

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. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

CUPRINS

Articole de orientare

Patologie digestivă

Etiopatogeneza esofagului Barrett
GEORGE SĂRACI, OLIVIU PASCU 463

Diagnosticul endoscopic al tumorilor colo-rectale precoce
ALINA TANȚĂU, MONICA LENCU, OLIVIU PASCU 469

Patologie alergologică

Stadiul actual privind alergiile de tip imediat la peniciline
RAMONA OCTAVIA BOLOGA, NATALIA HAGAU,
NADIA GHERMAN-IONICA, VICTOR CRISTEA 475

Patologie psihiatrică

Insight-ul cognitiv în schizofrenie - un nou concept (articol în engleză)
CĂTĂLINA ANGELA CRIȘAN, RODICA MACREA 480

Opțiuni de tratament în ADHD (articol în engleză)
MAJOR ZOLTÁN ZSIGMOND, ILEANA BENGĂ 484

Patologie profesională

Expunerea profesională la zgomot și hipertensiunea arterială
LUCIAN GABRIEL TEFAS, AUREL OSSIAN, MARIA OPRÎTOIU 488

Farmacie

Prevederile legii 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății
- titlul XVII - medicamentul - stadiul implementării de către
producătorii români de medicamente (articol în engleză)
ANA MARIA MERMEZE, MARIUS BOJIȚĂ 493

Cercetare fundamentală

Patologie genetică

Fenotipuri faciale în holoprozencefalie
ADELA MATEI, FRANCISC GRIGORESCU-SIDO, MIHAELA MUREȘAN 496

Transducerea lentivirală *in vivo* a celulelor stem neurale, în modelul
de Boală Parkinson
GABRIELA GIURGIU, VICTOR POP 501

Medicină dentară

Evaluarea SEM a calității adeziunii obținute cu un adeziv
de tip total-etch în doi timpi
MONA IONAȘ, ADA DELEAN, MARIOARA MOLDOVAN, TIBERIU IONAȘ 505

Evaluarea eficacității unui nou sistem fotografic utilizat pentru
aprecierea parametrilor culorii dentare
BOGDAN CULIC, EUGEN DARVASI, DIANA DUDEA,
CARINA CULIC, CAMELIA ALB, RADU SECELEANU 509

- Clujul Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

Farmacie

Sensibilitatea față de chimioterapice a bacteriilor izolate din urină
în infecțiile tractului urinar la copii și tineri (articol în engleză)
CECILIA BOBOȘ, DOINA TERC, CRISTIAN HODĂRNĂU,
LUCIA FETICU, ALINA HODĂRNĂU 514

Validarea metodei HPLC de dozare a clorhidratului de dopamină
din preparatele injectabile (articol în engleză)
COSMIN ROȘCA, MARIUS BOJIȚĂ, ANCA MARIA NEGRU 520

Cercetări asupra legislației privind autorizarea suplimentelor alimentare
RADU SABĂU, OFELIA CRIȘAN, CONSTANTIN POLINICENCU 523

Cercetare clinică

Patologie cardiovasculară

Predictori ai mortalității pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică
ANTONIA MACARIE, VALER DONCA, ȘTEFAN VESA,
OLIMPIA GHIDRAI 529

Factori de risc cardiovasculari în tromboza venoasă profundă la vârstnici
ȘTEFAN VESA, SORIN CRIȘAN, ANTONIA MACARIE, VALER DONCA,
OLIMPIA GHIDRAI 534

Evaluarea corelației dintre două criterii de definire
a blocului istmic bidirecțional în ablația flutter-ului tipic
RADU ROȘU, MARIUS ANDRONACHE, GABRIEL GUȘETU,
LUCIAN MUREȘAN, COSMINA BONDOR, DANA POP,
ADINA MĂLAI, MARIA ILEA, DUMITRU ZDRENGHEA 541

Patologie respiratorie

Evaluarea obstrucției pulmonare cu ajutorul tomografiei computerizate
în vederea stabilirii capacității de muncă a pacienților silicotici
CĂLIN B. DUMITRU, ARISTOTEL COCĂRLĂ, ADRIAN I. BRUMBOIU,
SORANA D. BOLBOACĂ, MARIUS L. BĂIESCU, LUCIAN G. TEFAS,
LORENTZ JĂNTSCHI 545

Patologie digestivă

Aportul ecografiei Doppler în diagnosticul sindromului hepatorenal
EDUARD CAVAȘI, ADRIANA CAVAȘI, MIRCEA GRIGORESCU 552

Patologie metabolică

Tulburări de glicoreglare la copiii și adolescenții obezi
ADRIANA POP, CAMELIA AL-KHZOUZ, ANCA ZIMMERMANN,
ALEXANDRA CRĂCIUN, PAULA GRIGORESCU-SIDO 557

Riscul de dislipoproteinemie la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1
OCTAVIA COSTIN, PAULA GRIGORESCU-SIDO, VICTORIA CREȚ 562

Retinopatia diabetică la populația din județul Maramureș: fotografia retiniană
digitală între diabetologi și oftalmologi [Comparație între pacienții cu retinopatie
diabetică și cei fără retinopatie diabetică din județul Maramureș: evaluarea
caracteristicilor diabetului și a bolilor concomitente asociate]
MIHAELA MOCIRAN, CRISTIAN DRAGOȘ, NICOLAE HÂNCU 568

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

e-mail:

clujulmedical@umfcluj.ro

site:

www.clujulmedical.umfcluj.ro

indexări:

EBSCO

Copernicus

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 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 Tutuiian (Zurich)

- Clujul

Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

Medicină psihosomatică

Stresul psihologic și moderarea lui prin relaxare: o abordare psihofizio-imunologică (articol în engleză)

MARGIT KERESZTES, TIBOR RUDISCH, IMRE OCSOVSKY,

JÁNOS TAJTI, JÁNOS GARDI 573

Personalitatea la pacienți cu sindrom de intestin iritabil

și boli inflamatorii intestinale (articol în engleză)

MLADENKA TKALČIĆ, GORAN HAUSER, SANDA PLETIKOSIĆ,

DAVOR ŠTIMAC 577

Patologie pediatrică

Factori care influențează creșterea sugarului în primul an de viață

RADU REVNIC, NICOLAE MIU, TEODORA MOCAN,

LUCIA AGOSTON-COLDEA 581

Patologie genetică

Polimorfismul apoproteinei E la pacienții cu boala Gaucher tip I

CRISTINA COLDEA, RADU ANGHEL POPP, ADRIAN PAVEL TRIFA,

ANCA ZIMMERMANN, CAMELIA AL-KHZOUZ, ALEXANDRA CRACIUN,

PAULA GRIGORESCU-SIDO 586

Patologie chirurgicală

Lambourile perforante în acoperirile defectelor de părți moi

la nivelul antebratului și mâinii

COSTACHE CHERTIF, ALEXANDRU VASILE GEORGