legislation, definition.

Introducere

Suplimentele alimentare fac obiectul unei legislații speciale, nu numai la nivel național, ci și la nivel internațional, deoarece există o piață largă de desfacere a acestor produse și o largă utilizare. Lucrarea de față face parte dintr-un proiect de cercetare mai amplu, care are ca scop studierea legislației suplimentelor alimentare, pe baza comparării normelor legale din România cu cele de la nivel european în domeniu. Cercetarea pornește de la ipoteza că România, în calitate de stat membru al Uniunii Europene, trebuie să păstreze ritmul de evoluție al legislației și practicilor europene, inclusiv în domeniul suplimentelor alimentare, de unde rezultă necesitatea evaluării lor și a impactului acestora asupra sănătății populației, cu luarea lor în calcul la elaborarea unor propuneri de reglementare. Elementele de legislație cercetate sunt normele legale referitoare la: definirea suplimentelor alimentare, autorizarea pentru punerea pe piață, fabricarea, distribuția, publicitatea, supravegherea activităților și utilizarea de către sportivi a suplimentelor alimentare. Obiectivele lucrării de față sunt analizarea și compararea legislației de la nivel european și din România privind definirea suplimentelor alimentare, în scopul identificării elementelor componente ale definiției și a măsurii în care normele românești corespund cadrului legal european din acest punct de vedere. Importanța definirii corecte constă în posibilitatea încadrării corecte a unor produse în această categorie, dacă acestea îndeplinesc condițiile definiției.

Materiale și metode

Legislația studiată cuprinde următoarele acte normative:

- Directivele Food and Agriculture Organisation – World Health Organisation (FAO-WHO) privind suplimentele alimentare sub formă de vitamine și săruri minerale CAC/GL 55-2005;
- Directiva 2002/46/CE a Parlamentului European

și a Consiliului pentru armonizarea legislațiilor statelor membre privind suplimentele alimentare, modificată prin Directiva 2006/37/CE a Comisiei Europene pentru modificarea anexei II a Directivei 2002/46/CE;

- Ordonanța de urgență a Guvernului României nr. 97/2001 privind reglementarea producției, circulației și comercializării alimentelor, aprobată prin Legea nr. 57/2002 și modificată prin Legea nr. 363/2007 privind combaterea practicilor incorecte ale comercianților în relația cu consumatorii și armonizarea reglementărilor cu legislația europeană privind protecția consumatorilor;

- Ordinul comun al ministrului agriculturii, al ministrului sănătății și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 1228/2005/244/63/2006 pentru aprobarea Normelor tehnice privind comercializarea suplimentelor alimentare predozate de origine animală și vegetală și/sau a amestecurilor acestora cu vitamine, minerale și alți nutrienți;

- Ordinul ministrului sănătății nr. 1069/2007 pentru aprobarea Normelor privind suplimentele alimentare.

Cercetarea în domeniul legislației reclamă utilizarea metodologiei juridice, adică a metodelor folosite în cercetarea științifică în domeniul dreptului [1]. Cercetarea de față a necesitat folosirea următoarei metodologii: metode ale interpretării juridice și metoda comparativă. Interpretarea normelor cuprinse în reglementări este operațiunea logico-rațională, realizată cu reguli și metode specifice, pentru stabilirea adevăratului sens și scop ale normelor. Metodele utilizate pentru interpretarea normelor analizate sunt: metoda gramaticală, metoda teleologică, metoda sistematică, metoda istorică, metoda logică [2]. Metoda comparativă constă în ansamblul demersurilor și procedeele, aplicate într-o succesiune rațională asupra reglementărilor, în România și la nivel european, în scopul constatării și înțelegerii asemănărilor, deosebirilor și cauzelor acestora, adică, în cele din urmă, pentru a determina raporturile existente între structurile și funcțiile termenilor comparați, în lucrarea de față legislația suplimentelor alimentare din România și de la nivel european. Fazele procesului metodologic includ cunoașterea termenilor de comparat, înțelegerea lor și compararea propriu-zisă, din care pot rezulta progrese în reglementare [1,3].

Articol intrat la redacție în data de: 06.07.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 14.08.2009

Acceptat în data de: 18.08.2009

Adresa pentru corespondență: sabauradu@yahoo.com

Rezultate

Cercetarea efectuată a condus, în prima parte, la identificarea și analiza normelor legale aplicabile în Uniunea Europeană, referitoare la suplimentele alimentare. Prima categorie de norme o constituie Directivele FAO-WHO privind suplimentele alimentare conținând vitamine și săruri minerale, care sunt valabile inclusiv pentru țările europene. A doua categorie de norme o constituie cele adoptate de instituțiile Uniunii Europene, directive cu caracter obligatoriu pentru statele membre. Ambele categorii de norme includ definiții ale suplimentelor alimentare. Cercetarea a condus, în a doua parte, la identificarea și analiza normelor românești referitoare la suplimentele alimentare. Normele privind activitățile care au ca obiect suplimentele alimentare sunt incluse în România în cadrul legislației privind produsele alimentare. În legislația românească există mai multe definiții ale suplimentelor alimentare, în diferite categorii de acte normative.

Studiul comparativ, a treia parte a cercetării, a condus la identificarea asemănărilor și deosebirilor dintre legislația aplicabilă la nivelul Uniunii Europene și cea din România. Între normele aplicabile la nivel european și cele din România există asemănări, în ceea ce privește elementele componente ale definiției legale a suplimentelor alimentare, care includ: definiția propriu-zisă și prevederea necesității stabilirii unor limite de concentrații în nutrienți. Definiția propriu-zisă include, la rândul ei, în ambele categorii de norme, următoarele elemente: compoziția, forma de prezentare și scopul utilizării suplimentelor alimentare, care este cel de a completa un regim alimentar normal, eventual de a suplini unele carențe în alimentație.

Între definițiile suplimentelor alimentare din normele aplicabile la nivel european și cele din România există și deosebiri, în ceea ce privește conținutul elementelor definiției. Dacă la nivel european, ca nutrienți ce intră în compoziția suplimentelor alimentare, sunt enumerate doar vitaminele, mineralele și alte substanțe cu efect nutrițional sau fiziologic, în legislația românească sunt nominalizate aceste alte substanțe (glucide, protide, lipide), fiind stabilite și alte categorii de suplimente (bazate pe produse de origine vegetală sau animală). În legătură cu forma de prezentare a suplimentelor alimentare, la nivel european sunt enumerate câteva forme farmaceutice (capsule, comprimate, pulberi, soluții), pe când în reglementările românești, la aceste forme se mai adaugă altele (jeleuri, batoane, siropuri, tincturi) și se precizează calea de administrare, numai orală. În legătură cu limitele minime și maxime de nutrienți din compoziția suplimentelor alimentare, la nivel european există atât recomandări ale FAO-WHO, cât și recomandări bazate pe cercetările Comitetului Științific privind Alimentele, pe când în România se lasă la latitudinea fabricantului să stabilească aceste concentrații, în funcție de porția zilnică recomandată și criteriile FAO-WHO, preluate în textele reglementare.

Discuții

Conform Directivelor FAO-WHO, suplimentele alimentare sunt definite ca fiind surse concentrate de elemente nutritive, care conțin vitamine și/sau elemente minerale, singure sau în combinație, al căror obiectiv este de a suplini carențele unui regim alimentar obișnuit. Suplimentele pot fi comercializate sub formă de capsule, comprimate, pulberi, soluții etc, fiind destinate consumului în mici cantități unitare măsurate, dar nu sub formă de produse alimentare obișnuite [4].

Directivele conțin și prevederi referitoare la compoziția suplimentelor alimentare, prin stabilirea modului de selectare și a procentelor de vitamine și minerale. Astfel, suplimentele trebuie să conțină vitamine sau provitamine și săruri minerale a căror valoare nutrițională pentru om este dovedită prin date științifice și al căror statut este recunoscut de FAO-WHO. Vitaminele și mineralele trebuie să fie selecționate în funcție de criterii precum securitatea sanitară și biodisponibilitatea. De asemenea, criteriile de puritate trebuie să țină cont de normele FAO-WHO, de farmacopeile internaționale, de normele internaționale sau de legislația națională.

Conținutul minim în vitamine și săruri minerale al suplimentelor nutritive, pe doză zilnică preconizată de fabricant, trebuie să fie de 15% din aportul zilnic recomandat de FAO-WHO. Conținutul maxim trebuie să fie determinat pe baza consumului maxim nedăunător de vitamine și minerale, stabilit prin evaluarea științifică a riscurilor, bazată pe date științifice, ținând cont de sensibilitatea diferitelor grupuri de consumatori și de aportul zilnic din alte surse alimentare [4].

Directiva europeană 2002/46/CE definește suplimentele alimentare ca produse alimentare al căror scop este de a completa un regim alimentar normal și care constituie o sursă concentrată de nutrienți sau de alte substanțe cu efect nutrițional sau fiziologic, singure sau combinate, comercializate sub formă de doze și destinate a fi administrate în unități măsurate, în cantități mici. Dozele se pot prezenta sub formă de capsule, pastile, comprimate, pilule și alte forme similare, precum și plicuri cu pulbere, fiole cu lichid, flacoane cu picurător și alte forme de preparate lichide sau pulberi. Nutrienții sunt definiți ca fiind vitamine și minerale [5,6].

Directiva europeană cuprinde și prevederi referitoare la conținutul minim și maxim de vitamine și minerale în suplimentele alimentare. Ea prevede că, pentru a garanta prezența în cantități suficiente de vitamine și minerale, trebuie stabilit, în mod adecvat, un conținut minim al acestora în suplimentele alimentare, în funcție de doza zilnică recomandată de fabricant. Și cantitățile maxime de vitamine și minerale din suplimentele nutritive se stabilesc tot în funcție de doza zilnică recomandată de fabricant, ținând cont de aceleași criterii ca și în cazul Directivelor FAO-WHO. Comisia Europeană a solicitat Comitetului Științific privind Alimentele să recomande

nivelurile maxime de vitamine și minerale care nu produc un risc de efecte adverse asupra sănătății umane și să furnizeze baza pentru stabilirea factorului de siguranță pentru vitamine și minerale, care să asigure utilizarea în condiții de siguranță a suplimentelor alimentare. Comitetul Științific privind Alimentele a elaborat un ghid pentru cercetarea nivelurilor tolerabile pentru vitamine și minerale și a publicat recomandări privind aceste niveluri pentru o serie de nutrienți. Niveluri maxime tolerabile s-au stabilit pentru betacaroten, vitamina B6, foliați, seleniu, molibden, magneziu, vitamina PP, nicotinamidă, iod, vitamina A, vitamina D, zinc, cupru, calciu, vitamina E. Nu s-au putut stabili niveluri maxime tolerabile, din lipsa cercetărilor, pentru vitamina B12, mangan, vitamina B2, vitamina B1, biotină, vitamina B3, vitamina K, crom. Producătorii trebuie să țină cont de aceste recomandări în stabilirea concentrațiilor de nutrienți pentru produsele lor [7].

Se poate observa faptul că Directivele FAO-WHO se referă doar la suplimentele alimentare care conțin vitamine și/sau săruri minerale și nu alte tipuri de nutrienți. De asemenea, Directivele FAO-WHO prevăd prezentarea acestora în forme farmaceutice, care sunt caracteristice medicamentelor. Totuși, suplimentele alimentare nu sunt medicamente și nu trebuie confundate cu acestea, ele nefiind definite și prin proprietăți terapeutice. Dacă în privința conținutului maxim de vitamine și minerale, criteriile prevăzute sunt justificate, în ceea ce privește conținutul minim, probabil un procent mai mic de 15% din aportul zilnic recomandat ar fi inefficient și nu ar justifica o cheltuială a pacientului. În comparație cu definiția din Directivele FAO-WHO, definiția din Directiva europeană 2002/46/CE este mai elaborată, mai complexă, extinzându-se și asupra altor categorii de suplimente alimentare, pe lângă cele conținând vitamine și minerale. Acestea constituie nutrienții, admitându-se totodată că și alte substanțe pot avea un efect nutrițional. Formele de prezentare sunt și ele mai numeroase, dar sunt tot forme farmaceutice. În ceea ce privește criteriile de puritate pentru vitamine și minerale, se prevede că trebuie respectată legislația comunitară, iar în lipsa acesteia, normele recomandate de organismele internaționale, respectiv legislația națională.

În România, există definiții sau elemente de definire a suplimentelor alimentare în mai multe acte normative. Conform Ordonanței de urgență nr. 97/2001, nutrienții și/sau suplimentele alimentare sunt substanțe nutritive, respectiv protide, lipide, glucide, vitamine, macro- și microelemente minerale și/sau preparate prelucrate sub formă de tablete, capsule, drajeuri, pulberi sau lichide, care au în compoziția lor macro- și micronutrienți și/sau alte substanțe comestibile, care sunt consumate în cantități definite, în mod suplimentar față de aportul alimentar obișnuit [8-10].

Ordinul ministrului sănătății nr. 1069/2007 pentru aprobarea normelor privind suplimentele alimentare le definește însă ca fiind produse alimentare al căror scop

este să completeze dieta normală, fiind surse concentrate de nutrienți sau alte substanțe cu efect nutrițional ori fiziologic, separat sau în combinații, comercializate sub formă de doză, cum ar fi: capsule, pastile, tablete, pilule și alte forme similare, pachete de pulbere, fiole cu lichid, sticle cu picurător și alte forme asemănătoare, de preparate lichide sau pulberi, destinate consumului în cantități mici, măsurabile. De asemenea, se definesc nutrienții ca fiind vitamine și minerale [11].

În schimb, prin Ordinul comun al ministrului agriculturii, al ministrului sănătății și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 1228/2005/244/63/2006 se reglementează suplimentele alimentare predozate de origine animală și vegetală. Conform acestui ordin, în categoria suplimentelor alimentare sunt incluse:

- a) extracte animale și vegetale și alte produse de origine animală și vegetală procesate;
- b) amestecuri de extracte vegetale și animale, amestecuri ale acestora cu vitamine și/sau minerale, inclusiv amestecuri de vitamine și/sau minerale cu plante medicinale și aromatice, produse de origine animală, microorganisme, aminoacizi, grăsimi de origine vegetală și animală etc.;
- c) produse apicole: polen, păstură, lăptișor de matcă, propolis, extracte de larve de albine/trântori, alte produse apicole, amestecuri de produse apicole și/sau amestecuri de produse apicole cu plante medicinale și aromatice și/sau alte produse de origine animală și/sau uleiuri esențiale, vitamine, minerale și alți nutrienți;
- d) alte produse dovedite științific a fi suplimente alimentare.

Aceste produse pot fi prezentate sub formă de comprimate acoperite și neacoperite, capsule, jeleurii, paste, bomboane sau batoane, sucuri, siropuri, tincturi, gelule, pulberi ori granule, în casete sau pachete, sub formă de lichide prezentate în fiole buvabile ori în flacoane picurătoare sau nu, care conțin substanțe nutritive cu rol în alimentația omului, și se administrează numai pe cale orală [12].

Trebuie observat faptul că, din exprimarea de la punctul d) al enumerării de categorii de suplimente alimentare, se poate deduce că pentru toate categoriile de suplimente alimentare enumerate trebuie demonstrată această calitate, adică proprietățile lor de completare sau de suplimentare a aportului de nutrienți necesar organismului uman, inclusiv pentru categoriile de suplimente enumerate anterior punctului d). Dovezile științifice în acest sens pot fi:

- rezultatele unor cercetări științifice asupra suplimentelor alimentare respective, în special asupra substanțelor nutritive rezultate din cercetări recente;
- literatura științifică referitoare la acțiunea unor substanțe nutritive bine cunoscute;
- recunoașterea unei practici îndelungate, populare, ca utilizare tradițională a unor produse naturale, precum

plante, produse de origine animală sau produse apicole.

În ceea ce privește compoziția suplimentelor alimentare, Ordonanța nr. 97/2001 stabilește în atribuția Ministerului Sănătății să emită reglementări privind acest domeniu, inclusiv doza zilnică recomandată de nutrienți. Prin Ordinul nr. 1069/2007, Ministerul Sănătății stabilește că fabricantul de suplimente alimentare trebuie să fixeze cantitățile maxime de vitamine și minerale în funcție de porția zilnică recomandată și ținând cont de următoarele elemente:

a) limitele superioare de securitate pentru vitamine și minerale, stabilite după o evaluare științifică a riscurilor, în baza datelor științifice general acceptate, luând în considerare, după caz, diferența nivelurilor de sensibilitate ale diferitelor grupuri de consumatori;

b) aportul de vitamine și minerale din alte surse alimentare;

c) aportul de referință al vitaminelor și mineralelor pentru populație [11].

Comparând cele două definiții din legislația românească, se poate constata că definiția din Ordonanța nr. 97/2001 este mai completă în ceea ce privește enumerarea substanțelor nutritive, în comparație cu Ordinul ministrului sănătății nr. 1069/2007, care nu enumeră decât vitaminele și mineralele în această categorie. Dimpotrivă, în ceea ce privește forma de prezentare și comercializare a suplimentelor alimentare, ordinul ministrului este mai detaliat, enumerând, pe lângă formele prezentate de ordonanță, și altele, precum fiole buvabile cu lichid și sticle cu picurător, care sunt forme farmaceutice mai moderne. De asemenea, ordinul precizează explicit comercializarea sub formă de doze unitare, consumul în cantități mici, măsurabile și efectul nutrițional sau fiziologic. Se remarcă așadar cuprinsul mai complet și mai modern al ordinului ministrului, lucru explicabil probabil prin faptul că textul său s-a inspirat din textele directivelor europene privind suplimentele alimentare. De altfel, vitaminele și mineralele, precum și formele sub care acestea pot intra în suplimentele alimentare, sunt prevăzute în anexele ordinului, fiind identice cu cele din directive. Este de remarcat faptul că, deși atât în ordonanță, cât și în ordinul ministrului se prevede că în compoziția suplimentelor alimentare pot intra și alte substanțe nutritive, acestea nu sunt enumerate și nici formele în care ele pot fi conținute. Suplimentele alimentare de origine vegetală și animală fac obiectul Ordinului comun al ministrului agriculturii, al ministrului sănătății și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 1228/2005/244/63/2006. Acesta completează formele de prezentare a suplimentelor cu jeleuri, paste, bomboane, sucuri etc., precizând calea de administrare, numai orală, care putea fi doar dedusă din definițiile anterioare. Niciun act normativ nu stabilește limitele minime și maxime ale concentrațiilor în vitamine și minerale pentru suplimentele alimentare, lăsând toată libertatea producătorului în acest sens, pe baza utilizării

criteriilor FAO-WHO, preluate în textul românesc.

Concluzii

În lucrare se analizează legislația aplicabilă la nivelul Uniunii Europene și legislația României privind definirea suplimentelor alimentare, care este inclusă în legislația produselor alimentare. Cadrul legal românesc este constituit din Ordonanța de urgență nr. 97/2001 privind reglementarea producției, circulației și comercializării alimentelor, cu modificările și completările ulterioare, în temeiul căreia s-au emis o serie de ordine de ministru referitoare la suplimentele alimentare. Pentru stabilirea măsurii în care legislația României corespunde cadrului european, s-a efectuat și analiza comparativă a legislației europene și românești privind suplimentele alimentare.

În cadrul definirii suplimentelor alimentare s-au identificat ca elemente integrate și de comparat definiția propriu-zisă și limitele de concentrații în nutrienți. Definiția propriu-zisă include următoarele elemente: compoziția, forma de prezentare și scopul utilizării suplimentelor alimentare. Toate aceste elemente se regăsesc atât în definițiile la nivel european (din Directivele FAO-WHO și din Directiva 2002/46/CE), cât și în definițiile din legislația românească (din Ordonanța nr. 97/2001 și din ordinele de ministru analizate). Legislația românească este mai detaliată în ceea ce privește compoziția suplimentelor alimentare și forma lor de prezentare. Dacă la nivel european compoziția include doar vitamine și minerale ca nutrienți nominalizați, legislația românească specifică și alte tipuri de nutrienți (protide, lipide, glucide), alte tipuri de suplimente alimentare (pe bază de extracte vegetale, animale, produse apicole), precum și alte forme de prezentare (jeleuri, paste, bomboane, batoane, sucuri, siropuri, tincturi), precizându-se calea de administrare orală. Deficiențele reglementărilor românești includ absența prevederilor referitoare la limitele minime și maxime ale concentrațiilor în nutrienți care intră în compoziția suplimentelor alimentare. Pentru îmbunătățirea legislației autohtone este necesară stabilirea unor repere în acest domeniu, conform recomandărilor, bazate pe cercetare, ale Comitetului Științific privind Alimentele.

Calificarea ca supliment alimentar a unui produs, pe baza identificării elementelor din definiția legală, are ca impact obligativitatea de a respecta legislația aplicabilă în domeniu. Deși definițiile includ posibilitatea prezentării suplimentelor alimentare în forme farmaceutice, nicio definiție nu prevede posibilitatea asocierii unui scop terapeutic, ceea ce delimitează clar aceste produse de medicamente.

Definițiile suplimentelor alimentare din legislația românească corespund cadrului legal stabilit prin directive la nivel european, detaliind compoziția și forma lor de prezentare, dar necesitând completări referitoare la limitele minime și maxime de concentrații în nutrienți.

Bibliografie

1. Crișan O., Profesiunea de farmacist – probleme de legislație, Ed. Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2007, p. 15-20;
2. Eremia M.C., Interpretarea juridică, Ed. All, București, 1998, p. 1-82;
3. Constantinesco L.-J., Tratat de drept comparat, vol.2, Metoda comparativă, Ed. All Educational, București, 1998, p. 4-39, 52-109;
4. Directives concernant les compléments alimentaires en vitamines et sels minéraux CAC/GL 55-2005, http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10206/cxg_055f.pdf, 27.02.2009 ;
5. Directiva 2002/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 10 iunie 2002 referitoare la armonizarea legislațiilor statelor membre privind suplimentele alimentare, Jurnalul Oficial al Comunităților Europene, nr. L 183/2002;
6. Directiva 2006/37/CE a Comisiei din 30 martie 2006 pentru modificarea anexei II a Directivei 2002/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 10 iunie 2002 referitoare la armonizarea legislațiilor statelor membre privind suplimentele alimentare, Jurnalul Oficial al Comunităților Europene, nr. L 094/2006;
7. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80_en.html, 09.05.2009;
8. Ordonanța de urgență a Guvernului României nr. 97/2001 privind reglementarea producției, circulației și comercializării alimentelor, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 349/2001;
9. Legea nr. 57/2002 pentru aprobarea Ordonanței de urgență a Guvernului României nr. 97/2001 privind reglementarea producției, circulației și comercializării alimentelor, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 73/2002;
10. Legea nr. 363/2007 privind combaterea practicilor incorecte ale comercianților în relația cu consumatorii și armonizarea reglementărilor cu legislația europeană privind protecția consumatorilor, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 899/2007;
11. Ordinul ministrului sănătății nr. 1069/2007 pentru aprobarea Normelor privind suplimentele alimentare, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 455/2007;
12. Ordinul comun al ministrului agriculturii, al ministrului sănătății și al președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 1228/2005/244/63/2006 pentru aprobarea Normelor tehnice privind comercializarea suplimentelor alimentare predozate de origine animală și vegetală și/sau a amestecurilor acestora cu vitamine, minerale și alți nutrienți, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 253/2006.

MODEL EXPERIMENTAL ANIMAL DE TIP INDUCTIV, EVOLUTIV ȘI CHIMIOPROFILACTIC ÎN ESOFAGUL BARRETT

GEORGE SĂRACI, OLIVIU PASCU

Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

Rezumat

Pe animale de laborator - șoarece Wistar - s-au practicat anastomoze esojunale L-L pentru a produce reflux jejuno-esofagian (componenta gastrică, biliară, intestinală) și în paralel, pe loturi, s-au administrat fie substanțe antioxidante, fie IPP, fie inhibitori COX, rezultatele comparându-se cu loturi de control la care nu s-a practicat nici un fel de montaj pro-reflux, respectiv loturi la care s-a realizat anastomoza, însă nu s-au folosit metode chimioprofilactice, permițând astfel evoluția naturală a bolii de reflux. Rezultate concludente în direcția încetinerii evoluției metaplaziei către adenocarcinom s-au obținut în cazul administrării inhibitorilor COX, dar mai ales a IPP.

Cuvinte cheie: esofag Barrett, esofagita de reflux, șoarece Wistar, model BRGE, chimioprofilaxie, experiment.

INDUCTIVE, EVOLUTIVE AND CHEMOPROFILACTIC EXPERIMENTAL ANIMAL MODEL OF BARRETT OESOPHAGUS

Summary

In order to produce GJR (of gastric, biliar and intestinal provenience), esojunal anastomosis was performed on laboratory Wistar rats which were used as experimental animals. After surgery, the rats have been divided into groups and received either diet with antioxidants and PPI supplements or an ordinary diet. The results were compared between groups and among groups and animals that were not subject to proreflux surgery. The results proved that progression of metaplasia towards adenocarcinoma of the oesophagus is remarkably slowed down when using COX inhibitors, especially when administering PPI.

Keywords: Barrett's oesophagus, reflux oesophagitis, Wistar rat, GERD model, chimioprofilaxy, experiment.

Introducere

Esofagul Barrett, complicație majoră ca și morbiditate și mortalitate a esofagitei de reflux, datorită evoluției sale către adenocarcinom esofagian a suscitat mult interes, atât din punctul de vedere al mecanismelor de producere, cât și al posibilităților de întrerupere a evoluției acestuia [1]. De-a lungul timpului, au apărut diverse modele experimentale animale de inducere a esofagitei de reflux și a complicațiilor acesteia, utilizându-se diverse tipuri de animale, în principal de tip canin și rozător, fiecare cu avantajele și dezavantajele sale [2]. Pentru modelele canine, avantajele sunt reprezentate de talia mai

mare a animalelor, cu posibilitate facilă de disecție și efectuare a montajelor pro-reflux, însă dezavantajul major este reprezentat de faptul că este necesară o stimulare cvasicontinuu a secreției gastrice cu secretină exogenă în vederea obținerii de material refluat, câinii având o secreție gastrică strict intraprandială, ceea ce limitează astfel de modele [3,4]. Scopul prezentului studiu a fost să creeze un model experimental animal de esofagită de reflux și esofag Barrett și să compare evolutivitatea acestuia în funcție de aplicarea sau neaplicarea a diverselor metode de chimioprofilaxie, creditate cu rol în stoparea evoluției secvențiale către adenocarcinom.

Articol intrat la redacție în data de: 30.04.2009

Acceptat în data de: 07.05.2009

Adresa pentru corespondență: gsaraci@yahoo.com

Model experimental de esofag Barrett

Scop: Reproducerea esofagului Barrett la animal

în condițiile BRGE induse experimental, urmărirea evoluției și complicațiilor acestora precum și al arsenalului chimioprofilactic existent în prezent.

Material și metodă

S-au utilizat șoareci rasa Wistar la care s-a provocat reflux mixt acid și alcalin prin anastomoza eso-jejunală L-L, fiind îndeplinită directiva europeană 86/609/CEE referitor la studiile pe animale [5], astfel încât au fost evitate, respectiv minimizate disconfortul, durerea sau stresul. În cazul manoperelor dureroase trebuie asigurată o analgezie sau anestezie corespunzătoare [6], utilizarea drogurilor paralizante fără anestezie prealabilă fiind interzisă. În cazul efectuării de tehnici chirurgicale, acestea trebuie realizate steril, respectând protocoale pre- și postoperatorii [7]. Animalele de laborator trebuie găzduite în cuști speciale și hrănite în funcție de recomandările veterinarului [8]. Sacrificarea trebuie făcută numai după o anestezie prealabilă, prin metoda cea mai puțin brutală, violentă sau traumatizantă [9].

În fine, pentru utilizarea în cadrul experimentelor, trebuie alese animalele situate cât mai jos pe scara filogenetică și cu cel mai mic grad de conștiință, acestea desigur în funcție de caracteristicile lor anatomo-fiziologice cerute de către experiment [10].

Animalele cu mase cuprinse între 250-300 g au fost alimentate cu până la o oră înainte de intervenție. Anestezia s-a efectuat cu 0,5 mg/kg corp Medetomidină și 75 mg/kg corp Ketamină. După deschiderea cavității abdominale s-a secționat esofagul la 2 mm de cardie, s-a fixat cu 3-4 puncte ață chirurgicală 8/0, apoi s-a incizat jejunul pe o distanță de 3-5 mm la nivelul marginii antimezentrice care s-a fixat cu 12 puncte de sutură cu ață 8/0, apoi s-a realizat anastomoza celor două porțiuni de tub digestiv (anastomoza eso-jejunală L-L). Ulterior s-a realizat sutura planurilor. Menționăm că stomacul a fost păstrat în circuitul digestiv astfel ca materialul refluxat în esofag a avut o componentă triplă: gastrică, biliară, intestinală. S-a practicat profilaxia antibiotică cu Cefazolină 100 mg/kg și analgezie cu Buprenorfină 0,05 mg/kg. Animalele au fost găzduite în cuști de lemn de 40/25/35 cm, 4 indivizi/cușcă la o temperatură de 25 grade Celsius (plus-minus 2 grade) și o umiditate relativă de 60-70%, intensitate luminoasă de 35 lx, cu cicluri de 12 ore lumină/12 ore întuneric, la o intensitate sonoră ambientală de 45-50 dB. Curățarea cuștilor s-a realizat de două ori pe săptămână. Sacrificarea a avut loc prin injecție intracardiacă de Tiopental după inhalare prealabilă de cloroform. S-a examinat macroscopic și microscopic esofagul după o disecție prealabilă. În funcție de lot s-au mai administrat: Coenzima Q10:3mg/kg, Vit A: 750 UI/kg, Vit E: 1,5 mg/kg, Vit C 50 mg/kg, Seleniu: 1,5 mcg/kg, Omeran: 2x 1 mg/kg, Aspirină: 16,25 mg/kg.

S-au utilizat 75 subiecți: 30 femele + 45 masculi, care s-au împărțit în 2 loturi, unul martor la care s-a efectuat doar laparatomie și lotul de studiu la care s-a efectuat și

anastomoza eso jejunală.

Lot		Total	M/F
martor	laparatomie	15	8/7
studiu	laparatomie+anastomoză	60	37/23

În primele 2 săptămâni de la intervenție s-au înregistrat 12 decese, 11 în rândul celor cu anastomoză și unul în lotul martor.

Lot	Nr. subiecți	M/F
Martor	14	7/7
Studiu	49	31/18

Lotul de studiu de 49 subiecți cu BRGE indusă experimental a fost împărțit în 4 loturi, lotului I nu i s-a administrat nimic, lotul II a primit antioxidante, lotul III IPP, iar lotul IV inhibitori COX.

	Lot	Total subiecți	Raport M/F
I	BRGE	10	5/5
II	BRGE + antioxidanți	13	9/4
III	BRGE+ IPP	13	9/4
IV	BRGE+ inhibitori COX	13	8/5

Lotul martor s-a utilizat pentru studiul esofagului normal la șoarecele Wistar și compararea mostrelor cu cele prelevate de la lotul de studiu.

Animalele rămase au fost sacrificate pe parcursul a 8 luni astfel:

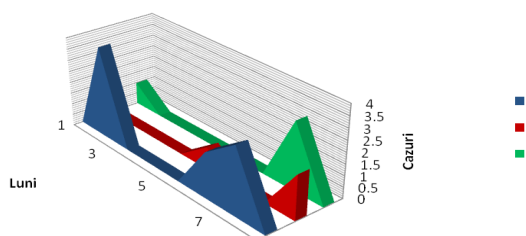
	I	II	III	IV	Control
Luna 1	1	1	1	1	3
Luna 2	1	1	1	1	1
Luna 3	4	1	1	1	1
Luna 4	1	1	1	1	2
Luna 5	1	2	2	2	2
Luna 6	1	2	2	2	2
Luna 7	2	2	2	2	2
Luna 8	2	3	3	3	1

Rezultate

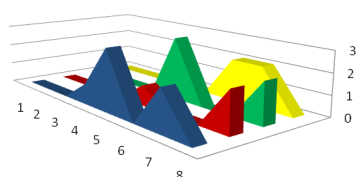
S-au aplicat testele statistice Chi pătrat și T student disponibile în pachetul de statistică Data Analysis a aplicației Excell din Cadrul Microsoft Office 2007: Antioxidanți – $p = 0,0075$, IPP – $p = 0,00001$, Inhibitori COX – $p = 0,0007$.

IPP scade semnificativ din punct de vedere statistic evolutivitatea BRGE către metaplazie și adenocarcinom esofagian. **Prezentăm mai jos distribuția pe diverse tipuri de leziuni întâlnite, distribuite pe cele 8 luni de urmărire și pe loturi.** S-au înregistrat doar 3 cazuri de adenocarcinom esofagian, 2 în lotul I și unul în lotul II, în luna 7, respectiv 8 de experiment.

Distributia cazurilor de esofagita

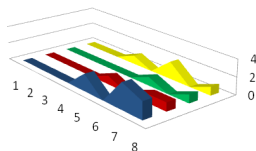


Distributia cazurilor de chiste scuamoase subepiteliale



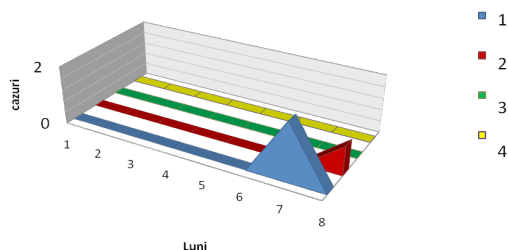
	1	2	3	4	5	6	7	8
■	0	0	0	1	3	0	2	0
■	0	0	0	0	1	0	0	2
■	0	0	0	0	3	0	0	2
■	0	0	0	0	0	2	2	0

Distributia cazurilor de metaplazie intestinala



	1	2	3	4	5	6	7	8
■	0	0	0	0	2	0	3	2
■	0	0	0	0	1	0	1	1
■	0	0	0	0	0	1	0	1
■	0	0	0	1	0	2	0	1

Distributia cazurilor de adenocarcinom



Un fenomen interesant observat atât la lotul martor după intervenția chirurgicală, cât și la loturile experimentale a fost cel de cromodacrioree respectiv secreție abundentă a glandelor herderiene situate în spatele globilor oculari. Aceste glande există și la om și sunt niște fotoreceptori care nu transformă energia luminoasă în senzație, ci, în urma stimulării luminoase, secretă substanțe de tip porfirinic [11]. Este considerată în principiu ca reacție de stress [12], în prezentul studiu fiind observat atât în cazul indivizilor cu evoluție mai severă postoperator, cât și în cazul acelora cu leziuni esofagiene mai severe.

Concluzii

- Evoluția naturală a refluxului jeuno-esofagian la rozatoare este către esofagită, chiste scuamoase subepiteliale, metaplazie intestinală și adenocarcinom esofagian.
- Chemoprofilaxia este eficientă în încetinirea și chiar oprirea evoluției EB către adenocarcinom esofagian, eficiența maximă fiind pentru IPP.
- Evoluția este mai severă în cazul subiecților de sex masculin.
- Riscul de adenocarcinom este de 500 ori mai mare față de lotul de control în prezența RJE, decât în absența lui ($p < 0.0001$).
- Durata de viață este scăzută prin BRGE și complicațiile acestora cu 4-5 luni față de subiecții fără această condiție, apreciată prin estimatorul Kaplan-Mayer în contextul unei durate medii de viață de 1,3 până la 1,5 ani.
- Șoarecele Wistar se poate folosi cu succes pentru crearea de modele experimentale în patologia esofagiană de reflux.

Bibliografie

1. Spechler SJ. Barrett's Oesophagus. New Engl J Med 2002; 346:836-842
2. Bremner RM, Bremner CG. What information can be drawn from experimental models of Barrett's esophagus? in Robert Giuli, Barrett's Esophagus 250 questions, 250 answers, vol 1:47-52
3. Lambert R. Relative importance of biliary and pancreatic secretion in the genesis of esophagitis in rats. Am J Dig Dis 1962;7(11):1026-1033
4. Pera M, Cardesa, Bombi JA et al. The influence of esophagojejunostomy on the induction of adenocarcinoma of the distal esophagus in Sprague-Dawley rats by subcutaneous injection of 2,6-dimethylnitrosomorpholine. Cancer Res 1989; 49:6803-6808
5. Recomandarea Comisiei din 18 iunie 2007 privind orientările pentru adapostirea și îngrijirea animalelor folosite în scopuri experimentale și în alte scopuri științifice [notificată cu numărul C (2007) 2525] (1) <http://vlex.com/vid/folosite-scopuri-experimentale-rul-37326106> id vLex: VLEX-37326106
6. Cohen J.M. Protocol preview and review. Laboratory Animal Science; 37 (special issue) 1987: 57-58.
7. Hart L.A. The animal subjects protocol process: Applying the

3Rs. Lab animal; 1995; 24(5):40-43.

8. Orlands F.B. Review of experimental protocols: Classifying animal harm and applying "refinements". Laboratory Animal Science, 1987;37 (special issue): 50-56.

9. Orlands F.B. Case studies of ethical dilemmas. Laboratory Animal Science 1987; 37 (special issue):59-64.

10. Everitt J., Griffin W. Proposed IACUC guidelines for the review of rodent toxicology studies. Contemporary Topics in

Laboratory Animal Science, 1995; 34(3):72-74.

11. Payne P. Anthony. The harderian gland: Its biology and role in porphyrin synthesis; Molecular Aspects of Medicine, vol 11, issues 1-2, 1990: 145-152

12. Djeridane Y. The harderian gland and its excretory duct in the Wistar rat. A histological and ultrastructural study. J Anat. 184 (Pt 3):553-566

EFECTELE HEMODIALIZEI ASUPRA PRESIUNII ARTERIALE PULMONARE

FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA,
DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIȘAN

Clinica Medicală V, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Hipertensiunea arterială pulmonară este frecvent întâlnită la bolnavii dializați, având ca și cauze principale hipervolemia și debitul cardiac crescut din insuficiența renală avansată. Studiul de față evaluează modul în care hemodializa influențează hemodinamica pulmonară. De asemenea, a fost urmărită corelația acestor efecte cu statusul funcțional miocardic predialitic și cu anumite comorbidi-tăți. Lotul de studiu a fost constituit din 40 bolnavi cu insuficiență renală cronică, aflați în tratament cu hemodializă cronică. Hipertensiunea arterială a fost consemnată la 100% din cazuri. În proporții diferite, alte boli asociate nefropatiei cronice terminale au fost reprezentate de cardiopatia ischemică, valvulopatii mitro-aortice, pericardita exudativă, afecțiuni respiratorii cronice și insuficiența cardiacă clinic manifestă. 10% din bolnavi erau fumători. Pacienții au fost evaluați prin ecocardiografie transtoracică înainte și după ședința de hemodializă, în scopul aprecierii presiunii sistolice din artera pulmonară, precum și a funcției sistolice și diastolice a ventriculilor. Autorii au constatat scăderea frecvenței hipertensiunii pulmonare (32,5% postdialitic, față de 80% predialitic; $p < 0,01$) și a severității acesteia, după efectuarea dializei. Hemodializa a produs normalizarea presiunii arteriale pulmonare la 40% din cazuri, rezultat statistic semnificativ ($p < 0,001$). Efectul de ameliorare a hipertensiunii pulmonare s-a observat în special la pacienții care, predialitic, au avut disfuncție mixtă sistolo-diastolică ventriculară stângă (29,5% postdialitic, față de 82,4% predialitic; $p < 0,005$) și la cei cu funcție diastolică ventriculară dreaptă normală (18,2% postdialitic, comparativ cu 72,7% predialitic; $p < 0,05$). Fumatul și patologia concomitentă cardio-respiratorie s-au asociat cu prevalența crescută a hipertensiunii pulmonare predialitic, de până la 100% din cazuri. După efectuarea hemodializei prevalența a scăzut, indiferent de patologia coexistentă, variație semnificativă statistic în cazul pacienților cu boală coronariană (34,7% postdialitic, față de 82,5% predialitic; $p < 0,005$), valvulopatii mitro-aortice (32,4% postdialitic, față de 83,8% predialitic; $p < 0,001$) și insuficiență cardiacă clinic manifestă (40,6% postdialitic, față de 87,5% predialitic; $p < 0,001$).

Concluzii: hipertensiunea pulmonară este frecventă la bolnavii dializați, mecanismul patogenetic principal fiind hipervolemia; hemodializa reprezintă o modalitate eficientă de tratament al hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu insuficiență renală cronică terminală, indiferent de statusul funcțional miocardic predialitic și de patologia cardio-respiratorie asociată.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială pulmonară, insuficiență renală cronică, hemodializă, status funcțional miocardic.

HAEMODIALYSIS EFFECTS ON PULMONARY ARTERY PRES-SURE

Abstract

Pulmonary artery hypertension is common in patients undergoing hemodialysis. Its main causes are hypervolemia and high cardiac output that may occur in end-stage renal disease. This study has been made in order to assess the influence of haemodialysis on pulmonary haemodynamics, as well as the correlation

between these effects, myocardial function before dialysis and some associated conditions. The 40 studied patients had chronic renal insufficiency and they were on maintenance haemodialysis. High blood pressure was noted in all cases (100%). In varied percentage, other conditions associated to end-stage renal disease were coronary artery disease, mitral and/or aortic valvulopathies, exudative pericarditis, chronic pulmonary diseases and clinically manifest heart failure. 10% of patients were smokers. Subjects were assessed by transthoracic echocardiography before and after haemodialysis session, in order to estimate pulmonary artery systolic pressure, as well as systolic and diastolic ventricles function. Authors found an important reduction in frequency of pulmonary hypertension (32,5% postdialytic vs 80% predialytic; $p < 0,01$) and in its severity, after dialysis. Moreover, haemodialysis led to a normalized pulmonary artery pressure in 40% of cases, statistically significant ($p < 0,001$). The improvement of pulmonary hypertension was noted especially in patients that, before dialysis, had left ventricle both systolic and diastolic impairment (29,5% postdialytic vs 82,4% predialytic; $p < 0,005$) and in those with normal right ventricle diastolic function (18,2% postdialytic vs 72,7% predialytic; $p < 0,05$). Smoking, as well as respiratory and heart diseases, were associated with a high rate of predialytic pulmonary hypertension, up to 100%. Prevalence dropped after dialysis, no matter of coexistent diseases; variation had statistic significance in patients with coronary artery disease (34,7% postdialytic vs 82,5% predialytic; $p < 0,005$), mitral and/or aortic valvulopathies (32,4% postdialytic vs 83,8% predialytic; $p < 0,001$) and clinically manifest heart failure (40,6% postdialytic vs 87,5% predialytic; $p < 0,001$).

Conclusions: pulmonary hypertension is common in dialysed patients and its main pathogenetic mechanism is hypervolemia; haemodialysis is an efficient way to treat pulmonary hypertension in patients with chronic terminal renal insufficiency, no matter of predialytic myocardial function or associated cardio-respiratory diseases.

Keywords: pulmonary artery hypertension, chronic renal insufficiency, haemodialysis, myocardial function.

Introducere

Hemodializa reprezintă o modalitate indispensabilă de tratament al insuficienței renale cronice (IRC) terminale, hipertensiunii arteriale (HTA) secundare și insuficienței cardiace congestive (ICC) la dializați, dar poate fi și un factor de risc cardiovascular [1,2,3].

HTA, boala coronariană, valvulopatiile degenerative și insuficiența cardiacă se întâlnesc cu frecvență crescută la uremici și se asociază adesea, în contextul clinic al cardiomiopatiei (CMP) uremice [1,4]. Ca și în populația generală, la bolnavii cu IRC, hipertensiunea arterială pulmonară (HTP) poate să apară consecutiv disfuncției progresive a ventriculului stâng (VS) din cadrul cardiopatiei ischemice, hipertensive și/sau valvulare [5].

În mod specific, s-a observat faptul că HTP are o incidență surprinzător de mare la bolnavii cu suferință renală cronică avansată, în special la cei dializați cronic [6,7,8,9,10]. Majoritatea studiilor din ultimii ani au fost centrate pe elucidarea mecanismelor care intervin în dezvoltarea HTP la dializați. S-a dovedit astfel că factorii cei mai importanți, implicați în patogeneza HTP la dializați, sunt hipervolemia,

debitul cardiac crescut din boala renală terminală, vârsta bolnavilor, durata de evoluție a IRC, fistula arterio-venoasă (AV), hiperparatiroidismul secundar, anemia, acidoza și disfuncția endotelială [7,11,12]. Producția redusă de oxid nitric, indusă de hemodializă (HD), contribuie la creșterea tonusului vascular pulmonar. Scăderea presiunii arteriale pulmonare și a debitului cardiac, la pacienții dializați care au beneficiat de închiderea temporară a șuntului AV sau de transplant renal, demonstrează că debitul sanguin pulmonar excesiv este implicat în patogeneza HTP la dializați [10].

Totuși, unii autori au constatat că, față de stadiul predialitic al bolii renale cronice, hemodializa efectivă și reducerea greutateii uscate pot să conducă, în timp, la scăderea presiunii sistolice din artera pulmonară (PSAP) [7]. HTP la dializați a fost cercetată de regulă neinvaziv, prin ecocardiografie Doppler, evaluarea PSAP fiind efectuată în ziua consecutivă ședinței de HD, când volumul lichidian extracelular este comparabil cu cel al subiecților normali [1,8,13]. Există însă puține date în literatură, referitoare la comportamentul HTP, evaluat ecocardiografic în relație cu actul propriu-zis al HD. De asemenea, a fost puțin studiată variabilitatea HTP pe parcursul ședințelor de dializă, în raport cu statusul funcțional miocardic predialitic și cu prezența anumitor comorbidități. Unele studii hemodinamice au demonstrat scăderea presiunii

Articol intrat la redacție în data de: 08.01.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 12.05.2009

Acceptat în data de: 15.05.2009

Adresa pentru corespondență: felix_ciovicescu@yahoo.com

arteriale sistemice și capilare pulmonare, datorită corectării hipervolemiei, consecutiv procedeele de hemodializă, hemofiltrare și ultrafiltrare [14].

Ipoteza de lucru

Deși reprezintă un mijloc esențial de tratament al IRC terminale, hemodializa poate să interfereze cu riscul cardiovascular al bolnavilor uremici și se asociază cu incidența crescută a HTP.

Studiul de față evaluează modul în care actul hemodializei influențează câteva aspecte funcționale cardiovasculare, referitoare la hemodinamica pulmonară.

Obiectivul cercetării

1. Evaluarea predialitic și postdialitic a PSAP, în scopul precizării frecvenței și gradului HTP.
2. Evaluarea predialitic și postdialitic a PSAP, în raport cu statusul funcțional miocardic predialitic.
3. Evaluarea predialitic și postdialitic a PSAP, în relație cu fumatul și cu patologia coexistentă.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost constituit din 40 bolnavi (17 bărbați – 42,5% și 23 femei – 57,5%) cu IRC în stadiul terminal, pentru care urmau tratament cu hemodializă cronică, în secția de dializă a Spitalului Clinic Municipal, Cluj-Napoca. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 18 și 84 ani, în medie 54,94 ani. Durata tratamentului cu hemodializă cronică s-a situat în intervalul 1-183 luni, cu o medie de 55,28 luni. Patru dintre bolnavi (10%) erau fumători. Caracterizarea clinică a lotului de studiu este prezentată în tabelul I.

Tabel I. Caracterizarea clinică a lotului de studiu.

Boala coexistentă și diagnosticul funcțional clinic al cardiopatiei		Numărul pacienților	Procentul pacienților
Hipertensiune arterială		40	100%
Boală coronariană		23	57,5%
Stenoză aortică		11	27,5%
Insuficiență aortică		11	27,5%
Insuficiență mitrală		36	90%
Pericardită exudativă		4	10%
Afecțiuni respiratorii cronice (bronșită cronică simplă, bronhopneumopatie cronică obstructivă, fibroză pulmonară)		3	7,5%
Insuficiență cardiacă clinic manifestă		32	80%
Clasa funcțională NYHA	I	8	20%
	II	19	47,5%
	III	12	30%
	IV	1	2,5%

Regimul de hemodializă a fost de 2-3 ședințe săptămânal, cu o durată a ședințelor cuprinsă între 4 și 5 ore.

Ultrafiltrarea a fost aplicată, ținând cont de greutatea ideală a pacienților și de comorbidități, în special de insuficiența cardiacă. S-a folosit bicarbonatul în soluție concentrată, ca bază tampon, împreună cu o soluție de dializă standard.

Momentul de bază al studiului, pentru fiecare pacient în parte, a fost constituit de o ședință de HD, în raport cu care s-a efectuat ecocardiografia transtoracică 2D, în modul M și Doppler. Evaluarea imagistică s-a realizat înainte și după ședința de HD. Au fost înregistrați următorii parametri ecocardiografici:

- fracția de scurtare (FS) și fracția de ejeție (FE) a VS, pentru aprecierea funcției sistolice a VS. Disfuncția sistolică a VS a fost definită ca scăderea FSVS sub 25% și a FEVS sub 50%.

- viteza undelor E (fluxul Doppler transmitral sau transtricuspidian, corespunzător umplerii ventriculare rapide) și A (fluxul Doppler transmitral sau transtricuspidian, corespunzător umplerii ventriculare tardive, datorită contracției atriale), respectiv raportul E/A mitral și tricuspidian, pentru aprecierea funcției diastolice a VS și ventriculului drept (VD). Disfuncția diastolică a VS și VD a fost definită ca una dintre următoarele situații:

- E/A mitral, respectiv tricuspidian ≤ 1 .

- E/A mitral, respectiv tricuspidian > 1 , cu timpul de decelerație < 150 ms.

- gradientul presional ventricul drept - atriu drept (Δ VD-AD), evidențiat în prezența insuficienței tricuspidiene (IT), pentru aprecierea PSAP. Cuantificarea PSAP s-a obținut prin adăugarea presiunii estimate din atriul drept (AD) la Δ VD-AD. Presiunea din AD a fost estimată ținând cont de diametrul venei cave inferioare (VCI) și de variabilitatea ei respiratorie [15].

Valorile normale ale parametrilor ecocardiografici studiați sunt redată în tabelul II.

Tabel II. Valorile normale ale parametrilor ecocardiografici.

Nr. crt.	Parametrul ecocardiografic	Valoarea normală
1.	FS	peste 25%
2.	FEVS	peste 50%
3.	E mitral	60 – 130 cm/sec
4.	A mitral	20 – 70 cm/sec
5.	E tricuspidian	30 – 70 cm/sec
6.	A tricuspidian	10 – 40 cm/sec
7.	E/A	peste 1, cu timpul de decelerație > 150 ms
8.	Δ VD-AD	- < 20 mm Hg - necuantificabil, în absența IT
9.	diametrul VCI	$< 2,5$ cm, cu variabilitate respiratorie $\geq 50\%$ (corespunzător unei presiuni în AD de 5-10 mmHg)
10.	PSAP	sub 30 mmHg

Datele au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului SPSS. Pentru compararea datelor am folosit testul neparametric Wilcoxon pentru două eșantioane perechi. Rezultatele variației au fost considerate semnificative statistic la un $p < 0,05$.

Rezultate

a) Prevalența și gradele HTP, evaluată predialitic și postdialitic la 40 pacienți în program de hemodializă cronică, au fost următoarele (Tabelul III):

- Prevalența HTP predialitic = 80,0%
- Prevalența HTP postdialitic = 32,5%

Tabel III. Prevalența și gradele HTP predialitic și postdialitic la bolnavii dializați.

Gradul HTP	HTP predialitic		HTP postdialitic	
	Numărul pacienților	Procentul	Numărul pacienților	Procentul
Absență (sub 30 mmHg)	4	10%	20	50%
Ușoară (30-50 mmHg)	17	42,5%	7	17,5%
Moderată (50-70 mmHg)	10	25%	4	10%
Severă (peste 70 mmHg)	5	12,5%	2	5%
Necuantificabilă (fără IT)	4	10%	7	17,5%
Total HTP	32	80%	13	32,5%

b) Variația HTP înainte și după ședința de dializă a fost înregistrată astfel (Figura 1):

- numărul cazurilor cu HTP a scăzut postdialitic, diferența înregistrată fiind semnificativă statistic ($z = -2,629$; $p < 0,01$).
- normalizarea PSAP s-a produs postdialitic la 16 cazuri, având semnificație statistică înaltă ($z = -4,000$; $p < 0,001$).
- proporția cazurilor cu HTP ușoară în predializă a scăzut postdialitic, semnificativ statistic ($z = -2,236$; $p < 0,05$).

• frecvența HTP moderată și severă predialitic a scăzut după dializă, însă nesemnificativ statistic.

• numărul pacienților cu absența IT înainte de dializă, deci cu PSAP necuantificabilă, a crescut postdialitic, fără semnificație statistică.

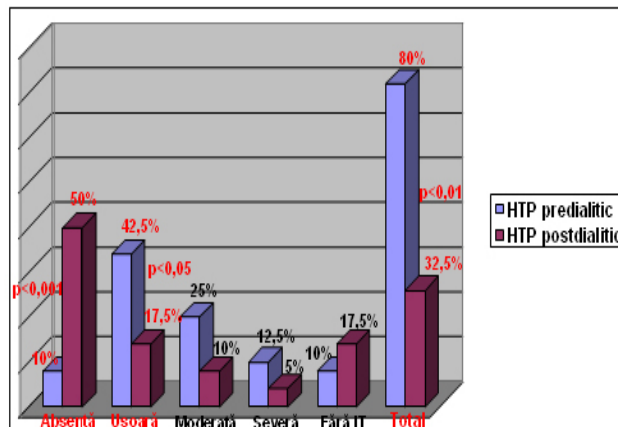


Fig. 1. Variabilitatea HTP înainte și după ședința de hemodializă.

c) În raport cu statusul funcțional miocardic predialitic, prevalența HTP pre- și postdialitic este prezentată în tabelul IV.

Tabel IV. Prevalența HTP pre- și postdialitic în funcție de statusul funcțional miocardic predialitic.

Statusul funcțional miocardic predialitic	Nr. pacienți	HTP predialitic		HTP postdialitic	
		Număr pacienți	Procent	Număr pacienți	Procent
Disfuncție sistolică izolată VS	2	1	50%	1	50%
Disfuncție diastolică izolată VS	21	17	81%	7	33,3%
Disfuncție mixtă sistolo-diastolică VS	17	14	82,4%	5	29,5%
Disfuncție diastolică VD	28	23	82,2%	10	35,6%
Fără disfuncție diastolică VD	11	8	72,7%	2	18,2%

Tabel III. Prevalența și tipul tulburărilor de ritm în funcție de statusul funcțional miocardic predialitic.

Statusul funcțional cardiac predialitic	Nr. bolnavi	TS	FiA	TPSV	TV	ExV	ExSV	TR (total)
		Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi	Nr. și % bolnavi
Disfuncție sistolică izolată VS	2	2 (100%)	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Disfuncție diastolică izolată VS	21	17 (81%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	16 (76,2%)	19 (90,5%)	21 (100%)
Disfuncție mixtă sistolo-diastolică VS	18	15 (83,3%)	2 (11,1%)	0	0	13 (72,2%)	13 (72,2%)	17 (94,4%)
Disfuncție diastolică VD	29	24 (82,8%)	2 (6,9%)	0	2 (6,9%)	22 (75,9%)	24 (82,8%)	28 (96,6%)

d) Variația HTP pre- și postdialitic, în funcție de statusul funcțional miocardic predialitic, a fost după cum urmează (Figura 2):

- la bolnavii cu disfuncție diastolică izolată a VS (DD VS) și la cei cu disfuncție diastolică a VD (DD VD), frecvența HTP postdialitic a scăzut, însă nesemnificativ statistic.
- la bolnavii cu disfuncție sistolică izolată a VS (DS VS), frecvența HTP a rămas nemodificată postdialitic.
- bolnavii cu afectare mixtă sistolo-diastolică a VS (DM VS) au avut un procent al HTP semnificativ mai mic postdialitic, decât înainte de dializă ($z = -2,968$; $p < 0,005$).
- absența disfuncției diastolice a VD predialitic a fost asociată cu reducerea, semnificativă statistic, a numărului de cazuri cu HTP postdialitic ($z = -2,333$; $p < 0,05$).

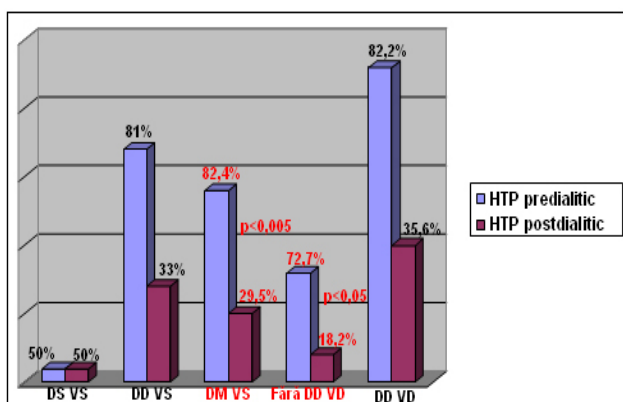


Fig. 2. Variația HTP pre- și postdialitic, în funcție de statusul funcțional miocardic predialitic.

e) Prevalența HTP pre- și postdialitic, în relație cu fumatul și cu patologia coexistentă, este prezentată în tabelul V. În ceea ce privește HTA, întrucât toți pacienții erau hipertensivi, rezultatele obținute sunt identice cu cele prezentate la punctul a).

Tabel. V. Prevalența HTP pre- și postdialitic, în relație cu fumatul și cu patologia coexistentă.

Caracterizarea clinică	HTP predialitic		HTP postdialitic	
	Numărul pacienților	Procentul	Numărul pacienților	Procentul
Fumat	3	75%	1	25%
Afecțiuni respiratorii cronice	3	100%	0	0
Boală coronariană	19	82,5%	8	34,7%
Valvulopatii mitro-aortice	31	83,8%	12	32,4%
Pericardită exudativă	4	100%	2	50%
Insuficiență cardiacă clinic manifestă	28	87,5%	13	40,6%

f) Variația HTP pre- și postdialitic, în relație cu fumatul și cu patologia coexistentă, este prezentată în figura 3. În ceea ce privește pacienții hipertensivi, rezultatele obținute sunt identice cu cele prezentate la punctul b). În urma analizei statistice, am obținut următoarele rezultate:

- la fumători, frecvența HTP a scăzut postdialitic, nesemnificativ statistic.
- s-a constatat absența HTP după efectuarea dializei, la bolnavii cu afecțiuni cronice respiratorii și HTP predialitic. Variația a fost, însă, nesemnificativă statistic.
- cardiopatia ischemică s-a asociat cu scăderea semnificativă a prevalenței HTP postdialitic, comparativ cu momentul dinaintea începerii dializei ($z = -3,317$; $p < 0,005$).
- numărul cazurilor cu pericardită și HTP s-a redus la jumătate postdialitic, nesemnificativ statistic.
- la pacienții cu valvulopatii mitrale și/sau aortice s-a înregistrat scăderea importantă a prevalenței HTP postdialitic, comparativ cu predializa. Această variație a avut semnificație statistică înaltă ($z = -4,359$; $p < 0,001$).
- bolnavii cu insuficiență cardiacă clinic manifestă au avut, postdialitic, un procent al HTP semnificativ mai mic, față de momentul predialitic ($z = -3,873$; $p < 0,001$).

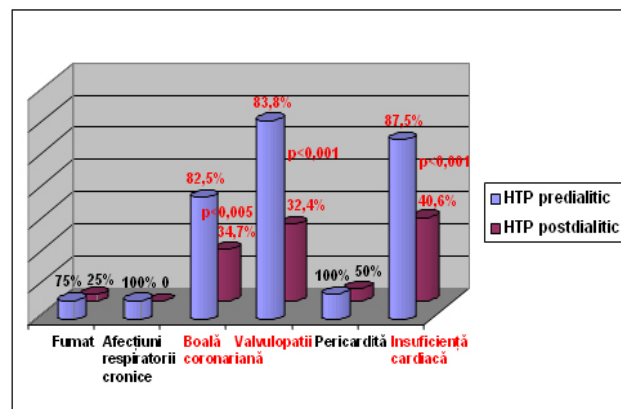


Fig. 3. Variația HTP pre- și postdialitic, în relație cu fumatul și cu patologia coexistentă.

Discuții

Cercetând PSAP **predialitic** la 40 pacienți dializați cronic, am constatat prevalența crescută a HTP (80%), majoritatea formelor fiind de grad ușor (42,5%) și moderat (25%); forma severă a fost prezentă la 5 pacienți (12,5%). 10% din pacienți au avut PSAP normală, iar la alți 10%, PSAP a fost necuantificabilă, datorită absenței IT.

Comparativ cu statusul predialitic, proporția HTP **postdialitic** a scăzut la 32,5%, variația fiind semnificativă statistic ($z = -2,629$, $p < 0,01$). Majoritatea cazurilor de HTP au fost forme ușoare (17,5%). Prevalența tuturor gradelor de HTP a scăzut, dar semnificație statistică s-a înregistrat doar în cazul formelor ușoare ($z = -2,236$; $p < 0,05$). PSAP a avut valori normale după efectuarea dializei la jumătate din

bolnavii studiați. Normalizarea PSAP s-a produs la 40% din cazuri, fiind înalt semnificativ statistic ($z = -4,000$; $p < 0,001$). Procentul de pacienți cu IT absentă, deci cu PSAP nemăsurabilă, a crescut la 17,5%, variație care nu a avut semnificație statistică.

Studiul de față aduce date noi în ceea ce privește comportamentul HTP, evaluată ecocardiografic în relație cu actul propriu-zis al HD, demonstrând scăderea semnificativă a PSAP, respectiv a frecvenței și gradului HTP după efectuarea ședinței de dializă, la bolnavii cu IRC terminală. Rezultatele obținute pledează pentru importanța hipervolemiei în patogeneza HTP la dializați; este puțin probabil ca, alți factori patogenetici ai HTP, să fie influențați așa de rapid de către hemodializa cu ultrafiltrare [7,12,13,14].

Analizând relația dintre hemodializă, HTP și performanța miocardică, am constatat că HTP postdialitic a scăzut față de cea din predializă, indiferent de statusul funcțional miocardic predialitic, mai puțin în situația disfuncției sistolice izolate a VS; în acest caz, frecvența HTP a rămas nemodificată, sub rezerva dimensiunii reduse a sublotului. La bolnavii cu *disfuncție mixtă sistolo-diastolică a VS*, scăderea frecvenței HTP la 29,5% postdialitic, față de 82,4% predialitic, a fost semnificativă statistic ($z = -2,968$; $p < 0,005$). De asemenea, în situația *absenței afectării diastolice a VD*, HTP postdialitic s-a înregistrat doar la 18,2% din cazuri, comparativ cu 72,7% predialitic, variația fiind statistic semnificativă ($z = -2,333$; $p < 0,05$). Există puține date în literatură, referitoare la variabilitatea HTP pe parcursul ședințelor de dializă, în raport cu statusul funcțional miocardic predialitic. Rezultatele noastre arată că actul hemodializei produce scăderea frecvenței HTP, în special la pacienții cu afectare mixtă sistolo-diastolică a VS și la cei fără disfuncție diastolică a VD.

Referitor la asocierea dintre HTP și anumite forme de insuficiență ventriculară, HTP a fost mai frecventă la bolnavii cu *disfuncție diastolică izolată* (81% predialitic, respectiv 33% postdialitic) și *mixtă a VS* (82,4% predialitic, respectiv 29,5% postdialitic), precum și la cei cu *disfuncție diastolică a VD* (82,2% predialitic, respectiv 35,6% postdialitic). Aceste observații sugerează participarea disfuncției diastolice și mixte sistolo-diastolice a VS la patogeneza HTP a bolnavilor dializați. Pe de altă parte, rezultatele sunt concordante cu efectul cunoscut al HTP asupra VD: hipertrofie și afectarea funcției diastolice.

La bolnavii dializați fumători și la cei care au asociat comorbidități cu rol cunoscut în patogeneza HTP în populația generală [5], am constatat prevalența crescută a HTP predialitic, uneori de până la 100%, în toate situațiile clinice analizate. După efectuarea HD, frecvența HTP a înregistrat însă o scădere importantă, indiferent de patologia coexistentă. Variabilitatea a fost semnificativă statistic în cazul pacienților cu *boală coronariană* - 34,7% postdialitic, față de 82,5% predialitic ($z = -3,317$; $p < 0,005$), *valvulopatii mitro-aortice* - 32,4% postdialitic, față de 83,8% predialitic

- ($z = -4,359$; $p < 0,001$) și *insuficiență cardiacă clinică manifestă* - 40,6% postdialitic, față de 87,5% predialitic ($z = -3,873$; $p < 0,001$). Influența HD asupra HTP la bolnavii dializați, care asociază comorbidități cu rol potențial în geneza HTP, a fost puțin studiată. Rezultatele noastre sugerează că, la acești pacienți, mecanismele patogenetice cele mai importante ale HTP sunt în special hipervolemia și deditul cardiac crescut din boala renală terminală, fapt demonstrat de scăderea prevalenței HTP după efectuarea dializei, indiferent de patologia coexistentă sau de prezența insuficienței cardiace.

Privită ca o complicație frecventă a IRC în stadiul terminal, adesea nerecunoscută și asociată cu reducerea speranței de viață, HTP ar trebui să fie căutată sistematic, în cadrul managementului pacienților dializați [13].

Concluzii

1. HTP este frecventă la bolnavii dializați, majoritatea formelor fiind ușoare și moderate.
2. Hipervolemia are un rol important în patogeneza HTP la dializați, fapt demonstrat de scăderea semnificativă a frecvenței și gradului HTP, postdialitic.
3. Hemodializa reprezintă o modalitate eficientă de tratament al HTP la bolnavii cu IRC terminală, conducând adesea la normalizarea PSAP, postdialitic.
4. Scăderea prevalenței HTP postdialitic se produce în special la bolnavii cu disfuncție mixtă sistolo-diastolică a VS și la cei cu funcția diastolică a VD normală.
5. În relație cu fumatul și cu prezența altor boli asociate, hemodializa induce scăderea frecvenței HTP postdialitic, mai ales în situația cardiopatiei ischemice, a valvulopatiilor și a insuficienței cardiace.

Limitele studiului

- urmărirea aspectelor prezentate s-a realizat pe parcursul unei singure ședințe de hemodializă, existând posibilitatea comportamentului diferit în cadrul sesiunilor dialitice ulterioare.

- deoarece cazurile nu au fost evaluate în dinamică, nu se pot trage concluzii în ceea ce privește influența pe termen lung a HD asupra HTP, la bolnavii cu IRC dializați.

Bibliografie

1. Kunz K., Dimitrov Y., Muller S., Chantrel F., Hannedouche T.: Uraemic cardiomyopathy, Nephrol Dial Transplant, 1998, 13, Suppl 4, 39-43.
2. Tesar V.: Cardiovascular complications in patients with chronic renal insufficiency and chronic kidney failure, Vnitr Lek, 2003 May, 49(5), 383-387.
3. Eckardt K.U.: Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy, Nephrol Dial Transplant, 1999 May, 14(5), 1317-1323.
4. Kramer W., Wizemann V., Mandelbaum A.: Cardiological problems in uraemic patients, in: Cameron S, Davidson A, Grünfeld JP, „Oxford Textbook of Clinical Nephrology”, vol. II-

III, Oxford University Press, New York, 1992, 1264-1275.

5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al: Clinical classification of pulmonary hypertension, *J Am Coll Cardiol*, 2004 Jun 16, 43(12 Suppl S), 5S-12S.

6. Yigla M., Nakhoul F., Sabag A. et al: Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease, *Chest*, 2003 May, 123(5), 1577-1582.

7. Havlucu Y., Kursat S., Ekmekci C. et al: Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure, *Respiration*, 2007, 74(5), 503-510.

8. Mahdavi-Mazdeh M., Alijavad-Mousavi S., Yahyazadeh H. et al: Pulmonary hypertension in hemodialysis patients, *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2008 Mar-Apr, 19(2), 189-193.

9. Tarrass F., Benjelloun M., Medkouri G. et al: Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis, *Hemodial Int*, 2006 Oct, 10(4), 356-359.

10. Nakhoul F., Yigla M., Gilman R. et al: The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-

venous access, *Nephrol Dial Transplant*, 2005 Aug, 20(8), 1686-1692.

11. Yigla M., Abassi Z., Reisner S.A., Nakhoul F.: Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat, *Semin Dial*, 2006 Sep-Oct, 19(5), 353-357.

12. Patel P., Abraham G., Pratap B. et al: Clinical and biochemical parameters in chronic kidney disease with pulmonary hypertension, *Indian Journal of Nephrology*, 2007, 17(1), 4-6.

13. Mousavi A., Mahdavi-Mazdeh M., Yahyazadeh H. et al: Pulmonary hypertension and predisposing factors in patients receiving hemodialysis, *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2008 Jan, 2(1), 29-33.

14. Jahn H., Schohn D., Schmitt R.: Hemodynamic studies in chronic terminal renal insufficiency--Effects of hemodialysis, hemofiltration and ultrafiltration procedures, *Nephrologie*, 1981, 2(2), 53-62.

15. Otto C.: Textbook of clinical echocardiography, 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders, 2000, p.126.

INCIDENȚA RESPITALIZĂRILOR LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ ÎN FUNCȚIE DE PREZENȚA ANEMIEI ȘI A BOLII RENALE CRONICE

ANTONIA MACARIE¹, VALER DONCA¹, ȘTEFAN VESA²,
OLIMPIA GHIDRAI¹

¹Catedra de Geriatrie-Gerontologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Doctorand, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Obiectiv: Studiul a fost realizat pentru a evalua posibilul rol predictiv al anemiei și bolii renale cronice asupra reinternărilor pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă (IC) cronică.

Material și metodă: Au fost luați în studiu 109 pacienți cu vârsta peste 65 ani, diagnosticați cu IC și s-a urmărit frecvență reinternărilor pe o perioadă de 6 luni. S-au înregistrat o serie de date clinice și paraclinice.

Rezultate: Prevalența anemiei a fost de 45%. Boala renală cronică a fost evidențiată la 68% din pacienți. Pacienții cu anemie (coeficient standardizat - 0,37; $p < 0,001$) sau boală renală cronică (coeficient standardizat - 0,2; $p = 0,05$) au avut o probabilitate mai mare să fie re internați.

Concluzie: Anemia și boala renală cronică sunt factori prognostici pentru reinternările pacienților vârstnici cu IC.

Cuvinte cheie: insuficiența cardiacă cronică, vârstnici, reinternare, anemie, boală renală cronică.

THE INCIDENCE OF READMISSIONS IN THE ELDERLY WITH CHRONIC HEART FAILURE AS RELATED WITH THE PRESENCE OF ANEMIA AND CHRONIC RENAL DISEASE

Abstract

Objective: The study was created to evaluate the possible predictive role of anemia and chronic renal disease for the readmissions of the elderly with heart failure (HF).

Material and methods: 109 patients, aged over 65, diagnosed with HF, were enrolled in the study, and we noted the frequency of readmissions for a 6 month period. Several clinical and lab data were noted.

Results: The prevalence of anemia was 45%. Chronic renal disease was present in 68% of cases. Patients with anemia (standardized coefficient - 0,37; $p < 0,001$) or chronic renal disease (standardized coefficient - 0,2; $p = 0,05$) were more likely to be readmitted.

Conclusion: Anemia and chronic renal disease are prognostic factors for the readmissions of the elderly with HF.

Keywords: chronic heart failure, elderly, readmissions, anemia, chronic renal disease.

Introducere

Insuficiența cardiacă cronică (ICC) se datorează reducerii funcției ventriculare cu declanșarea unor

Articol intrat la redacție în data de: 14.01.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 05.03.2009

Acceptat în data de: 31.03.2009

Adresa pentru corespondență: macarieantonia@yahoo.com

răspunsuri adaptative, inclusiv activare neurohormonală, vasoconstricție periferică, retenție hidrosalină. Un număr mare de studii au luat în calcul factori clinici, hemodinamici, biochimici, care să ofere un prognostic cât mai acurat al ICC [1]. În practica medicală există câțiva factori care sunt luați în calcul la vârstnici cum ar fi fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), clasa NYHA (New York

Heart Association), etiologia IC (cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, valvulopatiile, cardiomiopatia, amiloidoza cardiacă senilă).

Anemia, cuantificată prin nivelele reduse ale hemoglobinei sau ale hematocritului, este frecvent prezentă la pacienții vârstnici cu IC [2,3]. Există studii care sugerează că nivelul redus al hemoglobinei este asociat cu un risc crescut al deceselor și reinternărilor la pacienții cu IC, dar și trialuri care nu au dovedit acest lucru [5,6].

Boala renală cronică este des întâlnită la pacienții cu IC și afectează și mai frecvent vârstnicii, care au deja o rezervă funcțională redusă. Markerii biochimici ai disfuncției renale, cum ar fi ureea, creatinina, sodiul seric, microalbuminuria, ar putea avea un rol adițional în stabilirea unui prognostic în IC.

Obiective

Scopul studiului a fost de a determina valoarea prognostică a anemiei și a bolii renale cronice privind reinternările la pacienții vârstnici diagnosticați cu ICC.

Material și metode

Studiul s-a desfășurat la Clinica Medicală V, între anii 2006-2008. Studiul a fost de tip analitic, prospectiv, observațional. Culegerea datelor s-a făcut după tipul expus-nonexpus, atât transversal cât și longitudinal. Cohorta a fost alcătuită din pacienții peste 65 ani internați, diagnosticați cu ICC. A fost urmărită frecvența reinternărilor pentru decompensări ale IC pe o perioadă de șase luni din momentul internării.

Pentru diagnosticul insuficienței cardiace am folosit criteriile Framingham majore (dispneea paroxistică nocturnă, ortopneea, turgescența jugularelor, raluri crepitante, cardiomegalia, galopul Z_3 , edemul pulmonar acut) și minore (edem bilateral membre inferioare, dispnee de efort, hepatomegalie, tahicardie (>120 bătăi pe minut), lichid pleural, tuse nocturnă). Prezența a două sau mai multe criterii majore sau a unui criteriu major și două sau mai multe criterii minore stabilesc diagnosticul clinic al insuficienței cardiace. Diagnosticul clinic a fost confirmat de date paraclinice: ecocardiografie, radioscopie pulmonară, electrocardiogramă. La pacienții diagnosticați astfel, s-a urmărit clasa NYHA, prezența fibrilației atriale (FIA), a cardiopatiei ischemice, valvulopatiilor, diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, s-a determinat hemoglobina (mg/dl), ureea (mg/dl), creatinina (mg/dl), microalbuminuria (g/24h), FEVS (%), frecvența reinternărilor pe o perioadă de șase luni. Criteriile de excludere a subiecților din studiu au fost diagnosticele de bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC), neoplasm, insuficiență cardiacă dreaptă izolată (cord pulmonar cronic), insuficiență renală în stadiul de dializă, anemie de cauze precizate (anemia aplastică, megaloblastică, limfoame, leucemii, hemoragii recente). De asemenea nu au fost incluși în studiu pacienții necomplianți la tratamentul prescris.

Boala renală cronică, conform National Kidney Foundation, a fost definită ca : 1) afectare renală pentru mai mult de 3 luni, exemplificată prin anomalii structurale sau funcționale ale rinichilor (cu sau fără reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG)) cuantificate prin anomalii sangvine, urinare sau imagistice sau 2) reducerea RFG sub 60 ml/min/1,73 m² pe o durată de cel puțin 3 luni, cu sau fără afectare renală. RFG a fost estimată, conform National Kidney Foundation, prin ecuația MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [7].

Anemia a fost definită, conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, ca fiind valoarea hemoglobinei mai mică decât 12 mg/dl la femei și mai mică decât 13 mg/dl la bărbați [8].

Analiza statistică s-a efectuat folosind programul SPSS. S-au utilizat testul T, regresia liniară multiplă (variabile continue cu distribuție normală). Reinternările au fost stabilite ca variabile cantitative discrete. Au fost luați în calcul factori care ar putea interfera cu caracterul prognostic independent al variabilelor de expunere primare: ureea, microalbuminuria, clasa NYHA, sexul, prezența FIA, a cardiopatiei ischemice, diabetului zaharat, FEVS alterate. Diferențele au fost considerate ca având semnificație statistică la o valoare a lui p mai mică de 0,05.

Rezultate

Un număr de 109 pacienți au fost luați în studiu (vârsta medie $77,34 \pm 5,9$ ani, minimă 65 ani, maximă 94 ani, mediană 78 ani). 72 din pacienți (66,1%) au fost femei și 37 (33,9%) bărbați. 33 (30%) din pacienți s-au internat o singură dată într-o perioadă de 6 luni, 28 (25%) s-au internat de 2 ori, 15 (13,7%) s-au internat de 3 ori, 6 (5,5%) s-au internat de 4 ori. Figura 1 exemplifică repartitia pacienților în funcție de vârstă și sex.

S-a utilizat testul T pentru variabile independente și testul χ^2 (în funcție de natura variabilelor) pentru a determina posibila relație dintre reinternări și vârstă, clasa NYHA, anemie, uree, RFG estimată, microalbuminurie, FEVS (tabelul 1, figura 2). Anemia, ureea, RFG estimată și clasa NYHA au fost dovedite ca fiind corelate cu frecvența reinternărilor ($p < 0,05$).

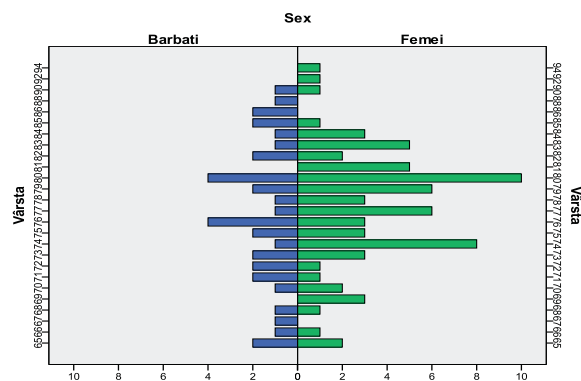
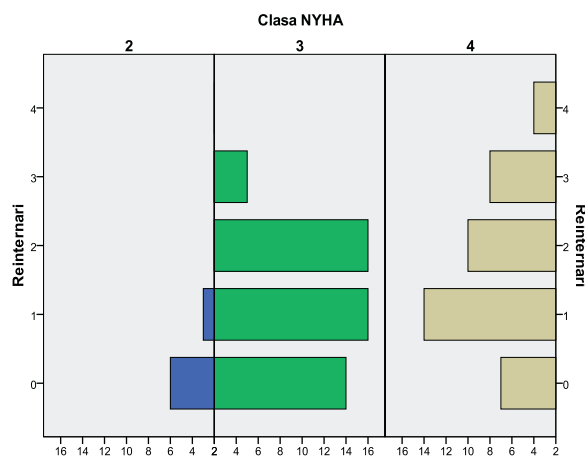


Fig. 1. Repartitia pacienților în funcție de vârstă și sex.

Tabel 1. Media variabilelor în funcție de reinternările pacienților

Variabila (medie și DS)	Reinternări	Fără reinternări	p
Vârstă	77,1 (5,2)	77,8 (7,5)	0,97
Hemoglobină (mg/dl)	11,7 (2)	13 (1,4)	0,001
Uree (mg/dl)	78,2 (40,2)	64,8 (24,7)	0,028
RFG estimată (ml/min/1,73 m ²)	51,1 (19,7)	62,6 (24,7)	0,016
Microalbuminurie (g/24h)	0,23 (0,27)	0,2 (0,24)	0,51
FEVS (%)	41,2 (9,4)	44,1 (6,5)	0,12

DS – deviația standard

**Fig. 2.** Frecvența internărilor în clasa NYHA (p = 0,03).

Pentru a dovedi corelația independentă și puterea de predicție a variabilelor studiate s-a folosit o metodă statistică mai avansată: regresia liniară multiplă (Tabel 2). A fost examinată toleranța și s-a exclus coliniaritatea multiplă (valoarea toleranței apropiată de 0 înseamnă coliniaritatea multiplă). Coeficientul de determinare multiplu R^2 a fost 0,305, cu R^2 ajustat 0,227. Semnificația statistică a fost dată de testul ANOVA, fiind mai mică de 0,001. Anemia și RFG estimată au fost considerate corelate negativ cu reinternările cu o semnificație statistică înalt semnificativă ($p < 0,001$). Aceasta înseamnă că valorile scăzute ale hemoglobinei

și RFG estimate se corelează cu un număr mare de reinternări. Clasa NYHA, microalbuminuria și ureea serică se corelează pozitiv cu numărul de reinternări (creșterea valorilor variabilelor descrise determină un număr mai mare de reinternări). Puterea corelației a fost medie spre mare pentru anemie, medie pentru RFG estimată, medie pentru uree, mică spre medie pentru clasa NYHA și mică pentru microalbuminurie. Anemia și RFG estimată au fost determinate ca fiind singurele variabile independente din analiză, anemia având cea mai mare contribuție unică (- 0,37), față de RFG (- 0,2).

Discuții

Rezultatele studiului nostru relevă faptul că anemia, clasa NYHA, RFG estimată, ureea și microalbuminuria sunt factori de prognostic în ceea ce privește reinternările la 6 luni la pacienții vârstnici cu IC. Anemia și RFG au fost variabile independente cu rol prognostic asupra reinternărilor.

Anemia apare în IC cu o frecvență cuprinsă între 7% și 79% [2,3]. În studiul nostru ea a fost prezentă la 45% din pacienți. Diferența de procentaj depinde de designul studiilor care furnizează aceste date, de severitatea IC și de criteriile folosite pentru definiția anemiei.

Mecanismele exacte ale apariției anemiei la vârstnicii cu IC nu sunt total cunoscute. Spre deosebire de anemia din alte boli cronice, la pacienții cu IC și anemie, eritropoietina are niveluri plasmatice crescute, dar care nu sunt proporționale cu valoarea hemoglobinei. Creșterea insuficientă a nivelurilor eritropoietinei se poate datora reducerii fluxului renal [9]. Alți factori, care determină niveluri insuficiente de eritropoietină, sunt excesul de citokine proinflamatorii, care apare în IC. Acestea inhibă în mod direct producția de eritropoietină. De asemenea, nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii determină supresie medulară, contribuind prin aceasta la gradul anemiei [10]. Anemia determină alterarea hemodinamicii prin creșterea presarcinii, scăderea rezistenței periferice și creșterea debitului cardiac. Aceste modificări duc în final la hipertrofia ventriculului stâng și astfel se închide cercul vicios [6].

Tabel 2. Regresia liniară multiplă (variabilă dependentă - reinternările).

Variabila	CCP (p)	Toleranța	CS (p)
Vârstă	-0,013 (0,44)	0,89	-0,66 (0,46)
Sex	0,044 (0,32)	0,85	0,004 (0,96)
Clasa NYHA	0,209 (0,01)	0,77	0,12 (0,182)
Cardiopatie ischemică	0,03 (0,37)	0,88	0,04 (0,61)
FIA	0,02 (0,39)	0,88	-0,046 (0,6)
DZ	0,007 (0,47)	0,87	0,004 (0,96)
Anemie	-0,455 (< 0,001)	0,78	-0,37 (< 0,001)
Uree	0,351 (< 0,001)	0,53	0,057 (0,62)
RFG estimată	-0,341 (< 0,001)	0,63	-0,2 (0,05)
Microalbuminurie	0,15 (0,052)	0,79	0,01 (0,91)
FE	-0,123 (0,101)	0,86	-0,08 (0,35)

CCP – coeficientul de corelație Pearson, CS – coeficientul standardizat

Există studii care arată că valoarea redusă a hemoglobinei se corelează cu simptomele și prognosticul pacienților cu IC avansată [11]. O cohortă realizată de Tang și colaboratorii a arătat că rezolvarea anemiei duce la scăderea mortalității pe termen lung la bolnavii cu IC [12]. O metaanaliză din 2008 a determinat că prezența anemiei la pacienții cu IC este asociată cu un risc crescut de mortalitate, atât la cei cu FEVS alterată cât și la cei cu disfuncție diastolică [13]. National Heart Care Project a fost un studiu realizat pe un număr foarte mare de pacienți (50 405) vârstnici internați pentru IC și a demonstrat caracterul independent de factor predictor al anemiei pentru reinternările acestor bolnavi [14]. Luthi și colaboratorii au dovedit corelația dintre reinternări și anemie [15]. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul IC, publicat de Societatea Europeană de Cardiologie în anul 2008, evidențiază rolul independent al anemiei, ca și factor de risc pentru reinternări [16].

În studiul nostru anemia a fost dovedită ca factor independent pentru frecvența reinternărilor într-un interval de 6 luni. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiile descrise.

Boala renală cronică este frecvent asociată cu IC, în studiul nostru ea fiind prezentă la 68% din pacienți. Cauza bolii renale cronice în IC este multifactorială: hipoperfuzie renală, terapia cu diuretice, IEC, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, spironolactonă, alte comorbidități (diabetul zaharat). În stadiile precoce ale IC, RFG este menținută prin creșterea compensatorie a fracției de filtrare. În stadiile avansate ale bolii, RFG devine dependentă de fluxul arteriolar aferent, de neurohormoni și de stimularea hemodinamicii [1]. Mecanismele postulate pentru explicarea influenței negative a bolii renale cronice asupra IC includ hipoxia periferică și a țesutului miocardic, creșterea nivelurilor de citokine proinflamatorii, rezistența la eritropoetină, accelerarea hipertrofiei și dilatării ventriculului stâng, remodelarea aberantă ventriculară, activarea sistemului nervos simpatic și a axului renina-angiotensină-aldosteron și supraîncărcarea hidrosalină [17].

Analiza studiului DIG (Digitalis Investigation Group) a arătat că boala renală cronică este strâns legată de creșterea mortalității și a reinternărilor la pacienții cu IC [18]. O cohortă realizată de Luthi și colaboratorii a relevat legătura dintre reinternări și funcția renală alterată [15]. Investigatorii studiului CHARM (The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) au determinat că funcția renală, așa cum este reflectată prin RFG estimată prin MDRD, se asociază înalt semnificativ cu prognosticul la o varietate mare de pacienți cu ICC, indiferent față de alți factori de risc cunoscuți cum ar fi FEVS [19].

Studiul nostru este în concordanță cu rezultatele trialurilor descrise anterior: funcția renală, estimată prin RFG, este un factor de prognostic negativ al frecvenței

reinternărilor la pacienții vârstnici cu ICC. RFG estimată, alături de anemie, a fost dovedită ca factor independent de prognostic.

Există câteva explicații ale valorii predictive a funcției renale în IC. Funcția renală este reflexia directă a alterării statusului hemodinamic care este direct legat de severitatea bolii cardiace de bază. Ea poate fi un marker al afectării vasculare generale și prin aceasta a severității aterosclerozei atât renale, cât și cardiace. Pacienții cu disfuncție renală au prezentat disfuncții endoteliale, activarea inflamației și a coagulării [20].

Limitările studiului nostru includ: numărul relativ mic de pacienți nu a permis includerea în analiza statistică avansată a altor posibili factori prognostici pentru IC; urmărirea pacienților pe parcursul perioadei de 6 luni după includerea în studiu a fost dificilă; RFG estimată prin creatinina serică nu este la fel de acurată ca și măsurarea directă a RFG; dificultatea de a include în studiu pacienți fără comorbidități cum ar fi BPOC; cauza anemiei nu a putut fi decelată cu acuratețe maximă (anemii nutriționale, pseudoanemii).

Concluzii

Studiul nostru a demonstrat valoarea anemiei și funcției renale alterate ca factori independenți de prognostic pentru reinternările pacienților vârstnici cu ICC.

Bibliografie

1. Hillege H, Girbes A, De Kam P, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A, et al.: Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure, *Circulation*, 2000, 102, 203-210.
2. Maggioni P., Anand I., Gotlieb O., Latini R., Tognoni G., Cohn J.: Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 1414-1421.
3. Silverberg D. et al: The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations, *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35, 1737-1744.
4. Szachniewicz J., Petruk-Kowalczyk J., Majda J., Kaczmarek A., Reczuch K., Kalra P.R., et al.: Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure, *Int J Cardio*, 2003, 90. 303-308.
5. Kerzner R., Gage B., Rich M.: Anemia Does Not Predict Mortality in Elderly Patients With Heart Failure, *The American Journal of Geriatric Cardiology*, 2007, 16(2), 92-96.
6. Anand I. et al: Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure, *Circulation*, 2004, 110 149-154.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Accesat online în 15 decembrie 2008, la http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm.
8. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005, WHO Global Database on Anaemia. Accesat online în 15 decembrie 2008, la http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_

eng.pdf.

9. Okonko D., Anker S.: Anemia in Chronic Heart Failure: Pathogenetic Mechanisms, *J Cardiac Failure*, 2004; 10(1), 100-105.
10. Abromeit S., Knies C., Schmidt H.B., Werdan K., Rauchhaus M.: Systemic inflammation and anaemia in chronic heart failure: a pathophysiological link? *Eur Heart J*, 2003, 24(Suppl), 487.
11. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., Maclellan W.R., Borenstein J.: Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39, 1780-1786.
12. Tang W.H. et al: Evaluation and Long-Term Prognosis of New-Onset, Transient, and Persistent Anemia in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure, *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51, 569-576.
13. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., Van Wijngaarden J., Hillege H.L., Van Veldhuisen D.J., et al.: Anemia and Mortality in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52, 818-827.
14. Kosiborod M. et al: Anemia and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Study From the National Heart Care Project, *Arch Intern Med*, 2005, 165(19), 2237-2244.
15. Luthi J.C., Flanders D., Burnier M., Burnand B., McClellan W.: Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients, *BMC Nephrology*, 2006, 7, 3.
16. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), *Eur Heart J*, 2008, 29, 2388-2442.
17. Mark D.B., Felker G.M.: B-type natriuretic peptide: a biomarker for all seasons? *N Engl J Med*, 2004, 350, 718-720.
18. Campbell R.C. et al: Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study, *NDT*, 2008
19. Hillege H. et al.: On behalf of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) investigators: Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure, *Circulation*, 2006, 113, 671-678.
20. Stam F., Van Guldener C., Schalkwijk C.G., Ter Wee P.M., Donker A.J.M., Sztehouwer C.D.A.: Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18, 892-893.

CONTRIBUȚII LA ELABORAREA UNUI PROGRAM COMPUTERIZAT DE ANALIZĂ A DURERII NEODONTOGENE, CAUZATĂ DE TENSIUNEA MUSCULARĂ, ASOCIATĂ SAU NU UNEI DISFUNȚII A ARTICULAȚIEI TEMPORO-MANDIBULARE

ALINA ORMENIȘAN¹, LUCIAN IEREMIA²

¹Disciplina și Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Facultatea de Medicină Dentară, UMF Târgu-Mureș

²Disciplina și Clinica de Protetică Dentară, Facultatea de Medicină Dentară, UMF Târgu-Mureș

Rezumat

Autorii prezintă contribuția la elaborarea unui program computerizat de analiză, cu ajutorul unui index anamnestice codificat de analiză, capabil să evalueze severitatea cefaleei, dar și să diferențieze cele două categorii de cefalalgie exocranială, de origine neurovasculară ori neuromusculară, asociate sau nu unei disfuncții a articulației temporo-mandibulare.

Astfel se poate promova o medicină dentară cu pondere profilactică.

Cuvinte cheie: cefalee exocranială, durere neodontogenă, tensiune neuromusculară.

CONTRIBUTIONS AT THE ELABORATION OF A COMPUTERIZED PROGRAM FOR DIFFERENTIATED ANALYSIS OF NEODONTIC PAIN DISPLAYED AS MUSCLE TENSION CEPHALALGIA ASSOCIATED OR NOT BY TEMPORO-MANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

Abstract

The authors presents computerized program made up from a complex anamnesis index able to evaluate both, the severity of headaches, and also detects the two categories of cluster exocranial headaches produced by neurovascular structures or neuromuscular tensions upon existent terrain of cranium-mandible dysfunction syndrome.

Through the advantages of cyber informatics, errant etiopathogenic diagnosis could be avoided regarding non odontal pain at the cephalic extremity and oral and facial region.

Keywords: exocranium headaches, neodontogen pain, neuromuscular tensions.

INTRODUCERE

Una dintre cele mai semnificative cuceriri ale gnatologiei contemporane din ultimele decenii ale secolului trecut și a începutului celui de-al treilea mileniu, a constituit-o utilizarea informaticii medicale cibernetizate.

În acest context, aplicarea de programe computerizate se încadrează în strategia managementului științific de viitor, care după C. Amariei [1] se caracterizează prin trei atribute

semnificative: creativitate, adaptabilitate și flexibilitate, oferind astfel multiple avantaje ce aparțin promovării unei medicine dentare investigative cu pondere profilactică.

În decursul vieții, apariția și intervenția unor factori de risc etiopatogeni poate să perturbe sau să altereze homeostazia sistemului stomatognat, generând cunoscutul sindrom disfuncțional dureros cranio-mandibular (S.D.D.C.M.).

Mialgia sau artralgia adeseori declanșată/agravată de dinamica mandibulară, a cărei amplitudine de deschidere a cavității bucale este limitată, asociindu-se cu dischinezii și zgomote la nivelul A.T.M., pe fondul adeseori existent

Articol intrat la redacție în data de: 14.08.2009

Acceptat în data de: 20.08.2009

Adresa pentru corespondență: chiromftgm@yahoo.com

al unei ocluzii traumatogene, va perturba sau altera rolul funcțional al determinantilor anatomici posteriori articulari.

Întrucât adeseori suferința dureroasă neodontogenă se manifestă în regiunea oro-facială sau la nivelul extremității cefalice sub forma de cefalgii exocraniene migrenoase produse de structuri neurovasculare sau de tensiune de natură neuromusculară pe fondul tulburărilor cranio-mandibulare, acest tablou clinic de manifestare poate să producă confuzii în formularea unor diagnostice cu alte sindroame ce se aseamănă [2,3].

Pentru a evita consecințele nedorite menționate mai sus, am elaborat un program computerizat complex de investigație, alcătuit dintr-un index anamnestice de evaluare a gravității cefaleei și altul obiectiv de analiză clinică diferențială a celor două categorii de cefalalgii, pe fondul existent sau nu al estimării gravității S.D.D.C.M. .

Stabilirea diagnosticului diferențial al cefalalgiilor se face ținând cont de caracteristicile manifestării durerii la nivelul extremității cefalice (tabel 1).

MATERIAL ȘI METODĂ

În cadrul Clinicii de Chirurgie Oro-maxilo-facială din Târgu-Mureș au fost supuși investigației 100 de pacienți pe perioada 2004-2009, care s-au prezentat la serviciul ambulatoriu de specialitate cu cefalalgie, și cărora li s-a aplicat indexul anamnestice codificat prezentat în continuare în lucrarea de față.

Pentru a se putea stabili gravitatea cefaleei, ținând cont de frecvența crizelor dureroase, am elaborat următorul index anamnestice complex.

INDEX ANAMNESTIC DE EVALUARE A GRAVITĂȚII CEFALEEI

I. INTENSITATEA ȘI FRECVENȚA CEFALEEI

1. Aveți uneori dureri de cap? ☐
2. Suferința dureroasă este ușoară și apare o singură dată pe lună? ☐
3. Durerea de cap ușoară este de două ori pe lună? ☐
4. Durerea de cap ușoară este de mai multe ori pe lună? ☐
5. Durerea de cap este moderată și apare o dată pe lună? ☐
6. Durerea de cap moderată este de două ori pe lună? ☐
7. Durerea de cap moderată este de mai multe ori pe lună? ☐
8. Durerea de cap este intensă și apare o singură dată pe lună? ☐
9. Durerea de cap intensă este de două ori pe lună? ☐
10. Durerea de cap intensă este de mai multe ori pe lună? ☐

Tabel 1. Parametrii diferențiați ai cefaleei de tensiune și migrenă ce trebuie să fie analizați.

	CEFALEE DE TENSIUNE MUSCULARĂ	MIGRENĂ
1. Sediul durerii	Algia se manifestă bilateral	Algia se manifestă unilateral
2. Frecvența și durata	Apare adeseori - cu grade diferite de intensitate; - este influențată de stări de stres; - este constantă pentru o lungă perioadă de timp.	- se produce în atacuri; separate de perioade fără durere - fiecare acces durează între câteva ore și mai multe zile - poate reveni după luni sau chiar ani - migrena săptămânală este foarte rară, iar cea zilnică nu există
3. Calitatea suferinței dureroase	- algia este surdă, ca o presiune, de aceeași intensitate, fiind semnalată de cele mai multe ori prin senzația de "bandă"	- durerea este puternică, constantă - frecvent este pulsatilă
4. Greața și voma	- este rar asociată cu aceste acuze și în caz de confirmare ele sunt cauzate de supradoze de analgezice ingerate	- aproape toate migrenele sunt asociate cu aceste două simptome, bolnavii preferând să stea în pat
5. Fotofobia și fonofobia	- sunt foarte rar prezente, dar când ele se manifestă au un caracter puțin pronunțat	- aproape 50% din pacienții cu migrenă au unul din părinți cu aceeași afecțiune
6. Ereditatea	- doar 18% din cei cu cefalee de tensiune semnalează faptul că unul din părinți a suferit de migrenă	- aproape 50% din pacienții cu migrenă au unul din părinți cu aceeași afecțiune
7. Simptome de focar	- nu prezintă	- halucinații vizuale - paretezii în jurul cavității bucale sau în brațe, unilateral ori bilateral
8. Factorii hormonal	- nu există nici o asociație	- 60% din femeile cu migrenă au o asociere cu ciclul menstrual - 60% dispar în timpul sarcinei - în 80% nu mai apare migrena după menopauză
9. Corelația cu stresul	- exacerbează cefalea de tensiune și dispare după cedarea stresului;	- nu apare în timpul stresului
10. Produse alimentare provocatoare	- nu există astfel de asocieri	- brânzeturi învechite, ciocolată, vinul negru
11. Răspunsuri la tratamente farmacologice	- acuza dureroasă cedează la salicilați sau paracetamol (500 mg la 4 ore)	- acuzele dureroase dispar la medicamente pe bază de ergotamină

II. SPECIFICITATEA ȘI SEDIUL DURERII

- A. Durerea apare deodată pe o singură parte a capului: ☐
 - numai pe partea: a) dreaptă ☐ b) stângă ☐
 - uneori pe stânga, alteori pe dreapta ☐
 B. Deodată pe ambele părți ale capului ☐
 C. Durerea apare treptat pe o singură parte a capului: ☐
 - numai pe partea: a) dreaptă ☐ b) stângă ☐
 - uneori pe stânga, alteori pe dreapta ☐
 D. Pe ambele părți treptat ☐
 E. În ce zonă a capului simțiți cel mai tare durerea? ☐
 1. În ochi și orbite ☐
 2. În regiunea frunții ☐
 3. La nivelul tâmpiei ☐
 4. În creștetul capului ☐
 5. Deasupra cefei ☐

III. CARACTERUL MANIFESTĂRII DURERII

1. Apăsare ☐
 2. „Bandă” ☐
 3. Strângere a capului ☐
 4. Pulsatilă ☐
 5. Arzătoare ☐
 6. Lancinantă ☐
 7. Fulgerătoare (ca o electrocutare) ☐
 8. Intermitentă ☐
 9. Constantă pe o lungă perioadă de timp ☐

IV. FELUL APARIȚIEI SUFERINȚEI DUREROASE

- A. În atacuri separate de perioade fără durere ☐
 B. Fără atacuri și perioade de absența durerii ☐
 C. După stres-uri accentuând durerea, dar treptat scade din intensitate și dispare după cedarea suprasolicității nervoase ☐
 D. După consumul de alcool ☐
 E. Se agravează la pieptănarea sau doar prin atingerea pielii păroase a capului ☐
 F. Durerea apare: ☐
 1. Dimineata ☐
 2. În timpul zilei ☐
 3. Seara ☐
 4. În timpul masticăției ☐
 5. În timpul vorbirii ☐
 6. La deschiderea gurii ☐
 7. În timpul căscatului ☐
 8. Provocată de agenți fizici reci ☐
 9. Provocată de agenți fizici calzi ☐
 10. Provocată de agenți fizici umezi ☐
 11. Cauzată de alimente sau lichide reci ☐
 12. Cauzată de alimente calde ☐
 G. Debutul durerii. Durerea are: ☐
 1. debut brusc ☐
 2. debut lent ☐
 3. debut treptat ☐
DURATA DURERII ☐
 1. Mai puțin de ½ oră ☐

2. Până la câteva ore ☐
 3. Mai mult de 3 zile: ☐
 - o săptămână ☐
 - mai mult de o săptămână ☐

V. MANIFESTĂRI DE AURĂ

Înainte începerii sau după apariția durerii de cap, dacă aveți unul sau mai multe din simptomele de mai jos vă rugăm să le precizați:

- A. Senzația vizuală ☐
 1. Prin ceață ☐
 2. Puncte scânteietoare ☐
 3. Lumini colorate ☐
 4. Flăcări ☐
 5. Unele obiecte răsturnate ☐
 6. Unele obiecte mari ☐
 7. Unele obiecte mici ☐
 8. Lipsa unor părți din imaginile pe care le vedeți ☐
 B. Dificultăți de vorbire ☐
 C. Senzația de amorțeală la o mână sau un picior ori a unei părți a feței ☐
 D. Stare de neliniște sau chiar de frică fără să știți cauza ☐
 E. În caz că aveți astfel de probleme, specificați cât timp ține un simptom: ☐
 1. Mai puțin de 4 minute ☐
 2. Până la o oră ☐
 3. Mai mult de o oră ☐
 F. Declanșarea durerii de cap este: ☐
 1. Înainte apariției simptomelor de aură ☐
 2. Împreună cu aceste simptome de aură ☐
 3. Cel mult la o oră de la apariția simptomelor ☐

VI. ACUZE ASOCIATE ÎN TIMPUL CRIZEI DUREROASE

1. Grețuri ☐
 2. Vărsături ☐
 3. Nu suportați lumina ☐
 4. Vă deranjează zgomotele puternice ☐

VII. NUMĂRUL CRIZELOR DUREROASE AVUTE

1. Mai puțin de 10 crize ☐
 2. Mai mult de 10 crize ☐

MENȚIUNE

Pentru evaluarea gravității cefaleei după frecvența crizelor dureroase se va utiliza următorul cod:

1. Fără cefalalgie = **Index anamnestic de cefalee 0 (I.A.C.0.)**.
 2. Cefalalgie ușoară fie o singură dată sau de două ori pe lună = **Index anamnestic de cefalee incipientă (I.A.C. Inc.)**.
 3. Cefalalgie ușoară de mai multe ori pe lună sau moderată o singură dată pe lună = **Index anamnestic de cefalee medie (I.A.C. Med.)**.

4. Cefalalgie moderată de mai multe ori pe lună sau intensă o singură dată, ori de două ori pe lună = **Index anamnestice de cefalee severă 1 (I.A.C. Sev. 1).**

5. Cefalalgie intensă de mai multe ori pe lună = **Index anamnestice de cefalee severă (I.A.C. Sev. 2) .**

Întrucât adeseori cefalalgia este grefată pe S.D.D.C.M., estimarea disfuncției A.T.M. am efectuat-o cu ajutorul unui modul al unui alt program elaborat de noi.

DISCUȚII

Studiind complexitatea problematicii durerii neodontogene în literatura de specialitate [4,5,6,7,8], cefalalgie care s-a dovedit a fi cu o incidență foarte crescută la ora actuală și de asemenea ținând cont de importanța stabilirii unui diagnostic etiologic pozitiv, în vederea instituirii unei terapii cu pondere profilactică, am considerat necesară și am încercat în acest scop să elaborăm un program computerizat de analiză a durerii neodontogene condiționată de tensiunea musculară asociată sau nu unei disfuncții a articulației temporo-mandibulare.

CONCLUZII

Analizând limbajul suferinței dureroase a reieșit că în general, indiferent de vîrstă, subiecții făceau confuzie între durerea (cefaleea) hemicraniană și algia neuro-musculară provocată prin spasmul mușchilor masticatori, pe fondul disfuncției temporo-mandibulare. Acest aspect s-a dovedit prin depistarea unui număr foarte mare de subiecți ce au acuzat cefalagii - 83,04% din 100 de pacienți investigați.

Din lotul de 100 de pacienți investigați aplicînd indexul codificat prezentat anterior am reușit să distingem următoarele categorii de cefalee: cefalee ușoară 5%;

cefalee incipientă 7%; cefalee medie 14%; și cefalee severă 74%.

Bibliografie

1. Amariei C.: Introducere în managementul stomatologic. Ed. "Viața Medicală Românească" București, 1998.
2. Ieremia L.: Tratat de semiologie a medicinei dentare în corelație cu aspecte ale patologiei generale. Ed. University Press, Târgu-Mureș, 2008.
3. Popa S.: Protetică dentară. Ed. Medicală, București, 2001.
4. Ieremia L., Bratu D. și colab.: Viziunea intersistemică în Medicina dentară. Ed. Universității "Petru Maior", Târgu-Mureș, 2006.
5. Ieremia L., Podoleanu GH., Balaș – Chirilă M, Kovacs D.: Estimarea unor perspective ale investigației epidemiologice, clinice și paraclinice în scopul depistării etiopatogeniei sindromului disfuncțional dureros menisco – condilian al articulației temporo – mandibulare (S.D.D. al ATM) necesare profilaxiei și tratamentului individualizat. Rev. Stomatologia (București), 1990; XXXVIII (2): 149 – 160.
6. Ieremia L., Podoleanu G., Dodu S, Horga S, Gabor D: Contribuții la evaluarea frecvenței simptomelor sindromului disfuncțional dureros cranio – mandibular (SDDCM) asociat sau nu cefaleei migrenoase recurente și bruxismului la 99 investigați anamnestice pe baza unui index propriu curativo – profilactic. În volumul de culegeri de probleme de Stomatologie Infantilă la cel de al XIV – curs ținut la Târgoviște între 30 iunie – 2 iulie 1988. Ed. U.S.S.M., București, 1989 a, p.p. 77 – 79.
7. Ieremia L., Totolici D., Iancu A- M., Petrovici D.: Diagnosticul tulburărilor craniomandibulare în Medicina dentară. Ed. Universității "Petru Maior" Târgu-Mureș, 2005.
8. Ieremia L., Totolici D., Suciu M.: Contribuții la elaborarea unei metodologii de investigație a disfuncției articulației temporo – mandibulare. Ed. University Press, Târgu – Mureș, 2008

EVALUAREA IMPLICAȚIILOR PSIHO-SOMATICE ALE SINDROMULUI DUREROS DISFUNCȚIONAL CRANIO- MANDIBULAR CU AJUTORUL UNUI INDEX ANAMNESTIC CODIFICAT

MARIA LASLO¹, ALINA ORMENIȘAN¹, LUCIAN IEREMIA²

¹Disciplina și Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, Facultatea de Medicină Dentară, UMF Târgu-Mureș

²Disciplina și Clinica de Protetică Dentară, Facultatea de Medicină Dentară, UMF Târgu-Mureș

Rezumat

Ca urmare a frecvenței crescute a sindromului dureros disfuncțional craniomandibular (SDDCM), pe fondul preexistent al bruxismului și a unor afecțiuni sistemice, implicațiile psihosomatice negative consecutive stau la originea apariției anxietății și la susținerea unui stres nervos la acești pacienți.

Autorii prezintă un index anamnestic codificat de concepție proprie, care s-a dovedit a fi în avantajul pacienților, prin coroborare cu examenul clinic și investigațiile complementare aplicate, făcând posibilă aplicarea unei terapii interdisciplinare complexe, inclusiv și a implicațiilor psihosomatice, pe fondul unei disfuncții temporo-mandibulare severe.

Cuvinte cheie: sindrom disfuncțional, stres nervos, bruxism.

PSYCHOSOMATIC INVOLVEMENT OF THE PAINFUL CRANIOMANDIBULAR DYSFUNCTIONAL SYNDROME WITH THE AID OF A CODED ANAMNESIS INDEX

Abstract

After a concise overview of the benefits of human society obtained through evolving techniques, the authors underline the importance in knowledge of some disadvantages of modern world.

These negative factors as: pollution, nervous stress, sedentary life, over alimentation stimulated new stereotypes of internal protection and a rise in adaptation skills that are not always successful.

This is the reason that proves the higher frequencies of some craniomandibular traumas generating temporo-mandibular joint dysfunctional painful syndromes (S.D.P of T.M.J.) on the pre-existent fond of bruxism (teeth grinding) and other systemic affections. All these will negatively influence the psychosomatic state, causing inflicted anxiety symptoms specific to general disease.

The authors present a codified anamnesis index that proved its advantages in corroboration with clinical and complementary clinical examination applied to all investigated patients. A complex interdisciplinary therapy of cases was possible to those that had psychosomatic implications upon a severe evolving S.D.P. of T.M.J.

Keywords: dysfunctional syndromes, nervous stress, bruxism.

INTRODUCERE

Este cunoscut faptul că în condițiile începutului celui

de-al treilea mileniu, ca urmare a consecințelor progresului social, urbanizarea, industrializarea, automatizarea, dezvoltarea mijloacelor de locomotie etc. au ușurat viața, lărgind astfel orizontul omului modern.

Din păcate, pe fondul celui de-al XXI-lea secol, denumit „al vitezei”, ce pretinde o viață dinamizată, la care

Articol intrat la redacție în data de: 14.08.2009

Acceptat în data de: 20.08.2009

Adresa pentru corespondență: laslo_maria@yahoo.com

se mai asociază și intervenția unor factori de risc negativi ca: poluarea, suprasolicitarea nervoasă, sedentarismul, ele au stimulat necesitatea formării a noi stereotipuri de apărare a mediului intern, impunând creșterea exigențelor de adaptare, care nu întotdeauna sunt favorabile.

Acesta este motivul explicativ care dovedește că frecvența ridicată a unor traumatisme cranio-mandibulare ce generează sindromul disfuncțional dureros discocondilian al articulației temporo-mandibulare (S.D.D. al A.T.M.), pe fondul adeseori existent al bruxismului și al unor afecțiuni sistemice, va influența nefast starea psihosomatică, ca urmare a apariției simptomelor anxiogene specifice tulburărilor de afectivitate, compromițând astfel traiul uman [2].

Pentru considerentele menționate, se impune necesitatea luării unor măsuri profilactice de cunoaștere a factorilor favorizanți exogeni și a celor endogeni legați direct de structura complexă a organismului, printre care amintim îmbolnăvirile psihosomatice (cu predominanță a nevrozelor), impunând adeseori aplicarea unei terapii complexe individualizate ce va ține cont de particularitățile maladiilor somatice, dar și de caracterul manifestărilor clinice corelate cu triada disfuncției A.T.M.: algie, reducerea amplitudinii maxime de deschidere a cavității bucale și gnatosonii.

MATERIAL ȘI METODE

Complexitatea acestei morbidități asociate a reieșit și dintr-o amplă investigație epidemiologică efectuată pe 66 de bolnavi internați în Clinicile de Psihiatrie I și II și pe 60 de studenți ai Facultății de Medicină dentară a U.M.F. din Târgu-Mureș [1].

De asemenea, în cadrul Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a U.M.F. din Târgu-Mureș, dintre numeroșii bolnavi internați cu diagnosticul de disfuncție a A.T.M., am fost nevoiți ca la 21 de subiecți cu dislocări traumatice ale discului (confirmate prin imagistică de rezonanță magnetică, I.R.M.) să recurgem la artrocenteză, efectuând lavaj articular cu ser fiziologic în compartimentul antero-superior al A.T.M., în vederea ameliorării suferinței dureroase dominante acuzate [3]. Ea s-a asociat cu o stare depresivă permanentă, anxietate, neliniște, nesiguranță, inclusiv prezența convingerii de incurabilitate.

În acest context menționat, pentru a justifica necesitatea acordării unui tratament medicamentos combinat cu specific interdisciplinar (asocierea de miorelaxante cu sedative clasice de tip anxiolitic și eventual hipnotice), am aplicat un index anamnestice codificat de concepție proprie, capabil să confirme existența implicațiilor psihosomatice pe fondul S.D.D. al A.T.M. și să controleze rezultatul post-terapeutic obținut.

PREZENTAREA INDEXULUI ANAMNESTIC CODIFICAT DE VALIDARE A STADIILOR DE EVOLUȚIE A DISFUNCȚIEI A.T.M. ASOCIATE SAU NU CU IMPLICAȚII PSIHO-SOMATICE

NUMELE ȘI PRENUMELE:

VÂRSTA: SEXUL: OCUPAȚIA:

TELEFON LA DOMICILIU:

TELEFON MOBIL:

RĂSPUNSURI

- | | NU | DA |
|---|--------------------------|-----------------------------|
| 1. Ați avut vreun traumatism (lovitură) la nivelul capului? | ☐ | ☐ |
| 2. Dacă răspunsul este DA, precizați când a fost: | | |
| a) în copilărie | ☐ | |
| b) ca adult | ☐ | |
| c) ca vârstnic | ☐ | |
| 3. Aveți uneori dureri la nivelul articulației temporo-mandibulare (articulația de lângă ureche) în timpul când mâncați? | ☐ | ☐ 5p |
| 4. Dacă răspunsul este DA, precizați în care articulație simțiți durerea: | | |
| d) dreaptă | ☐ | |
| e) stângă | ☐ | |
| 5. Aveți uneori dureri la aceeași articulație când mandibula (maxilarul inferior) nu se mișcă? | ☐ | ☐ 7p |
| 6. Aveți oboseală în ambele maxilare după ce ați mâncat? | ☐ | ☐ 5p |
| 7. Simțiți uneori, mai ales dimineața când vă sculați, amorțeli în mușchii feței, care apoi dispar la mișcările mandibulei? | ☐ | ☐ 5p |
| 8. Aveți uneori dureri la nivelul obrazilor? | ☐ | ☐ 5p |
| 9. Aveți uneori crampe musculare? | ☐ | ☐ 5p |
| 10. Auziți zgomote în ureche când deschideți gura? | ☐ | ☐ 5p |
| 11. În cazul în care aveți zgomot în ureche, precizați dacă se produce în cea din: | | |
| a) dreapta | ☐ | |
| b) stânga | ☐ | |
| 12. Vă rugăm să precizați dacă zgomotul în ureche/urechi se aseamănă cu un: | | |
| a) pocnet | ☐ | ☐ 1p |
| b) sunet ca un scrâșnit ce se aude când calci zăpada proaspătă | ☐ | ☐ 5p |
| c) pârâitură | ☐ | ☐ 1p |
| d) sunet metalic | ☐ | ☐ 1p |
| 13. Vi s-a întâmplat vreodată să vă apară o umflătură deasupra articulației temporo-mandibulare după o intervenție dentară de lungă durată? | ☐ | ☐ 5p |
| 14. Uneori deschideți mai greu gura? | ☐ | ☐ 5p |
| 15. Preferați să mâncați alimente moi? | ☐ | ☐ 1p |
| 16. Dacă răspunsul este DA, vă rugăm să precizați cauza: | | |
| a) din lipsa parțială a dinților, fără a avea o lucrare protetică | | ☐ |

- b) aceeași situație de lipsă a dinților, dar nu puteți să mâncați deoarece nu vă ajută lucrarea protetică pe care o aveți ☐ 0
- c) din lipsa totală a dinților, fără a fi purtător de proteză ☐ 0
- d) tot din lipsa totală a dinților, fără a putea folosi proteza pe care o aveți ☐ 0
- e) din obișnuință ☐ 0
17. Când vă enervați sau vă concentrați în gândire aveți obiceiul să strângeți din dinți? ☐ 5p
18. În timpul nopții când dormiți v-a spus cineva că scrâșniți din dinți? ☐ 5p
19. În timpul nopții când dormiți v-a spus cineva că vorbiți? ☐ 1p
20. Somnul Dumneavoastră este cu coșmaruri (vise urâte)? ☐ 1p
21. Aveți insomnii rebele? ☐ 1p
22. În timpul zilei aveți de multe ori o stare de neliniște fără să știți de ce? ☐ 5p
23. Suferiți de dureri de cap? ☐ 5p
24. Aveți stări de neliniște psihică fără a ști de ce? ☐ 5p
25. Uneori aveți stări caracterizate prin frisoane nejustificate? ☐ 1p
26. Ați remarcat că de la o vreme simțiți o slăbire a forțelor fizice? ☐ 1p
27. Capacitatea D-voastră intelectuală a slăbit în ultimul timp? ☐ 1p
28. Pofta de mâncare s-a redus? ☐ 1p
29. Aveți uneori senzația de sufocare? ☐ 1p
30. Aveți de multe ori transpirații reci? ☐ 1p
31. Vi se usucă frecvent mucoasa bucală sau nazală? ☐ 1p
32. Adeseori simțiți că pulsul D-voastră este accelerat? ☐ 1p
33. Aveți de multe ori senzația că vi se oprește inima (extrasistole), fără a se constata că aveți o afecțiune cardiacă? ☐ 1p

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Codul aplicat pentru evaluarea stadiilor de disfuncție a A.T.M. cu implicații psihosomatice:

- Fără disfuncție a A.T.M. (D.A.T.M. 0) 0 puncte.
- Disfuncție a A.T.M. incipientă (D.A.T.M. Inc.) 1-30 puncte.
- Disfuncție a A.T.M. medie (D.A.T.M. Med.) 31-60 puncte.
- Disfuncție a A.T.M. severă (D.A.T.M. Sev.) peste 60 puncte.

DISCUȚII

Urmărind complexitatea implicațiilor psihosomatice ale disfuncției articulației temporo-mandibulare în literatura de specialitate [5,6,7,8,9], am încercat să evaluăm severitatea sindromului dureros disfuncțional cranio-mandibular, prin utilizarea unui index anamnestic codificat de concepție proprie, în vederea instituirii unei terapii profilactice și curative benefice.

CONCLUZII

Acest index anamnestic codificat s-a adeverit a fi util în coroborare cu examinarea clinică și paraclinică pe care am aplicat-o la toți bolnavii investigați, venind în sprijinul acordării unei terapii complexe interdisciplinare, la cazurile ce s-au dovedit a avea implicații psihosomatice, pe fondul unui S.D.D. al A.T.M. cu o evoluție severă.

Aplicând acest protocol anamnestic de analiză a simptomelor și acuzelor, ce caracterizează sindromul disfuncțional dureros al A.T.M., la cei 171 de pacienți investigați, am reușit să evaluăm mai multe categorii de disfuncție a A.T.M. și anume: fără disfuncție 1,16 %; cu disfuncție incipientă 28,65%; cu disfuncție medie 46,78%; cu disfuncție severă 23,39%.

Din lotul de 171 de pacienți examinați la care s-au depistat obiceiuri vicioase, parafuncții, ticuri au semnalat o stare de anxietate, iar la 18 din bolnavi s-au sesizat insomnii cu sau fără coșmaruri.

Am utilizat măsurători statistice comparative prin metoda testului de corelație bivariat, urmărind corelația între valoarea severității disfuncției A.T.M. înainte de tratament (D.A.T.M.i) și după tratament (I.A.D.P.T.), obținând o valoare semnificativă, favorabilă validării.

Bibliografie

1. Biriș Nicolaescu C: Cercetări complexe diferențiate privind consecințele abraziilor dentare fiziologice și a celei patologice asupra sistemului stomatognat. Teză de doctorat, U.M.F. Târgu-Mureș, 2005. Conducător științific: Prof. Dr. șt. med. Ieremia Lucian.
2. Ieremia L.: Tratat de semiologie a medicinei dentare în corelație cu aspectele patologiei generale. Ed. University Press, Târgu-Mureș, 2008.
3. Laslo M, Ieremia L., Opris Z.: Contribuții la depistarea disfuncției articulației temporo-mandibulare (D.A.T.M.) cu ajutorul imagisticii de rezonanță magnetică nucleară (I.R.M.N.). Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, Târgu-Mureș, 2008, 53 (Supl. 3): 317-328.
4. Popa S.: Protetică dentară. Ed. Medicală, București, 2001.
5. Ieremia L., Bratu D. și colab.: Viziunea intersistemică în Medicina dentară. Ed. Universității "Petru Maior", Târgu-Mureș, 2006.
6. Ieremia L., Podoleanu GH., Balas-Chirila M, Kovacs D.: Estimarea unor perspective ale investigației epidemiologice, clinice și paraclinice în scopul depistării etiopatogeniei sindromului disfuncțional dureros menisco-condilian al articulației temporo-

mandibulare (S.D.D. al ATM) necesare profilaxiei și tratamentului individualizat. Rev. Stomatologia (București), 1990; XXXVIII (2): 149 – 160.

7. Ieremia L., Podoleanu G., Dodu S., Horga S., Gabor D.: Contribuții la evaluarea frecvenței simptomelor sindromului disfuncțional dureros cranio-mandibular (S.D.D.C.M.) asociat sau nu cefaleei migrenoase recurente și bruxismului la 99 investigați anamnestic pe baza unui index propriu curativo-profilactic. În volumul de culegeri de probleme de Stomatologie Infanțilă la cel de al XIV –

curs ținut la Târgoviște între 30 iunie – 2 iulie 1988. Ed. U.S.S.M., București, 1989 a, 77 – 79.

8. Ieremia L., Totolici D., Iancu A.-M., Petrovici D.: Diagnosticul tulburărilor craniomandibulare în Medicina dentară. Ed. Universității “Petru Maior” Târgu-Mureș, 2005.

9. Ieremia L., Totolici D., Suciu M.: Contribuții la elaborarea unei metodologii de investigație a disfuncției articulației temporo – mandibulare. Ed. University Press, Târgu – Mureș, 2008.

IMPLICAREA STRESULUI OXIDATIV ÎN TULBURĂRILE PSIHOCOMPORTAMENTALE LA FEMEI ÎN POSTMENOPAUZĂ

CODRUȚA CLAUDIA LENCU¹, ȘOIMIȚA SUCIU²,
DOINA DAICOVICIU², LIVIU GOZARIU¹

¹Clinica de Endocrinologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Catedra de Fiziologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Ipoteză de lucru. Scopul cercetării noastre a fost stabilirea unei posibile corelații între indicatorii balanței stresului oxidativ și severitatea manifestărilor neurovegetative la femei în postmenopauză.

Material și metodă. Studiul a cuprins 60 de paciente fără afecțiuni cronice organice aflate în postmenopauză, împărțite în trei loturi în funcție de severitatea manifestărilor afecto-cognitive cuantificate cu ajutorul chestionarului de evaluare a depresiei – Beck; lotul martor a cuprins 15 paciente tinere, sănătoase. Bilanțul stresului oxidativ s-a realizat prin următoarele determinări: peroxidii lipidici, malondialdehida liberă, proteinele carbonilate ca prooxidanți și donorii de hidrogen, ceruloplasmina ca antioxidanți.

Rezultate. S-au constatat următoarele: valorile medii ale lipoperoxizilor și malondialdehidei sunt semnificativ mai crescute față de martore și direct corelate cu severitatea manifestărilor depresive; valorile medii ale proteinelor carbonilate sunt mult mai crescute comparativ cu lotul martor; antioxidanții sunt semnificativ mai scăzuți comparativ cu lotul martorelor, cu deosebire la grupul femeilor cu manifestări depresive severe. Privitor la legătura dintre parametrii luați în studiu pentru fiecare lot și eventuala corelație între ei (indicele Pearson) am obținut o corelație lineară pozitivă la lotul cu depresie moderată între malondialdehidă și lipoperoxizi, respectiv între donorii de hidrogen și ceruloplasmină și o corelație lineară negativă între proteinele carbonilate și ceruloplasmină la lotul cu depresie severă.

Concluzie. Sunt indicii ale prezenței stresului oxidativ la femeile din postmenopauză cu tulburări afecto-cognitive asociate.

Cuvinte cheie: depresie, stres oxidativ, menopauză.

OXIDATIVE STRESS AND PSYCHOBEBHAVIORAL DISORDERS IN POST-MENOPAUSE WOMEN

Abstract

Work hypothesis. The aim of the present research study was to demonstrate a possible correlation between the indicators of the oxidative stress balance and the severity of neurovegetative manifestations in post-menopause women.

Material and method. The study included 60 post-menopause female patients with no chronic disorders. They were divided into three groups according to the severity of their psycho-cognitive manifestations quantified by means of a Beck-depression inventory questionnaire; the control group included 15 young and healthy female patients. The impact of the oxidative stress was assessed by using the following determinations: serum lipid peroxides, free malonaldehyde, carbonylated proteins as prooxidants and donors of hydrogen, ceruloplasmin as antioxidants.

Results. The following data were found: the mean values of lipoperoxides and those of malonaldehyde were significantly higher than those in the controls. They were also directly correlated with the severity of the manifestations of depression; the

mean levels of carbonylated proteins were much higher when compared to those in the control group; the antioxidants were significantly lower in comparison to the values in the control group and especially in the group of females with severe manifestations of depression.

Concerning the relation between the parameters under study for each group and the possible correlation between them (Pearson index), a positive linear correlation was found between malonaldehyde and lipoperoxides, and the donors of hydrogen and ceruloplasmin respectively in the group with moderate depression. A negative linear correlation between carbonylated proteins and ceruloplasmin in the group with severe depression was also noticed.

Conclusion. *To conclude, indicators of oxidative stress were found in post-menopause women with associated psycho-cognitive disorders.*

Keywords: depression, oxidative stress, menopause.

Ipoteză de lucru

Ne-am propus studiul manifestărilor afecto-cognitive la femeile în postmenopauză și implicarea stresului oxidativ în patogeneza lor.

Material și metodă

Studiul a cuprins 60 de paciente fără afecțiuni cronice organice aflate în postmenopauză de minim un an, cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani (vârsta medie 50 de ani). Lotul martor a fost format din 15 femei tinere, sănătoase, fără antecedente personale sau heredocolaterale semnificative, cu cicluri menstruale regulate, cu vârsta cuprinsă între 33 și 37 de ani (vârsta medie 35 de ani). Pacientele luate în studiu au fost împărțite în 3 loturi în funcție de severitatea manifestărilor afecto-cognitive, cuantificate cu ajutorul unei scale de evaluare a depresiei – scala Beck.

Toate persoanele incluse în cercetare au fost selectate din ambulatorul de Endocrinologie al Clinicii Medicale IV (Spitalul Universitar CF Cluj-Napoca); acestea și-au dat consimțământul informat pentru studiul clinic. La toate pacientele studiate s-au analizat următorii parametri: vârsta, durata în ani a menopauzei, greutate (indicele de masă corporală – IMC), alimentația, fumatul, consumul de droguri sau alcool, gradul de cultură, succesul profesional, statusul social și marital.

S-au determinat: hematocritul, hemoglobina, numărul de leucocite, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), numărul de trombocite, glicemia, profilul lipidic, probe funcționale hepatice (transaminaze, gama GT, fosfataza alcalină, bilirubina), electroforeza proteinelor. În plus, la toate loturile de femei s-au efectuat examinări ecografice (abdominal și mamar) și electrocardiograma. Anamneza și examinările paraclinice au exclus orice afecțiune organică asociată.

Evaluarea severității parametrilor psihometrici la femeile studiate

Cuantificarea manifestărilor afecto-cognitive s-a realizat cu ajutorul unui chestionar de autoevaluare a

depresiei - BECK (inventarul de autoevaluare a depresiei Beck; BDI - Beck depression inventory). Acesta permite aprecierea intensității depresiei prin evaluarea celor patru componente ale sale: comportamental, cognitiv, afectiv și fiziologic. Varianta clasică a chestionarului cuprinde 21 de itemi*, ce sunt grupați în jurul a trei factori: subapreciere cu alterarea imaginii de sine, pesimism și scăderea vitalității. Interpretarea se face pe o scală de la 0-3 puncte, în care 0 reprezintă absența simptomului, iar 3 exprimă severitatea crescută a simptomului. Rezultatele analizării scalei Beck sunt:

- 0-8 puncte – fără manifestări depresive;
- 9-21 puncte – depresie ușoară / moderată;
- Peste 21 puncte – depresie severă [1].

Bilanțul stresului oxidativ

Evaluarea parametrilor stresului oxidativ s-a realizat prin determinarea următorilor parametri:

- lipoperoxizii serici (LPx sau PL) (malondialdehida legată de structurile lipidice din lipoproteine), ca produși rezultați dintre speciile reactive ale oxigenului - SRO și lipide în organism – prin metoda colorimetrică cu acid tiobarbituric [2,3];

- malondialdehida liberă (MDA) determinată din supernatant [2,3];

- proteinele carbonilate (PC), ca produși rezultați din reacția dintre SRO și proteinele din organism – metoda spectrofotometrică ce utilizează derivați de dinitrofenilhidrazină [4];

- capacitatea de donator de hidrogen (DH) a serurilor, ce demonstrează capacitatea antioxidantă totală a serurilor respective, întrucât evidențiază cantitatea de substanță reducătoare care a neutralizat SRO – metoda Hatano [5].

- ceruloplasmina (CP) serică, o alfa 2 globulină plasmatică fixatoare și transportoare de cupru, ce îi conferă efecte antioxidante extracelulare endogene – metodă colorimetrică, tehnica Ravin [6].

Rezultatele au fost raportate la valori de referință de la martori sănătoși, astfel:

- LPx (PL) serici: 1,35nmol/ml;
- MDA: 1 nmol/ml;

* există și o variantă scurtă a chestionarului Beck, formată din 13 itemi.

- PC: 1,5 nmol/mg proteină;
- DH: 48-50%;
- CP: 27,4-37,2 mg%.

Rezultate

Pentru prelucrări statistice am folosit aplicațiile SPSS și Statistica 6 sub Windows.

Pacientele au fost împărțite în trei loturi după severitatea manifestărilor depresive, cuantificate cu ajutorul chestionarului de evaluare a depresiei Beck. După analiza scalelor se constată: 10 paciente fără depresie (punctaj < 8) (lot I), 40 paciente cu depresie ușoară/moderată (punctaj: 9-21) (lot II) și 10 paciente cu depresie severă (punctaj > 21) (lot III). Lotul martorelor a cuprins 15 paciente tinere, sănătoase, fără tulburări în sfera afecto-cognitivă. Am urmărit valorile mediilor cu ajutorul T-test pentru variabile independente pentru: MDA, LPx (PL), PC, DH și CP între lotul I, II, III. S-au constatat diferențe statistice semnificative ($p \leq 0,05$) pentru:

MDA liberă: valori semnificativ mai mari la lotul III față de lotul II ($p=0,0000$), la lotul II față de lotul I ($p=0,0000$) și la loturile II și III față de lotul martor ($p=0,0000$) (fig. 1).

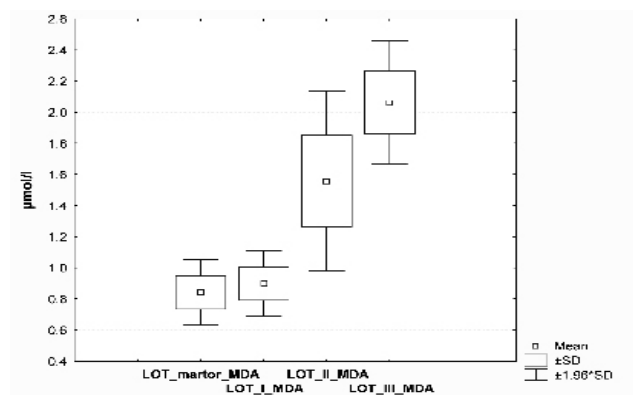


Fig. 1. Valorile medii ale MDA serică la loturile studiate.

LPx (PL) (MDA legată de structurile lipidice din lipoproteine): valori semnificativ mai mari la loturile I, II și III față de lotul martor ($p=0,0000$) (fig. 2).

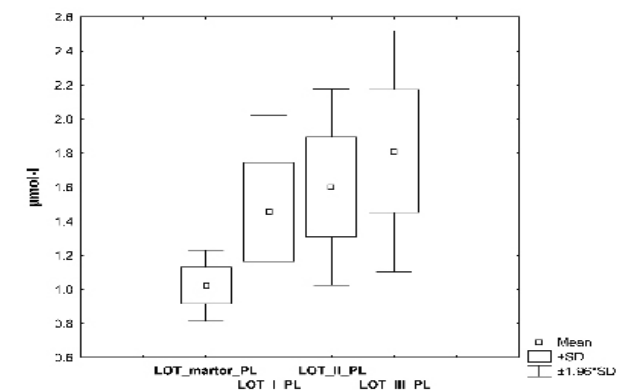


Fig. 2. Valorile medii ale peroxidizilor lipidici serici – PL (LPx) la loturile studiate.

PC: valori semnificativ mai mari la loturile I, II și III față de lotul martor ($p=0,0000$) (fig. 3).

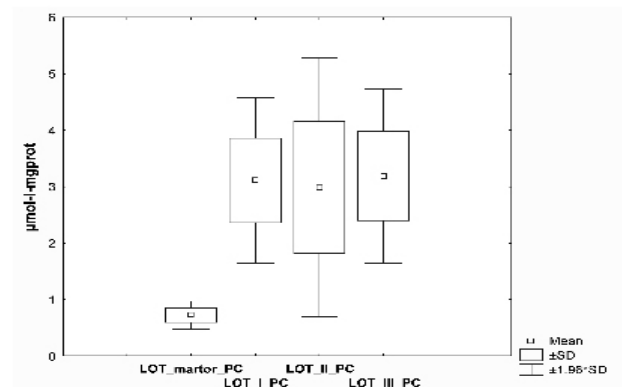


Fig. 3. Valorile medii ale PC serice la loturile studiate.

DH: valori semnificativ mai mici la lotul III comparativ cu lotul martor ($p=0,008$). Nu există diferențe semnificativ statistice între celelalte loturi studiate (fig. 4).

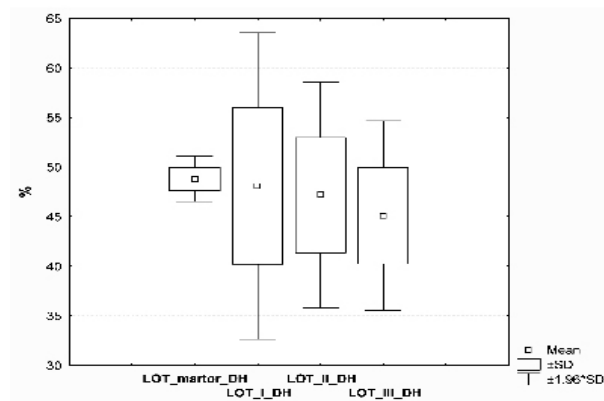


Fig. 4. Valorile medii ale DH serici la loturile studiate.

CP: valori semnificativ mai mici la loturile I, II și III comparativ cu lotul martor ($p=0,0000$); nu există diferență semnificativ statistică între loturile pacienților aflate în postmenopauză (fig.5).

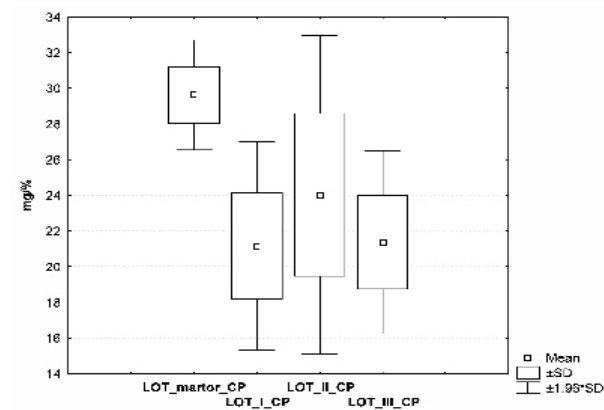


Fig. 5. Valorile medii ale CP serice la loturile studiate.

Privind legătura dintre parametrii luați în studiu pentru fiecare lot și corelația între valorile lor, cu ajutorul indicelui de corelație Pearson, s-au obținut pentru fiecare lot următoarele rezultate statistice:

- pentru lotul I – fără depresie, nici o corelație semnificativ statistică între valorile variabilelor: MDA, LPx, PC, DH și CP;

- pentru lotul II – cu depresie ușoară/moderată, am obținut o corelație lineară și pozitivă (indicele de corelație „r”-Pearson, $r \geq 0,25$ și $p < 0,05$) semnificativ statistică între MDA și LPx (PL) ($r = 0,34$, $p = 0,03$ – o bună corelație), respectiv între DH și CP ($r = 0,50$, $p = 0,001$ – o foarte bună corelație) (fig. 6 și 7).

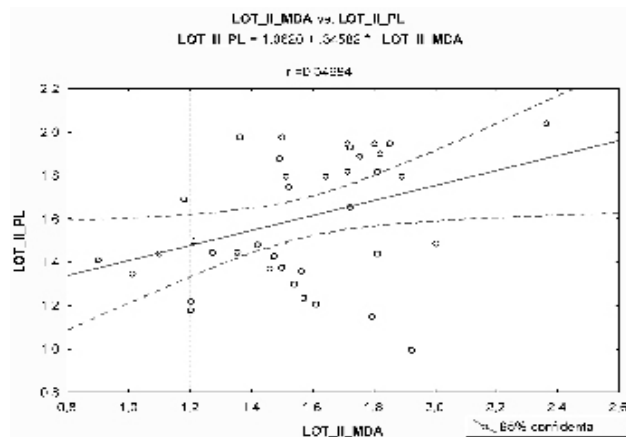


Fig. 6. Corelația dintre indicatorii prooxidanților MDA și PL (LPx) la lotul II.

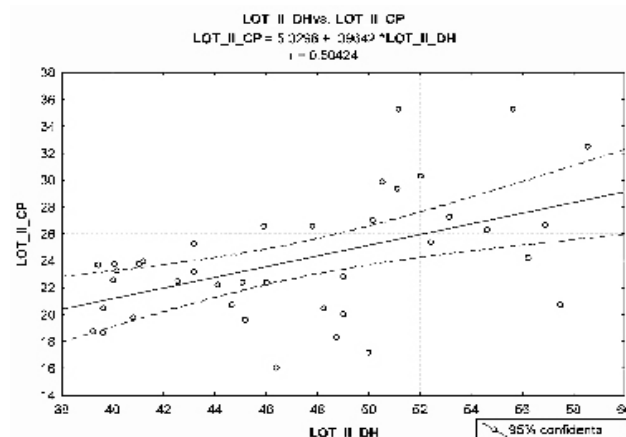


Fig. 7. Corelația dintre indicatorii antioxidanți: DH și CP la lotul II.

- la lotul III - cu depresie severă, am obținut o corelație lineară negativă semnificativ statistică (indicele de corelație „r”-Pearson, $r < 0$ și $p < 0,05$), între PC și CP ($r = -0,69$, $p = 0,027$ – o bună corelație) (fig. 8).

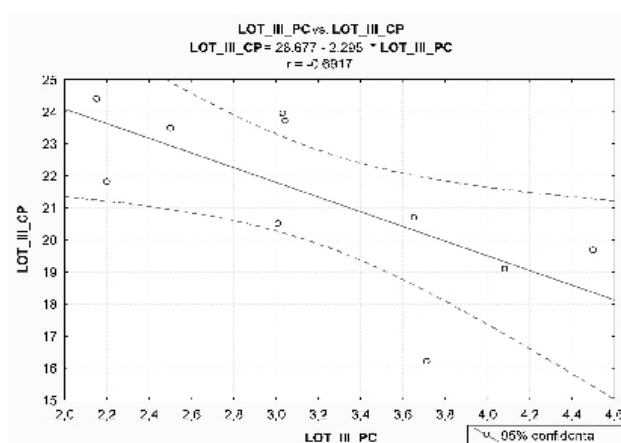


Fig. 8. Corelația dintre indicatorii balanței prooxidanți-antioxidanți: PC și CP la lotul III.

Discuții

Stresul oxidativ este consecința producerii în exces de specii reactive de oxigen (SRO) și metabolizii ai lor, concomitent cu reducerea capacității de apărare prin sistemele antioxidante. Radicalii liberi, respectiv speciile reactive ale oxigenului, produc alterări oxidative celulare, care vor conduce în final la moartea celulară (apoptoză). Stresul oxidativ afectează toate elementele constitutive celulare: acidul dezoxiribonucleic (ADN), proteinele, lipidele și carbohidrații [7]. O țintă importantă a atacului SRO o reprezintă sistemul nervos [8]. Acțiunea radicalilor liberi este însă contracarată de antioxidanți. Primul sistem de apărare în calea agresiunii exercitate de agenții prooxidanți endo- sau exogeni o reprezintă bariera hematoencefalică. Aceasta blochează intrarea în circulația sanguină a unor substanțe nocive, în schimb permite pătrunderea substanțelor lipofile ce pot ajunge la nivelul creierului, afectând diferite funcții biologice și psihice. Susceptibilitatea creierului la acțiunea SRO se explică prin prezența unei cantități mari de acizi grași polinesaturați ca substrat, concomitent cu reducerea sistemelor antioxidante [9], ceea ce permite acumularea lipoperoxizilor (LPx) în unele structuri ale sistemului nervos central (SNC).

În această cercetare am urmărit diferențele valorilor medii ale parametrilor stresului oxidativ la loturile pacientelor studiate. Valorile medii ale MDA și respectiv al LPx (PL) sunt semnificativ mai crescute față de martore și direct corelate cu severitatea manifestărilor depresive. Analiza valorilor medii ale MDA sunt semnificativ mai crescute la lotul pacientelor cu depresie severă, comparativ cu cele cu depresie ușoară/moderată, care la rândul lor prezintă valori semnificativ mai crescute față de lotul femeilor fără depresie; valorile medii ale MDA la grupele femeilor cu depresie sunt semnificativ mai crescute, comparativ cu martore. Alte studii clinice au demonstrat o creștere similară a MDA serică la femei cu tulburări în sfera afecto-cognitivă; totodată s-a evidențiat o corelație directă

între severitatea manifestărilor psihice și nivelul MDA libere serice [10,11]. Un spectru asemănător de modificări au fost consemnate în cercetări anterioare, care au demonstrat o corelație directă între nivelul lipoperoxizilor și severitatea manifestărilor depresive. Aceste rezultate susțin ipoteza implicării unor radicali liberi în patogeniza manifestărilor depresive [12]. Analiza valorilor medii ale LPx (PL) și PC au evidențiat valori mult mai mari la pacientele din postmenopauză, comparativ cu lotul martor. Datele obținute de noi sunt în concordanță cu unele studii, care au dovedit perturbarea balanței prooxidanți/antioxidanți în favoarea primilor la femei în perioada climacterică [13,14]. La femeile studiate, în paralel cu creșterea prooxidanților, s-au înregistrat reducerea nivelului antioxidantilor. Astfel, pentru DH s-au evidențiat valori mai scăzute, cu deosebire la lotul femeilor cu manifestări depresive severe, iar pentru CP la toate loturile de paciente aflate în postmenopauză. Privitor la legătura dintre parametrii luați în studiu pentru fiecare lot și eventuala corelație între ei am obținut o corelație lineară pozitivă la lotul cu depresie ușoară/moderată între MDA și LPx (PL), respectiv între DH și CP și o corelație lineară negativă între PC și CP, la lotul cu depresie severă. Din rezultatele obținute, la pacientele aflate în postmenopauză, sunt indicii ale prezenței stresului oxidativ caracterizat printr-un nivel crescut al agenților prooxidanți concomitent cu diminuarea capacității protective asigurate de antioxidanți. De fapt anunță începutul procesului de îmbătrânire [15,16].

Concluzie

La pacientele aflate în postmenopauză stresul oxidativ este implicat în patogeniza tulburărilor psihocomportamentale, impunând necesitatea tratamentului cu antioxidanți.

Bibliografie

1. Sağsöz N, Oğuytürk Ö, Bayram M, Kamaci M. Anxiety and depression before and after the menopause. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264: 199-202.
2. Kei Satoh. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978; 90: 37-43.
3. Cheeseman K. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1994; 186: 406-413.
4. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 347-357.
5. Janaszewska A, Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Invest* 2002; 62: 231-236.
6. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *J Lab Clin Med* 1961; 58: 161-168.
7. Dejica D. Stresul oxidativ în bolile interne. Cluj-Napoca: Ed. Casa Cărții de Știință, 2000.
8. Mureșan A. Speciile reactive ale oxigenului în patologia clinică. Cluj-Napoca: Ed. Dacia, 1997.
9. Olinescu R. Radicalii liberi în fiziopatologia umană. București: Ed. Tehnică, 1994.
10. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage in major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep* 2003; 8(6): 365-370.
11. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tuncol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46(1): 27-32.
12. Tsuboi H, Shimoi K, Kinae H, Oguni I, Hori R, Kobayashi F. Depressive symptoms, are independently correlated with lipid peroxidation in a female population: comparison with vitamins and carotenoids. *J Psychosom Res* 2004; 56(1): 53-58.
13. Telci A, Cakatay U, Akhan SE, Bilgin ME, Turfanda A, Sivas A. Postmenopausal hormone therapy use decrease oxidative protein damage. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(2): 88-93.
14. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzinska B, Bohdanowicz Pavlak A, Antonowicz-Juchniewicz J, Kosowska B, Milewicz A. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal human on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19(2): 57-63.
15. Jaime M, Ramirez Bosca A, Ramirez Bosca JV, Diaz Alperi J. Menopause: review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Geront Geriatr* 2006; 42:289-306.
16. Pausini F, Molica G, Bergamini C. Management of the menopausal disturbance and oxidative stress. *Cur Pharma Design* 2005; 11: 2063-2073.

THE INFLUENCE OF CERTAIN OBSTETRIC FACTORS ON THE QUALITY OF CORD BLOOD UNITS

DARIA GROZA¹, NICOLAE COSTIN¹, DAN MIHU¹,
RĂZVAN CIORTEA¹, EMOKE PALL²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Emergency Hospital "Prof. Dr. O. Fodor", University Of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
²University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine, Cluj Napoca

Abstract

Introduction. Umbilical cord blood has been used as an alternative source for related and unrelated allogeneic stem cell transplantation in the last few years. The number of hematopoietic stem cell transplantations performed all over the world increases day by day. The major problem with using umbilical cord blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation is the small volume and the low cell count obtained. The aim of this study was to assess whether certain obstetric factors influence the quality of the umbilical cord blood units.

Study design. Umbilical cord blood units were collected from term deliveries, after obtaining written informed consent. We conducted a retrospective analysis of obstetric factors that might influence the total volume of collection and the total nucleated cells.

Results. Obstetric factors that influenced significantly the total volume of blood that was collected were infant birth weight, placental weight and the length of the umbilical cord. The route of delivery, gestational age and the neonate sex did not influence the quality of the umbilical cord blood units in a statistically significant manner.

Conclusion. Some obstetric factors have an impact on the quality of collected cord blood units. This knowledge may facilitate the selection of optimal cord blood samples for stem cell banking and may lead to developing new, improved techniques of umbilical cord blood collection.

Keywords: stem cells, umbilical cord blood, obstetric factors, stem cell transplantation.

INFLUENȚA ANUMITOR FACTORI OBSTETRICALI ASUPRA CALITĂȚII UNITĂȚILOR DE SÂNGE PLACENTAR

Rezumat

Introducere. În ultimii ani, sângele din cordonul ombilical este folosit ca și sursă alternativă la măduva osoasă pentru transplant autogen sau alogen de celule stem hematopoietice. Numărul transplanturilor de celule stem hematopoietice efectuate în lume crește cu fiecare zi. Cea mai mare problemă a folosirii sângelui placentar ca sursă de celule stem hematopoietice o constituie volumul mic de sânge și numărul redus de celule nucleate din unitățile de sânge placentar colectate.

Scopul prezentului studiu este de a determina influența anumitor factori obstetricali asupra calității unităților de sânge placentar colectate.

Material și metodă. 49 de unități de sânge placentar au fost colectate în urma obținerii consimțământului informat, de la 49 de nașteri la termen. Am efectuat o analiză statistică retrospectivă asupra factorilor obstetricali ce pot influența volumul total de sânge colectat și numărul total de celule nucleate obținute.

Rezultate. Anumiți factori obstetricali pot influența calitatea unităților de sânge placentar colectate. Printre aceștia se numără: greutatea nou-născutului, greutatea

placentei și lungimea cordonului ombilical. Calea de naștere, vârsta gestațională și sexul nou-născutului nu au influențat semnificativ din punct de vedere statistic volumul de sânge placentar colectat și nici numărul total de celule nucleate.

Concluzii. Cunoașterea factorilor obstetricali ce influențează calitatea unităților de sânge placentar facilitează optimizarea colectării sângelui din cordonul ombilical și poate duce la implementarea unor metode noi, mai performante, de prelevare a sângelui placentar.

Cuvinte cheie: celule stem, sânge placentar, factori obstetricali, transplant de celule stem.

INTRODUCTION

Since 1988, umbilical cord blood (UCB) has been successfully used as a source of hematopoietic stem cells (HSCs) for transplantation both in pediatric and adult patients with malignant and inherited hematologic disorders [1,7]. The important advantages of UCB are the rapid availability of cryopreserved and stored UCB units, the low risk of infection transmission and the decreased incidence and severity of graft-versus-host disease [4,5]. The major disadvantages are the reduced volume and low cellularity in collected cord blood units [6].

Based on extensive experience in umbilical cord blood transplantation, some authors established that the total nucleated cell (TNC) dose infused per kg is the most critical factor in determining speed of engraftment and survival after UCBT [2].

The volume of cord blood collected, combined with its nucleated cell concentration, determines the total number of nucleated cells that are available in individual cord blood units [5]. Thus, obtaining an adequate volume of blood affects the suitability of the unit for transplantation and, ultimately, affects patient survival. Therefore optimizing the method of cord blood collection would maximize the volume and improve the total nucleated count [2].

Little is known so far about whether the course of labor and delivery have an impact on cord blood stem cell yield. The aim of this study was to assess whether obstetric factors might influence the volume of cord blood that can be collected for storage and transplantation. We focused especially on those factors that characterize deliveries likely to yield suitable volumes for transplantation and factors that the obstetrician might be able to modify to increase the yield.

MATERIALS AND METHODS

We based our study on data from medical records regarding 49 deliveries with cord blood collections from healthy women with singleton term pregnancies. The complete medical and obstetric history was taken and subjects with complications during pregnancy or any genetic/infectious risk factors were excluded from the

study. Written consent was obtained before the onset of labour.

Cord blood collection. Cord blood was collected after normal vaginal delivery or after cesarean section. After delivery the umbilical cord was double clamped and sectioned in the usual way. The newborn was removed and taken care of in the neonate ward. After disinfection, the umbilical vein was punctured and the blood was collected by gravity drainage using a closed blood collection system (MacoPharma CellFlex MSC 1201 DU, Slovakia). In all cases the umbilical cord blood collection was performed before the delivery of the placenta. Every placenta was weighed after delivery and the length of the umbilical cord from the insertion on the placenta to the puncture site was measured.

All 49 collections were successful and the cord blood samples were transferred to the Cord Blood Center stem cell laboratory and were dealt with, analyzed and cryopreserved within 24 hours. Every sample was analyzed in terms of total blood volume and total nucleated cell count.

Volume determination, nucleated cell separation and cryopreservation were performed at Cord Blood Center laboratory in Cluj Napoca by trained personnel.

Statistical analysis. To evaluate the correlation between the obstetric variables and the umbilical cord outcome indicators (cell count and volume) we used the T-Test; a p – value < 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

We obtained cord blood units data and obstetric data from 49 term deliveries, processed at Cord Blood Center laboratory in Cluj Napoca in January 2009. Intrapartum characteristics and the cord blood data as outcome indicators (total blood volume and total count of nucleated cells) are shown in tables nr.1 and nr.2.

Table 1. Obstetric characteristics of 49 deliveries.

Obstetric feature	Median	Range
Gestational age (weeks)	38	37 - 41
Infant birth weight (g)	3350	2100 - 4570
Apgar score (5 min)	-	7 - 10
Placental weight (g)	508	300 - 680
Umbilical cord length (cm)	47,97	30 - 60

Articol intrat la redacție în data de: 30.06.2009

Acceptat în data de: 01.07.2009

Adresa pentru corespondență: dariagroza@yahoo.com

Table 2. Cord blood collections characteristics.

	Median	Range
Total cord blood volume (ml)	76,83	32,9 – 154,7
Total nucleated count (x 10 ⁹)	10,08	4,2 – 18,7

Factors influencing the total cord blood volume

The median of total cord blood volume collected was 76,83 ml. From 49 deliveries, 26 were vaginal deliveries and 23 were deliveries after cesarean section. After cesarean section delivery the collected blood volume was larger than after vaginal delivery (mean $\pm$ SD: 94.569 $\pm$ 27.62 ml vs. 61.15 $\pm$ 19.87 ml). In the T-Test analysis the delivery mode did not influenced the total cord blood volume in a statistically significant manner ($p = 1.07$)

The obstetric factors influencing the total cord blood volume as shown by our statistical analysis were the infant birth weight, the placental weight and the length of the umbilical cord (data shown in table nr.3). The higher the infant birth weight, the larger the blood volume collected (figure nr.1). Also, larger cord blood volumes were collected when the placental weight and the umbilical cord length were bigger.

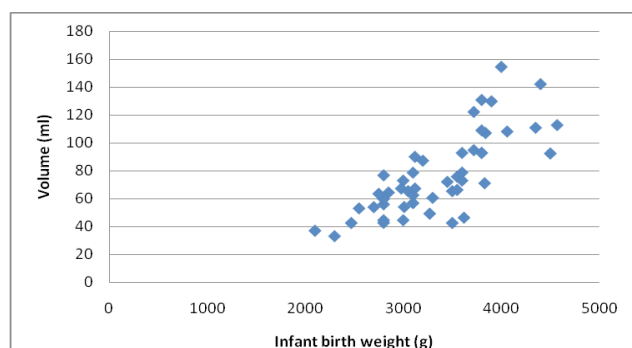
The sex of the neonate did not influence the cord blood volume: the cord blood volume median collected from female neonates was larger than the one collected from male neonates (83,01 $\pm$ 34,8 vs. 71,8 $\pm$ 22,6) but the p -value (0,082) was not statistically significant.

The other obstetric factors (gestational age and Apgar score) did not influence the blood volume (data not shown).

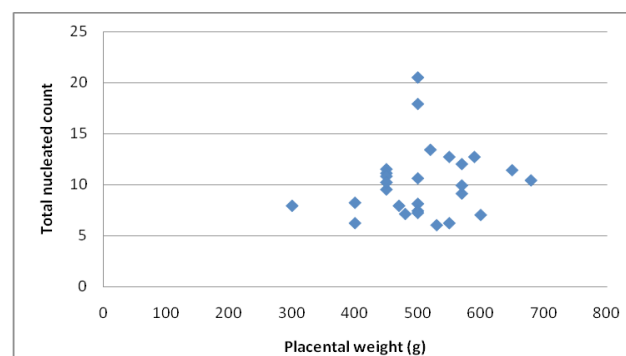
Table 3. Correlation between intrapartum factors and quality of umbilical cord blood units.

OBSTETRIC FACTORS	Outcome indicator	Statistical significance* (P-value)
Infant birth weight	Total blood volume TNC	P = 0.0021 P = 0.0643
Placental weight	Total blood volume TNC	P = 0,002 P = 0,045
Umbilical cord length	Total blood volume	P = 0,017

* a p -value $< 0,05$ was considered to be statistically significant.

**Fig. 1.** Correlation between birth weight and total cord blood volume.

Factors influencing the total count of nucleated cells. The median of the total nucleated cell count (TNC) in cord blood units was 10.08×10^9 . The only factor with significant impact on TNC was the placental weight with a p -value of 0,045 (data shown in table nr.3 and figure nr.2).

**Fig. 2.** Correlation between duration of labor and total nucleated count (TNC).**DISCUSSION**

Umbilical cord blood (UCB) has been used as a source of hematopoietic stem cells for transplantation in pediatric patients with great success. Because obtaining the best possible cord blood units for stem cell banking is of the outmost importance, we designed this study in order to characterize the influence of obstetric factors on the quality of the collected cord blood units.

Throughout time, numerous studies have been carried out with the aim of identifying the factors that influence cord blood collection. Donaldson et al. [3] showed the impact of obstetric factors on total cord blood volume and the total count of nucleated cells (TNC). They found that total blood volume was influenced by the weight of the placenta and the time between delivery and cord clamping: the larger the placenta and the shorter the time, the larger the volume of blood collected.

Several other authors reported that infant weight correlates with a better cord blood volume [5,6].

The impact of the route of delivery on cord blood volume has been investigated by Vettenranta et al. [8] who found correlation between mode of delivery and cord blood composition.

Our results agree in part with those already published. We found that infant birth weight, placental weight and the length of the umbilical cord have an impact on the quality of the UCB units. The observation that the weight of the infant and the placenta are consistent predictors of cord blood volume is not surprising in view of the well-known direct correlation between infant and placental weight and fetoplacental blood volume. Based on this, it seems reasonable to reject cord blood samples with low volume.

The length of the umbilical cord influences the volume of cord blood that can be collected, but the

association is not surprising, considering that a large fraction of the blood that is collected comes from the blood that remains in the umbilical vein itself. This observation is important because, independent of inherent variability in cord length, the obstetrician can maximize the retrievable volume simply by placing the umbilical clamp as close to the infant as reasonably possible to maximize the length available for the collection.

The results of our study also showed that the route of delivery, the gestational age and the neonate sex did not influence the quality of cord blood collection in a meaningful manner.

CONCLUSION

In summary, we found that intrapartum factors might have an influence on cord blood collections for stem cell transplantation, especially infant birth weight, placental weight and the length of the umbilical cord. This should be taken into consideration by obstetricians when collecting cord blood for stem cell banking in order to obtain optimal cord blood samples.

References

1. Ballen K.: New trends in umbilical cord blood transplantation, *Blood*, 2005, 105, 3786-3792.
2. Bornstein R., Flores A.I., Angeles Montalban M., Del Rey M.J., De La Serna J., Gilsanz F.: A Modified Cord Blood Collection Method Achieves Sufficient Cell Levels for Transplantation in Most Adult Patients, *Stem Cells*, 2005, 23, 324-334.
3. Donaldson C., Armitage W.J., Laundry V., Barron C., Buchanan R., Webster J., Bradley B., Hows J: Impact of obstetric factors on cord blood donation for transplantation, *Br J Haematology*, 1999, 106, 128.
4. Elchalal U., Fasouliotis S.J., Shtockheim D., Brautbar C., Schenker J.G., Weinstein D., Nagler A.: Postpartum umbilical cord blood collection for transplantation: A comparison of three methods, *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182, 227-232.
5. Jones J., Stevens C.E., Rubinstein P., Robertazzi R.R., Kerr A., Cabbad M.F.: Obstetric predictors of placental/umbilical cord blood volume for transplantation, *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188, 503-509.
6. Mancinelli F., Tamburini A., Spagnoli A., Malerba C., Suppo G., Lasorella R., De Fabritiis P., Calugi A.: Optimizing Umbilical Cord Blood Collection: Impact of Obstetric Factors Versus Quality of Cord Blood Units, *Transplantation Proceedings*, 2006, 38, 1174-1176.
7. Nietfeld J.J., Pasquini M.C., Logan B.R., Verter F., Horowitz M.M.: Lifetime Probabilities of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the U.S., *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008, 14, 316-322.
8. Vetterranta K., Piirto I., Saarinen-Pihka U.M.: The effects of the mode of delivery on the lymphocyte composition of a placental/cord blood graft, *J Hematother*, 1997, 6, 491-493.

MODIFICĂRILE PROFILULUI LIPEMIC ÎN OSTEOARTRITA ADULTULUI – STUDIU CLINIC ÎN ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ

OVIDIU DRAGOMIR¹, LUMINIȚA PLEȘCA MANEA²

¹Centrul Medical Județean Cluj al Ministerului Administrației și Internelor

²Catedra de Fiziopatologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

În lumina studiilor care asociază obezitatea și osteoartrita, am încercat în acest studiu să găsim o relație între osteoartrită și unele dintre modificările metabolice corelate cu obezitatea: hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia. Acesta este un studiu transversal bazat pe metodele clinice de diagnostic al osteoartritei cu scopul de a evalua relația dintre nivelele serice de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, trigliceride și osteoartrita genunchiului unilaterală sau bilaterală. Au fost evaluați un număr de 1020 pacienți consultați în cadrul Cabinetului de Medicină de Familie nr.353 din Cluj Napoca și în cadrul CMJ Cluj MAI. Pentru a diagnostica osteoartrita s-a folosit indexul WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) cu 24 de parametri. Rezultatele acestui index au fost analizate în vederea posibilei asocieri cu modificările nivelelor serice ale colesterolului total, HDL colesterolului, LDL colesterolului și trigliceridelor. Am evidențiat o diferență statistic semnificativă din punct de vedere al nivelelor de colesterol total ($p=0,0021$) și a vârstei ($p=0,00001$), între grupul cu și fără osteoartrită. Am găsit relații nesemnificative statistic din punct de vedere a șanseii de apariție a osteoartritei în funcție de nivelul lipidelor serice. În cazul celui de al treilea grup după nivelul trigliceridelor (înalt) rata brută șanseii a fost de 3.3224 (2.1863-5.0488), semnificativă statistic ($p=0.0015$), dar după ajustare în funcție de vârstă, sex și IMC această relație nu a mai atins semnificație statistică ($p=0,0086$).

Cuvinte cheie: osteoartrita genunchiului, colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol.

LIPID PROFILE ALTERATIONS IN ADULT OSTEOARTHRITIS - CLINICAL STUDY IN PRIMARY CARE

Abstract

In view of the many studies linking obesity and osteoarthritis, we sought in this study to find the relationship between osteoarthritis and some of the metabolic correlates of obesity, which are hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. This is a cross-sectional clinical study to assess the relationship between serum triglyceride level, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol levels on one side and knee osteoarthritis on the other side. One thousand and twenty patients were selected from Family Medicine Practice number 353 in Cluj Napoca, Romania and from de County Medical Center of The Ministry for Internal Affairs. For the diagnosis of osteoarthritis we used the WOMAC score (Western Ontario and McMaster Universities) with 24 parameters. The results of this score, triglycerides level, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol levels were analyzed for the association between OA and hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. We found significant differences between the levels of total cholesterol ($p=0.0021$) and age ($p=0,00001$) between the group suffering of osteoarthritis and the one without osteoarthritis. We showed a statistically insignificant relationship concerning the odds ratio of osteoarthritis in different lipid levels groups. For the third triglycerides

group (highest) we found a crude Odds Ratio of 3.3224 (2.1863-5.0488), statistically significant ($p=0.0015$), but after adjusting for age, sex and BMI, this relationship failed to achieve statistical significance ($p=0.0086$).

Keywords: knee osteoarthritis, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol.

Introducere

Osteoartrita este o boală foarte frecventă, atât pe plan mondial [1], cât și în România [2]. Obezitatea și modificările metabolice care o însoțesc sunt de asemenea frecvente în această țară [3]. Asocierea între osteoartrită și obezitate a fost stabilită într-un număr mare de studii, atât longitudinale, cât și transversale [4-11]. Asocierea cu obezitatea este considerată o cauză a apariției și progresiei osteoartritei la nivelul articulațiilor mari și mici, incluzând cele ale mâinii, șoldului și genunchiului [12]. Prin prisma acestei asocieri a obezității cu afectarea osteoartritică, atât a articulațiilor portante, cât și a celor non-portante, s-a postulat că influența obezității asupra dezvoltării osteoartritei se face atât prin creșterea forțelor care acționează asupra articulației, cât și prin factori sistemici incluzând hiperlipidemia [13]. Unele studii asupra importanței factorilor metabolici în dezvoltarea osteoartritei au inclus și măsurarea colesterolului și trigliceridelor [8-10]. Totuși, în afara studiului Chingford, numărul pacienților cu creșteri ale colesterolului și trigliceridelor a fost prea mic pentru a fi luat în studiu [8-10]. Studiul Chingford a evidențiat o posibilă asociere a nivelelor trigliceridelor cu osteoartrita, dar care nu a atins semnificație statistică [10]. Studiul efectuat de Bagge E. și colaboratorii, asupra factorilor asociați osteoartritei radiologic manifeste a genunchiului, a evidențiat lipsa corelației cu nivelele de trigliceride serice [9]. Totuși, se consideră că influența obezității asupra osteoartritei se exercită atât prin factori mecanici, cât și sistemici. Observația că modificările cartilajului la pacienții cu osteoartrită nu sunt limitate la articulațiile afectate, susține ipoteza conform căreia factori sistemici, cum ar fi modificările metabolismului lipidic, pot fi implicați în dezvoltarea osteoartritei [14]. Scopul studiului nostru e investigarea relației dintre nivelele serice de colesterol total, HDL, LDL colesterol și trigliceride, pe de-o parte și osteoartrita manifestă clinic a articulației genunchiului, pe de altă parte.

Metode

Un studiu transversal a fost realizat în vederea estimării prevalenței osteoartritei în cadrul populației reprezentate de pacienții cabinetului de medicină de familie număr 353 din Cluj Napoca și ai CMJ Cluj – MAI. Un număr de 1020 subiecți au fost evaluați clinic, prin

intemediul chestionarului WOMAC, în vederea decelării prezenței osteoartritei genunchiului și evaluării severității afecțiunii. Acestor pacienți li s-au înregistrat nivelele à jeun de trigliceride, colesterol total, HDL colesterol și, în baza formulei $LDL\text{ colesterol} = \text{Colesterol total} - HDL\text{ colesterol} - \text{trigliceride}/5$, s-a estimat și nivelul LDL colesterolului. Subiecților le-au fost înregistrate și sexul, vârsta și indicele de masă corporală. Condițiile de excludere din studiu au fost reprezentate de afecțiuni articulare ale genunchiului altele decât osteoartrita, afecțiuni sistemice care pot evolua cu atingere articulară: antecedente de artrită septică, leziuni traumatice ale genunchiului, poliartrita reumatoidă, antecedente de artită reumatoidă juvenilă, psoriazis, gută, pseudogută, spondilită anchilozantă, purpura Henoch-Schonlein, sindrom Reiter, hemocromatoză, hepatită, granulomatoză Wegener și alte vasculite, boala Lyme și boala inflamatorie intestinală, precum și alte afecțiuni cunoscute pentru modificările profilului lipemic pe care le incumbă: hipertiroidism, hipotiroidism, diabet de tip 1 și 2. Osteoartrita clinică a genunchiului a fost apreciată ca un scor WOMAC mai mare de 5 [15-18]. Scorul WOMAC evaluează prezența și severitatea osteoartritei genunchiului, pe baza a 24 de parametri evaluați cu note de la 0 la 4 (absent, ușor, moderat, sever, și extrem). Parametrii evaluați sunt împărțiți în trei grupe: durere, redoare și impotență funcțională, interferând cu activitatea zilnică. Acești parametri sunt prezentați în tabelul 1.

Tabel 1. Parametri evaluați prin scorul WOMAC (15-16).

Durere	La întinderea în pat
La mers	La așezarea pe scaun
La urcarea scărilor	La așezarea sau ridicarea de pe toaletă
Nocturnă	La eforturi domestice grele
În repaus	La eforturi domestice ușoare
La purtarea de greutate	La ortostatism
Redoare	La intrarea sau ieșirea din cadă
Matinală	La mers rectiliniu
De-a lungul zilei	La intrarea sau ieșirea din automobil
Impotență funcțională	La purtarea de greutate minimă (cumpărături)
La coborârea scărilor	La punerea șosetelor
La urcarea scărilor	La scoaterea șosetelor
La ridicarea din șezut	La ridicarea din pat
La aplecare înainte	

Nivelele serice ale trigliceridelor, HDL colesterolului, LDL colesterolului și colesterolului total au fost ordonate după valoarea parametrului investigat și apoi divizate în trei grupe de dimensiuni egale, iar cele din grupul superior au fost comparate cu cele din grupul inferior din

punctul de vedere al prezenței și asocierii cu osteoartrita genunchiului. Folosind regresia logistică am obținut astfel rate ale șanse (OR) brute pentru asocierea osteoartritei genunchiului cu nivelele serice de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol și trigliceride, rate care au fost ulterior ajustate în funcție de vârstă, sex și indice de masă corporală prin utilizarea pachetului statistic Epi Info, versiunea 3.5.1. Prin aplicarea testului t student s-a apreciat dacă diferențele dintre valorile parametrilor studiați au fost semnificative între grupurile cu și fără osteoartrită.

Rezultate

1020 pacienți [432 (42,35%) femei și 588 (57,64%) bărbați] au fost evaluați clinic pentru prezența osteoartritei genunchiului și li s-au dozat nivele serice à jeun de trigliceride, colesterol total, HDL colesterol. Vârsta medie a fost de $51,55 \pm 12,46$ ani (bărbați $51,04 \pm 11,72$; femei $52,27 \pm 13,39$). Au fost găsite un număr de 90 de cazuri de osteoartrită a genunchiului (8,8%) [48 (4,7%) femei și 42 (4,1%) bărbați].

Media vârstei, trigliceridelor, colesterolului total, HDL colesterolului și LDL colesterolului sunt prezentate în tabelul 2. Se poate observa că diferențe semnificative din punct de vedere statistic între grupa cu și cea fără osteoartrită au fost observate doar din punct de vedere al vârstei și al nivelelor colesterolului total, fapt concordant cu datele din literatură, conform studiilor Chingford [10] și Ulm [19].

Au fost calculate ratele șanse pentru osteoartrita clinică a genunchiului, comparând grupul superior și inferior al populației după ordonare, în funcție de parametrul luat în studiu (Tabel 3). În ceea ce privește nivelele colesterolului total, HDL și LDL colesterolului, acestea nu s-au asociat cu o rată a șansei diferită semnificativ în

cele 2 grupuri. Trigliceridele, deși au avut o rată a șansei brută de 3,32, nu au putut fi catalogate ca factor de risc al osteoartritei genunchiului, deoarece p nu a atins nivelul acceptabil din punct de vedere statistic după ajustarea ratei șansei pentru vârstă, sex și IMC.

Discuții

Rezultatele au arătat o relație nesemnificativă între nivelele serice de colesterol total, LDL colesterol, trigliceride și osteoartrita clinică a genunchiului, dar această asociere nu a atins semnificație statistică. Aceste rezultate sunt similare celor obținute de Hart și colaboratorii [10]. Deși corelația dintre nivelele colesterolului total și osteoartrita genunchiului a atins semnificație statistică, ceea ce sugerează că osteoartrita genunchiului se asociază cu nivele crescute de colesterol, nu am putut demonstra că colesterolul este un factor de risc independent în osteoartrita genunchiului. Studiul Chingford [10], a cărui populație studiată este compusă din 1000 femei postmenopauzale, a relevat o posibilă asociere între nivele de trigliceride serice și osteoartrita generalizată, care, de asemenea, nu a atins semnificație statistică și o asociere clară între nivelele de colesterol ridicate și osteoartrita generalizată, cu o rată a șansei de peste 2. Alte studii, care au evaluat efectele modificărilor metabolice din obezitate asupra osteoartritei, nu au arătat o contribuție clară a hipertrigliceridemie și hipercolesterolemiei la riscul de dezvoltare a osteoartritei [5,9].

În acest studiu nu am cuantificat profilul glicemic, deși a fost arătat că hiperglicemia este asociată cu osteoartrita clinică și imagistică bilaterală a genunchiului. Absența controlului hiperglicemiei în studiul nostru diminuează relevanța rezultatelor obținute, având în vedere corelația dovedită dintre profilul lipidic și cel glucidic, totuși au fost

Tabel 2. Media vârstei, trigliceridelor, colesterolului total, HDL colesterolului și LDL colesterolului la cazurile cu și fără osteoartrita genunchiului.

Parametru	Cu osteoartrită	Fără osteoartrită	p
Vârsta medie	$65,6 \pm 8,21$	$50,17 \pm 11,97$	0,00001
Colesterol	$224,13 \pm 46,65$	$208,00 \pm 43,19$	0,0021
HDL colesterol	$52,5 \pm 14,20$	$53,40 \pm 16,38$	0,5712
LDL colesterol	$136,42 \pm 45,53$	$122,81 \pm 37,55$	0,0071
Trigliceride	$176,06 \pm 136,17$	$158,94 \pm 119,85$	0,2545

Tabel 3. Rata șanse pentru relația dintre osteoartrita genunchiului și nivelele serice de colesterol total, HDL colesterol, LDL și trigliceride.

Măsura	Rata șansei brută (Interval de confidență 95%)	Rata șansei ajustată* (Interval de confidență 95%)
Osteoartrita genunchiului și al treilea grup versus primul grup (valori minime) a nivelului de colesterol total	2.1333 (1.2193-3.7325) p=0.0064	1,2606 (0,5247-3,0284) p=0,0246
Osteoartrita genunchiului și al treilea grup versus primul grup (valori minime) a nivelului HDL colesterolului	1.5592 (0.7265-3.3462) p= 0.2543	0,8242(0,3481-1,9512) p=0,6601
Osteoartrita genunchiului și al treilea grup versus primul grup (valori minime) a nivelului LDL colesterolului	1.4204 (1.0282-1.9621) p= 0.0328	1,5918 (0,6865- 3,6911) p=0,0887
Osteoartrita genunchiului și al treilea grup versus primul grup (valori minime) a nivelului de trigliceride	3.3224 (2.1863-5.0488) p= 0.0015	1,2714 (0,4667-3,4633) p=0,0086

* Ajustată pentru vârstă, sex și IMC

eliminați din studiu pacienții cu modificări de glicoreglare cunoscute și declarate de aceștia. De asemenea, împărțirea în trei categorii a valorilor lipidelor studiate, în loc de cinci categorii, ar putea șterge diferențele între grupuri și diminua puterea asocierii dislipidemie cu osteoartrita. O îmbunătățire a fidelității rezultatelor ar putea fi obținută prin includerea în studiul nostru a pacienților cu forme grave de osteoartrită, nedeplasabili, precum și pe cei internați pentru această afecțiune în perioada studiului, deoarece în studiu au fost incluși numai pacienți care s-au deplasat la cabinetul de medicină de familie. Studiul nostru omite corectarea ratelor șanselor după nivelele serice de acid uric, un alt important factor etiologic al simptomatologiei articulare, dar și aici au fost excluși din studiu pacienții cunoscuți cu boală gutoasă. Deși hipetrigliceridemia și hipercolesterolemia ar putea acționa ca factor de risc în etiologia osteoartitei, rezultatele obținute indică mai degrabă că ele sunt consecința obezității și sedentarismului consecutive osteoartritei. Nivele serice crescute de colesterol și trigliceride au fost găsite la pacienții osteoartrici, comparativ cu cei non-osteoartrici evaluați pentru boli cardiovasculare [20]. La pacienții cu hiperlipidemie de tip IV, prevalența afecțiunilor articulare este crescută față de populația generală [21]. S-a evidențiat de asemenea că lipoproteinele pot fi depuse la nivelul cartilajului articular, ceea ce poate conduce la degenerarea cartilajinoasă accelerată [21].

Concluzii

Acest studiu clinic dovedește existența unei asocieri semnificative statistic între nivelele crescute de colesterol total și osteoartrita genunchiului la adulții maturi și vârstnici de ambele sexe. În același timp, colesterolul și trigliceridele serice ridicate nu au fost identificate ca factori de risc în osteoartrita genunchiului. Studii experimentale pe model cu osteoartrită la specii susceptibile și refractare la dislipidemie vor elucida mecanismele patogenetice ale asociației morbide osteoartrită – dislipidemie.

Bibliografie

- Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):172-80.
- Lefter V, Manole A, Iliescu ML. Epidemiological and clinical research on arthrosis and other rheumatic diseases recorded in Brăila district, between 1994-2003. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2005 Jan-Mar;109(1):149-52.
- Coman AE, Petrovanu R, Palel G, Petrovanu C, Bogdan A, Codrescu C et al. Obesity prevalence in Iași county. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2003 Jan-Mar;107(1):113-20.
- Martin K, Lethbridge-Cejku, Muller D, et al. Metabolic correlates of obesity and radiographic features of knee osteoarthritis data from the Baltimore Longitudinal Study of

- Aging. *J Rheumatol* 1997;24:702-7.
- Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. The role of metabolic factors and blood pressure in the association of obesity with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1988;15:1827-1832.
- Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW JR, et al. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: Data from the Baltimore longitudinal study of aging. *J Rheumatol* 1995;22:488-93.
- Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (HANES1). *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
- Van Saase JLCM, Vandenbroucke JP, Van Romunde LKJ, et al. Osteoarthritis and obesity in the general population: A relationship calling for an explanation. *J Rheumatol* 1988;15:1152-8.
- Bagge E, Bjelle A, Eden S, et al. Factors associated with radiographic osteoarthritis: Results from the population study: 70-year old people in Gteborg. *J Rheumatol* 1991;18:1218-22.
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: The Chingford study. *J Rheumatol* 1995;22:1118-23.
- Schouten JSA, Van Den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12-year followup study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:932-7.
- Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999;10:161-6.
- Felson DT. Weight and osteoarthritis. *AM J Clin Nutr* 1996;63:4025-35.
- Aspden RN, Scheven BA, Hutchinson JD. Osteoarthritis as a systemic disorder including snomal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet* 2001;357:1118-20.
- Bellamy N Buchanan WW et al. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988; 15: 1833-1840.
- Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: Experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheumatism*. 1989; 18 (supplement 2): 14-17.
- Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1991; 20 (supplement 2): 48-54.
- Stucki G Sangha O et al. Comparison of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne-Algofunctional index in patients with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998; 6: 79-86.
- Stürmer T, Sun Y, Sauerland S, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol*. 1998;25(9):1827-32
- Philbin EF, Ries MD, Groff GD, et al. Osteoarthritis as a determinant of an adverse coronary heart disease risk profile. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:529-33.
- Struthers GR, Scott D, Bacon P, et al. Musculoskeletal disorders in patients with hyperlipidemia. *Ann Rheum Dis* 1983;42:519-23.
- Valente AJ, Walton KW. Studies increased vascular permeability in the pathogenesis of lesions of connective tissue disease: Experimental hyperlipidemia and immune arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1980;37:409-9.

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC ÎN MYCOSIS FUNGOIDES

CORINA MIHAELA MOCANU¹, NICOLAE MAIER²¹Ambulatoriul Dermatovenerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov²UMF „Iuliu Hațieganu”, Clinica de Dermatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Rezumat

Diagnosticul în mycosis-ul fungoides este dificil și se bazează pe corelația dintre observațiile clinice și datele histologice, imunofenotipare și, dacă este posibil, pe studiul rearanjării genice. Lucrarea de față încearcă să identifice criterii histologice ce pot sta la baza unui diagnostic cât mai corect al acestui tip de limfom, precum și stabilirea unei conduite de urmat, în cazul suspiciunii histologice de limfom cutanat.

Cuvinte cheie: limfom cutanat, mycosis fungoides, histopatologie.

HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION IN FUNGOIDES MYCOSIS

Abstract

Diagnosis of mycosis fungoides is based on correlation between clinical presentation, histology, immunophenotyping and gene rearrangement analysis, if possible. The present study aims to identify some histological criteria that can represent the base of a correct diagnostic of this form of lymphoma and well to establish a guide to follow in the case of a histological suspicion of a cutaneous lymphoma.

Keywords: cutaneous lymphoma, mycosis fungoides, histopathology.

Introducere

Diagnosticul mycosis-ului fungoides (MF) - forma cea mai frecventă de limfom cutanat cu celule T - este dificil, din cauza capacității acestuia de a imita afecțiuni inflamatorii cronice cutanate. Evoluția limfoamelor se poate întinde pe durata mai multor ani sau decade, trecând prin mai multe stadii clinice: pre-limfom (parapsoriasis în plăci mari), mycosis fungoides în stadiu macular, în placă, tumoral și leucemic (sindrom Sézary). Deoarece diagnosticul diferențial clinic predisune la erori de interpretare, iar studiile moleculare pentru identificarea clonalității pot prezenta reacții fals pozitive sau fals negative, examenul histopatologic are un rol hotărâtor în elaborarea diagnosticului. Aspectul nespecific din fazele inițiale ale bolii poate fi confirmat ulterior, în condițiile urmăririi clinico-histologice a pacienților. Lucrarea de față încearcă să identifice criterii histologice ce pot sta la baza unui diagnostic cât mai corect al mycosis-ului fungoid, precum și stabilirea unei conduite de urmat, în cazul suspiciunii histologice de limfom cutanat.

Material și metode

Lotul studiat a fost reprezentat de un număr de 46

de biopsii cutanate prelevate de la pacienți diagnosticați clinic cu pre-limfom sau cu limfom cutanat cu celule T, aflați în evidența Clinicii de Dermatologie Cluj-Napoca și a Secției de Hematologie a Institutului Oncologic „Prof. Dr. I. Chiricuță” Cluj-Napoca, precum și a Secției de Hematologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, în perioada 1994-2007.

Pentru examenul histopatologic s-a practicat recoltarea probelor cutanate „în felie de portocală” sau prin tehnica „punch”, după o prealabilă dezinfecție locală cu alcool și anestezie cu xilină 1-2%. Biopsia a vizat leziuni cutanate cu aspect diferit: leziuni maculare, leziuni infiltrate, în plăci sau tumori. Tegumentul recoltat a avut dimensiuni medii de 0,5/1/0,5 cm. Piesele au fost fixate în formol 10%, incluse în parafină și secționate la grosimea de 5μm. Lamele au fost colorate cu hematoxilină-eozină (HE) și cu albastru alcian; examinarea acestora s-a efectuat în microscopie optică, cu un microscop Nikon E800, la mărimi diferite (obiective de 4X, 10X, 20X). Imaginile au fost achiziționate cu o videocameră Sony.

Pentru evaluarea modificărilor histologice am utilizat criteriile majore și minore ale sistemului standardizat de diagnostic al mycosis-ului fungoides și al variantelor sale anatomo-clinice elaborat de Guitart [1] (Tabel I).

Diagnosticul histologic final a fost formulat conform terminologiei prezentate în Tabelul II, bazată pe scorul

Articol intrat la redacție în data de: 19.06.2008

Primit sub formă revizuită în data de: 01.04.2009

Acceptat în data de: 05.05.2009

Adresa pentru corespondență: mocanucorina_m@yahoo.com

Tabel I. Criterii de diagnostic în mycosis fungoides (după Guitart [1]).

Criterii majore	Scor	Densitatea infiltratului	
		0	Infiltrat discret
		1	Infiltrat redus perivascular superficial
		2	Infiltrat moderat-dens, dispus în bandă, fără îngroșarea dermului papilar
		3	Infiltrat dens, confluent, cu îngroșarea dermului papilar și extindere în dermul reticular
		Epidermotropismul	
		0	Absent
		1	Focal bazal (1-4 limfocite) și/sau un microabces Pautrier înconjurat de halou clar sau 2-3 limfocite grupate sau dispersate, fără spongioză epidermală
		2	≥2 microabcese Pautrier și/sau epidermotropism extensiv bazal
		3	Extensiv, cu mai multe limfocite decât keratinocite
		Gradul de atipie	
		0	Absentă
		1	Redusă (celule de dimensiuni mici și intermediare)
		2	Moderată (limfocite mici, intermediare și celule mari atipice)
Criterii minore	Scor	3	Infiltrat uniform atipic sau celule pleomorfe, multe figuri mitotice, câteva limfocite mici, rotunde, reactive
		1	Fibroplazie reticulară a dermului papilar, în jurul limfocitelor izolate
		1-2	Limfocite atipice intraepidermale (1=grad redus de atipie; 2=grad ridicat de atipie)
		1	Infiltrat limfocitar fără caracteristici inflamatorii (edemul dermului papilar, infiltrat inflamator mixt cu eozinofile și polimorfonucleare, spongioză, marginație neutrofilică cu mărirea celulelor endoteliale)

Tabel II. Terminologia diagnostică în mycosis fungoides .

Categoriza de diagnostic		Scor total
I	Dermatită de interfață sau perivasculară sau dermatite specifice	0-2
II	Infiltrat limfocitar atipic (mycosis-ul fungoides nu poate fi exclus)	3-4
III	Infiltrat limfocitar atipic sugestiv pentru mycosis fungoides	5-6
IV	Mycosis fungoides (MF)	7+

Tabel III. Diagnosticul histologic al cazurilor studiate în funcție de scorul propus de Guitart¹.

Diagnostic	Scor total	Pacienți
Infiltrat limfocitar atipic (MF nu poate fi exclus)	3	12
Infiltrat limfocitar atipic sugestiv pentru MF	5	12
Mycosis fungoides	7	12
	8	5
	9	1

obținut prin gruparea criteriilor histologice.

Conform acestor criterii, lotul pe care l-am studiat a constat din 12 cazuri de pre-mycosis fungoides (pre-limfom cutanat), 24 de cazuri de mycosis fungoides și din 6 cazuri de variante anatomo-clinice de mycosis fungoides (un caz de reticuloză pagetoidă, două cazuri de mucinoză foliculară cu mycosis fungoides și trei cazuri de sindrom Sézary).

Rezultate

Distribuția cazurilor în funcție de scorul Guitart este prezentată în Tabelul III.

Scorul histologic corespunzător stadiului clinic de parapsoriasis în plăci mari sau de pre-limfom cutanat (infiltrat limfocitar atipic) a fost 3. În opt cazuri de MF macular a fost înregistrat un scor Guitart 5. Același scor histopatologic l-au obținut și cele trei cazuri de sindrom Sézary. Scorul Guitart pentru MF în placă a avut valori cuprinse între 5 și 9 și a fost înregistrat în 14 cazuri de limfom. Cinci pacienți cu MF tumoral au avut scorul 7.

Abcesul Pautrier, considerat marker pentru

mycosis-ul fungoides, a fost pus în evidență în 10 probe cutanate, reprezentând 33,33% din totalul cazurilor de MF biopsiate.

Modelul lichenoid de infiltrare limfocitară dermică a fost o caracteristică întâlnită la 13 pacienți, reprezentând 43,33% din totalul cazurilor de MF examinate (Figura 1).

Epidermotropismul și microabcesele Pautrier au fost absente sau discrete în stadiul tumoral, infiltratul celular masiv ștergând structura dermului (Figura 2).

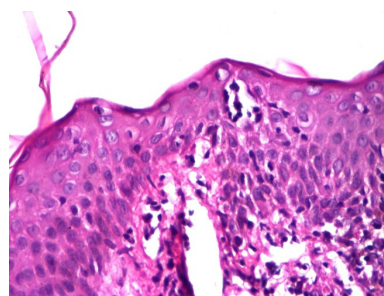


Fig. 1. Mycosis fungoides. Model lichenoid, cu modificări de interfață și abcese Pautrier. HE, 200X.

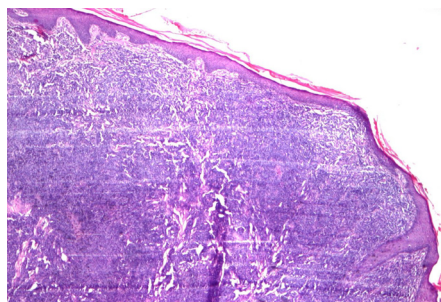


Fig. 2. Mycosis fungoides tumoral. HE, 40X.

În cazul reticulozei pagetoide, epidermotropismul a fost exprimat în toate variantele sale: limfocite mari atipice izolate sau cu halo în grosimea epidermului (aspect pagetoid); abcese Pautrier multiple; limfocite mai mici, dispuse „în șirag de mărgel”, având tropism bazal; numeroși corpi apoptotici.

În două cazuri, mucinoza foliculară a evoluat ca entitate paraneoplazică, precedând apariția unui limfom cu celule T cu 5, respectiv 15 ani. Infiltratul mucinos a fost dispus perianexial și a fost vizualizat în colorația albastru alcian.

Discuții

Instalarea procesului patologic determină alterarea structurii normale tegumentare, cu apariția primului stadiu histologic, și anume cel de *pre-mycosis fungoides*. Aspectul histologic este însă nespecific, imitând afecțiuni inflamatorii cronice cutanate. Este importantă menționarea diagnosticului de suspiciune de limfom (adică faptul că un MF nu poate fi exclus), pentru ca medicul curant să fie avertizat, iar monitorizarea ulterioară a pacientului să se facă și prin biopsie cutanată.

Progresia bolii determină creșterea scorului Guitart, pentru că tabloul histologic devine mai încărcat celular. În stadiile inițiale, de *MF macular*, caracterizate clinic prin leziuni eritemato-scuamoase extinse, se observă, pe lângă infiltratul limfocitar, prezența îndeosebi a modelului spongios, cu spongioză masivă la nivelul epidermului, asemănătoare celei din dermatitele spongiotice (eczeme), aspect care predispune, de altfel, la confuzii diagnostice cu acestea. Modificările epidermului urmează evoluția limfomului, astfel încât, odată cu progresia acestuia către *MF în placă*, se trece către un model spongios-psoriaziform sau chiar psoriaziform, cu hiperplazie acantotică importantă și creșterea infiltratului limfocitar dermic și epidermic. Acest aspect histologic, caracterizat printr-un scor Guitart 5, poate preta la confuzii diagnostice cu psoriazisul vulgar.

În cazurile studiate, epidermotropismul a fost caracterizat prin prezența de limfocite atipice cu nucleu cerebriform, mai mari decât cele dermice. Ele au avut fie o dispoziție difuză, fie au fost dispuse de-a lungul stratului bazal, „în șirag de mărgel”, fie au fost organizate sub formă organizată - abcese Pautrier. Abcesul Pautrier,

considerat marker pentru mycosis-ul fungoides, este format din aglomerări de $\geq 3-4$ limfocite atipice. Limfocitele maligne pot intra în apoptoză, ca urmare a activării mecanismelor imunologice de limitare a procesului neoplazic, identificându-se sub formă de corpi apoptotici eozinofili intraepidermali.

Modelul lichenoid de infiltrare limfocitară dermală, cel mai frecvent aspect identificat și în alte studii [2], este caracterizat prin dispunerea în bandă a limfocitelor la nivel subjacent epidermului; este urmat uneori de modificări vacuolare de interfață la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. Infiltratul poate fi mediu sau masiv și poate conține rare eozinofile și neutrofile. Aspectul histologic se poate confunda ușor cu lichenul plan sau cu erupții asemănătoare acestuia. Clinic, el corespunde unui MF în placă, iar scorul Guitart are valori cuprinse între 5 și 9.

Examenul histologic al unei leziuni tumorale de mycosis fungoides evidențiază un infiltrat limfocitar masiv, monomorf, care înlocuiește structura dermului, putând ajunge până la nivelul țesutului subcutanat. În urma distensiei produse de infiltratul tumoral, tegumentul de acoperire devine atrofic. Când tumora este ulcerată, locul epidermului suprajacent este luat de un infiltrat abundent, alcătuit din polimorfonucleare, hematii și detritusuri celulare. Celulele tumorale au nucleu pleomorf și sunt vizibile figuri mitotice atipice. Epidermotropismul și microabcesele Pautrier sunt în general absente în acest stadiu.

Apariția de leziuni tumorale ar trebui să se caracterizeze printr-un scor histologic Guitart ridicat, însă în studiul nostru aplicarea criteriilor majore și minore a relevat un scor de 7.

În ceea ce privește cazurile de sindrom Sézary, varianta leucemică a unui MF și forma cea mai gravă de limfom epidermotrop, aspectul histologic identificat de noi a fost asemănător cu acela din fazele inițiale ale MF, chiar non-diagnostice, lucru susținut și de alte studii [3-5]. Scorul Guitart identificat a fost mic (valoarea 5). În asemenea situații, este esențial aspectul clinic. Un diagnostic de certitudine impune utilizarea studiilor moleculare de rearanjare genică, ce pot identifica prezența unei populații monoclonale, a cărei proliferare determină afecțiunea.

În cazul mucinozelor foliculare asociate mycosis-ului fungoides, prezența mucinei determină distrugerea foliculului pilo-sebaceu, situație ce se traduce clinic printr-un prurit intens și prin alopecie la nivelul zonelor afectate. Conversia către un limfom cutanat este lentă (ani de zile), dar, odată instalat, acesta progresează rapid către forma tumorală a MF, cu prognostic infaust.

Deși scorurile Guitart sunt variabile, ele caracterizează aceeași afecțiune, și anume MF, dar în stadii diferite. Cele mai mici scoruri aparțin stadiului pre-micotic (scor 3), stadiului MF macular și cazurilor de sindrom Sézary (scor 5). Notele cele mai mari aparțin variantelor de MF în placă și tumoral. Leziunile maculare, în placă sau

tumorale pot coexista la același pacient. Prezența tumorilor încadrează bolnavul într-un stadiu care îi conferă acestuia un prognostic infaust [6].

Examenul histopatologic rămâne esențial pentru diagnosticarea limfoamelor cutanate, lucru confirmat și de alte studii [3]. În prezent, s-a ajuns la un consens, în care se consideră că *persistența unei afecțiuni cutanate cu leziuni eritemato-scuamoase, care răspunde greu sau deloc la terapia locală sau generală practică timp de 6 luni, reprezintă indicație obligatorie de biopsie cutanată*, cu supravegherea ulterioară a evoluției bolii, eventual chiar rebiopsiere [5]. Interpretarea datelor ar trebui realizată, în cazul suspiciunii unui limfom, prin probe biotice recoltate la anumite intervale de timp și interpretate în același laborator, creându-se un dosar histologic al pacientului, astfel încât eficacitatea terapiei instituite să poată fi apreciată și din punct de vedere microscopic [7].

Din păcate, utilizarea criteriilor lui Guitart nu permite distingerea variantelor anatomo-clinice de mycosis fungoides. În plus, scorul obținut nu se corelează întotdeauna cu gravitatea cazurilor. Chiar dacă există niște limite ale acestor criterii, ele sunt utile, întrucât cuantificarea unor trăsături histologice permite nu numai orientarea către un anume diagnostic, dar și crearea unui limbaj comun între anatomopatologi, reducând astfel rata de eroare.

Concluzii

Examenul histopatologic rămâne cea mai importantă și cea mai utilizată metodă de stabilire a diagnosticului de limfom sau pre-limfom. Evoluția unui limfom cutanat de tipul mycosis-ului fungoides are loc în trepte, aspectul clinic corelându-se cu cel histologic. Suspicionarea histologică conform criteriilor Guitart este un instrument de control privind evoluția leziunilor de parapsoriasis, necesitând un examen avizat clinico-histologic în timp

al bolii. În studiul nostru, cele mai multe și caracteristice modificări histologice s-au înregistrat în formele de MF în placă și MF tumoral; în sindromul Sézary, forma leucemică a MF, datorită infiltratului limfocitar foarte redus, diagnosticul poate scăpa unei observații mai superficiale. Diferite modele histologice de epidermotropism au fost prezente, în asocieri variabile, într-un număr important de cazuri de limfom. În reticuloza pagetoidă au fost întâlnite toate formele de epidermotropism. Infiltratul tumoral cu dispoziție lichenoidă la nivelul dermului a fost identificat în aproximativ jumătate din cazurile de mycosis fungoides cu formă clinică în placă.

Bibliografie

1. Guitart J., Kennedy J., Ronan S., Chmiel J.S., Hsieh Y.C., Variakojis D.: Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardise pathology reporting. *J. Cutan. Pathol.*, 2001, 28, 174-183.
2. Glusac E.J., Shapiro P.E., McNiff J.M.: Cutaneous T-cell lymphoma. Refinement in the application of controversial histologic criteria. *Dermatol. Clin.*, 1999, 17, 601-614.
3. Slater D.: Histopathological aspects of cutaneous lymphoma. *J. R. Soc. Med.*, 2001, 94, 337-340.
4. Diamandidou E., Cohen P.R., Kurzrock R.: Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*, 1996, 88, 2385-2409.
5. Fung M.A., Murphy M.J., Hoss D.M., Grant-Kels J.M.: Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 46, 325-357.
6. Schwartz R.A.: Cutaneous T-cell lymphoma. <http://emedicine.medscape.com/article/1098342-overview>, 2007.
7. Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M., Russell Jones R., British Association of Dermatologists, U.K. Cutaneous Lymphoma Group: Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br. J. Dermatol.*, 2003, 149, 1095-1107.

INFLUENȚA PATOLOGIEI MOLARULUI PRIM PERMANENT ÎN ALEGEREA PLANULUI TERAPEUTIC ÎN DIFERITE TIPURI DE ANOMALII DENTO-MAXILARE

MIHAELA PĂSTRĂV¹, VIORICA ȚĂRMURE¹, TOMA COCÂRLĂ¹,
OVIDIU PĂSTRĂV²

¹Catedra de Ortodonție, ²Catedra de Odontologie, Facultatea de Medicină
Dentară, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

În perioada dentiției mixte ne confruntăm deseori cu necesitatea extracției primilor molari permanenți ca urmare a complicațiilor cariei dentare.

Având în vedere rolul important pe care-l are molarul de 6 ani, studiul de față și-a propus să urmărească în ce măsură și în ce mod influențează patologia lui alegerea planului de tratament în unele anomalii dento-maxilare.

Studiul a fost efectuat pe 527 de fișe de observație ale Clinicii de Ortodonție din Cluj-Napoca, ale unor copii cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 ani, cu diferite tipuri de anomalii dento-maxilare. S-a urmărit, pe lângă tipul anomaliilor și statusul odontal al primului molar permanent, precum și asocierea dintre anomalii și extracțiile acestui molar la grupele de vârstă menționate. S-a constatat că, la lotul selectat, au predominat anomaliile de clasa a II-a Angle, iar acolo unde s-a asociat și extracția unuia sau mai multor molari de 6 ani, s-a înregistrat o creștere a duratei tratamentului ortodontic.

Cuvinte cheie: anomalii dento-maxilare, status odontal molar prim permanent.

PATHOLOGY OF THE FIRST PERMANENT MOLAR AND THE THERAPY CHOICE IN DIFFERENT TYPES OF DENTO-MAXILLARY ANOMALIES

Abstract

In the mixed dentition we are often confronted with the extraction of the first permanent molar, as a result of complicated caries.

Because of the great importance of this molar, this study aims to explore in which way the pathology of the first permanent molar influences the therapy choice in some dento-maxillary anomalies.

We included 527 observation charts in our study, (from the Orthodontic Department of the Faculty of Dentistry, Cluj-Napoca) of children aged 9-12, with different types of dento-maxillary anomalies. We observed other than the various anomalies, also the odontal status of the first permanent molar, as well as the association between these anomalies and the extraction of the first permanent molar.

The results established that, within the selected plot, most anomalies were class II Angle. Also, the loss of one or more permanent first molars increased the treatment time and made it more difficult.

Keywords: dento-maxillary anomalies, pathology of the first permanent molar.

INTRODUCERE

Molarul de 6 ani ocupă o poziție specială în patologia dinților permanenți, datorită vulnerabilității sale crescute la carie. În plus, importanța acestui dinte pentru evoluția relațiilor ocluzale este în disproporție cu frecvența pierderii

lui precoce. Se știe că acest molar produce cea de-a doua înălțare fiziologică a ocluziei și în felul acesta stabilește, și acolo unde este cazul, ameliorează, relațiile ocluzale în plan vertical [1,2].

În general, extracția molarilor de 6 ani trebuie evitată, dar prin vulnerabilitatea lor crescută la carie se practică destul de des. În acest sens, pierderea precoce a molarilor primi permanenți este foarte frecventă și în medie 30-40% din copiii de 13-14 ani pot avea unul sau mai mulți molari extrași [3].

În aceste cazuri, specialiștii în ortodonție se văd puși în situații dificile în privința unor decizii terapeutice, deoarece extracția primului molar permanent este rareori extracția de elecție a ortodontului, fiind cunoscut faptul că "dublează timpul de tratament și înjumătățește prognosticul" [4]. Ca regulă generală, trebuie încercat un tratament conservativ al acestui dinte.

Anomaliile dento-maxilare se pot manifesta clinic sub foarte multe aspecte, având cauze multiple și necesitând o terapie cauzală și simptomatică specifică. Ele sunt considerate de majoritatea autorilor ca abateri de la dezvoltarea normală a aparatului dento-maxilar, condiționate de un cumul de factori generali și loco-regionali, având la bază un mecanism etiopatogenetic variat și o frecvență ridicată, cuprinzând 50-60 % din copii [5].

IPOTEZA DE LUCRU

În perioada dentației mixte ne confruntăm deseori cu necesitatea extracției primilor molari permanenți din cauza distrucțiilor coronare extinse, a proceselor osteitice difuze, a tratamentelor endodontice incorect realizate din cauza dificultăților de colaborare cu micul pacient etc.

Înainte oricărei extracții a molarului de 6 ani consultul cu ortodontul este obligatoriu pentru a diminua cât mai mult consecințele nefavorabile sau pentru a folosi judicios spațiul, fie pentru o închidere biologică a breșei, fie pentru a trata unele anomalii dento-maxilare [6].

Având în vedere rolul important pe care-l are molarul de 6 ani, studiul de față și-a propus să urmărească în ce măsură și în ce mod influențează patologia lui alegerea planului de tratament în unele anomalii dento-maxilare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe o parte din foile de observație din cadrul Clinicii de Ortodonție din Cluj-Napoca pe parcursul a trei ani (2005-2008), selectându-se 527 de copii cu vârste între 9 și 12 ani care au prezentat documentația completă (OPT, teleradiografie de profil,

fotografii extra-și intraorale)

S-a urmărit:

- prezența și tipul anomaliilor dento-maxilare,
- statusul odontal al molarului de 6 ani, respectiv prezența sau absența acestuia,
- asocierea dintre anomalii și extracțiile primului molar permanent,
- tratamentul ortodontic aplicat în funcție de tipul de anomalie.

Copiii au fost împărțiți în funcție de vârstă, cu diferențe de un an: 9 ani (138 copii), 10 ani (124 copii), 11 ani (97 copii), 12 ani (168 copii).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

I. Prezența și tipul anomaliilor dento-maxilare

În urma examinării fișelor s-a constatat că la grupul selectat predomină anomaliile de clasa a II-a Angle, într-un procent de 74,4%, respectiv 44,5% clasa II/1 și 30% clasa II/2 (vezi tabel 1).

Tabel 1. Forme clinice de anomalii dento-maxilare și frecvența lor.

Forma clinică de anomalie	Număr cazuri	Frecvența tipului de anomalie
Clasa I Angle	37	7 %
Clasa II/1 Angle	234	44,4 %
Clasa II/2 Angle	159	30 %
Clasa III Angle	38	7,2 %
Alte anomalii	59	11,2 %

În funcție de vârstă, anomaliile de clasa a II-a au fost cele mai frecvente la grupul de 9 ani, dar procente apropiate s-au înregistrat și la 10,11 și 12 ani (tabel 2).

II. Statusul odontal al molarului de 6 ani

În continuare am analizat grupele de vârstă de 9 și 12 ani, care au fost cele mai reprezentative, atât din punct de vedere al frecvenței unui anumit tip de anomalie (clasa a II-a), cât și a numărului preponderent de pacienți, la care am evaluat statusul odontal al primului molar permanent, rezultatele fiind ilustrate în tabelul nr.3.

Tabel 3. Statusul odontal al primului molar permanent la 9 și la 12 ani.

Status odontal M1 permanent	Pacienți 9 ani	Pacienți 12 ani
M1 integru	32 pacienți	26 pacienți
M1 cariat	43 pacienți	48 pacienți
M1 obturat	39 pacienți	55 pacienți
M1 extras	23 pacienți	39 pacienți
Total pacienți	138 pacienți	168 pacienți

Referindu-ne la pacienții care au prezentat extracții ale molarilor de 6 ani, aceștia au fost în număr de 23 la

Tabel 2. Frecvența anomaliilor dento-maxilare în funcție de vârstă.

Vârsta	Anomalii Clasa I	Anomalii Clasa II/1	Anomalii Clasa II/2	Anomalii Clasa III	Alte anomalii
9 ani	5 (3,6%)	69 (50%)	43 (31%)	6 (4,3%)	15 (10,8%)
10 ani	7 (5,6%)	52 (42%)	37 (29,8%)	15 (12%)	13 (10,4%)
11 ani	9 (9,2%)	42 (43,2%)	27 (28%)	8 (8,2%)	11 (11,5%)
12 ani	16 (9,5%)	71 (42,2%)	52 (31%)	9 (5,3%)	20 (12%)

vârsta de 9 ani și 39 la vârsta de 12 ani, dovedind creșterea numărului de extracții cu vârsta. Analizând situația pacienților de 9 ani, aceștia ar fi trebuit să aibă un număr total de 92 de molari de 6 ani, dar datele noastre au arătat prezența doar a 52, restul de 40 molari (43%) fiind deja extrași la aceasta vârstă.

Nouă dintre copii s-au prezentat cu un M1 permanent extras. 11 aveau câte doi molari extrași, iar la trei dintre pacienți lipseau trei molari primi permanenți. Nu am găsit nici un caz cu toți cei patru molari de 6 ani absenți. Pentru a ilustra rezultatele obținute, prezentăm comparativ cazurile a două paciente de 9 ani, cu molari integri și cu molari extrași la această vârstă.



Fig.1. Status odontal al primului molar permanent la 9 ani: a) I.E. (f), 9 ani - primii molari permanenți integri; b) C.G. (f), 9 ani, cu extracții 1.6, 3.6.

La grupul de copii de 12 ani, din cei 39 de pacienți care ar fi trebuit să aibă un număr total de 156 molari primi permanenți prezenți, 95 (61%) au fost extrași din diferite motive, inclusiv în cadrul tratamentului ortodontic din cauza compromiterii lor prin obturații endodontice necorespunzătoare. Astfel, 8 copii prezentau un M1 absent, 16, doi molari absenți, 9, trei molari extrași și 7 dintre ei aveau toți cei patru molari primi permanenți extrași.

III. Asocierea dintre anomalii și extracțiile primului molar permanent este prezentată în tabelul nr.4 și tabelul nr.5.

Deși în anomaliile de clasa a II-a păstrarea M1 permanent este esențială pentru corectarea relațiilor ocluzale în sens sagital și vertical, observăm în studiul efectuat lipsa molarilor primi, fie pe o hemiarcadă, fie pe ambele sau chiar bimaxilar. Aceste situații agravează prognosticul anomaliilor în general, dar în cele de clasa a II-a lipsa molarilor inferiori ridică probleme mari de tratament, deoarece se mărește decalajul între arcada mandibulară deficitară în acest tip de anomalii și arcada maxilară care poate fi normală sau dezvoltată în exces [7,8].

Tabel 4. Prezența/absența M1 permanent la 9 ani, la pacienții cu clasa II/1 și II/2.

Status odontal M1 permanent	Anomalie Clasa II/1	Anomalie Clasa II/2	Total pacienți
M1 prezent	52 pacienți	37 pacienți	89 pacienți
M1 extras	14 pacienți	9 pacienți	23 pacienți
Total pacienți	66 pacienți	46 pacienți	112 pacienți

Tabel 5. Prezența/absența M1 permanent la 12 ani, la pacienții cu clasa II/1 și II/2.

Status odontal M1 permanent	Anomalie Clasa II/1	Anomalie Clasa II/2	Total pacienți
M1 prezent	46 pacienți	38 pacienți	84 pacienți
M1 extras	14 pacienți	25 pacienți	39 pacienți
Total pacienți	60 pacienți	63 pacienți	123 pacienți

Prezentăm în continuare cazul unei paciente de 12 ani, cu clasa II/1, DDM cu înghesuire. Extracția 3.6, 4.6 a accentuat decalajul față de arcada superioară, necesitând și extracția primilor premolari superiori în scop ortodontic (vezi figura 2).



Fig.2. T.M. (f), 12 ani, anomalie clasa II/1: a) Arcade înainte de tratament; b) Arcade după doi ani de tratament;



c) Ocluzia înainte de tratament; d) Ocluzia după doi ani de tratament.

IV. Tratamentul ortodontic aplicat în funcție de tipul de anomalie

La copiii de 9 ani cu clasa II/1, unde toți primii

molari permanenți au fost prezenți (52 pacienți), terapia de elecție a fost cea cu aparate mobilizabile sau funcționale, urmărindu-se stabilirea unor rapoarte de ocluzie neutrale la canin și M1, prin inhibarea dezvoltării maxilarului, mezializarea mandibulei etc. Durata medie de tratament a fost în aceste cazuri de 1,5 ani.

La pacienții de 9 ani cu clasa II/1, cu cel puțin un molar de 6 ani extras, obiectivele terapeutice au fost cele abordate în general într-o anomalie de clasa II/1, însă au ridicat dificultăți acele situații unde superior lipsea molarul de 6 ani (3 cazuri). Neavând ancoraj, deoarece la cei trei pacienți și zona de sprijin era compromisă (2 pacienți), sau premolarii superiori în erupție (1 pacient), s-a decis temporizarea tratamentului până la erupția dinților permanenți. Acestor pacienți li s-au indicat exerciții de miogimnastică (căluțul, năsturelul etc.) pentru a împiedica agravarea anomaliilor. Astfel, din momentul întocmirii fișei și până la încheierea tratamentului ortodontic a trecut un interval de 3 ani.

În funcție de analiza completă a cazurilor, în două dintre ele (unde lipseau M1 superiori de pe ambele hemiarcade) s-a hotărât temporizarea tratamentului până în momentul erupției molarilor de 12 ani, distalizarea premolarilor, urmată de reculul canin și de retrudarea grupului incisiv. Într-un singur caz (cu extracție de 1.6) a fost nevoie și de extracția unui premolar de pe hemiarcada opusă. Cele trei cazuri erau la data efectuării studiului încă în tratament.

În ceea ce privește clasa II/2, obiectivele pentru reușita unui tratament sunt: corectarea axelor incisivilor superiori, rezolvarea înghesuirilor, obținerea unor rapoarte ocluzale neutrale, corectarea ocluziei adânci, frecvent asociată cu această anomalie etc. O terapie doar cu aparate funcționale, indiferent de vârstă, este de multe ori dificilă. De obicei, după o primă fază cu un aparat funcțional, urmează și aplicarea unui aparat fix, pentru a corecta axele dentare.

La 9 ani, pacienții incluși în grupul studiat au beneficiat de o terapie cu aparate mobilizabile sau funcționale. Din cei nouă pacienți, patru s-au prezentat cu un M1 extras (inferior), patru cu doi M1 extrași și un pacient cu un molar superior și doi molari inferiori extrași. La acești pacienți s-a făcut într-o primă fază o terapie cu un aparat funcțional (cu o durată medie a tratamentului de 1,5 ani) urmând, la 7 dintre ei o terapie cu un aparat fix, după erupția tuturor dinților permanenți.

Și în cazul lor s-a constatat o creștere a duratei de tratament cu aproximativ un an, datorită problemelor pe care le-a ridicat absența molarului prim permanent.

La grupul pacienților de 12 ani luați în studiu, s-a constatat că din 60 de pacienți diagnosticați cu clasa II/1, 14 prezentau extracții la nivelul M1 permanent, iar la cei cu clasa II/2, 25 aveau cel puțin un molar de 6 ani extras în antecedente.

În cazul pacienților cu clasa II/1, cu molarii primi

permanenți integri, la 32 dintre aceștia s-a aplicat un aparat fix superior, după efectuarea extracțiilor primilor premolari, sau în funcție de nevoia de spațiu, a premolarilor secunzi superiori. Ancorajul a fost asigurat, de la caz la caz, de primii molari superiori solidarizați de o bară Gosgharian, sau molarii de 6 ani și cei de 12 ani, dacă cei din urmă erau complet erupți.

Fie că pacienții au urmat un tratament cu aparate fixe, mobilizabile sau funcționale, durata tratamentului a fost în medie de 2 ani.

În cele 14 cazuri care prezentau extracții la nivelul M1, terapia a fost cu un aparat fix, problemele cele mai mari fiind întâmpinate în ancoraj, molarii de 12 ani, deși solidarizați în 90% din cazuri fie cu un aparat Nance, fie cu o bară linguală, înclinându-se spre spațiile edentate, sau basculând spre lingual.

În consecință, pentru a corecta toate aceste mișcări nedorite, și mai mult, pentru a distaliza pe rând cei doi premolari, apoi caninii, iar la sfârșit pentru a retruda grupul incisiv, a fost nevoie de o durată de tratament, în medie de 3,5 ani, trei din cele 14 cazuri fiind încă în tratament în momentul efectuării studiului (și având deja ca timp de tratament 2,5 ani).

La pacienții cu clasa II/2, cu primii molari permanenți prezenți, din cei 38 de pacienți, 32 au beneficiat de o terapie fixă. Din cei 32 de copii, 24 (75%) au necesitat extracții pentru crearea de spațiu, dar acestea au fost efectuate în zonele de înghesuire, fiind extrași primii premolari sau cei secunzi, urmărind secvențele de tratament cunoscute. Restul de 6 pacienți au putut fi tratați nonextrațional, necesarul de spațiu fiind obținut prin protruzia grupurilor frontale superioare și inferioare, pacienții încheind tratamentul într-o clasă a II-a terapeutică.

La cei 25 de pacienți cu clasa II/2, care prezentau extracții la nivelul molarului de 6 ani, problemele ridicate de absența celor superiori au fost similare cu cele ale pacienților de clasa II/1, crescând semnificativ durata tratamentului și periclitanț ancorajul. În ceea ce privește cazurile cu extracții ale molarilor primi inferiori, la 20 de pacienți (80%), s-a putut observa o închidere spontană a breșei, extracțiile fiind făcute înainte de erupția celui de-al doilea molar permanent. Astfel, acesta a migrat intramaxilar și a reușit să închidă breșa complet (65% din cele 20 de cazuri).

CONCLUZII

- Datorită particularităților morfologice și a perioadei de erupție îndelungată, alături de dinții temporari cariați, primul molar permanent prezintă o vulnerabilitate crescută la carie și la complicațiile acesteia.
- Prezența anomaliilor dento-maxilare contraindică de cele mai multe ori extracția primului molar permanent.
- Recurgerea la extracții în situații extreme impune consultul ortodontului pentru alegerea momentului efectuării în funcție de particularitățile dictate de caz.
- În faza a doua a dentației mixte, absența molarului

de 6 ani complică tratamentul ortodontic și prelungește durata acestuia, uneori mult peste timpul mediu de tratament.

- Sunt puține cazurile, unde extracția molarului prim permanent, efectuată la momentul potrivit, determină închiderea biologică a breșei.

Bibliografie

1. Zarnea L., Pedodonție, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1993, 196-203
2. Plint DA. The effect on the occlusion of the loss of one or more first permanent molar. Trans.Eur Orthod Soc, 1970, 329-336.
3. Mesaros M, Prevalența leziunilor odontale la copii și tineri.

Aspecte clinice și terapeutice, teză pentru obținerea titlului științific de doctor în medicină, 1998, 63-65

4. Stalpers MJ, Booij JW, Bronkhorst EM, Kuijpers-Jagtman AM, Katsaros C, Extraction of maxillary first permanent molars in patients with Class II Division 1 malocclusion. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007 Sep; 132(3): 316-23.

5. Cocârlă E., Stomatologie Pediatrică, Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca 2000

6. Cocarla E., Atitudinea medicului stomatolog față de molarii primi definitivii la copii, Transilvania Stomatologică, 2003,1, 6-9

7. Abu Aihaija ES, McSheny PF and Richardson A. A cephalometric study of the effect of extraction of lower first permanent molars, J Clin Paediatr Dent, 2000, 24, 195-198.

8. Gill DS, Lee RT & Tredwin CJ, Treatment planning for the loss of First Permanent Molars, Dental Update 2001, 28, 304-308.

APRECIEREA COMPORTAMENTULUI CLINIC AL MATERIALELOR COMPOZITE ÎN RESTAURAREA CORONARĂ LA DINȚII FRONTALI

OVIDIU PĂSTRĂV¹, ANGELA POP¹, MIHAELA PĂSTRĂV²

¹Catedra de Odontologie, ²Catedra de Ortodonție, Facultatea de Medicină
Dentară, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

În ultimii ani s-au depus eforturi deosebite pentru îmbunătățirea biomaterialelor compozite existente și pentru dezvoltarea de noi materiale polimere cu proprietăți și caracteristici performante, similare țesuturilor dentare naturale. Este unanim acceptat că odată cu folosirea biomaterialelor compozite în restaurări estetice dentare apar o serie de deficiențe inerente care nu au fost încă eliminate complet.

Studiul de față și-a propus să evalueze comportamentul a patru materiale fizionomice de restaurare directă: Tetric Evo Ceram (Ivoclar Vivadent), Filtek Supreme (3M ESPE), Restacril (Institutul de Chimie Cluj-Napoca) și Premise (Kerr), aplicând în practică criteriile USPHS la cazurile clinice luate în studiu la care s-au aplicat obturații fizionomice din materiale compozite.

Rezultatele obținute oferă o imagine de încredere în performanțele rășinilor compozite, în condițiile în care sunt aplicate corespunzător și se ține seama de indicațiile și contraindicațiile lor și subliniază faptul că operatorul trebuie să cunoască în amănunt proprietățile, aspectul, culoarea și tehnicile de aplicare a acestora.

Cuvinte cheie: biomateriale compozite, criterii USPHS.

EVALUATION OF CLINICAL BEHAVIOUR OF COMPOSITE RESINS USED IN DIRECT CROWN RESTORATIONS OF ANTERIOR THEETH

Abstract

In the last few years the carried out studies showed a growing interest towards improving the existing resin materials and for developing of new polymer materials with better characteristics and performances, similar to those of the natural teeth. It is known and accepted that, by using composite resins in tooth restorations there are some deficiencies which haven't been completely eliminated.

The aim of this study was to compare four aesthetic resin materials used in direct restorations: Tetric Evo Ceram (Ivoclar Vivadent), Filtek Supreme (3M ESPE), Restacril (Institute of Chemistry Cluj-Napoca) and Premise (Kerr), using the USPHS criteria for the clinical cases that were studied.

The results we obtained show that the performances of composite resins are trustworthy, as long as they are properly placed into a prepared cavity, and the operator dentist/doctor knows and respects their placing techniques, their aspect and colour.

Keywords: composite resins, USPHS criteria.

Introducere

Toate materialele de restaurare dentară introduse în cavitatea orală suferă un proces de degradare în timp,

Articol intrat la redacție în data de: 13.07.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 17.08.2009

Acceptat în data de: 19.08.2009

Adresa pentru corespondență: m_manasia@yahoo.de

ceea ce ridică probleme clinicianului în momentul realizării unei anumite obturații. Noua clasă de materiale compozite, utilizate pentru restaurarea anatomiei dentare s-a bazat pe structuri polimere acrilice/metacrilice combinate cu umpluturi anorganice caracterizate printr-un set de proprietăți favorabile cum ar fi: *fotopolimerizarea rapidă, rezistența mecanică bună, duritate, elasticitate suficientă,*

fragilitate redusă, absorbție mică a apei, textura potrivită structurii dintelui etc. [1]. În încercările de perfecționare a structurii polimerice și implicit a biomaterialului compozit, ca și a metodelor de investigare s-a constatat că există dificultăți în abordarea sistematică a acestor materiale deoarece, fără nici o excepție, toate formulele cu monomeri diacrilici suferă un proces de contracție termică prin polimerizare, urmată de un proces de degradare datorită îmbătrânirii polimerului.

Ipoteza de lucru

În anul 1971 Cvar și Ryge au dezvoltat un sistem de criterii precise în evaluarea degradării materialelor de restaurare [2], cunoscut sub numele de USPHS (criteriile serviciului de sănătate publică a Statelor Unite). Acest concept, pornit de la descrierea procesului de degradare al amalgamului dentar și a materialelor de obturație fizionomice, a fost atât de bine fundamentat, încât se utilizează și astăzi în studiile clinice atât în forma sa originală, cât și cu unele modificări ce i-au fost aduse pe parcurs, evaluând următorii parametri:

1. Capacitatea de potrivire a culorii
2. Cariii secundare marginale
3. Necesitatea înlocuirii/pierderea restaurării
4. Pigmentarea zonei marginale
5. Integritatea marginală
6. Forma anatomică: păstrarea sau pierderea formei
7. Sensibilitatea post-operatorie
8. Durata de viață a restaurării.

Parametrii evaluați prin criteriile USPHS sunt cuantificați prin intermediul a 3 nivele de performanță [3]: ideal din punct de vedere clinic (*alfa*), acceptabil din punct de vedere clinic (*bravo*), inacceptabil din punct de vedere clinic (*charlie*). Aceste calificative vor fi acordate pentru fiecare din cei opt parametri urmăriți.

Categoria clinic ideal se referă la o ipostază clinică ce nu poate fi depășită. Acest nivel este obiectivul fiecărui clinician. Nivelul *bravo* sau clinic acceptabil se referă la cazul în care toți parametrii sunt satisfăcători iar restaurarea este încă funcțională. Clinic inacceptabil corespunde necesității înlocuirii obturației.

Studiul de față a dorit să evalueze comportamentul

mai multor materiale fizionomice de restaurare directă, aplicând în practică criteriile USPHS la cazurile clinice luate în studiu la care s-au aplicat obturații fizionomice din materiale compozite.

Material și metodă

Studiul clinic s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani și a cuprins un număr de 100 de pacienți la care s-au aplicat pe dinții frontali un număr de 234 de restaurări fizionomice directe în cavități de clasa a III-a și a IV-a, după cum urmează: 186 de obturații fizionomice clasa a III-a, 48 de obturații fizionomice clasa a IV-a (tabel 1).

Am luat în studiu următoarele patru materiale de restaurare:

1. Tetric Evo Ceram (Ivoclar Vivadent) - compozit hibrid fotopolimerizabil
2. Filtek Supreme (3M ESPE) - nanocompozit fotopolimerizabil
3. Restacril-compozit (autohton) cu microumplutură fotopolimerizabil
4. Premise (Kerr) - nanocompozit universal fotopolimerizabil.

Obturațiile au fost aplicate după prepararea cavităților de clasa a III-a și a IV-a, gravarea cu acid ortofosforic 37% timp de 15 secunde, aplicarea adezivului și fotopolimerizarea acestuia timp de 20 de secunde. Sistemul adeziv folosit a fost al firmei producătoare pentru fiecare compozit în parte, mai puțin pentru Restacril, care nu are încă un sistem adeziv propriu.

Obturațiile au fost aplicate și evaluate la o săptămână de la aplicare, apoi la 6 luni, 1 an, 2 ani și 3 ani de către doi operatori.

Rezultate și discuții

Toate rezultatele obținute pe parcursul studiului au fost sistematizate în patru tabele, în funcție de criteriile USPHS pentru fiecare din cele patru materiale compozite studiate. Pentru a ilustra modul de lucru, prezentăm tabelul sintetic cu rezultatele obținute pentru unul dintre materialele incluse în studiu (tabel 2).

S-au realizat procesări descriptive de date prin calculul frecvențelor absolute și relative. Baza de calcul

Tabel 1. Obturațiile de RDC aplicate în funcție de material și clasa cavității preparate.

Clasa obturației	Nr. obturații	Tetric Evo Ceram	Filtek Supreme	Restacril	Premise
Cl.III	186	63	45	33	45
Cl.IV	48	15	15	8	10
Total	234	78	60	41	35

Tabel 2. Criteriile USPHS pentru Tetric Evo Ceram.

Nr.Crt	Criteriile USPHS	1 săpt.	6 luni	1 an	2 ani	3 ani
1	Capacitatea de potrivire a culorii	73A,5B	78A	77A,1B	75A, 3B	70A, 6B,2C
2	Cariii secundare marginale		78A	78A	75A,3B	71A,5B,2C
3	Pierderea restaurării		0	0	0	2
4	Discromia marginală		78A	76A, 2B	73A, 3B	71A, 5B,2C
5	Integritatea marginală		78A	76A, 2B	71A, 7B	67A, 7B, 4C
6	Forma anatomică		78A	75A, 3B	69A, 9B	65A, 8B, 5C
7	Sensibilitatea postoperatorie	75A,3B				
8	Durata de viață		100%	100%	100%	97,4%

a fost reprezentată de distribuțiile frecvențelor relative ale valorilor criteriilor de evaluare USPHS. Pentru compararea între cele patru materiale studiate a distribuțiilor de frecvențe ale aceluiași criteriu de evaluare, măsurat la aceleași intervale de timp s-au aplicat teste de semnificație statistică neparametrice, deoarece rezultatele obținute în urma studiului sunt exprimate sub formă de scoruri (alfa, bravo și charlie). Pentru comparațiile globale s-a utilizat testul Kruskal-Wallis și pentru cele pe perechi de grupuri s-a aplicat testul Chi2. O situație particulară a reprezentat-o criteriul 3 (Pierdere restaurării), care deși se preta la aplicarea unui test parametric Student, din cauza faptului că era importantă și ordinea apariției valorilor s-a recurs tot la un test neparametric care procesează rangurile valorilor. S-a testat astfel prima dată prin testul parametric, iar apoi prin cel neparametric. Observându-se faptul că valorile semnificației statistice (p-value) sunt foarte apropiate s-a decis prezentarea valorii neparametrice, pentru a păstra avantajul considerării ordinii de apariție a valorilor.

Capacitatea de potrivire a culorii

Majoritatea compozitelor conțin stabilizatori de culoare, care le fac rezistente la modificările coloristice. Cu toate acestea, odată cu trecerea timpului, RDC își schimbă culoarea din cauza unor modificări ce cresc rugozitatea suprafeței (abrazia) ce va permite acumularea de pigmenți alimentari, tutun etc. [4].

Tuturor restaurărilor efectuate le-am evaluat capacitatea de potrivire a culorii cu țesuturile naturale ale dintelui la o săptămână de la aplicarea obturației și apoi la interval de 6 luni, 1 an, 2 ani și 3 ani după aplicare.

În figura 1 sunt ilustrate rezultatele obținute în cazul celor patru materiale luate în studiu. Coloanele verticale reprezintă procentul obturațiilor cu potrivire ideală (alfa), iar culorile diferite, timpul la care au fost evaluate restaurările.

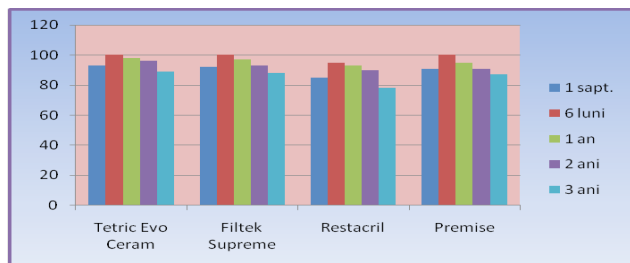


Fig.1. Scorurile Alfa pentru capacitatea de potrivire a culorii.

Analizând graficul observăm că la o săptămână după aplicarea obturațiilor coeficientul de potrivire al culorii este de 94% pentru Tetric Evo Ceram, 92% pentru Filtek Supreme, 85% pentru Restacril și 92% pentru Premise. Acest lucru se datorează apariției la limita dinte-obturație a unei margini de culoare mai deschisă, aspect întâlnit frecvent în practică.

La șase luni capacitatea de potrivire a culorii se modifică pozitiv, ajungând la procentaje de 100% pentru Tetric, Filtek, Premise, iar pentru Restacril la 96%. La

1 an se menține aproximativ la fel, iar după 24 de luni capacitatea de potrivire a culorii diminuează, ajungând la 3 ani la procentaje de 89% pentru Tetric Evo Ceram și Filtek Supreme, 87% pentru Premise și 78% la Restacril, fapt datorat așa cum se subliniază în literatură, apariției uzurii de suprafață a compozitelor și acumulării de pigmenți alimentari.

În urma analizei statistice s-a constatat că între distribuțiile de frecvență A-B-C ale celor patru materiale, evaluate după criteriile USPHS, nu există diferențe statistice semnificative, pentru un nivel de semnificație de 0,05. Distribuțiile de frecvențe sunt sensibil similare.

Carii secundare marginale

Cariile secundare reprezintă una dintre cele mai mari probleme ale restaurărilor cu material compozit, fiind principala cauză de eșec al unei obturații.

Acest studiu a fost făcut prin evaluări clinice considerându-se, conform literaturii, proces carios orice zonă cu discromie (întunecată), profundă, aflată sub suprafața sau adiacent unei obturații [5].

Datele obținute au fost ilustrate în figura 2, de unde se constată o frecvență apropiată a cariilor secundare pentru toate compozitele luate în studiu, astfel la 6 luni absența cariei secundare este de 100% pentru toate materialele restaurative, cu excepția Restacrului la care este de 98%. Odată cu trecerea timpului, crește frecvența apariției cariilor marginale, la 3 ani procentaje pentru absența cariilor marginale fiind de 91% pentru Tetric Evo Ceram și Filtek Supreme, 90% pentru Premise și de 82% pentru Restacril.

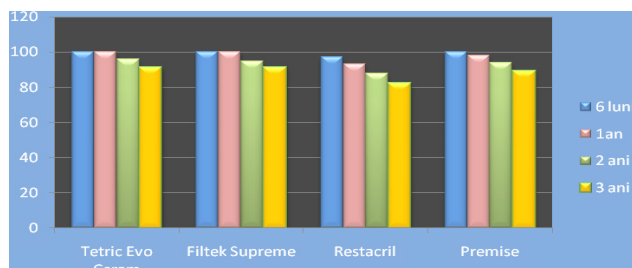


Fig. 2. Scorurile Alfa pentru absența cariei marginale.

În urma analizei statistice s-a constatat că între distribuțiile de frecvență A-B-C ale celor patru materiale evaluate după criteriile USPHS nu există diferențe statistice semnificative, pentru un nivel de semnificație de 0,05. Distribuțiile de frecvențe sunt sensibil similare.

Discromia marginală

Reprezintă colorarea marginii suprafeței cavității și este un criteriu ușor de observat prin inspecție. Factorul principal incriminat în etiologia discromiilor este constituit de procedurile de finisare în urma cărora se obține un strat de suprafață al compozitelor cu rezistență scăzută. Cu cât discromia este mai profundă, cu atât este mai mare posibilitatea apariției cariilor secundare.

Rezultatele obținute la lotul de pacienți luați în studiu sunt prezentate în figura 3, unde se observă că pe măsura îmbătrânirii obturațiilor crește și frecvența apariției

discromiei marginale. Dacă la 6 luni, absența discromiei marginale atingea procentaje de 100% pentru toate compozitele, la 3 ani apare o rată crescută a discromiei la obturațiile cu RDC cu microumplutură (Restacril - 25%), a căror rezistență la abraziere este mult mai redusă decât la RDC hibride, unde discromia marginală apare în 9% din cazuri, respectiv la nanocompozite (Filtek Supreme - 8%).

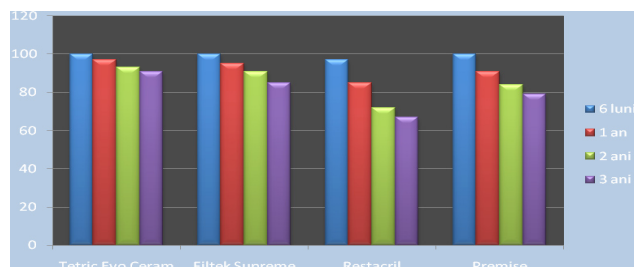


Fig.3. Scorurile Alfa obținute pentru discromia marginală.

Din punct de vedere statistic distribuțiile de frecvențe sunt sensibil similare, valorile semnificației statistice (p-value) fiind de 0,092 (6 luni), 1,000 (1 an), 0,924 (2 ani), 0,935 (3ani).

Integritatea marginală

Se referă la adaptarea marginilor obturației la nivelul interfeței dinte-obturație.

Deși studiul pe care l-am realizat oferă date concordante cu cele din literatură [6], care arată că materialele compozite cu micro-umplutură au proprietăți mecanice inferioare celor hibride și nanocompozitelor [7], favorizând apariția acestui tip de degradare, statistic s-a constatat că între distribuțiile de frecvență A-B-C ale celor patru materiale evaluate după criteriile USPHS nu există diferențe semnificative, pentru un nivel de semnificație de 0,05.

Contrația de polimerizare este un factor important în menținerea integrității marginale. Nanocompozitele și compozitele hibride au cele mai mici valori ale contrației de priză, dar trebuie ținut cont în cursul prizei materialului și de cantitatea de material folosit și, deci, de mărirea cavității.

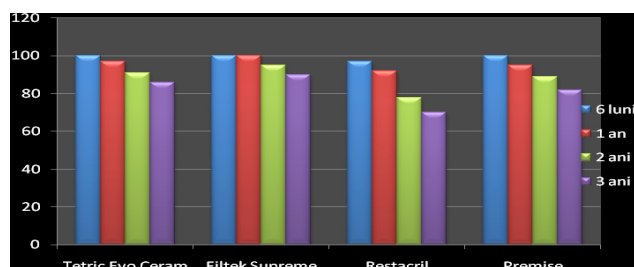


Fig.4. Scorurile Alfa obținute pentru integritatea marginală.

Pierdere a formei anatomice

Procesul de abraziere al materialelor compozite este influențat de cantitatea de umplutură anorganică, de dimensiunea și distribuția particulelor, astfel încât, cu cât este mai multă umplutură anorganică, cu atât pierderea

forme anatomice este mai pronunțată.

Rezultatele (fig. 5) relevă faptul că o dată cu trecerea timpului toate compozitele luate în studiu au avut de suferit la acest capitol, pierderea formei anatomice fiind mai mare în cazul compozitelor cu microumplutură față de cele hibride și nanocompozite. Astfel, dacă la 6 luni de la aplicare procentajele de păstrare a formei anatomice erau de 100% pentru Tetric, Filtek și Premise și de 96% pentru Restacril (microumplutură), la 3 ani, păstrarea formei anatomice se menține la un procent de 80% pentru obturațiile realizate cu Premise, 79% pentru Filtek Supreme, 83% în cazul compozitului Tetric Ceram și doar 68% pentru Restacril.

Deși în cazul compozitului cu microumplutură Restacril, procentual pierderea formei anatomice este mai crescută pe parcursul celor 3 ani, din punct de vedere statistic, nu există diferențe semnificative, pentru un nivel de semnificație de 0,05, între distribuțiile de frecvență ale celor patru materiale evaluate.



Fig. 5. Scorurile Alfa obținute pentru păstrarea formei anatomice

Sensibilitatea postoperatorie

Este un parametru de evaluare mult discutat în cazul obturațiilor cu RDC. În literatură s-a consemnat că această sensibilitate apare la 10-35 % din situații.

Cauza majoră a apariției sensibilității o reprezintă contracția de polimerizare a materialului ce provoacă o discontinuitate la interfața dinte-obturație, ce va permite bacteriilor și produșilor toxici ai acestora să penetreze canaliculii dentinari și să producă o inflamație pulpară cu apariția sensibilității postoperatorii [8]. În studiul de față sensibilitatea postoperatorie a apărut la un număr de 14 (6%) restaurări din totalul de 234 cazuri, în toate situațiile simptomatologia a încetat de la sine după aproximativ 7-10 zile. Între distribuțiile de frecvență A-B-C ale celor patru materiale nu există diferențe statistic semnificative, p-value=1,000.

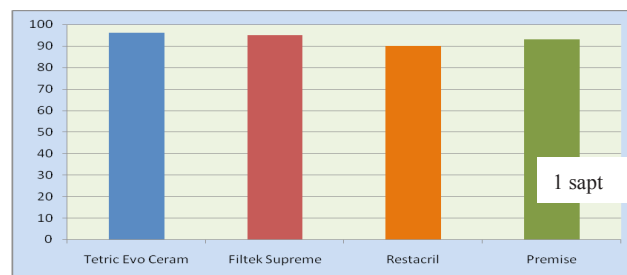


Fig.6. Scorurile Alfa pentru absența sensibilității postoperatorii.

Durata de viață a restaurării

În acest studiu au fost aplicate, așa cum am amintit, un număr de 234 de obturații, dintre care 186 clasa a III-a și 48 de obturații clasa a IV-a. Din totalul restaurărilor, pe parcursul celor 3 ani de evaluare au fost înlocuite 10 obturații: 7 clasa a IV-a și doar 3 clasa a III-a, în toate cazurile fiind vorba de restaurări ale unor distrucții coronare masive.

Concluzii

1. Reușita în realizarea unei restaurări odontale cu RDC se obține atunci când operatorul cunoaște proprietățile, aspectul, culoarea și tehnicile de aplicare a materialelor compozite.

2. Criteriul privind capacitatea de potrivire a culorii este unul subiectiv, prin observație clinică de către cel puțin doi operatori, iar modificările coloristice apărute în timp se datorează îmbinării unor factori ca finisarea obturației și apariției depozitelor de pigmenți alimentari sau nicotinici.

3. Apariția cariilor secundare este o cauză majoră de eșec în cazul restaurărilor cu RDC. Sunt ușor de identificat în cazul obturațiilor compozite aplicate pe dinții frontali.

4. Discromia marginală apare mai frecvent la RDC cu microumplură decât la nanocompozite sau compozitele hibride. Acest criteriu poate fi evaluat prin observație clinică, subliniind însă faptul că apariția colorării marginale nu înseamnă întotdeauna o soluție de continuitate sau o carie secundară, așa cum e percepută de multe ori.

5. Pierderea formei anatomice prin uzură cuantifică de fapt rezistența la abraziune a diferitelor materiale compozite.

Din studiul de față se desprinde ideea că pierderea formei anatomice este mai mare în cazul compozitelor cu microumplură față de cele hibride și nanocompozite care se situează aproximativ la același nivel.

6. Rezultatele obținute în acest studiu oferă o imagine de încredere în performanțele rășinilor compozite, în condițiile în care sunt aplicate corespunzător și se țin seama de indicațiile și contraindicațiile lor.

Bibliografie

1. Summit J.B., Robbins J.W., Schwartz R.S.: "Fundamentals of Operative Dentistry- a Contemporary Approach", Quintessence Publishing Co., Illinois 2001.
2. CvarJ.F., Ryge G.: "Criteria For the Clinical Evaluation of Dental RestorativeMaterials", USPHS Publication, San Francisco, 1971, 244-250.
3. Feilzer A.J., Gee A.J., Davidson C.L.: "Setting Stresses in Composites for Two Different Curing Modes", Dent.Mater., 2003, 19, 2-5.
4. Românu M., Bratu D., Lakatos S., Florița Z.: "Polimerizarea în stomatologie". Ed.Brumar, Timisoara, 2000,137,159-174.
5. Mjor I.A., Toffenetti F.: "Placement and Replacement of Resin-Based Restorations in Italy", Oper.Dent., 1992, 17, 82-85.
6. Choi K.K., Couden J.R.: "The Effect of Adhesive Thickness on Polymerisation Contraction Stress of Composites", J.Dent.Res., 2000, 79,812-817.
7. Roberson T.M., Heymann H.O.,Swift E.J.: "Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry", Mosby St.Louis, USA, 4-th Ed., 2002.
8. Hannig M., Bott B.: "In Vitro Pulpchamber Temperature Rise During Composite Resin Polymerisation with Various Light Curing Sources". Dent.Mater.J., 1999,15, 275-281.

EVALUAREA CEFALOMETRICĂ A SPAȚIULUI RESPIRATOR NAZOFARINGIAN LA PACIENȚI ORTODONTICI

ANCA DRAȘOVEANU¹, TOMA COCÂRLĂ², DANA FEȘȚILĂ²,
MARIUS MĂRUȘTERI³

¹Catedra de Pedodonție - Ortodonție, Facultatea de Medicină Dentară, UMF
Tg. Mureș

²Catedra de Ortodonție, Facultatea de Medicină Dentară, UMF "Iuliu
Hațieganu" Cluj - Napoca

³Disciplina de Informatică Medicală și Biostatistică, Facultatea de Medicină,
UMF Tg. Mureș

Rezumat

Teleradiografia de profil este un instrument de diagnostic frecvent folosit de medicul ortodont. Cu ajutorul ei se poate evalua și tipul respirator al pacientului prin analiza spațiului respirator nazofaringian și a proporției pe care acesta o reprezintă în nazofaringele osos.

Studiul cuprinde 24 pacienți ortodontici cu vârste între 8-9 ani. Fiecărui pacient i s-a efectuat o teleradiografie de profil și a fost supus examenului otorinolaringologic care a stabilit tipul respirator. Pe teleradiografiile de profil s-a calculat suprafața spațiului respirator nazofaringian și cea a nazofaringelui osos și de asemenea au fost determinate valorile medii ale dimensiunilor nazofaringelui pentru pacienții respiratori orali comparativ cu respiratorii nazali.

Rezultatele obținute au arătat: media dimensiunilor spațiului respirator nazofaringian este mai mică la lotul respiratorilor orali, comparativ cu respiratorii nazali, fără ca cele două loturi să difere semnificativ statistic $p=0,42$; media dimensiunilor nazofaringelui osos, deși mai mare la respiratorii nazali, nu diferă semnificativ statistic față de respiratorii orali $p=0,25$.

Consecințele respirației orale asupra aparatului dento-maxilar impun pentru fiecare pacient evaluarea tipului respirator. Întrucât spațiul respirator nazofaringian crește odată cu vârsta copilului, iar volumul vegetațiilor adenoidale descrește pe măsura apropierii de pubertate, este necesar să se obțină standarde pentru mărimea nazofaringelui raportate la diferite grupe de vârstă.

Cuvinte cheie: respirație orală, spațiu respirator nazofaringian, teleradiografie de profil, vegetații adenoidale.

CEPHALOMETRIC EVALUATION OF NASOPHARYNGEAL FREE AIRWAY SPACE IN ORTHODONTIC PATIENTS

Abstract

The lateral cephalometric radiography is an instrument of diagnosis frequently used by the orthodontist. With its help, the patient's mode of breathing can also be evaluated by the analysis of the nasopharyngeal free airway space on the lateral cephalometric radiography.

The study includes 24 patients with ages of 8-9 years. Each patient has been subject of a lateral cephalometric radiography and has been submitted to an otorhinolaryngologic evaluation which determined the mode of breathing. According to the lateral cephalometric radiographies, the surface of the nasopharyngeal free airway space and the surface of the bony nasopharynx have been calculated and there have also been determined the medium values of the nasopharynx dimensions in oral breathing patients in comparison with nasal breathing patients.

For the studied age period we obtained: the medium values of the nasopharyngeal free airwayspace are lower in case of oral breathing than in case of nasal breathing, but we did not see statistically significant difference between the two groups $p=0,42$; there was no statistically significant difference between the medium dimensions of the bony nasopharynx in oral and nasal breathing patients $p=0,25$. Being aware of the consequences of oral breathing over the dento-maxillary developement it is extremely important for the orthodontist to evaluate the patient's mode of breathing. Since the nasopharyngeal free airway space is increasing along with the child's age and the volume of adenoids is decreasing insofar as getting closer to the puberty period, it is necessary to obtain standards for the nasopharynx size related to various age groups.

Keywords: mouth breathing, nasopharyngeal airway space, lateral cephalometric radiographs, adenoids.

Introducere

Literatura ortodontică cuprinde foarte multe opinii, de multe ori contradictorii, în ce privește corelațiile între funcția respiratorie și dezvoltarea aparatului dentomaxilar. În centrul controversei stau obstrucția nazală cronică și respirația orală. Întrebările care se pun și care nu și-au găsit un răspuns clar, deocamdată, sunt:

1. Care sunt metodele de diagnosticare a respirației orale?
2. Pentru ce volum de țesut adenoidian se poate pune diagnosticul de obstrucție nazală?
3. Care sunt efectele respirației orale și obstrucției nazale asupra dezvoltării aparatului dentomaxilar?

Hipertrofierea țesutului limfoid de pe peretele posterior al nazofaringelui (frecventă la copiii preșcolari și școlari) diminuează spațiul respirator nazofaringian ceea ce duce la apariția unei respirații predominant orale [1,2,3,4,5].

Prezența țesutului adenoid nu este egală cu respirația orală. El trebuie să ocupe un volum semnificativ din cavitatea nazofaringiană pentru a face din respirația orală o necesitate. Proporția nazofaringelui ocupat de țesutul adenoidian poate fi evidențiată și apreciată de către ortodonți prin anumite măsurători pe teleradiografiile de profil [3,6,7,8,9].

Fiecărei tehnici de interpretare a teleradiografiei de profil i se pot aduce critici cum ar fi: un spațiu tridimensional precum cavitatea nazofaringiană este analizat bidimensional, așa cum apare el pe teleradiografia de profil; teleradiografiile de profil pe care le efectuăm pentru analiza nazofaringelui ar trebui să fie executate în timp ce capul pacientului este în poziție naturală și nu fixat în cefalostat, așa cum se procedează pentru anomaliile dento-maxilare [10,11].

Obiective

Obiectivele studiului sunt:

1. Analiza dimensională a spațiului respirator nazo-

faringian pe teleradiografia de profil și a proporției pe care acesta o ocupă în nazofaringele osos;

2. Determinarea valorilor medii ale nazofaringelui osos la respiratorii nazali și orali.

3. Determinarea proporției dintre spațiul respirator nazofaringian și nazofaringele osos.

Metodologie

Studiul cuprinde 24 de pacienți ai Clinicilor de Stomatologie Pediatrică din Tg.Mureș și Cluj-Napoca care au solicitat tratament pentru anomalii dento-maxilare clasa II și III Angle, băieți și fete cu vârste cuprinse între 8-9 ani. Diagnosticul ortodontic s-a bazat pe examenul clinic, studiul de model și examenul radiologic (ortopantomografia și teleradiografia de profil). De asemenea, pentru fiecare pacient s-a efectuat și un examen otorinolaringologic.

Pentru analiza spațiului respirator nazofaringian pe teleradiografia de profil s-a utilizat tehnica de interpretare Linder-Aronson (vezi fig.1).

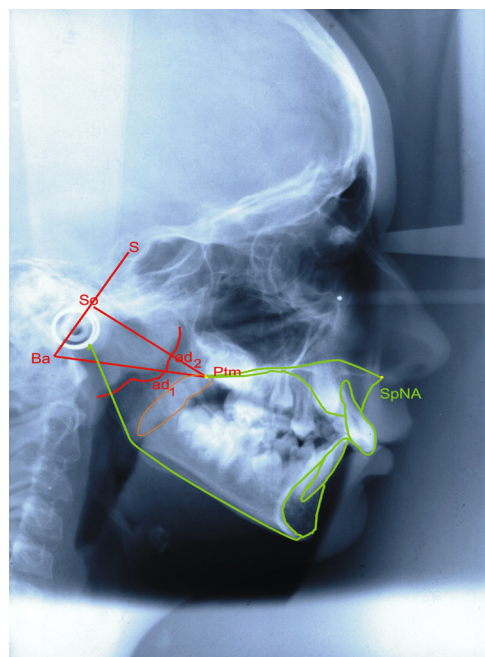


Fig. 1. Analiza cefalometrică.

Articol intrat la redacție în data de: 15.01.2009

Acceptat în data de: 04.02.2009

Adresa pentru corespondență: ancadrasoveanu2002@yahoo.com

Puncte de referință (după Linder-Aronson)

Ba (**B**asion) = punctul cel mai inferior și posterior de pe osul occipital;

Ptm (**P**terygo**m**axillare) = punctul situat la intersecția dintre planșeul foselor nazale și conturul posterior al maxilei;

S (**S**ella) = punctul situat în centrul șeii turcești;

So = mijlocul dreptei ce unește punctele Sella cu Basion;

ad₁ = intersecția dreptei Ptm-Ba cu peretele posterior al nazofaringelui;

ad₂ = intersecția dreptei Ptm-So cu peretele posterior al nazofaringelui.

Măsurători

Am efectuat următoarele măsurători:

Ptm-ad₁-ad₂-Ptm = suprafața spațiului respirator nazofaringian (mm²);

Ptm-So-Ba-Ptm = suprafața nazofaringelui osos (mm²);

$(\text{Ptm-ad}_1\text{-ad}_2\text{-Ptm}) \times 100 / \text{Ptm-So-Ba-Ptm}$ = proporția dintre suprafața spațiului respirator nazofaringian și suprafața nazofaringelui osos (%).

Analiza statistică

A constat în efectuarea statisticii descriptive pentru cele două loturi (nazali și orali):

- media
- abaterea standard
- intervalul de încredere 95% pentru medie.

Pentru verificarea existenței eventualelor rezultate aberante am efectuat testul Grubbs și astfel am constatat prezența unui rezultat aberant în lotul de pacienți respiratori orali (893 mm² față de o medie de 470,23 mm²), fapt ce a dus la eliminarea respectivului pacient din lotul amintit. Pentru compararea diferenței între mediile celor două loturi am utilizat testul t Student pentru date nepereche cu variantele lui: t₂ pentru varianță egală, respectiv testul t₃ pentru varianță inegală. Semnificația diferenței între varianțele celor două loturi a fost verificată cu testul F.

Rezultatele ce le vom prezenta în cele ce urmează sunt obținute pe baza analizei statistice efectuate, deci, pe un lot de 11 pacienți respiratori nazali și 12 pacienți respiratori orali.

Rezultate și discuții

Rezultatele și interpretarea statistică sunt prezentate în tabelele ce urmează pentru fiecare din cele 3 obiective:

1) Suprafața spațiului respirator nazofaringian

Analizând tabelele de mai jos se observă că media dimensiunilor spațiului respirator nazofaringian este mai mare la respiratorii nazali, comparativ cu cei orali, fără să difere semnificativ statistic ($p=0,42$).

Tabelul I. Dimensiunea spațiului respirator nazofaringian la cele două grupe de pacienți, exprimată în mm² (Ptm-ad₁-ad₂-Ptm).

	NAZALI	ORALI
1.	140,00	73,50
2.	66,50	32,50
3.	98,00	66,00
4.	77,00	76,00
5.	120,00	40,00
6.	77,00	15,00
7.	88,00	165,00
8.	104,00	94,50
9.	62,50	125,00
10.	80,00	84,00
11.	94,50	80,50
12.	-	110,00

Tabelul II. Valoarea medie, deviația standard, intervalul de încredere și testul t Student între mediile dimensiunilor spațiului respirator nazofaringian la cele două loturi.

	NAZALI	ORALI
Media	91,59	80,17
Abaterea standard	23,24	41,24
IC 95%	75,98-107,21	53,96-106,37
p F test		0,08
pTTest tip 3		0,42

În mod normal vegetațiile adenoide involuează cu vârsta, însă în condițiile unor infecții nazofaringiene repetate sau alergii suferă un proces de hiperplazie. Subtelny, în studiile sale susține că vegetațiile adenoide au un volum maxim în jurul vârstei de 2-3 ani și între 9-15 ani [1]. Vilella OV, Linder-Aronson și Preston [3,12,13] susțin că între 8-10 ani se înregistrează o scădere a volumului vegetațiilor adenoide, fapt confirmat și de studiul nostru efectuat la copii de 8-9 ani, la care nu am găsit diferențe semnificative statistic privind dimensiunea spațiului respirator nazofaringian, deși acesta a fost mai mare la grupul cu respirație nazală față de grupul cu respirație orală.

2) Suprafața nazofaringelui osos

Tabelul III. Dimensiunea nazofaringelui osos la cele două grupe de pacienți, exprimată în mm² (Ptm-Ba-So-Ptm).

	NAZALI	ORALI
1	514,50	468,00
2	460,00	396,00
3	518,00	460,00
4	450,00	441,00
5	462,00	430,00
6	410,00	378,00
7	405,00	552,00
8	480,00	460,00
9	396,00	420,00
10	472,50	387,00
11	462,00	450,00
12	-	378,00

Tabelul IV. Valoarea medie, deviația standard, intervalul de încredere și testul t Student între mediile dimensiunilor nazofaringelui osos la cele două loturi.

	NAZALI	ORALI
Media	457,27	435
Deviația standard	40,67	49,42
IC 95%	429,95-484,59	403,60-466,40
pFtest		0,55
pTTest tip 2		0,25

Media dimensiunilor nazofaringelui osos este ușor crescută la respiratorii nazali față de cei orali, fără să difere semnificativ statistic ($p=0,25$). Vârsta de 8-9 ani a pacienților din cele două loturi ar putea fi motivul acestei diferențe nesemnificative statistic. Studii cefalometrice recente care s-au ocupat cu creșterea nazofaringelui susțin că dimensiunea acestuia crește proporțional cu vârsta; de aici necesitatea ca studiul să fie extins și la alte grupe de vârstă. De asemenea trebuie luat în considerare și dimorfismul sexual în ceea ce privește creșterea nazofaringelui, fapt pe care nu l-am realizat din cauza numărului redus de pacienți [10].

3) Proportia dintre suprafața spațiului respirator nazofaringian și suprafața nazofaringelui osos (%)

Tabelul V. Proportia dintre suprafața spațiului respirator nazofaringian și suprafața nazofaringelui osos (%).
($P_{tm}-ad_1-ad_2-P_{tm}$)x100 / $P_{tm}-So-Ba-P_{tm}$.

	NAZALI	ORALI
1	27,21	15,70
2	14,45	8,20
3	18,91	14,34
4	17,11	17,23
5	25,97	9,30
6	18,78	3,96
7	21,72	29,89
8	21,66	20,54
9	15,78	29,76
10	16,93	21,70
11	22,72	17,88
12	-	29,10

Tabelul VI. Valoarea medie, deviația standard, intervalul de încredere și testul t Student pentru raportul ($P_{tm}-ad_1-ad_2-P_{tm}$)x100 / $P_{tm}-So-Ba-P_{tm}$.

	NAZALI	ORALI
Media	20,11	18,13
Deviația standard	4,12	8,59
IC 95%	17,35-22,88	12,68-23,59
pFtest		0,03
pTTest tip 2		0,50

Mediile raportului celor două dimensiuni (spațiul respirator nazofaringian și nazofaringele osos) nu diferă semnificativ statistic ($p=0,50$), deși în cazul respiratoriilor orali media acestui raport este mai mică decât la respiratorii nazali.

Raportul ($P_{tm}-ad_1-ad_2-P_{tm}$)x100/ $P_{tm}-So-Ba-P_{tm}$ l-am introdus deoarece mărimea spațiului respirator

nazofaringian, raportată la dimensiunea nazofaringelui osos este mai importantă decât dimensiunea propriu-zisă a nazofaringelui osos.

Concluzii

1. Datele obținute la analiza cefalometrică confirmă că media dimensiunilor spațiului respirator nazofaringian este mai mare la respiratorii nazali comparativ cu cei orali.
2. Lipsa semnificației statistice între datele obținute la respiratorii orali și cei nazali poate fi pusă atât pe seama vârstei analizate (8-9 ani), cât și a lotului mic de pacienți.
3. O evaluare statistică ar fi mai concludentă pe loturi mai mari și selectate din toate grupele de vârstă.
4. Considerăm că orice perfecționare a metodelor de analiză cefalometrică nu exclude criteriul clinic de evaluare a tipului de respirație.

Bibliografie

1. Subtelny JD, Oral respiration: Facial Maldevelopment And Corrective Dentofacial Orthopedics. Angle Orthod 1980 July 50(3): 147-163
2. Cooper BC, Nasorespiratory Function and Orofacial Development. Oto Clin Amer 1989; 22(2): 413
3. Vilella O de V, Souza B, Karsten A, et al., Evaluation of the Nasopharyngeal Free Airway Space based on Lateral Cephalometric Radiographs and Endoscopy. Orthodontics 2004; 1: 215-223
4. Holmberg H, Linder-Aronson S, Cephalometric radiographs as a means of evaluating the capacity of the nasal and nasopharyngeal airway. Am J Orthod 1979; 76: 479-90
5. Linder-Aronson S. Respiratory function in relation to Facial Morphology and the Dentition. Br J Orthod 1976; 6: 59-71
6. Cocârlă E, Stomatologie pediatrică. Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu Cluj Napoca, 2000: 92-170
7. Fujioka M, Young L W, Girdany BR. Radiographic Evaluation of Adenoidal Size in Children: Adenoidal-Nasopharyngeal Ratio. AJR 1979; 133: 401-404
8. Vilella Beatriz de Souza, Vilella O V, Koch H A. Growth of the nasopharynx and adenoidal development in Brazilian subjects. Braz Oral Res 2006; 20(1): 70-75
9. Lourenco EA, Lopes KC, Pontes A Jr et al. Comparison between radiological and nasopharyngolaryngoscopic assesment of adenoid tissue volume in mouth breathing children. Rev Bras Otorrinolaringol 2005; 71(1): 23-28
10. Graber T., Orthodontics: Current Principles and Tehniques. Mosby Elsevier, Fourth Edition. 2005: 17-70;
11. Major MP, Flores-Mir C, Major PW. Assesment of lateral ceohalometric diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: a systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006 Dec; 130(6): 700-708
12. Linder-Aronson, Leighton BC. A longitudinal study of the development of the posterior nasopharyngeal wall between 3 and 16 years of age. Eur J Orthod 1983; 5: 47-58
13. Preston C B, Tobias P V, Salem OH. Skeletal age and growth of the nasopharynx in the sagittal plane: a cephalometric study. Semin Orthod; 2004, 10: 16-38.

DETERMINAREA ISONIAZIDEI ȘI RIFAMPICINEI PRIN HPLC. VALIDAREA METODEI

DANIELA GÂRBULEȚ, ADRIAN ȘPAC, VASILE DORNEANU

Facultatea de Farmacie, UMF “Gr. T. Popa”, Iași

Rezumat

Scopul acestui studiu a fost validarea unei metode de determinare prin HPLC a unui amestec de isoniazidă (I) și rifampicină (II) pe un cromatograf de lichide de înaltă performanță tip Waters e 2695 cu detecție în UV la 230 nm, folosind o coloană cromatografică Nucleosil 100-10 C18 (250 x 4,6 mm) cu o fază mobilă formată din amestec acetonitril / acid oxalic 0,01 M în raport de 80 / 20, debit 1,5 mL/min. Metoda prezintă o liniaritate bună în domeniul 5 – 100 µg/mL prezentând valori ale coeficientului de corelație $r = 0,9999$ (I), respectiv 0,9998 (II). Limitele de detecție sunt 0,6 µg/mL (I) și respectiv 2,2 µg/mL (II), limitele de cunțificare sunt 1,9 µg/mL (I) și respectiv 6,7 µg/mL (II). Pentru cele două substanțe studiate, s-a stabilit precizia sistemului ($RSD < 2\%$), precizia metodei ($RSD < 5\%$) și exactitatea calculându-se regăsirea medie: 102,66% în domeniul 101,30-104,46% (I) și respectiv 100,51% în domeniul 99,34-102,32% (II).

Cuvinte cheie: Isoniazidă, Rifampicină, HPLC, validare.

ISONIAZID AND RIFAMPICIN DETECTION BY HPLC. METHOD VALIDATION

Abstract

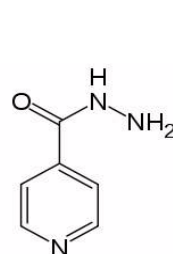
The aim of this study was the validation of a HPLC method for isoniazid (I) and rifampicin (II) on a Waters e 2695 liquid chromatograph and detection in UV at 230 nm, equipped with a Nucleosil 100-10 C18 (250 x 4.6 mm) column and a mobile phase formed by a mixture of acetonitrile / 0.01 M oxalic acid (80 / 20) at a flow of 1.5 ml/min. The method shows a good linearity in the range of 5 – 100 µg/ml showing values of correlation coefficient $r = 0.9999$ (I) and 0.9998 (II). The detection limits are 0,6 µg/ml (I) and 2,2 µg/ml (II), the quantification limits are 1,9 µg/ml (I) and 6,7 µg/ml (II). For both studied substances it was established the system precision ($RSD = < 2\%$), the method precision ($RSD < 5\%$) and the accuracy, the mean recovery are 102,66% in 101.30-101.46% range and 100.51% in 99.34-102.32% range for (I) and (II) respectively.

Keywords: Isoniazid, Rifampicin, HPLC, validation.

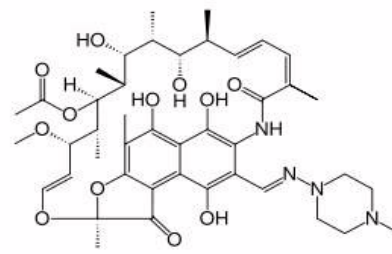
INTRODUCERE

Isoniazida prezintă o acțiune electivă față de “*Mycobacterium tuberculosis*”, bacteriostatică la concentrații de 0,01 - 0,05 µg/mL și bactericidă la 10,5 µg/mL, activ numai asupra bacililor în stare de multiplicare logaritmică. Asocierea cu alte tuberculostatice reduce frecvența și întârzie apariția rezistenței. Rifampicina este un derivat semisintetic al rifampicinei B, antibiotic produs de *Streptomyces mediterranei*. Face parte din grupa

ansamicinelor, compuși formați dintr-un nucleu aromatic și un lanț alifatic, care leagă, ca o ansă, 2 atomi opuși cuprinși în structura aromatică. În cazul rifampicinei, nucleul aromatic constă dintr-un diciclu naftalenic.



Isoniazidă



Rifampicină

Articol intrat la redacție în data de: 24.03.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 14.06.2009

Acceptat în data de: 05.07.2009

Adresa pentru corespondență: daniela.garbulet@sandoz.com

Având în vedere importanța isoniazidei și a rifampicinei în terapeutică, ne-am propus elaborarea și validarea unei metode de determinare cantitativă a acestora prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC). Validarea metodei a fost efectuată în conformitate cu literatura de specialitate în domeniu [1-8].

MATERIAL ȘI METODĂ

Materiale

- Substanțe de referință: Rifampicină și Isoniazidă, conform Farmacopeei Europene Ed. V.
- Acetonitril de puritate HPLC (Merck)
- Acid oxalic anhidru (Merck)
- Apă MilliQ (rezistivitate 18,2 MΩ/cm)

Aparatură

- HPLC Waters e 2695 prevăzut cu detector UV - Waters 2489

Condiții cromatografice:

- coloană cromatografică Nucleosil 100-10 C18, 250 x 4,6 mm, lot:21507043 (Machrey-Nagel)
- detecție în UV la lungimea de undă de 230 nm
- faza mobilă: acetonitril / acid oxalic 10^{-2} M în raport de 80 / 20
- debit 1,5 mL/min
- volumul de soluție injectată 10 μL

Soluții standard

Soluții *stoc standard* conținând isoniazidă și respectiv rifampicină de concentrație 1 mg / mL în fază mobilă.

Din soluțiile stoc standard s-au preparat *soluții standard de lucru* prin diluare (5 mL din fiecare soluție stoc standard) și completare la 25 mL cu fază mobilă; se obține un amestec cu o concentrație de 0,2 mg/mL pentru fiecare component în parte.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru efectuarea separării s-a injectat soluția standard de lucru (10 μL), utilizând mai multe faze mobile, cu detecția la lungimea de undă de 230 nm. În final s-a ales amestecul acetonitril / acid oxalic în raport volumic de 80 / 20, obținându-se picuri simetrice. Compoziția fazei mobile a fost stabilită și în funcție de rezoluție, astfel că la amestecul ales, s-a obținut o rezoluție de 8,64 (Fig. 1).

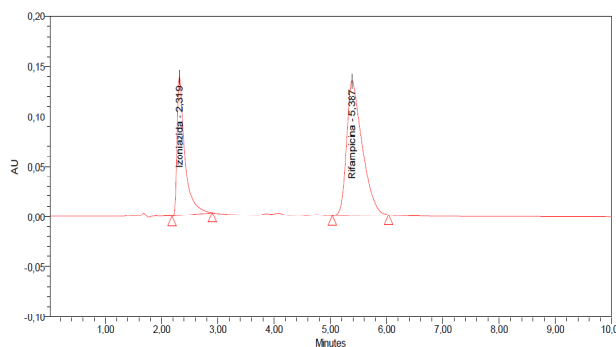


Fig.1. Cromatograma standard a soluției conținând isoniazidă (0,2 mg/mL); $R_t = 2,31 \pm 0,03$ min și rifampicină (0,2 mg/mL); $R_t = 5,33 \pm 0,04$ min, detecție la 230 nm; fază mobilă formată din amestec acetonitril / acid oxalic 0,01 M în raport de 80 / 20 (v/v), debit 1,5 mL/min.

Determinarea liniarității

Pentru determinarea liniarității au fost preparate din soluția standard de lucru o serie de 10 soluții conținând isoniazidă și rifampicină în domeniul de concentrație 5 – 250 μg/mL. Fiecare din aceste soluții au fost analizate de câte 6 ori, măsurându-se aria picurilor corespunzătoare. Valorile medii obținute sunt redată în tabelul I.

Prelucrarea datelor prin regresie matematică conduce la obținerea dreptelor de calibrare, prezentate în figurile 2 și 3.

Având în vedere faptul că luăm în considerare a posibilitatea aplicării metodei la determinarea cantitativă a isoniazidei și rifampicinei, nu numai din materii prime sau diverse preparate farmaceutice, ci și în medii biologice, unde se află în concentrații mici, am studiat mai ales intervalul 5 – 100 μg/mL. Pe acest interval, datele obținute au fost evaluate statistic, obținându-se următoarele rezultate:

- Pentru isoniazidă, ecuația dreptei de calibrare este $Arie\ pic = 6919,791 \times concentrația - 2300,28$; coeficientul de corelație $r = 0,9999$; eroarea standard a dreptei de regresie (SE) = 1285,657.

- Pentru rifampicină, ecuația dreptei de calibrare este $Arie\ pic = 13086,63 \times concentrația - 2155,08$; coeficientul de corelație $r = 0,9998$; eroarea standard a dreptei de regresie (SE) = 8747,761.

Tabel I. Ariile picurilor corespunzătoare isoniazidei respectiv rifampicinei în funcție de concentrație obținute la studiul liniarității.

Nr. det.	Isoniazid		Rifampicină	
	Concentrație (μg/mL)	Arie medie (AU/min)	Concentrație (μg/mL)	Arie medie (AU/min)
1	5,00	32542	5,00	59645
2	10,00	65428	10,00	125451
3	20,00	136562	20,00	259411
4	50,00	345126	50,00	665214
5	100,00	689002	100,00	1300530
6	161,00	1093162	159,64	2073995
7	179,48	1219000	184,28	2410591
8	201,56	1385953	201,48	2637038
9	219,76	1517887	220,60	2882396
10	242,48	1676935	245,92	3211437

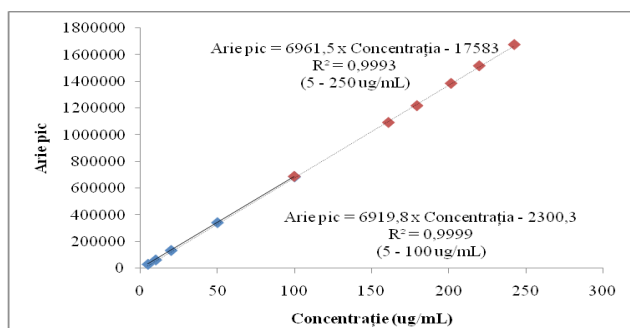


Fig. 2. Dreapta de calibrare pentru isoniazidă.

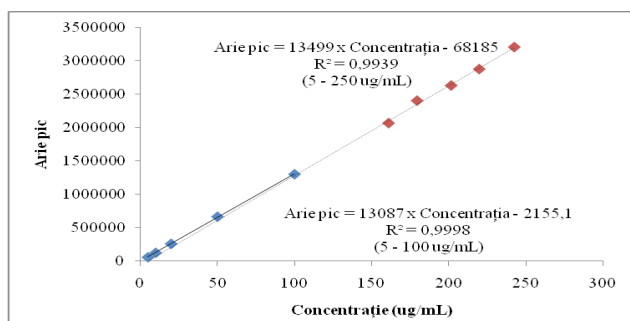


Fig. 3. Dreapta de calibrare pentru rifampicină.

Din datele statistice obținute se observă că pe domeniul de concentrație studiat, liniaritatea este foarte bună, valorile coeficienților de corelație fiind mai mari de 0,999, dar și faptul că interceptul cu ordonata prezintă o valoare mai mică de 2%.

Limita de detecție și limita de cuantificare

Limita de detecție și limita de cuantificare au fost

calculate utilizând valoarea erorii standard (SE) și a pantei dreptei de regresie conform formulelor (1) și (2):

$$LD = \frac{3,3 \times SE}{Panta} \quad (1); \quad LC = \frac{10 \times SE}{Panta} \quad (2)$$

Valorile calculate ale celor două limite sunt:

Isoniazidă – LD = 0,6 μg/mL, LC = 1,9 μg/mL.

Rifampicină – LD = 2,2 μg/mL, LC = 6,7 μg/mL.

Determinarea preciziei

Precizia reprezintă gradul de performanță al operațiilor, instrumentelor și a metodelor utilizate pentru a obține un rezultat. Pentru studiul preciziei s-au determinat precizia sistemului, precizia metodei de analiză și precizia intermediară.

Pentru determinarea preciziei sistemului a fost analizată de 6 ori o probă conținând isoniazidă, respectiv rifampicină în concentrație de 100 μg/mL.

Valorile experimentale obținute sunt reprezentate în tabelul II.

Tabelul II. Date experimentale privind precizia sistemului.

Isoniazidă – Arie pic	Rifampicină – Arie pic
698041	1300451
690102	1300489
678435	1296541
697221	1302544
687161	1300567
683054	1302587
Medie = 689002,33	Medie = 1300529,83
SD = 7757,5119	SD = 2200,4025
RSD = 1,1259 %	RSD = 0,1692 %

Datele experimentale obținute, după prelucrare

Tabelul III. Date experimentale privind precizia metodei și a preciziei intermediare la determinarea isoniazidei.

Concentrație teoretică (μg/mL)	Precizia metodei			Precizia intermediară		
	Arie pic (AU/min)	Concentrație calculată (μg/mL)	%	Arie pic (AU/min)	Concentrație calculată (μg/mL)	%
20	136542	20,06	100,32	139954	20,56	102,79
	136498	20,06	100,29	137899	20,26	101,30
	136751	20,09	100,47	138120	20,29	101,46
50	345089	50,20	100,40	359526	52,29	104,58
	345383	50,24	100,49	359025	52,22	104,43
	345171	50,21	100,43	362119	52,66	105,33
80	567056	82,28	102,85	555834	80,66	100,82
	567867	82,40	103,00	555792	80,65	100,81
	565124	82,00	102,50	555356	80,59	100,74
Date statistice		SD = 1,1986 RSD (%) = 1,1844		SD = 1,8504 RSD (%) = 1,8058		

Tabelul IV. Date experimentale privind precizia metodei și a preciziei intermediare la determinarea rifampicinei.

Concentrație teoretică (μg/mL)	Precizia metodei			Precizia intermediară		
	Arie pic (AU/min)	Concentrație calculată (μg/mL)	%	Arie pic (AU/min)	Concentrație calculată (μg/mL)	%
20	264511	20,38	101,88	264503	20,38	101,88
	264589	20,38	101,91	264481	20,37	101,87
	263171	20,27	101,37	264120	20,35	101,74
	648500	49,72	99,44	648000	49,68	99,36
50	648910	49,75	99,50	648037	49,68	99,37
	648231	49,70	99,40	649032	49,76	99,52
	1046584	80,14	100,17	1045689	80,07	100,09
80	1046328	80,12	100,15	1045897	80,09	100,11
	1046987	80,17	100,21	1045133	80,03	100,03
Date statistice		SD = 1,0195 RSD (%) = 1,0149		SD = 1,0824 RSD (%) = 1,0777		

Tabelul V. Date experimentale privind exactitatea metodei la determinarea isoniazidei și rifampicinei.

Concentrație teoretică (μg/mL)	Isoniazidă			Rifampicină		
	Arie pic (AU/min)	Concentrație calculată (μg/mL)	Regăsire (%)	Arie pic (AU/min)	Concentrație calculată (μg/mL)	Regăsire (%)
20	137899	20,26	101,30	259400	19,99	99,93
	138120	20,29	101,46	259631	20,00	100,02
	137999	20,28	101,38	259322	19,98	99,90
50	359025	52,22	104,43	665032	50,98	101,96
	354218	51,52	103,04	665894	51,05	102,10
	359105	52,23	104,46	667373	51,16	102,32
80	565145	82,00	102,50	1038972	79,56	99,45
	566027	82,13	102,66	1039889	79,63	99,53
	566344	82,18	102,72	1037895	79,47	99,34
Date statistice		Media = 102,66 Minim = 101,30 Maxim = 104,46			Media = 100,51 Minim = 99,34 Maxim = 102,32	

statistică, conduc la concluzia că sistemul de lucru este precis, valorile deviației standard relative obținute pentru cei doi compuși fiind foarte mici.

Pentru determinarea preciziei metodei au fost analizate probe într-un domeniu de concentrație de $\pm 40\%$ față de concentrația de interes ce are valoarea de 50 μg/mL. Pentru fiecare valoare a concentrației au fost efectuate un număr de trei determinări. Din valorile experimentale ale ariei picurilor s-a calculat concentrația probei, utilizând ecuația drepte de regresie. Precizia se exprimă prin deviația standard relativă (RSD) a valorilor obținute. Au fost efectuate două seturi de determinări, în zile diferite, pentru a evalua și precizia intermediară (tabelele III și IV).

Conform datelor redată în tabelele III și IV se observă că precizia metodei este foarte bună (RSD% = 1,1844 pentru isoniazidă și RSD% = 1,0149 pentru rifampicină) ca și precizia intermediară (RSD% = 1,8058 pentru isoniazidă și RSD% = 1,0777 pentru rifampicină).

Acuratețea

Exactitatea (acuratețea) metodei reprezintă gradul de asemănare a rezultatelor obținute cu valoarea adevărată. Acuratețea se referă la calitatea unui rezultat și este distinctivă de precizie, care se referă la calitatea unei operații prin care se obține acel rezultat.

Pentru evaluarea exactității metodei au fost analizate probe într-un domeniu de concentrație de $\pm 40\%$ față de concentrația de interes. Pentru fiecare valoare a concentrației au fost efectuate un număr de trei determinări. Din valorile experimentale ale absorbantei măsurate se calculează concentrația probei utilizând ecuația drepte de regresie. Exactitatea metodei se exprimă prin procentul de regăsire a cantității de substanță luată în studiu (tabelul V).

Analizând datele din tabelul V, se observă că pe domeniul de concentrație studiat (20 – 80 μg/mL), regăsirea medie este de 102,66% (minim 101,30% și maxim 104,46%) pentru isoniazidă, respectiv de 100,51% (minim 99,34% și maxim 102,32%) pentru rifampicină. Aceste valori demonstrează faptul că metoda de analiză propusă este suficient de exactă.

CONCLUZII

Metoda de analiză a fost validată, stabilindu-se liniaritatea metodei pe domeniul 5 – 100 μg/mL, coeficientul de corelație $r = 0,9999$; limita de detecție 0,6 μg/mL; limita de cuantificare 1,9 μg/mL; precizia sistemului: RSD = 1,1259%; precizia metodei: RSD = 1,1844%, precizia intermediară: RSD = 1,8058%) și exactitatea metodei: regăsire medie = 102,66% pentru isoniazidă. Pentru rifampicină s-au obținut următoarele valori: coeficientul de corelație $r = 0,9998$; limita de detecție 2,2 μg/mL; limita de cuantificare 6,7 μg/mL; precizia sistemului: RSD = 0,1692%; precizia metodei RSD = 1,0149%; precizia intermediară RSD = 1,0777% și exactitatea metodei: regăsire medie = 100,51%.

În concluzie, metoda de analiză propusă este liniară, precisă și exactă, cu un mod de simplu și rapid, putând fi aplicată la determinarea isoniazidei și rifampicinei din diverse tipuri de probe.

Bibliografie

- Roman L., Bojiță M., Săndulescu R., Muntean Daniela Lucia – Validarea metodelor analitice, Editura Medicală, București 2007;
- Dorneanu V., Stan Maria – Metode chimice și instrumentale de analiză, Ed. „Gr.T. Popa” UMF Iași, 2007;
- Bojiță M., Roman L., Săndulescu R., Oprean R. – Analiza și controlul medicamentelor, vol.II, Analiza și controlul medicamentelor, Editura Intelcredo, Deva 2003.
- *** - Pharmacopée Européenne 6,1, ed, Editions du Conseil de l'Europe, 2008;
- Oprean R., Rozet E., Dewe W., Boulanger B., Hubert P., - Ghid de validare a procedurilor analitice cantitative, Ed. Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, 2007
- *** US EPA, Guidance for methods development and methods validation for the Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) Program. Washington, 1995;
- Green J.M. A practical guide to analytical method validation. Anal. Chem. News & Features, 1996, 305A/309A;
- Yuwono M., Indryanto G. Validation of Chromatographic method of analysis. In: Harry G. Brittain, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, Academic Press, Elsevier, 2005, Vol. 32.

JOC DE NOROC PATOLOGIC ÎN COMORBIDITATE CU UN EPISOD DEPRESIV MODERAT

IASMINA DRAGOMIR¹, RAMONA PĂUNESCU², CORINA MĂRGINEAN²

¹Catedra de Psihiatrie, UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

²Clinica Psihiatrie I, Cluj-Napoca

Rezumat

Jocul de noroc patologic este o afecțiune din categoria tulburărilor de control al impulsurilor, caracterizată prin lipsa rezistenței la impulsul de a juca, în ciuda consecințelor devastatoare familiale, sociale, personale sau vocaționale.

Istoria afecțiunii a fost împărțită în patru faze: de câștig, de pierdere, de disperare și de pierdere a speranței. Frecvent tabloul clinic se complică cu tentative de suicid, fie în cadrul comorbidității frecvente cu depresia, fie ca și "ieșire din situație". În cazul în care se diagnostichează și un episod depresiv, terapia de elecție recomandată este cea cu antidepressive din clasa SSRI, care ar controla și simptomele afective și impulsivitatea ce caracterizează această patologie.

Cazul prezentat este cel al unui pacient în vârstă de 23 de ani care a fost evaluat în serviciul nostru, având asociat jocului patologic de noroc un episod depresiv mediu, cu ideatie suicidală. Terapia cu Sertralină a ameliorat dispoziția pacientului, dar a avut un efect de stimulare a "cravingului" pacientului, impunând asocierea de săruri de acid valproic pentru controlul patologiei de bază.

Cuvinte cheie: joc de noroc patologic, episod depresiv, farmacoterapie.

PATHOLOGICAL GAMBLING IN COMORBIDITY WITH A MEDIUM DEPRESSIVE EPISODE

Abstract

Pathological gambling is characterized by the failure to resist the impulse to gamble despite the personal, family or vocational consequences. The history of the illness was divided into four stages: winning, losing, desperation and hopelessness. Frequently the clinical features are complicated with suicide attempts, either as comorbidity with depression or as "the only way out". When a depressive episode is concurrently diagnosed, the therapy of choice is represented by the SSRIs that would control both the mood symptoms and the impulsivity that characterizes this pathology.

The case presented below is that of a 23 years old patient diagnosed with pathological gambling who described at his admission in our service the symptoms of a moderate depressive episode with suicidal ideas. The Sertraline therapy improved the patient's mood, but also had an effect of "craving" stimulation, imposing the association of valproic acid salts in order to control the main disorder.

Keywords: pathological gambling, depressive episode, pharmacotherapy.

Introducere

Jocul patologic de noroc a fost prima dată introdus oficial în DSM III. DSM IV cuprinde un nou set de criterii de diagnostic, criterii care combină criteriile DSM III

și DSM III R, împreună cu modificările aduse acestora. Conform criteriilor DSM IV TR [1], jocul de șansă patologic presupune:

A. Comportament dezadaptativ de joc de șansă persistent și recurent după cum este indicat de cinci (sau mai multe din următoarele):

1) este preocupat de jocul de șansă (de ex. este preocupat de retrăirea experiențelor de joc anterioare, de

Articol intrat la redacție în data de: 27.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 01.06.2009

Acceptat în data de: 02.06.2009

Adresa pentru corespondență: yasmina63us@yahoo.com

handicap sau de planificarea șanseii, ori se gândește la modalitățile de procurare a banilor cu care să joace);

2) necesită să joace cu sume crescânde de bani în vederea obținerii excitației dorite;

3) are repetate eforturi infructuoase de a controla, reduce sau stopa jocul de șansă;

4) este neliniștit sau iritabil când încearcă să reducă sau să stopeze jocul de șansă;

5) joacă pentru a scăpa de probleme sau pentru ușurarea unei dispoziții disforice (de ex. sentimente de vulnerabilitate, de culpă, anxietate sau depresie);

6) după pierderea banilor la joc revine în altă zi pentru a recupera (urmărirea recuperării propriilor pierderi);

7) minte membrii familiei, pe terapeut sau pe alții, spre a ascunde dimensiunea implicării în jocul de șansă patologic;

8) a comis acte ilegale precum falsul, fraudă, furtul sau delapidarea pentru a finanța jocul de șansă;

9) a periclitat sau a pierdut o relație importantă, un post, ori o oportunitate educațională sau de carieră din cauza jocului de șansă;

10) se bazează pe alții spre a procura banii necesari ieșirii dintr-o situație financiară disperată cauzată de jocul de șansă.

B. Comportamentul jocului de șansă nu este explicat mai bine de un episod maniacal.

ICD 10 definește jocul de noroc patologic ca pe “o afecțiune ce se caracterizează prin frecvență și număr crescut de episoade de joc de noroc care domină viața pacientului în detrimentul valorilor și angajamentelor sociale, ocupaționale, materiale și familiale” [2]. Prevalența afecțiunii este de 3%, cei mai afectați fiind bărbații cu vârste între 40 și 50 de ani, aparținând clasei economice medii și superioare - conform unui studiu efectuat în centrele specializate [3]. Persoanele cu vârsta sub 30 de ani sunt probabil slab reprezentate în centrele de tratament, dar datele sugerează că acest tip de patologie crește în rândul adolescenților [4,5]. Un studiu efectuat în 2001 de V. Lupu și colaboratorii a atras atenția asupra amplitudinii pe care o ia fenomenul în rândul adolescenților români, urmărind un lot de 500 de subiecți din trei orașe ale țării. Rezultatele au relevat o prevalență de 6.8% a jocului patologic în rândul acestora, cu preponderență la sexul masculin, precum și implicarea jocului de noroc în generarea absenteismului (64.70%) și a rezultatelor școlare slabe (52.94%) [7]. Din cunoștințele noastre nu există studii legate de incidența și prevalența jocului patologic la adulți în România. Diagnosticul diferențial include jocul de noroc în exces întâlnit la pacienții cu episod maniacal, jocul de noroc în cazul pacienților cu tulburare de personalitate disocială și jocul de noroc fără nici un alt fel de specificare [6].

Pacienții trec prin cele patru faze ale tulburării, după cum urmează: în prima fază (cea *de câștig*), un profit important stimulează sentimentul de omnipotență. În a doua

fază (cea *de pierdere*), pacientul începe să perceapă eșecul ca pe un lucru intolerabil. Din acest moment jucătorii își modifică strategia în sensul tentativelor de a recăștiga totul deodată (“vânătoare”). Se acumulează datorii și se instalează un sentiment de presiune și nevoia de acoperire prin minciună atât a comportamentului, cât și a pierderilor. Este faza în care apare afectarea relațiilor interpersonale, deoarece jucătorul devine din ce în ce mai iritabil și irascibil. În faza a treia (cea *de disperare*), jucătorii se angajează în activități necaracteristice, uneori chiar și ilegale. Apar simptomele de depresie, ideile suicidare și tentativele de suicid. Ultima fază (cea *de pierdere a speranței*) implică acceptarea faptului că pierderile nu mai pot fi recuperate. Totuși, jocul continuă, având ca principal scop obținerea plăcerii sau stării de excitație.

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient de 23 de ani, fără antecedente psihiatrice, care s-a prezentat în Clinica Psihiatrie I Cluj-Napoca pentru un tablou psihopatologic caracterizat de neliniște psihomotorie, dispoziție depresivă, ideatie suicidară, inapetență, scădere ponderală marcată (aproximativ 7kg în ultima lună), insomnii mixte, simptomatologie instalată în urma pierderii unor importante sume de bani la jocurile de noroc (ruletă, jocuri electronice).

Din istoricul bolii reținem faptul că pacientul a prezentat un prim episod de joc de noroc în urmă cu 7 ani, când a și câștigat o sumă importantă de bani, episod unic care a fost urmat de o perioadă de abstenență de aproximativ cinci ani și jumătate. Cu aproximativ un an și jumătate anterior prezentării în serviciul nostru, pacientul a reluat jocurile de noroc, petrecând la început câte 2-3 ore pe zi în astfel de locații și jucând sume mici de bani. Cu timpul orele petrecute la jocuri de noroc au fost tot mai numeroase. Pacientul descrie în această perioadă incapacitatea de a renunța la joc, cu apariția de iritabilitate, disforie, anxietate în condiții de abstenență.

În decursul acestei perioade de timp a acumulat treptat datorii mari (40000 euro), sume care au fost parțial plătite de către familie. În ultimele luni pacientul a sustras și sume de bani de la firma la care fusese angajat pentru a plăti o parte de datorii, fapt ce s-a aflat cu aproximativ trei săptămâni înaintea internării, pacientul fiind dat afară de la serviciu și fiind nevoit să restituie sumele de bani companiei.

Ca și consecință a celor descrise mai sus, pacientul a prezentat progresiv, începând cu aproximativ 2 luni anterior internării, simptomatologia unui episod depresiv mediu cu ideatie suicidară, dispoziție tristă, anxietate, inapetență cu scădere ponderală de aproximativ 7 kg în ultima lună, insomnii mixte. Tot în această perioadă de timp a prezentat un comportament de evitare pe care pacientul l-a văzut ca o soluție în rezolvarea problemelor.

Examenul psihic la internare a relevat o ținută îngrijită, cu stare de igienă corespunzătoare, fațes trist

cu privire hipomobilă și evitantă, un prag perceptiv ușor coborât, fără modificări calitative, flux ideativ ușor încetinit, coerent, cu prezența ideății suicidare, tulburări de activitate (neliniște psihomotorie, comportament centrat pe jocurile de noroc cu nevoia compulsivă de a juca), afectivitate (dispoziție depresivă, anxietate, disforie la sistarea jocului), tulburări ale atenției (hipoprosexie spontană și concentrativă, cu hiperprosexie centrată pe teme legate de jocurile de noroc), modificări ale voinței (hipobulie cu hiperbulie de sector), ritm nictemeral modificat (insomnii mixte), instincte diminuate global.

Examenul fizic nu a relevat nici o modificare patologică. În cadrul investigațiilor paraclinice, analizele de laborator nu au evidențiat modificări patologice, iar examinarea psihologică, efectuată la 7 zile de la internare, a relevat un potențial intelectual normal (QI=98) și o personalitate elementară pe fond subcultural, predominant introvertă, dizarmonic structurată pe linie instabilă cu multiple conflicte cu mediul. BDI=16 - depresie ușoară. Pacientul avea critica și conștiința stării psihice prezente.

Pe baza istoricului bolii, a examenului psihic și a investigațiilor paraclinice s-a stabilit diagnosticul de Joc patologic de noroc. Episod depresiv moderat. Pacientul a îndeplinit criteriile DSM-IV-TR pentru diagnosticul de Joc de șansă patologic, prezentând preocuparea pentru jocul de șansă (crit. 1), creșterea progresivă a sumei de bani jucate (crit. 2), eforturi infructuoase de a controla jocul de șansă (crit. 3), iritabilitate la încetarea jocului (crit. 4), tentative de recuperare a propriilor pierderi (crit. 6), minciună față de apropiați (crit. 7), delapidare (crit. 8), pierderea relației cu partenera și a slujbei din cauza jocului (crit. 9) și folosirea banilor familiei pentru acoperirea datoriilor (crit. 10), pacientul nefiind într-un episod maniacal.

S-a instituit tratament cu antidepressive SSRI (Sertralină 75mg/zi cu titrare treptată), benzodiazepine (inițial Bromazepam 3mg/zi, înlocuit după 3 zile cu Diazepam 10mg/zi pentru controlul anxietății induse de antidepressiv), tratament sub care dispoziția s-a ameliorat pe parcursul a 10 zile, s-au reglat tulburările de somn și cele legate de apetitul alimentar. Ameliorarea dispoziției s-a asociat însă cu reapariția „cravingului” pentru jocurile de noroc, motiv pentru care în tratamentul pacientului s-a asociat 1g Depakine Chrono/zi, evoluția clinică ulterioară fiind favorabilă.

Indicațiile la externare au fost de menținere a tratamentului antidepressiv și timostabilizator (Sertralină 75 mg/zi și Depakine Chrono 1g/zi) și inițierea psihoterapiei în vederea menținerii abinenței de la jocurile de noroc, metodele utilizate în cazul jocului de noroc patologic fiind *terapia de augmentare a motivației*, care este centrată pe client și care urmărește creșterea motivației intrinsece de schimbare și *terapia cognitiv comportamentală*, în cadrul căreia pacientul/clientul învață să își modifice gândurile și comportamentul prin accentuarea conștientizării relației dintre gânduri, emoții și acțiuni. S-a urmărit identificarea

mecanismelor cognitive care conduc la jocul de noroc patologic și a mecanismelor de coping, încurajarea schimbării stilului de viață și reamenajarea acestuia astfel încât să nu susțină jocul de noroc, precum și dezvoltarea aptitudinilor interpersonale și a mecanismelor de coping. În prezent pacientul este compliant la farmaco- și psihoterapie și nu a mai descris nici un episod de joc de noroc.

Discuții

Au fost avansate multiple teorii menite să explice persistența în a juca a acestor pacienți în ciuda pierderilor mari și continue. Mai multe studii au sugerat faptul că la baza comportamentului de asumare a riscului întâlnit la jucători stau factori neurobiologici [8]. Jocul de noroc presupune șansă, hazard, iar succesul la un joc de noroc, dar de altfel și psihologia probabilităților, sunt un domeniu absolut fascinant. **Jucătorii patologici diferă din punct de vedere neurofiziologic de cei normali.** Conductanța pielii lor crește cam cu o fracțiune de secundă (bine definită, undeva la 1/3) atunci când șansa lor se schimbă. Asta înseamnă că ei „citesc” mai bine semnalele comportamentale vis-a-vis de șansele lor reale de câștig și tind să își ofere un discount pozitiv disproporționat de mare vis-a-vis de șansele viitoare care diferă dramatic de un „control” fără joc patologic. Altfel spus, unii dintre ei au ceea ce se numește „eroare de persistență”, un simptom de disfuncție executivă frontală, în care, chiar dacă pierde, continuă să joace după aceeași regulă (paradoxal). Mai mult, jucătorii patologici nu au doar o mare problemă a recompensei (frustrare scăzută, tendința la impulsivitate și comportamente la risc), dar și particularități de personalitate care sunt adânc întipărite biologic.

Alte teorii sunt centrate în jurul sistemelor serotoninergic și noradrenergic. Se pare că jucătorii patologici de sex masculin prezintă nivele plasmatice de MHPG (3-metoxi-4 hidroxifenilglicol) sub valoarea normală, concentrații crescute ale MHPG la nivelul lichidului cerebrospinal și creșterea concentrației de norepinefrină la nivel urinar. Datele sugerează de asemenea disfuncții ale reglării serotoninergice în cazul pacienților jucători [9]. De asemenea, jucătorii de joc de noroc patologic cronici prezintă activitate scăzută a monoaminoxidazei (MAO) plachetare, un marker al activității serotoninergice corelat cu deficiența voinței frenatorii. Din aceste perspective este mai mult decât justificată utilizarea SSRI în terapia acestei tulburări.

Au fost definite trei subtipuri clinice în cadrul jocului de noroc patologic: subtipul „impulsiv”, subtipul „obsesiv - compulsiv” și cel „adictiv” [10,11]. Pacienții care prezintă subtipul impulsiv par să răspundă cel mai bine la tratamentul cu Bupropionă sau timostabilizatori [12]. În cadrul subtipului obsesiv - compulsiv, rata cea mai ridicată de răspuns a fost obținută în urma tratamentului cu SSRI sau SNRI, probabil prin țintirea simptomelor depresive sau anxioase asociate patologiei de bază [13,14,15]. Pentru

subtipul adictiv terapia de elecție este reprezentată de antagoniști opioizi cum ar fi Naltrexona sau Nalfemena [16,17]. Pacientul din acest studiu de caz a prezentat elemente din toate subtipurile. S-a optat pentru un SSRI datorită comorbidității cu depresia, iar asocierea ulterioară de timostabilizatoare s-a adresat caracteristicilor impulsive relevate de Sertralină. Particularitatea acestui caz este reprezentată de însuși acest răspuns “paradoxal” apărut la medicația antidepresivă, care ar fi trebuit să controleze la fel de bine dispoziția și nevoia de a juca. O explicație plauzibilă ar putea fi găsită în caracteristicile „adictive” ale tulburării pacientului (sevrăj, toleranță, centrarea pe joc), caracteristici care ar fi avut un răspuns optim în cadrul unei terapii cu antagoniști opioizi, din păcate nedisponibili în situația dată.

Concluzii

La fel ca în cazul oricărei patologii psihiatrice, abordarea terapeutică a pacientului cu joc de noroc patologic trebuie să fie complexă și individualizată, combinând mijloacele farmacoterapeutice și psihoterapeutice optime pentru persoana aflată în tratament.

Bibliografie

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994.
2. World Health Organization. International Classification of Diseases, tenth revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1992. .
3. Shaffer HJ, Hall MN, Vander bilt J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. Am J Public Health. 1999; 89: 1369–1376
4. Derevensky L., Gupta R., Nower L. The relationship of impulsivity, sensation seeking, coping, and substance use in youth gamblers. Psychology of Addictive Behaviors, 2004, 18, 49-55.
5. Hardoon K.K., Gupta R., Derevensky J.L. Psychosocial variables associated with adolescent gambling. Psychology of Addictive Behaviors, 2004, 18, 170-179
6. Hollander E, Buchalter AJ, Decaria CM. Pathological gambling. Psychiatr Clin North Am. 2000; 23: 629–642.
7. Lupu V, Lupu D, Balta L, Sauca A, David A. Pathological gambling in Romanian teenagers. Cognition, brain, behaviour [Internet]. 2001[cited 2009 may 30];[pages 1]. Available from: URL:http://www.cbbjournal.ro/index.php?option=com_content&task=category§ionid=7&id=28&Itemid=36.
8. Decaria CM, Hollander E, Grossman R, Wong CM, Mosovich SA, Cherkasky S: Diagnosis, Neurobiology and treatment of pathological gambling. J Clin Psychiatry57 (Supl): 80, 1996
9. Roy A, Dejon JJ, Ferraro T, Adinoff B, Gold P, Rubinow D, Linnoila M: CSF, GABA and neuropeptides in pathological gamblers and normal controls. Psychiatr. 1989, Rev 30:137
10. Blaszczynski A. Pathological gambling and obsessive-compulsive spectrum disorders. Psychol Rep. 1999; 84:107–113.
11. Potenza MN, Fiellin DA, Heninger GR. et al. Gambling: an addictive behavior with health and primary care implications. J Gen Intern Med. 2002. 17: 721–732.
12. Black DW. An open-label trial of bupropion in the treatment of pathological gambling. J Clin Psychopharmacol. 2004; 24: 108–110.
13. Blanco C, Petkova E, Ibanez A. et al. A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling. Ann Clin Psychiatry. 2002. 14:9–15.
14. Kim SW, Grant JE, Adson DE. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. J Clin Psychiatry. 2002. 63: 501–507.
15. Saiz-Ruiz J, Blanco C, Ibanez A. et al. Sertraline treatment of pathological gambling: a pilot study. J Clin Psychiatry. 2005. 66: 28–33.
16. Pallanti S, Baldini Rossi N, Sood E. et al. Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open-label controlled trial. J Clin Psychiatry. 2002. 63: 1034–1039
17. Dell’Osso B, Allen A, Hollander E. Comorbidity issues in the pharmacological treatment of pathological gambling: a critical review. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2005;1:21.

ACIDOZA TUBULARĂ RENALĂ DISTALĂ – OBSERVAȚIA A DOUĂ CAZURI ÎNTR-O FRATRIE

CECILIA LAZEA, PAULA GRIGORESCU-SIDO, CAMELIA AL-KHZOUZ, CARMENCITA LUCIA DENES, CRISTINA NEDELEA

Clinica Pediatrie I „Axente Iancu”, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Acidoza tubulară renală distală este o boală genetică rară, cu transmitere predominant autozomal recesivă, fiind însă posibilă și modalitatea de transmisie autozomal dominantă, cu posibilă evoluție spre complicații severe sau infaustă în absența terapiei.

Observația clinică. Într-o familie au fost diagnosticați 2 copii cu acidoză tubulară renală distală: un băiat și o fetiță, diagnosticul fiind precizat la vârsta de 18 luni și respectiv 8 luni. Ambii copii s-au prezentat pentru poliurie și retard statural. Diagnosticul a fost stabilit pe baza următoarelor criterii: clinice (poliurie, deformări osoase, retard statural); bio-umorale (acidoză metabolică, diselectrolitemie: hipopotasemie, hipofosfatemie, hiperpotasurie, hiperfosfaturie, fosfataza alcalină crescută) și imagistice (tulburări de mineralizare osoasă, nefrocalcinoză). Tratamentul recomandat a constat în: preparate de bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, fosfat disodic și vitamina D. Evoluția celor două cazuri a fost diferită: la băiat, tratamentul inconstant efectuat a condus la instalarea insuficienței renale și în final a decesului la vârsta de 11 ani; la fetiță, deși tratamentul a fost acceptat de familie numai la vârsta de 9 ½ ani, când erau deja instalate unele dintre complicațiile bolii (nefrocalcinoză, rahitismul hipofosfatic și hipostatura), rezultatele au fost satisfăcătoare (reluarea creșterii staturale, câștig ponderal, ameliorarea netă a parametrilor Astrup și normalizarea ionogramei).

Concluzii. Observația prezentată subliniază posibilitatea unui prognostic favorabil într-o boală genetică gravă.

Cuvinte cheie: acidoza tubulară renală, diagnostic, tratament, evoluție.

POSSIBILITIES OF EVOLUTION IN DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS – OBSERVATION OF TWO PATIENTS IN A FAMILY

Abstract

Introduction. Distal renal tubular acidosis is a rare genetic disease, inherited in a predominantly autosomal recessive manner, but the autosomal dominant inheritance is also possible, with a potential evolution towards severe complications or an infaust evolution in the absence of therapy.

Clinical observation. In a family, two children, a boy and a girl, were diagnosed with distal renal tubular acidosis. Diagnosis was made at the age of 18 months, 8 months, respectively. Both children had polyuria and growth delay. Diagnosis was established based on the following criteria: clinical (polyuria, bone deformities, statural retardation), bio-humoral (metabolic acidosis, dyselectrolytemia: hypopotassemia, hypophosphatemia, hyperpotassuria, hyperphosphaturia, high alkaline phosphatase), and imaging (bone mineralization disorders, nephrocalcinosis). The evolution of the two cases was different: in the case of the boy, inconsistent treatment caused renal failure, resulting in death at the age of 11 years. In the case of the girl, treatment (consisting in the preparation of sodium bicarbonate, potassium chloride, disodium phosphate, and vitamin D) although was accepted only at the age of 9 ½ years, when some of the disease complications: (nephrocalcinosis, hypophosphatemic rickets,

and short stature) were already present, the results were satisfactory (resumption of statural growth, weight gain, clear improvement in Astrup parameters and normalization of the ionogram).

Conclusions. The observation presented emphasizes the possibility of a favorable outcome in a severe genetic disease.

Keywords: renal tubular acidosis, diagnose, therapy, evolution.

Introducere

Acidoza tubulară renală distală se datorează unor anomalii ale procesului de acidifiere a urinei determinate de o secreție insuficientă a H^+ . Au fost descrise două forme: forma cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de mutația genei care codifică schimbătorul de anioni Cl^-/HCO_3^- (AE1) care se exprimă atât la nivel renal, cât și la nivelul membranei eritrocitare și forma cu transmitere autozomal recesivă cauzată de mutația genei care codifică H^+ -ATP-aza localizată la nivelul suprafeței apicale a celulelor intercalate α ale tubilor colectorii. H^+ -ATP-aza este o pompă de protoni formată din mai multe subunități. Astfel, mutația genei ATP6V0A4 care codifică subunitatea $\alpha 4$ determină apariția acidozei tubulare renale distale cu transmitere autosomal recesivă, fără afectarea auzului, iar mutația genei ATP6V1B1 care codifică subunitatea B1 determină apariția acidozei tubulare distale cu transmitere autozomal recesivă asociată cu surditate. Această ultimă genă se exprimă atât la nivelul țesutului renal, cât și la nivel cohlear.

Mutația genei SLC4A1 poate determina atât forma autozomal dominantă, cât și cea autosomal recesivă (la subiecți heterozigoți compuși) – [1-11].

Caracteristicile clinice și bioumorale sunt reprezentate de: acidoză metabolică hipercloremică, hipopotasemie, hipercalcemie, hipocitratemie, imposibilitatea de a reduce pH-ul urinar în condiții de acidoză sistemică, retard de creștere, rahitism și nefrocalcinoză [5].

Prezentarea observației

Se prezintă observația clinică a doi frați (băiat și fetiță), la care s-a stabilit diagnosticul de acidoză tubulară renală distală.

Cazul I: Ionuț N. (1 an și 6 luni)

Diagnosticul de acidoză tubulară renală a fost suspiciat pe baza modificărilor clinice (deformări osoase, deficit statural important, poliurie) și confirmat de examinările paraclinice: acidoză, deficit de baze important, hipopotasemie, hipofosfatemie, produs fosfo-calcic redus, retard de vârstă osoasă (8 luni vs. 1 an și 6 luni) și modificări de tip rahitic la nivelul radiografiei de pumn și mână) - (tabelele I și II).

După stabilirea diagnosticului s-a inițiat tratament

cu preparate de bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu, fosfat disodic și vitamina α -D3. Terapia nu a fost efectuată în mod corect și constant de către aparținători, pacientul fiind pierdut din observație la scurt timp. La vârsta de 11 ani a decedat într-un alt serviciu medical prin insuficiență renală.

Cazul II: Ioana N. (prima evaluare la vârsta de 8 luni; reevaluare la vârsta de 9 ani și 6 luni).

La prima prezentare în clinică (la vârsta de 8 luni) fetița prezenta doar deformări osteoarticulare de tip rahitic, talia nefiind afectată. Evaluarea bioimorală a permis și în acest caz stabilirea diagnosticului de acidoză tubulară renală. Se constată însă o afectare mai puțin severă, comparativ cu a fratelui. Și în cazul fetiței s-a recomandat tratament specific, dar acesta nu a fost urmat. La vârsta de 9 ani și 6 luni, fetița a fost readusă în clinică pentru un retard de creștere moderat (-2,6 DS). Evaluarea clinico-biologică complexă efectuată în acel moment a exclus o cauză endocrină a deficitului statural (IGF-1=76,3ng/ml, STH bazal=1,6ng/ml, STH după stimularea cu insulină=6,7ng/ml) și a confirmat diagnosticul de acidoză tubulară renală distală, evidențiindu-se în același timp și existența nefrocalcinozei ca și complicație renală a bolii – figurile 1, 2. Vârsta osoasă era retardată (6 ani 10 luni vs. 9 ani 6 luni) și se evidențiau modificări osoase de tip rahitic. Tratamentul a fost reluat, complianța fiind de această dată bună, astfel încât, în timp, s-a realizat ameliorarea deficitului statural și normalizarea parametrilor bio-umoral (deficitul de baze, bicarbonatul seric, potasemia, fosfatemia) – (tabelul II).

Tabel I.
Tablou clinic.

pacient		Ionuț N.		Ioana N.	
		1 an 6 luni	8 luni	9 ½ ani (reevaluare)	
tablou clinic	talia (SDS)	-3,35	-0,4	-2,6	
	bose frontale și parietale	+	+	+	
	șanț Harrison	+	+	+	
	coxa valga, genu varum	+	-	+	
	distrofii dentare	+	-	+	

Articol intrat la redacție în data de: 12.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 12.03.2009

Acceptat în data de: 31.03.2009

Adresa pentru corespondență: cecilialazea@umfcluj.ro

Tabel II. Rezultatele evaluării bio-umorale.

Teste bio-umorale			Pacient			
			Ionuț N.	Ioana N.		
			1an 6 luni	8 luni	9 ½ ani	12 ani 10 luni
Parametri de mineralizare osoasă	Ca (VN:4,5-5,5mEq/l)		4,8	4,7	4,7	5
	P (VN:4,5-6,5mg/dl)		2,81	2,78	2,71	4,14
	Ca x P (VN>4000)		2585	2613	2547	4140
	FA (VN:80-130UI/l)		150	202	268	140
Teste funcționale renale tubulare	Concentrație	diureza (ml/24h)	1500 (VN:500-600ml)	-	3500 (VN:800-1400ml)	1500
		Densitatea	1006	-	1005	1010
	Acidifiere	pH seric (VN:7,35-7,45)	7,22	7,3	7,23	7,36
		BE (VN: ±3mmol/l)	-15	-10	-14,7	-3,9
		HCO3 (VN:20-22mmol/l)	10	15,5	10,3	20,3
		pH urinar (VN:5,8-6,8)	7,6	-	7,7	7,5
		Aciditatea urinară (mEq/kg/24h)	0 (VN:1-3)	-	0 (VN:0,5-1)	0
	reabsorbție și secreție	Na seric (VN:135-145mEq/l)	135	140	136	139
		K seric (VN:4,5-5,5mEq/l)	2,7	3,4	2,5	4,2
		Ca seric (VN:4,5-5,5mEq/l)	4,8	4,7	4,7	5
		P seric (VN:4,5-6,5mg/dl)	2,81	2,78	2,71	4,14
		Na urinar (VN:100±30mEq/mp/24h)	140	-	142	92,5
		K (VN:15-30 mg/kg/24h)	45	-	46,8	36,5
		Ca (VN 2,8±1,4 mg/kg/24h)	4,7	-	4,8	1,1
		P (VN:15-30mg/kg/24h)	30,2	-	45,6	3,1
Teste funcționale glomerulare		uree (mg/dl)	20	20	31	22
		creatinina (mg/dl)	0.3	0.4	0.45	0.72



Fig. 1. I.N., 9 ani, 6 luni - Radiografie abdominală pe gol: opacități la nivelul ariilor renale (nefrocalcinoză)

Fig. 2b

Fig. 2. – I.N., 9 ani 6 luni - Ecografie renală: numeroase imagini ecogene la nivelul bazinetelor (nefrocalcinoză)

Alte examinări efectuate la fetiță au fost: osteodensitometria care nu a evidențiat osteopenie (scor Z -0,6) și parathormonul care s-a încadrat în limite normale.

Discuții

Acidoza tubulară renală distală se caracterizează prin acidoză metabolică hipercloremică secundară unui defect selectiv al acidifierii renale la nivelul tubilor distali, având ca și consecințe creșterea pH-ului urinar, hipopotasemie și reducerea excreției renale a acizilor [5]. Criteriile diagnostice în acidoza tubulară renală distală sunt reprezentate de: poliurie, retard de creștere, acidoză metabolică hipercloremică, cu „gap” anionic normal, pH urinar>5,5, hipopotasemie, hipocitaturie, hiper calciurie, nefrocalcinoză. În absența tratamentului, progresiunea

nefrocalcinozei conduce la apariția pielonefritei cronice și instalarea insuficienței renale [1,3,6,9].

Diagnosticul la cei doi pacienți s-a stabilit pe baza tabloului clinic (retard de creștere, poliurie, deformări osoase) și a examinărilor paraclinice (acidoză metabolică, deficit de baze important, hipopotasemie și hiperpotasurie, hipofosfatemie cu hiperfosfaturie, retard de vârstă osoasă, modificări osoase de tip rahitic, produs fosfo-calcic redus, valori crescute ale fosfatazei alcaline). Retardul de creștere staturală a fost sever și precoce instalat la băiat (-3,35DS), la fetiță acesta fiind moderat (-2,6DS). Aceste valori sunt inferioare celor raportate în alte studii (-5,2DS) – [12]. Determinarea IGF-1 și a STH în condiții bazale și după stimulare cu insulină s-a încadrat în limite normale la fetiță. După reintroducerea terapiei de alcalinizare la fetiță s-a înregistrat un câștig statural de 9,8 cm în primul an, 12,3 cm în cel de-al doilea an, respectiv 7,2 cm în al treilea an de tratament, astfel că în prezent se înregistrează un SDS pentru talie de -1,16 (figura 3).

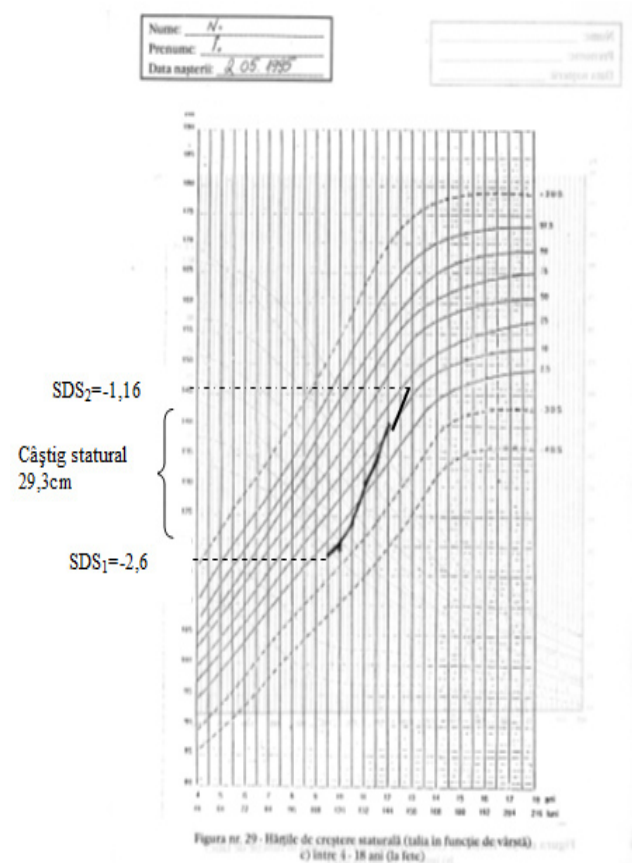


Fig. 3. Curba staturală (Ioana N).

La cea de a doua prezentare în clinică, fetița prezenta ca și complicații nefrocalcinoza. Se pare că există o corelație negativă între concentrația serică a bicarbonatului și excreția urinară de calciu, astfel încât calciuria poate fi folosită ca marker al controlului metabolic [1].

Alte complicații întâlnite la pacienții cu acidoză tubulară renală sunt durerile osoase, fracturile patologice, pe fondul reducerii densității osoase și a supresiei ratei de mineralizare osoasă, precum și rahitismul necarențial hipofosfatemic. În aceste situații se înregistrează valori la limita inferioară a normalului pentru PTH și valori reduse ale densității osoase (BMD). Determinarea PTH la fetiță s-a încadrat în limite normale, iar osteodensitometria a evidențiat scorul Z normal (-0,6). Ambii pacienți au prezentat deformări osoase de tip rahitic și hipofosfatemie. Terapia de alcalinizare normalizează creșterea osoasă la copii, înregistrându-se normalizarea valorilor BMD. Afectarea creșterii în condiții de acidoză metabolică se datorează reducerii răspunsului IGF-1 la concentrații normale ale STH circulant, precum și rezistenței centrilor de creștere osoasă la STH și IGF-1 [13,14,15].

Dintre complicații mai este citată paralizia musculară datorată hipopotasemiei, iar ca asociere, eritrocitoza care determină creșterea riscului de tromboembolism [9,16,17,18].

Tratamentul la cei doi pacienți s-a efectuat cu bicarbonat de sodiu în doză de 1,5-3mEq/kg/zi, clorură de potasiu în doză de 1,5mEq/kg/zi, vitamina αD_3 în doză de 0,25-0,50 μ g/zi (pentru perioada limitată de timp), fosfat disodic în doză de 1-2g/zi. Citratul de potasiu în doză de 3mEq/kg/zi reprezintă soluția terapeutică cea mai eficientă, deoarece determină normalizarea bicarbonatului seric și reduce riscul formării calculilor renali de oxalat de calciu [19,20].

În cazul băiatului, evoluția a fost severă, cu deces prin insuficiență renală la vârsta de 11 ani, pe fondul nerespectării terapiei, în timp ce în cazul fetiței, cu toate că la vârsta de 9 ½ ani erau deja instalate complicațiile bolii (hipostatura, nefrocalcinoza), reluarea terapiei a condus la corectarea parametrilor bio-umoral (bicarbonatul seric, potasemia, fosfatemia) și reluarea creșterii staturale (figura 3, tabelul II). În prezent fetița nu prezintă semne clinice de afectare auditivă. Prezența a două cazuri de acidoză tubulară renală în aceeași familie, în care genitorii sunt indemni clinic, argumentează pentru mecanismul de transmitere autozomal recesiv.

Concluzii

1. Tratamentul de alcalinizare conduce la normalizarea dezvoltării staturale.
2. Acidoza tubulară renală distală, boală genetică gravă, poate avea un prognostic favorabil în condițiile unui tratament corect și instituit precoce.

Bibliografie

1. Gil H., Santos F., Garcia E. et al. - Distal RTA with nerve deafness: clinical spectrum and mutational analysis in five children, *Pediatr Nephrol*, 2007;22(6):825-8.
2. Smith A.N., Skaug J., Choate K.A. et al. - Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-

- kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing, *Nat Genet*, 2000;26(1):71-5.
3. Tanphaichitr V.S., Sumboonnanonda A., Ideguchi H. et al. - Novel AE1 mutations in recessive distal renal tubular acidosis. Loss-of-function is rescued by glycophorin A, *J Clin Invest*, 1998;102(12):2173-9
 4. Rungroj N., Devonald M.A.J., Cuthbert A.W. et al. - A novel missense mutation in AE1 causing autosomal dominant distal renal tubular acidosis retains normal transport function but is mistargeted in polarized epithelial cells, *J Biol Chemistry*, 2004;279(14):13833-8.
 5. Cheidde L., Vieira T.C., Lima P.R. et al. - A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis, *Pediatrics*, 2003;112(6):1361-7.
 6. Vargas-Poussou R., Houillier P., Le Pottier N. et al. - Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the ATP6V0A4 gene, *J Am Soc Nephrol*, 2006;17(5):1437-43.
 7. Batlle D., Ghanekar H., Jain S., Mitra A. - Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings, *Ann Rev Med*, 2001;52:471-84.
 8. Stover E.H., Borthwick K.J., Bavalia C. et al. - Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss, *J Med Genet*. 2002;39(11):796-803.
 9. Feldman M., Prikis M., Athanasiou Y. et al. - Molecular investigation and long-term clinical progress in Greek Cypriot families with recessive distal renal tubular acidosis and sensorineural deafness due to mutations in the ATP6V1B1 gene, *Clin Genet*, 2006;69(2):135-44.
 10. Choo K.E., Nicoli T.K., Bruce L.J. et al. - Recessive distal renal tubular acidosis in Sarawak caused by AE1 mutations, *Pediatr Nephrol*, 2006;21(2):212-7.
 11. Ruf R., Rensing C., Topaloglu R. et al - Confirmation of the ATP6B1 gene as responsible for distal renal tubular acidosis, *Pediatr Nephrol*, 2003; 18(2):105-9.
 12. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. - Long-term outcome in children with primary distal renal tubular acidosis, *Indian Pediatr*, 2005;42(4):321-8.
 13. Domrongkitchaiporn S., Khositseth S., Stitchantrakul W., Tapaneya-olarn W., Radinahamed P. - Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients, *Am J Kidney Dis*, 2002;93(2):383-91.
 14. Domrongkitchaiporn S., Pongsakul C., Stitchantrakul W. et al. - Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis, *Kidney Int*, 2002; 59(3):1086-93.
 15. Chang C.Y., Lin C.Y. - Failure to thrive in children with primary distal type renal tubular acidosis, *Acta Paediatr Taiwan*, 2002; 43(6):334-9.
 16. Rao N., John M., Thomas N. et al. - Aetiological, clinical and metabolic profile of hypokalaemic periodic paralysis in adults: a single-centre experience, *Natl Med J India*, 2006;19(5):246-9.
 17. Bresolin N.L., Grillo E., Fernandes V.R. et al. - A case report and review of hypokalemic paralysis secondary to renal tubular acidosis, *Pediatr Nephrol*, 2005; 20(6):818-20.
 18. Matsukura H., Satoh H., Arai M. et al. - Secondary erythrocytosis associated with distal renal tubular acidosis, *Clin Nephrol*, 2004; 62(5):397-9.
 19. Tapaneya-Olarn W., Khositseth S., Tapaneya-Olarn C. et al. - The optimal dose of potassium citrate in the treatment of children with distal renal tubular acidosis, *J Med Assoc Thai*, 2002; 85 Suppl 4:S1143-9.
 20. Domrongkitchaiporn S., Khositseth S., Stitchantrakul W., Tapaneya-olarn W., Radinahamed P. - Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients, *Am J Kidney Dis*, 2002;93(2):383-91.

PRIMELE 1000 TEZE DE DOCTORAT

DAN L. DUMITRAȘCU¹, PETRU A. MIRCEA²¹Clinica Medicală II, UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca²Clinica Medicală I, UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

Rezumat

Odată cu fondarea și dezvoltarea învățământului medical românesc la Cluj, a devenit necesară adoptarea unor forme moderne de atestare a pregătirii profesionale și capacității absolvenților de a realiza cercetare medicală. Instituția tezelor de doctorat a fost de aceea rapid inaugurată. Prima teză a fost susținută deja în 1923. Bazat pe cartea profesorului Valeriu Bologa din 1936, devenită raritate bibliofilă, prezentăm primele 1000 teze de doctorat susținute la Facultățile de Medicină și Farmacie din Cluj.

Cuvinte cheie: istoria medicinei, teze doctorat.

THE FIRST 1000 MD THESIS

Abstract

Further to the founding of medical education in Cluj, developing the possibility to assess the professional skills and the training of graduates in scientific research, became mandatory. Therefore the institutionalization of MD thesis was started early. The first MD thesis was defended in 1923. Based on the elusive book of Professor Valeriu Bologa, the historian of medicine, we present the first 1000 MD theses defended at the Faculties of Medicine and Pharmacy from Cluj.

Keywords: History of Medicine, MD thesis.

Crearea școlii medicale clujene, după primul război mondial, a reprezentat un moment emulativ în rândul intelectualității transilvănene [1,2]. Imediat s-a simțit lipsa unui sistem instituționalizat care să certifice valoarea pregătirii absolvenților Facultății de Medicină și Farmacie, precum și să stimuleze cercetarea științifică.

La preluarea Facultății de Medicină de la autoritățile ungare, absolvenții de medicină nu trebuiau să elaboreze nici o teză, după modelul austriac și german, unde absolvirea (promovarea facultății) nu era legată de susținerea vreunei dizertații. Cu regulamentul din 1921 de funcționare a Facultății de Medicină, și temporar al Facultății de Farmacie, transferate ulterior la București, s-a introdus în întreaga Românie Mare obligativitatea susținerii unei teze de licență la absolvire. Statutul acestei teze era pe atunci diferit de cel de acum. După stilul austriac și german, această teză se numea teză de doctorat, dar nu de doctorat în științe. Din acest punct de vedere aceste teze sunt echivalentele actualelor teze de diplomă și se aseamănă cu tezele de doctorat ale studenților germani și austrieci (*Doktorarbeit*), cu care se aseamănă și sub aspectul gradului de dificultate. Tezele propriu-zise de doctorat în științe (în

Austria și Germania *Habilitation*) erau rezervate doar celor mai motivați absolvenți.

În urma adoptării noului regulament a urmat o perioadă de tranziție în care studenții deja înmatriculați nu erau obligați să elaboreze teze de absolvire. Așa se face că prima teză a fost susținută abia în 1923 [3].

Este meritul binecunoscutului istoric al medicinei Valeriu Bologa și al echipei sale de colaboratori de a fi elaborat un compendiu al primelor teze de medicină și farmacie de la Cluj, publicat într-o carte devenită rară [3] (Fig 1).

Elaborarea acestui compendiu nu a fost ușoară, din cauză că nu existau, mai ales în primii ani, evidențe foarte riguroase, așa că unele teze nu au putut fi identificate (sau nici nu au fost terminate). Această lucrare extrem de meticuloasă (ținând cont de posibilitățile de stocare a datelor de atunci) a fost realizată, așa cum se spune în prefață, la solicitarea decanului de atunci, D. Michail.

Cartea corespunde și acum criteriilor de exigență a bibliografiilor. Consultanț a fost Ioan Crăciun, conferențiar la litere, coordonatorul unei serii denumite *Biblioteca bibliologică*, specializată în tipărirea de referințe bibliografice. Prima carte din această serie, consemnată pe coperta 4, se numește: *Bibliologia, o știință nouă*, și este datorată aceluiași Ioan Crăciun.

Articol intrat la redacție în: 11.08.2009

Acceptat în data de: 12.08.2009

Adresa pentru corespondență: ddumitrascu@umfcluj.ro



Fig. 1. Coperta cărții elaborate de Valeriu Bologa și Lia Dima cuprinzând primele 1000 teze de medicină și farmacie la Cluj.

Spicuim în continuare informații din cartea lui Bologa și Dima [3], considerând că la aniversarea a 90 de ani de la înființarea Facultăților de Medicină și Farmacie la Cluj, este importantă devalorarea acestui aspect puțin cunoscut al activității antemergătorilor noștri.

Prima teză susținută la Cluj în 1923 se intitula *Valoarea metodelor provocatoare în diagnosticul blenoragiei*, a fost susținută de Ioan Rado și președintele juriului a fost Coriolan Tătaru.

Cea de a 1000-a teză a fost susținută în 1936 de către Constantin I. Ionescu, cu tema: *Piretoterapia cu levura de bere în paralizia generală*, președinte prof C. Urechia.

De menționat că inițial tezele erau manuscrise sau dactilografiate, ulterior litografiate, ca în deceniul 3 să fie tipărite în 100 de exemplare ce serveau schimburilor interbibliotecare.

Doar 9 teze au fost susținute la farmacie, deoarece facultatea a fost transferată la București.

Tezele erau susținute în fața unui juriu condus de un președinte. Profesorii care au prezidat cele mai multe jurii au fost: I. Iacobovici, Chirurgie: 183; D. Michail, Oftalmologie: 126; I. Hațieganu, Medicală: 106; V. Bologa, Istoria Medicinei: 57 etc.

Este interesant de prezentat cu ce teze au absolvit („promovat”) unii dintre profesorii importanți ai universității noastre. Astfel, Dezideriu Duma a susținut teza: *Tratamentul chirurgical în meningomielita sifilitică*, în 1932 cu președinte I. Minea; Grigore Benetato a dizertat despre *Contribuțiuni la studiul lipidelor. Rolul pancreasului endocrin în lipodierea pulmonară*, în 1929, președinte I. Nițescu; Tiberiu Spârchez: *Concepții noi în domeniul anginei de piept*, 1924, președinte I. Hațieganu; Rubin Popa: *Aspecte anatomo-patologice ale sifilisului aortic*, 1925, președinte T. Vasiliu; Aurel Moga: *Lobita tuberculoasă*, în 1927, președinte I. Hațieganu (cu peste 60 de pagini, era una dintre tezele cele mai ample, multe dintre tezele acelor ani aveau 20-30 pagini); Victor Preda: *Contribuțiuni asupra glicemiei pilocarpinice*, 1936, președinte V. Papilian; Victor Ciocănelea: *Extractul de glandă lacrimală și acțiunea sa farmaco-dinamică*, 1928, președinte G. Pamfil, ș.a.m.d.

Răsfoind paginile acestei publicații poți constata nu doar cum teza de dizertație prevede în multe cazuri traseul unor evoluții, ci și rigurozitatea și potențialul științific deosebit al tinerei școli clujene de medicină.

Bibliografie

1. Marin F. Clujul Medical 2009, Începutul facultății de medicină și farmacie Cluj, Partea 1, 82(1): 135-138
2. Marin F. Clujul Medical 2009, Începutul facultății de medicină și farmacie Cluj, Partea 2, 82(2): 289-294
3. Bologa V, Dima LM. Bibliografia tezelor de la facultatea de medicină și farmacie din Cluj, Tipografia Cartea Românească, Cluj, 1936

ÎN MEMORIA PROFESORULUI DR. DOC. STOIAN IONESCU-PETRE (1909-2009) Omagiu din partea celor care i-au fost studenți la Cluj între anii 1946 și 1956

HONORIUS POPESCU

Membru al Academiei Internaționale de Istoria Farmaciei

Se împlinesc o sută de ani de la nașterea profesorului universitar Dr. Stoian Ionescu-Petre care, în sufletul meu, a fost și a rămas cel mai iubit și mai apropiat dintre mulții profesori mari cărora le datorez accesul și drumul în cultură, recunoașterea în profesie, poziția în știință.

Datoria de a evoca întâmplările din miraculoasa vreme a studenției, când a fost să ne întâlnim și apoi treptat ne-am cunoscut, din anii care au urmat, precum și de a înfățișa sentimentele care s-au întregit în aproape trei decenii și jumătate, datoria aceasta se transformă într-o misiune plăcută, dar copleșitoare. Cine nu s-ar simți dominat de gândul că resursele sale sunt prea modeste și că nu va reuși să redea în cuvinte potrivite respectul cuvenit la evocarea unei prezențe impunătoare, la ilustrarea unei influențe decisive?

Ce știu eu să spun și de când? Din studenția mea la Cluj, din anul cursurilor de specializare urmate la București, din activitatea în Laboratorul pentru Controlul Medicamentului Deva, scurtă dar legată direct de Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice, din conferințele și congresele naționale de farmacie, din cercetările științifice pe care le-am realizat în perioada universitară, din diferite căutări și revederi.

În Cluj, în toamna anului 1951, o ceață deasă a persistat lungă vreme. Din prima zi de cursuri, până după sărbătorile interzise ale Crăciunului, devenisem colegi în anul I Farmacie și încercam să ne cunoaștem. Ceața făcea și mai timidă tentația noastră de a ne apropia cu suflete deschise, pentru că toți eram timorați de teroare și de lipsurile care se abătuseră asupra țării. Dar în prima săptămână, zi după zi se prezentau la catedră și în laboratoare, personaje mai distante sau mai apropiate, pe care le urmăream cu ochii larg deschiși. Erau profesori și asistenți universitari pe care urma să-i cunoaștem. Eram preocupați, eram foarte atenți.

Nu a trecut mult și – în clădirea B – am zărit trecând un personaj mult diferit prin vestimentație. Un ofițer superior. Vorbind între ei, studenții din anii mai mari, ale căror nume le-am aflat în timp: Liu, Moldovan, Taraș și alții îi ziceau „COLONELUL”. După tonul adoptat pentru acest cuvânt, ni se părea că îl pronunțau cu majuscule. Am înțeles că era un personaj important.

Se transferase din București în 1946, cu ocazia reluării activității de învățământ superior farmaceutic din Cluj. A fost primul între profesorii de specialitate

din generația fondatoare. Stoian Ionescu predă Farmacia galenică, Teodor Goina – Farmacognozia, Cristian Maiorovici – Chimia farmaceutică, iar Victor Ciocănelea – Industria farmaceutică. Nu cred să se fi gândit atunci cineva că grupul lor va intra în istoria învățământului, științei și profesiei noastre cu atâta strălucire, la atât de mare altitudine. Erau abia conferențieri.

Catedra Profesorului Stoian Ionescu era amplasată în Clădirea B din str. Victor Babeș nr. 41, sediul istoric al învățământului superior de farmacie din Cluj, în care au funcționat Institutul Farmaceutic creat în 1919 de Prof. Dr. G. P. Pamfil și Farmacia Clinicilor.

Clădirea B are povestea ei, spusă într-o zi, de Profesorul Dr. Victor Ciocănelea.

O rețea de Institute Pasteur a împânzit lumea chiar pe la începutul secolului trecut. Finanțat de Fundația Rockefeller, prin 1914 era gata construit și Institutul Pasteur din Cluj, pe strada care poartă și ea numele ilustrului savant francez. Din aceleași fonduri, s-a construit și localul din str. Victor Babeș nr. 41, cunoscuta Clădire B, a Facultății de Farmacie. În anul acela, la închiderea șantierului, revizorii contabili ai Fundației Rockefeller au constatat că administratorul-delegat deturnase o sumă frumoasă, din care își construise alături locuința mare existentă și azi la nr. 10 de pe str. Ion Creangă. Deși clădirea B a fost făuită recent în culori galben și roz, încă se mai poate vedea că ornamentele de pe pereții exteriori ai celor două construcții sunt identice. Casa care trebuia să fie a administratorului a fost confiscată, iar banii deturnați au fost recuperați. *O, tempora! O, mores!*



Clădirea B. Fosta sală de curs se află în latura din stânga sus.

Articol intrat la redacție în: 02.02.2009

Acceptat în data de: 02.02.2009

Sala de lucrări practice de laborator din Clădirea B este acum a Chimiei organice generale. Alternativ, pe timpul acestor evocări, era utilizată și ca sală de curs. Mesele de laborator înalte și lungi, vopsite în negru, așezate de-a latul încăperii, erau utilizate și ca mese de scris, iar studenții se așezau cu fața spre sud, să privească spre catedră și tablă. Dulapurile și rafturile cu reactivi chimici erau amplasate pe lângă pereți. Cu multele ei ferestre înalte, la nivelul de sus al clădirii, sala era luminoasă. Cu greu îți dădeai seama că lumina zilei sosește pe caietele de notițe din direcție nepotrivită, dinspre dreapta.

Profesorii din perioada studenției noastre își începeau cursurile și celelalte activități la ora 8.10 dimineața. În Clădirea B, activitatea Catedrei de Farmacie galenică începea în zori, iar Profesorul își începea cursul la ora 8 fix, nu la 8.10. De aceea, mulți studenți urcau, în zori, cu grabă, panta străzii Victor Babeș, gâfâind.

Conferențiarul nostru nu alerga. Degaja întotdeauna o atitudine calmă și fermă. În uniformă bine croită, cu gradul înalt de locotenent-colonel în Serviciul Medical, adus de trăsura lustruită a Comandamentului Militar, purtată de doi cai roibi, voinici și țesălați cu grijă, mânați de o cătană, intra în clădirea B la ora 7.30. Pentru cail frumosi ai Comandamentului, efortul de a urca trăsura pe deal, în trap ușor, părea să fie doar amuzamentul cu care se înviorau dimineața.

Farmacistele care erau asistentele Profesorului: Ileana Roșu, Aurelia Saidac (Rub), Ligia Micu, erau – de asemenea – remarcabile prin atenția maximă pe care o acordau ținutei vestimentare, punctualității, pregătirii științifice. Domnul Prof. Dr. Ion Ban, pe atunci și D. Sa asistent universitar, cel mai tânăr, întregea imaginea, adăugând grupului propria, cunoscuta discreție, răbdare și competență. În laboratorul de Farmacie galenică îi învățau pe studenții din anii mai mari practica preparării medicamentelor după regulile multe și minuțioase ale fiecărei forme farmaceutice, iar generațiile care au ajuns atunci în farmacii, înarmate cu acea atență instruire, chiar au reușit să prepare *manu propria* tot felul de remedii, să salveze pacienții în perioada comunistă dominată masiv de lipsa produselor farmaceutice industriale.

Între profesorii Facultății, Conferențiarul Dr. Stoian Ionescu devenise apreciat nu numai în calitate de *magister* al Galenicii, dar și ca iubitor al profesiei la care aspiram. La întrunirile studenților ori ale corpului profesoral, la care eram invitat uneori, se situa, consecvent și dominant, pe poziția farmacistului devotat nobilei sale misiuni.

Poate că n-ar fi fost prea evidentă o asemenea atitudine, dacă n-ar fi existat, în acei ani de începuturi și căutări, un fel de neîmpăcare între câțiva dintre profesorii noștri care aveau formație de chimiști și cei ce erau farmaciști. Alteori m-am gândit că, fără acele neliniști, nu ni s-ar fi revelat atât de timpuriu, în persoana Profesorului, un adevărat lider, mereu militant pentru a promova fără greș hotărârile cele mai favorabile progresului străvechii și

modestei noastre profesii. L-am regăsit și mai apoi pledând mereu fierbinte în favoarea farmaciei și – cu timpul – am înțeles că n-ar fi fost nici o șansă să rămână neremarcată, chiar de la început.

Când, în al doilea semestru al anului III, a deschis cursul de Farmacie galenică, toți îl cercetam cu teamă. Venise la pupitru în ținută ofițerească, direct de la Spitalul Militar, iar uniforma întărea faima de severitate pe care ne-o șoptiseră colegii mai mari. L-am primit și plini de curiozitate pentru cursul pe care îl așteptasem timp de 5 semestre, spre a descoperi în el rostul tuturor noțiunilor științifice generale care ni se predaseră până atunci. Căci în programele de studiu din acel timp, până la finele celui de al 7-lea semestru, nu se prevăzuse nici măcar o vizită a studenților în farmacii. Profesia la care aspiram ne rămăsese, exagerat de multă vreme, îndepărtată și misterioasă. De la prelegerile de Galenică așteptam cele dintâi deslușiri.

Venise deci cu faimă de profesor sever și pretențios, dar până la sfârșitul studiilor și după aceea, ca farmacist, am înțeles că severitatea este o îndatorire a bunului profesor, iar detaliul, care îl îndeamnă pe magistrul să fie pretențios, este secretul necesar a fi însușit de studenți pentru a-i face capabili să prepare medicamentele respectând toate legile artei. În cele 4 semestre care au urmat, am audiat un curs complet, alcătuit din lecții redactate cu atenție și înlănțuite după cea mai corectă schemă didactică a specialității, ceea ce – de fapt – am înțeles mult mai târziu. Atunci ne dădeam seama doar de faptul că Profesorul, îmbinând armonios noțiunile, ne făcea să înțelegem și să ne însușim cu destulă ușurință Galenica, disciplina care acumulasă de-a lungul timpului principii și date din cele mai variate domenii, pentru a se întregi pe sine și a deveni, în secolele mai recente, generoasă sursă a multor ramuri ale științei. Conținutul de importanță primordială al unui asemenea curs găsisese în Profesorul Stoian Ionescu persoana care i se potrivea de minune, personalitatea în care își dăduseră întâlnire competența și prestigiul, cu o artă a vorbirii în care aveau locul lor atât calmul intonației, cât și o voce nu doar lipsită de stridențe, ci mereu binevoitoare și catifelată.

De-a lungul prelegerilor dădea exemple. Și nu trebuie să uităm că avea o considerație specială pentru activitatea din farmaciile de spital. Între acestea, Farmacia Clinicilor Universitare din Cluj era exemplul pe care îl dădea ori de câte ori dorea să prezinte o realizare de vârf, să arate o culme, o performanță atinsă în tehnica și etica profesiei. De altfel, era depozitarul unui mare număr de exemple din activitatea farmaciilor din țară și de pretutindeni, cu care făcea să ni se întipărească în minte cele mai simple căi de evitare a unor greșeli.

În uniformă de ofițer superior, studenții vedeau întăi un militar. Abia apoi deveneau conștienți că ofițerul are o ciudată și neobișnuită lipsă de ținută marțială, iar dacă ajungeau să-l cunoască, oricât de puțin, simțeau că are un suflet cald, capabil de emoție și afecțiune.

Studenția! Dulcele timp al agitației printre

tentațiile libertății și urcușului spre înaltele învățături! Eram zburdalnic și deseori bravam. Este în firea tinereții încercarea puterilor, precum și altele. Acumulasem, într-o anumită perioadă, câteva absențe de la lucrările de Galenică, pentru că frecventam la aceleași ore un fermecător curs de Istoria literaturii universale. Am fost trimis de Doamna asistentă să fac penitență în fața Profesorului care, încercând să fie aspru, m-a atacat frontal:

- De ce nu-ți place Galenica ?

Ziseam eu că nu-mi place? Nu. Dar preferasem poveștile Lumii, ceea ce era cu totul altceva. Iată-mă vinovat de lipsă de afecțiune față de materia care personifica profesia însăși! Îmi iau inima în dinți și zic, bravând, în loc să răspund exact la întrebare:

- Pe mine să mă iertați, Domnule Profesor, dar Domniei Voastre Vă place?

Apoi am simțit cum mă scufund, cu scaun cu tot, iar după o vreme, în care am aprins țigări (eu la ordin) și am tăcut îndelung, uitându-ne unul la celălalt (eu de undeva de sub ecuator probabil), a cedat Profesorul, într-o explozie de sinceritate:

- De ce să nu-ți spun adevărul? Cel mai mult îmi place biochimia.

O sinceritate zdrobitoare, de nebănuit! Dar care era adevărul ? Dreptate avea. Putea să iubească farmacia și din interiorul biochimiei, cu atât mai mult cu cât cunoștințele temeinice de biochimie, după cum am și văzut mai târziu, i-au conferit întotdeauna prestigiu în fața celor mai mari medici.

Peste câțiva ani, ca invitat al D. Sale, l-am văzut și l-am ascultat făcând expuneri și comentarii de mare profunzime, pentru grupuri de specialiști de valoare, convocați anume, între care cei mai mulți erau profesori universitari și șefi ai clinicilor bucureștene. Hotărât, impecabil documentat, convins și foarte convingător, făcea pentru ei prezentări de situații pe plan național, proiecte de experimentări clinice ori dezbateri analitice la încheierea unor asemenea acțiuni. Era urmărit cu atenție. Cu cea mai mare atenție! I se cereau lămuriri și detalii. I se recunoșteau unanim valoarea și competența, de cei care se dedicaseră științei și cercetării în domeniul medicamentului. Prin cunoștințele de biochimie clinică pe care le demonstra în asemenea ocazii era mereu la înălțime și strălucitor între ei.

Dar tot atunci, mai târziu, i-am audiat și cursul complet de Tehnologie farmaceutică, în anul de specializare pentru profilul Analiza și controlul medicamentului. Nu mai era cursul redactat pentru studenți. Fiecare lecție, fiecare temă, părea că evoluează într-o jerbă de idei briante. Erau prelegerile unui mare expert, care pregătea, an după an, noi echipe de colegi în ale expertizei. Era un om de știință, documentat până în cele mai mici detalii. Deschidea atunci auditorilor perspectivele evaluării științifice a medicamentului de pe poziții tehnice, etice și juridice. Erau lecții pe care cel mai mare iubitor al Galenicii le dădea celor ce trecuseră de studenție, pentru a-i ajuta să devină mai

competenți, plasându-i astfel de aceeași parte a baricadei de care el însuși s-a plasat chiar de la început.

Iubise deci, iubea și Galenica, tot atât pe cât iubea biochimia, dar emoția intimei noastre discuții de odinioară, din Cluj, se declanșase înainte ca Profesorul să fi atins apogeul și înainte de a fi fost răsplătit cu toate satisfacțiile cunoașterii. Aspira, probabil, în subconștient, încă de pe atunci, la o Galenică mai cuprinzătoare decât schema didactică. Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice, pe care l-a creat pe măsura acelor aspirații și a propriei sale chemări spre știință, i-a oferit acele înalte împliniri și bucurii.

Și totuși, cuprins de dor, se întorcea la anii, la prietenii, la colaboratorii și la amintirea studenților din Cluj, ori de câte ori avea prilejul. După ce a fost chemat la București, pentru a crea Institutul, mulți dintre noi l-am auzit vorbind cu cea mai mare dragoste despre acel trecut. I-am simțit catifelarea vocii schimbându-se treptat în căldură, căldura în emoție și nostalgie.

Iar când venea în Cluj, îl simțeam de fiecare dată în căutarea unui pierdut și dulce secret, niciodată mărturisit pe de-a-ntregul, dar ușor de descoperit din itinerare: Hotelul Continental, cabinetul din clădirea B, Decanatul și Biblioteca Universității, apoi cartierul în care locuise, prietenii.

Prefera sejurul în Hotelul Continental, pentru că se afla în plin centru, dar și pentru că acolo fusese *Aetas aurea*. Acolo fusese invitat și acceptase să devină universitar clujean, participase la convocările și evenimentele de demult. Acolo a fost cel dintâi sediu al Decanatului de Farmacie, al Rectoratului de Medicină și Farmacie, al Bibliotecii.

În cabinetul din clădirea B, foștii subalterni erau aceiași, poate cu unul sau doi colaboratori în plus, dar și ei discipoli ai săi.

Între prieteni, întâiul i-a fost Colonelul Dr. Farm. Virgil Crainic.

Cu cartierul, lucrurile se complicau, căci nu căuta să revadă chiar casa din colțul de la întâlnirea străzilor Bolintineanu și Iorga. Poate că nu găsea chiar atâta tărie. Mai bine se oprea să-l vadă pe *Géza-bácsi*, într-o casă ridicată pe un tăpșan, nu departe de statuia lui Agârbiceanu. Ca să își amintească împreună, amuzați, păstrării pe care nu atât îi pescuieră, cât îi admiraseră, prin pâraiele Maramureșului și ale Bucovinei.

Nu numai baciul Gheza, ci și eu însumi, spre toamna anului 1967, după ce am parcurs împreună lungul urcuș din Masivul Retezat, de la Cabana Pietrele până la cel mai frumos ochi de munte, Lacul Zănoaga, l-am văzut fericit să rămână acolo, în paza serii care se apropia și a pădurarului Guido din Gura-Zlata, pe când nu-și mai putea dezlipi ochii de pe creșturile apei sub vânt. De-ar fi să cred că aş putea să-l mai văd măcar o dată, acolo l-aș căuta.

Cum aş putea să închei? Tot ce am evocat este doar un gând de înaltă recunoștință pentru distinsul și marele

nostru Profesor, de la care am învățat știința științelor farmaceutice.

Și este un pios omagiu adus sufletului de o cinste rar de aflat, de o discretă și delicată sensibilitate.

În memoria celor care i-am fost studenți la Cluj, de neșters rămâne și trăiește amintirea pură, particulară și de tot frumoasă, a Profesorului Stoian Ionescu, adunându-se într-o icoană a sufletului său, din care, o parte s-a răzlețit printre noi, ori poate chiar ne-a dăruit-o, atunci, demult.

PROFESOR DR. CORNEL OPRÎȘ (1908-2008)

ALEXANDRU ROTARU

Catedra de Chirurgie Maxilo - Facială, UMF „Iuliu-Hațieganu” Cluj-Napoca



Prof. Dr. Cornel Opreș a fost un corifeu al Învățământului Medical Românesc.

S-a născut la 24 octombrie 1908 într-o familie de învățători din comuna Barul Mare, județul Hunedoara, o localitate binecuvântată de Dumnezeu cu minți luminate.

În aceeași perioadă localitatea a mai dat alte două mari personalități ale medicinei: Prof. Dr. Ștefan Gârbea, un mare ORL-ist și Prof. Dr. Aurel Nana, la fel de mare chirurg.

Prof. Dr. Cornel Opreș și-a început viața sub sceptrul zeiței Fortuna care i-a dăruit atât nesfârșite adversități, cât și remarcabile realizări.

Dotat cu inteligență vie și o memorie foarte bună, și-a pregătit intrarea cu bursă la Facultatea de Medicină din Cluj, bursă care și-a menținut-o tot timpul până la absolvire. Era de fapt condiția sine qua non a existenței sale în facultate, deoarece nu avea alte posibilități de întreținere.

După absolvirea facultății a concurat pentru postul de preparator, obținându-l atât pentru preclinic (Fiziologie), cât și pentru clinic (Chirurgie). Această dublă activitate i-a fost de mare folos, întrucât nu numai că i-a dezvoltat aptitudinile chirurgicale, dar și gândirea fundamentală, fapt esențial pentru medicină.

În paralel cu interesele Învățământului Medical Superior, Dr. C. Opreș a fost trimis la Viena la Clinica Profesorului Pichler pentru perfecționare în domeniul chirurgiei Maxilo - Faciale și a celei Plastice, care se profilau ca noutăți în domeniul medicinei. În continuare la acest stagiul, Domnia Sa a obținut o bursă Humboldt la Clinica Profesorului Wasmund în Berlin, profesor care alături de Pichler erau considerați ca somități mondiale în

domeniu.

Cu un bagaj substanțial de cunoștințe s-a întors de data aceasta în Spitalul Militar de Zonă Interioară 303 din Craiova, patronat de Maria Antonescu și care era profilat pe secții și specialități, acordând asistență medicală de război la cea mai înaltă calificare pentru vremea aceea. Aici și-a pus în valoare nu numai cunoștințele acumulate în străinătate, ci și talentul chirurgical.

După război, Universitatea și Clinicile din Cluj s-au întors din refugiul lor de la Sibiu, iar Dr. Opreș și-a reluat activitatea dublă, la catedra de Fiziologie, preluată de Prof. Dr. Grigore Benetato și la cea de Chirurgie, condusă de Prof. Dr. Alexandru Pop.

Odată cu Reforma Învățământului din 1948, structura catedrelor universitare s-a organizat după sistemul sovietic. În aceste circumstanțe, doctorului Opreș i s-a încredințat organizarea disciplinei și asistenței medicale de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială în cadrul Institutului Medico-Farmaceutic și Spitalului Clinic din Cluj. Astfel a lucrat în paralel, atât la Fiziologie, cât și la Chirurgie, dovedind o pasiune și o forță de muncă inepuizabile.

La Fiziologie și-a desfășurat activitatea sub autoritatea profesională și științifică a celui care urma să devină renumitul Academician Grigore Benetato. În cadrul acestei discipline a fost avansat pe treptele ierarhice până la gradul de Conferențiar, repunând succese remarcabile în cercetarea științifică. Dar nu i-a fost dat să se bucure pe deplin de aceste realizări.

Într-una dintre cercetările științifice a dovedit faptul că amoniacul lipsește din compoziția normală a salivei, el apărând doar secundar, ca urmare a unor dezintegrări celulare (în stări patologice). Însă nu a avut condiții pentru ca rezultatele cercetării să fie publicate într-o revistă de circulație internațională. Doi ani mai târziu, aceleași rezultate au fost publicate de Polonowski. Astfel, C. Opreș a pierdut o prioritate științifică mondială. Împreună cu Academicianul Grigore Benetato a lucrat la celebrul experiment al capului bicanin izolat. Prin acest experiment au uimit lumea științifică internațională, întrunită la Congresul de Fiziologie din 1956 la Bruxelles. Acuratețea și finalizarea experimentului, superioare celor obținute de însăși cel care a avut ideea lui, Profesorul Heymans, premiat Nobel și președintele aceluși Congres, au favorizat punerea în valoare a unor idei care au echivalat în importanță experimentele lui Pavlov. Ca urmare, C. Opreș și Gr. Benetato au fost solicitați în toate marile centre ale lumii să meargă pentru a demonstra valoarea experimentului. Dar statul socialist român le-a închis porțile, C. Opreș fiind considerat un rebel “slobod la gură”, ceea ce nu convenea

Articol intrat la redacție în data de: 13.05.2009

Acceptat în data de: 13.05.2009

organelor de securitate aprig controlate de armata de ocupație sovietică. S-a pierdut astfel încă un enorm prilej de afirmare internațională a științei românești, prin persoana Profesorului Opreș.

Și totuși, „dacă Mahomed nu a venit la munte, a venit muntele la Mahomed”. Așa s-a făcut ca la Catedra de Fiziologie de la IMF Cluj a venit însăși Bîcov, decanul fiziologilor sovietici, pentru a vedea acest experiment. Prezența lui aici a fost de bun augur pentru Profesorul Opreș, în circumstanțe care urmează a fi relatate.

În paralel cu activitatea de la catedra de Fiziologie, C. Opreș a avut misiunea de a organiza învățământul și asistența medicală de Chirurgie Maxilo-Facială.

Neavând un local destinat acestui scop, o bună vreme a trebuit să obțină bunăvoința șefilor de Clinici cu profil chirurgical: Chirurgia Generală, ORL-ul, Oftalmologia etc., pentru sala de operații și saloane sau paturi pentru bolnavii operați, facultatea nedisponând de aceste spații. În cele din urmă, s-a promis pentru toată Facultatea de Stomatologie, inclusiv pentru disciplina de Chirurgie Bucă-Maxilo-Facială, un local situat la periferia municipiului Cluj, ceea ce rupea legătura învățământului de profil cu celelalte clinici. Insistențele Profesorului Opreș pe lângă căpeteniile politice ale Clujului, inclusiv a primului secretar de partid a județului, tovarășul Vajda, nu au dat rezultate. Însă dârzenia omului angajat în realizarea marilor idealuri nu a putut fi înfrântă. Astfel, cu ocazia unei vizite a șefului statului și primului ministru: Gh. Gheorghiu Dej și respectiv I.G. Maurer la Cluj, Prof. Opreș a sărit din mulțimea care îi aclama, cu un plic în fața convoiului prezidențial. Securiștii au încercat să-l imobilizeze, dar vocea baritonă a profesorului a fost auzită de Gh. Gheorghiu Dej, iar securiștii au fost potoliți, profesorul putând înmăna plicul în care nu era altceva notat decât condițiile de care are nevoie facultatea, clinica și catedra pentru a se putea dezvolta. Răspunsul a fost prompt și ca urmare s-a obținut actualul local din str. Moșilor nr. 33.

Îngenuncherea de către Prof. Opreș a primului secretar de județ nu a rămas fără repercusiuni. Dar Profesorul, cu tenacitatea și forța-i cunoscute, a rezistat.

După ce problemele majore au fost puse la locul lor, a venit un moment dificil pentru Prof. Opreș, în care era să-și piardă postul la clinică și catedră. Se întâmplase ca un chirurg diletant din comuna Ilia, județul Hunedoara să facă o gafă profesională soldată cu decesul pacientei. El având mari propteli la conducerea partidului comunist și Institutului de Medicină și Farmacie din Cluj a fost „sanționat” cu transferarea din comuna Ilia la un alt loc de muncă, la Cluj. Îi trebuia însă și un loc care „întâmplător” (!) se afla la Chirurgia Maxilo – Facială. A urmat un șir de reclamații de tot felul care să justifice îndepărtarea Profesorului Opreș din postul pe care-l ocupa. În cele din urmă s-a ajuns în fața unei comisii de judecatori prezidată de Rectorul Universității din Cluj, Profesorul Goanga. Acesta, un om înțelept, de mare echilibru și verticalitate a

pus o întrebare celor prezenți, spunând: domnilor, spuneți-mi ce fel de om este reclamatul? Dacă nu-și vede de treabă și nu este pregătit profesional, să fie dat afară și să i se desfacă contractul de muncă. Dar dacă își vede de treabă și are rezultate profesionale, lăsați-l în pace să-și facă treaba ce o are de făcut! La această provocare, Academicianul Gr. Benetato s-a ridicat și a spus următoarele: Dr. Opreș lucrează și la mine la catedră și nu vă voi spune mai mult despre el decât că vă las să apreciați dumneavoastră faptul că Bîcov, decanul fiziologilor sovietici și unul dintre marii fiziologi ai lumii a venit la Cluj pentru a vedea experimentul capului izolat realizat de Opreș. La auzul acestei afirmații toată asistența a amuțit, iar focul s-a stins.

Perioada care a urmat a fost de relativă liniște, în care Profesorul Opreș urma să-și recruteze colaboratorii. Dar din câte spunea Domnia Sa, nu a avut deplina libertate în selectarea personalului. Imixtiunea partidului era inerentă în toate serviciile.

În calitate de preparator am putut să-I admir aptitudinile chirurgicale. Nu eram în echipa operatorie a Domniei Sale, dar odată am avut prilejul să asist la un moment chirurgical în care tensiunea psihică a atins apogeul. Era o situație în care dincolo de lama bisturiului și de câțiva milimetri de țesuturi stăteau ascunse, nevăzute, viața și moartea. Și nu se putea ști, mergând mai departe, pe care dintre ele o vei elibera. S-a mers mai departe și s-a rupt vena jugulară internă la un centimetru înainte de a se retracta în baza craniului și a se finaliza viața pacientului. Dar cu o îndemănare și cu o viteză ieșite din comun, profesorul a aplicat pensa exact unde trebuia și viața și-a continuat drumul. În acel moment am avut senzația stranie că moartea se teme și fuge de Profesorul Opreș. A fost unul din momentele în care, oricâtă experiență ai avea, îți vine să-i reproșezi lui Dumnezeu că ți-a pus bisturiul în mână. Vasul a fost ligaturat și relaxarea psihică s-a așternut peste întreaga echipă operatorie. Aura Profesorului a umplut întregul spațiu sacru al sălii de operații.

Personalitatea Profesorului Opreș a marcat aproape toate capitolele Chirurgiei Orale și Maxilo – Faciale, cum sunt: traumatismele, tumorile, procesele inflamatorii și supurative, malformațiile congenitale orale și congenitale, transplantele și imunologia transplantelor etc., în toate aceste domenii având contribuții personale.

În numeroase rânduri, studiind literatura de specialitate, am avut bucuria să constat că opinii ale Profesorului Opreș, enunțate acum 35 – 40 de ani și publicate în revistele românești sunt superpozabile cu cele publicate în prezent de către autori străini în revistele sau cărțile actuale de mare circulație internațională, fapt care demonstrează profunzimea modului de gândire al Profesorului Opreș.

Ca șef de clinică, Profesorul Opreș manifesta o exigență greu de suportat. O dată pe săptămână facea vizita mare pe saloane, la ea participând toți, de la student la profesor. Studentul prezenta situația bolnavului, iar

profesorul punea întrebări pentru a-i testa cunoștințele. Când studentul nu știa, aceeași întrebare revenea preparatorului, apoi asistentului universitar și în cele din urmă șefului de lucrări. Atunci când răspunsurile nu erau adecvate, Profesorul replica spunând: “apoi dacă asistentul sau șeful de lucrări nu cunosc problema, cum să o cunoască studentul?!” O asemenea observație în salon în fața bolnavilor și studenților era demolatoare. Ea a avut însă și un rol pozitiv în mobilizarea pentru pregătirea profesională a medicilor și cadrelor didactice. Cei care nu au rezistat acestui travaliu s-au retras, renunțând la cariera universitară.

Oricât de dur era Profesorul C. Opreș, judecând lucrurile la rece, și cunoscându-i atitudinea inflexibilă față de impostură, se poate spune că Domnia Sa a încercat să întroneze spiritul de muncă, de performanță și de dreptate în condițiile nefirescului ce își făcea loc tot mai violent în Societatea Socialistă Românească.

Pasiunea extraprofesională a Prof. Dr. C. Opreș a fost grădinaritul. Avea o grădină în cartierul Observator, unde își petrecea mare parte din timpul liber, altoind sau îngrijind arbuștii sau pomii fructiferi. După pensionare și-a petrecut o mare parte din timp în această grădină, până când implacabila evoluție fiziologică i-a luat din forțele fizice, lăsându-i-le însă intacte pe cele psihice.

Era un mare dușman al fumatului, consumului de alcool și îmbuibării alimentare. Ne spunea că întotdeauna se ridică de la masă înainte de a se simți sătul.

Astfel, cu această cumpătare a prins cel de al 100-lea an de viață. Dar spre regretul nostru nu a mai ajuns ziua de 24 Octombrie pe care, eu, ca ultim colaborator al Domniei Sale, mi-o amintesc cu plăcere și o privesc cu respect și venerație.

A plecat dintre noi în luna ianuarie a anului 2008, lăsând în urmă exemplaritatea Medicului, Omului de Știință și Cetățeanului de Onoare al acestei urbe.

ERATĂ

Așa cum apare în cuprins, autorul articolului Profesor Dr. Nicu Ghergulescu (1939-1998), din Clujul Medical, Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009, de la paginile 287-288, este Dr. Felix MARIAN, Direcția de Sănătate Publică - Maramureș.

La articolul din Clujul Medical, Nr. 2, Vol. LXXXII, 2009, de la paginile 212-216, cu titlul următor:

„Sindroame nefrotice la adulți explorate prin biopsie renală în județul Cluj și unele județe limitrofe: spectru etiologic, aspecte epidemiologice”,

autori SILVIA SPÂNU, INA MARIA KACSO, COSTEL SPÂNU, PETRE FLORESCU, ANCA CRISTEA, CONSTANTIN CRĂCIUN, MIRELA GHERMAN-CĂPRIOARĂ,

a fost publicat un alt rezumat în limba engleză; rezumatul corect este următorul:

SPECTRUM OF BIOPSY PROVEN NEPHROPATHIES CAUSING NEPHROTIC SYNDROME IN ADULTS IN THE COUNTY OF CLUJ AND SOME OF THE NEIGHBOURED COUNTIES: ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY

Abstract

There is a great variation in frequency of the entities causing nephrotic syndrome between different geographic regions of the world. In Romania there are very few studies dealing with the epidemiology of the nephrotic syndrome.

The purpose of this study is to analyse retrospectively the frequency of different forms of biopsy proven nephropathies causing nephrotic syndrome and to establish the incidence of this syndrome in Cluj and the neighboured counties.

118 adult patients (≥ 18 yr) presenting nephrotic syndrome (glomerular proteinuria $> 3,5$ g/ 24 h) were explored by renal biopsy between July 1999 and June 2006 in the Nephrology Department Cluj; 55 patients were from the county of Cluj and 63 from the neighboured counties (Alba, Bistrița-Năsăud, Maramureș and Sălaj).

Primary glomerular diseases were diagnosed in 85 cases (72%) of which the most common were membranous nephropathy (27.1%), minimal change disease (24.7%), focal segmental glomerulosclerosis (18.8%), membranoproliferative glomerulonephritis (15.3%) and IgA nephropathy (8.2%). Secondary glomerular diseases were identified in 31 cases (26.3%), of which the most common were: lupus nephritis (25.8%), amyloidosis (25.8%), post-infectious glomerulonephritis (22.6%) and cryoglobulinemic glomerulonephritis (16.1%). The mean annual incidence of the nephrotic syndrome in the county of Cluj was of 13.5 per million of adult population (pmap). In the neighboured counties the incidence varied between 5.05 and 12.08 pmap.

The primary glomerulopathies are the main cause of the nephrotic syndrome. A large diversity of entities was diagnosed in the primary and also in the secondary glomerulopathies. The incidence of the nephrotic syndrome explored by renal biopsy in Cluj and especially in the neighboured counties is small, due to a low referral rate of patients to the nephrology center.

Keywords: nephrotic syndrome, renal biopsy, etiology, epidemiology.

Redacția își cere scuze pentru neplăcerile create.

Revista *Clujul Medical*, cu o apariție de 4 numere pe an, publică articole originale, de cercetare clinică sau fundamentală, cazuri clinice, sinteze din literatură, referate privind standardizarea, tutoriale, scrisori către editor, recenzii de cărți, anunțuri privind evenimente profesionale, precum și alte materiale, la aprecierea comitetului editorial.

Articolele sunt publicate după analiza acestora de către referenți aleși de către comitetul editorial dintre personalitățile marcante în domeniul respectiv, fără ca acestora să li se dezvăluie numele și apartenența autorilor. Autorii ale căror articole au fost respinse sau necesită revizuirii vor fi anunțați în scris.

Trimiterea spre publicare a unei lucrări științifice necesită îndeplinirea mai multor cerințe:

- lucrarea este originală și nu a mai fost publicată în altă revistă sau carte;
- articolul nu încalcă Copyright-ul sau alt drept de proprietate;
- manuscrisul a fost revăzut și aprobat de către toții autorii săi.

Pentru aceasta revista *Clujul Medical* solicită la momentul trimiterii materialelor o declarație explicită semnată de către toți autorii care să confirme cele menționate anterior.

Pregătirea manuscriselor

Manuscrisele vor fi trimise în format electronic (pe suport de CD sau prin email).

Pentru alcătuirea unui manuscris în format electronic este necesară respectarea următoarelor cerințe:

- **textul** va fi scris în format Word (se recomandă a nu se transforma fișierele în format PDF). Manuscrisele vor fi redactate cu caractere Times New Roman de 12 puncte, cu semne diacritice românești, liniile de text fiind spațiate la un rând și jumătate. Paginile de text vor fi numerotate consecutiv, începând cu pagina de titlu. Manuscrisele vor avea maximum 8 pagini de text pentru articolele originale, 4 pagini de text pentru cazurile clinice, 2 pagini de text pentru scrisorile către editori și o pagină de text pentru recenzii. Pentru publicarea de sinteze din literatură, articole educative și anunțuri privind evenimentele profesionale se va lua legătura cu comitetul de redacție înainte de pregătirea și remiterea materialului. Se vor folosi doar abrevierile standard, după o prealabilă folosire a termenului complet. Se recomandă evitarea abrevierilor în titlul și rezumatul lucrării;

- **tabelele** vor fi trimise în fișiere separate, numerotate cu cifre romane, în ordinea apariției lor în text;

- **imaginile** se vor trimite sub forma TIFF sau BMP, numerotate consecutiv cu cifre arabe, în ordinea inserării în text;

- **legenda** tabelelor și imaginilor constituie un fișier separat. Autorii nu vor încorpora în manuscris figurile și tabelele, ci vor indica poziția în care doresc să fie inserate acestea printr-un aliniat care va conține textul: (*loc pentru figura nr....*) sau (*loc pentru tabelul nr....*).

Nu vor fi acceptate spre publicare decât figurile de foarte bună calitate. Ilustrațiile color pot fi publicate în condiții optime, cu condiția ca autorii să suporte integral costurile suplimentare. Toate figurile vor avea numele pacientului mascat; pe imaginile feței pacienților se va aplica o bandă neagră peste ochi, pentru a împiedeca identificarea.

În cazul în care se dorește reproducerea unor imagini publicate anterior, este necesară anexarea permisiunii scrise a autorului și a editurii în care s-a făcut publicarea anterioară, cu menționarea sursei de publicare.

Pentru toate lucrările cu caracter prospectiv sau experimental care implică subiecți umani va fi specificat acordul comisiei de etică medicală a instituției în care s-a făcut studiul.

Structura manuscriselor

Pagina de titlu (pagină separată) cuprinde: titlul lucrării, numele complet al tuturor autorilor, departamentul și instituția unde s-a efectuat lucrarea, codul poștal, localitatea, județul, numărul de telefon sau/și fax, adresa de email pentru contactarea primului autor precum și adresa completă pentru corespondență.

Rezumatul (pagină separată) va precede textul articolului.

Pentru articolele originale rezumatul nu va depăși 250 de cuvinte, fiind structurat astfel: 1) obiective; 2) material și metodă; 3) rezultate; 4) concluzii. Pentru sintezele din literatură și articolele educative rezumatele nu vor depăși 200 de cuvinte. Pentru prezentările de cazuri rezumatul va avea maximum 150 cuvinte. În cadrul acestuia va fi evidențiat motivul prezentării, ce este particular la cazul prezentat și locul aspectelor prezentate în domeniul cunoștințelor despre boala în cauză.

Pentru fiecare lucrare vor fi selectate 3-5 **cuvinte cheie** din Index Medicus, care vor fi inserate imediat după

rezumat.

Fiecărei lucrări îi va fi anexată și **traducerea în engleză a rezumatului**. Lucrările redactate în limba engleză vor avea anexat un rezumat în limba română.

Introducerea va defini subiectul lucrării și va prezenta stadiul cunoștințelor în domeniul din care este lucrarea trimisă spre publicare.

Secțiunea de **Material și metodă** va descrie lotul de pacienți studiați, echipamentul folosit precum și metodologia de studiu utilizată. De asemenea se va preciza și metodologia de analiză statistică folosită.

Secțiunea de **Rezultate** va prezenta concis datele obținute, preferabil sub formă de tabele și grafice.

Capitolul de **Discuții** va prezenta interpretarea rezultatelor proprii în lumina datelor relevante din literatură.

Manuscrisul va fi încheiat de secțiunea **Concluzii** care vor fi formulate cu claritate.

Bibliografia va cuprinde lucrările citate în text, în ordinea apariției lor, iar inserarea lor în text se va face între paranteze drepte []. Titlurile revistelor medicale vor fi abreviate conform cu Index Medicus. Pentru un articol se citează toți autorii dacă sunt 6 sau mai puțini. Peste 7 autori se citează numai primii 3, numele acestora fiind urmat de precizarea “et al”. Stilul aplicat referințelor bibliografice este următorul:

1. Articol:

Schmidt WA, Schmidt H, Schincke B, et al. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. Ann Rheum Dis 2004;63:988-994

2. Articol în formă electronică

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis 2008;1. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

3. Carte:

Wilson KJ, Waugh A. Anatomy and physiology in health and illness. 3th Edition, Churchill Livingstone 1996

4. Capitol de carte:

Ptasznik R. Sonography of the shoulder. In: van Holsbeek MT, Introcaso JH (eds) Musculoskeletal Ultrasound, 2nd Edition, Mosby, 2001, 463-516

Trimiterea manuscriselor pentru publicare

Manuscrisele vor fi expediate la redacția revistei Clujul Medical la următoarea adresă de e-mail: clujulmedical@umfcluj.ro. În titlul email-ului va fi trecut cuvântul „manuscris” urmat de precizarea tipului acestuia (articol original, prezentare de caz, scrisoare către editor, etc) și de numele și prenumele primului autor. Un e-mail de confirmare a primirii manuscrisului va fi trimis de redacție autorului la adresa indicată pentru corespondență.

Pentru articolele nesolicitate de redacție și acceptate de publicare se percepe o taxă aprobată anual în biroul de senat al universității. Pentru 2009 este de 100 RON și se plătește la redacție direct (Dorina Sorcoi) sau prin mandat poștal.

Abonamente

Pentru 2009: 100 RON - se plătesc la redacție (Dorina Sorcoi) direct sau prin mandat poștal.

The *Clujul Medical* journal is published quarterly and the papers accepted for publication include original paper on clinical or fundamental research, clinical case reports, reviews, tutorials, letters to editors, educational papers, book reviews, announcements of professional events, as well as other papers upon decision of the editorial board.

The articles are published after being analyzed by referees with expertise in specific fields, without revealing the authors' names and position. The authors of the articles that have been rejected or need revision will be announced in written.

Submitting a scientific paper for publishing is subject to the fulfilment of the following statements:

- the paper is original and has not been published in other journals or books;
- the paper does not infringe upon any copyright or other proprietary right;
- the manuscript has been reviewed and approved by all named authors.

With respect to publication, *Clujul Medical* journal require to submit a declaration signed by all authors about the mentioned statements.

Preparing the manuscripts

The manuscripts should be sending in electronic format (CD or e-mail).

For submitting a manuscript in electronic format the following requirements need to comply with:

- **the text** should be write as Word document (not as PDF format), in 12p Times New Roman fonts, 1.5 line spacing. Pages should be numbered beginning with the title page. The manuscripts include a maximum of eight text pages for original articles, four pages for clinical case reports, two text pages for letters to the editors and one text page for notes. The editorial board should be contacted before preparing and submitting the papers in case of literature reviews, educational articles and announcements for professional events. Use only standard abbreviations; the full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text. In the title and the abstract the abbreviations should be avoid;

- **the tables** should be sending in distinct sections, numbered with roman numbers according to the order which they are mentioned in text;

- **the illustrations** (images) should be TIFF or BMP files, numbered with Arabic numbers, in order of text insertions;

- **the legend** for tables and images is a distinct file. Authors should not insert images, diagrams or tables within the text. They have to indicate the desired location for insertion by means of a paragraph, such as: (*location for figure no...*) or (*location for table no...*).

High quality images exclusively will be accepted for publication. Color images can be published under excellent quality conditions, given that authors can bear the entire additional costs thus incurred. The names of the patients should be concealed on all illustrations; patients in all photos should have a black band over their eyes in order to prevent their identification.

In case where reproduction of previously published images is intended, it is necessary to attach the written consent of the author and of the publishing house where it was priorly published, including the source.

All prospective or experimental papers involving human subjects should include the agreement granted by the ethics commission of the institution where the research was conducted.

Structure of the manuscript

Title page (on a distinct page) include: title of the paper, full names of the authors, department and institution where the study was conducted, postal code, city, district, phone and/of fax number, e-mail address for contacting the first author and full postal address for correspondence.

Abstract (on a distinct page) precede the body text.

In case of original articles, abstracts should not exceed 250 words and should have the following structure: 1) aims; 2) patients and methods; 3) results, 4) conclusions. In case of literature reviews and educational papers abstracts should not exceed 200 words. For case reports, the abstract should not exceed 150 words. The purpose of presentation, peculiarities of the case and ranking of the issues approached within the general knowledge of the respective condition should be underlined in abstract.

Three to five **key words** will be for every paper from Index Medicus and these words will be inserted after the

abstract.

Papers published in English language will have attached a translation of the abstract in Romanian language.

Introduction should define the topic of the paper and should present the stage of the current knowledge in the field.

The **Patients and methods** section describe the group of patients studied, the methodology, the equipment, and the statistic analysis methodology.

The **Results** section should concisely present the data obtained, preferably in tables and diagrams.

The **Discussions** section should include interpretation of own results, from the perspective of relevant data in the literature.

Conclusions of the paper shall be clearly stated in the end.

References include the works quoted in the text, according to their occurrence in the text, inserted between square brackets []. Titles of medical journals should be abbreviated according to the Index Medicus. All authors will be quoted for an article, if they are up to six. Over seven authors only the first three will be quoted, and their names will be followed by the "et al" indication. The following format should be used for listed references:

1. Article:

Schmitd WA, Schmitd H, Schincke B, et al. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2004;63:988-994

2. Article in electronic form:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2008;1. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

3. Book:

Wilson KJ, Waugh A. Anatomy and physiology in health and illness. 3th Edition, Churchill Livingstone 1996

4. Book chapter:

Ptasznik R. Sonography of the shoulder. In: van Holsbeek MT, Introcaso JH (eds) *Musculoskeletal Ultrasound*, 2nd Edition, Mosby, 2001, 463-516

Sending manuscripts for publication

Manuscripts should be delivered to the *Clujul Medical* journal editorial office to the following e-mail address: clujulmedical@umfcluj.ro. In the title of the message should be write the word "manuscript" followed by the type of the paper (original article, case report, letter to the editor) and the name and surname of the first author. The editorial office will send a confirmation e-mail to the correspondence address.

For the papers not invited by the editorial board and accepted for publications there is a publication fee yearly decided by the board of the University. This year it is 25 Euro to be paid by check or money order to Mrs Dorina Sorcoi to the address of the publisher.

Subscription

2009: 25 Euro to be paid by check or money order to Mrs Dorina Sorcoi, to the adress of the publisher.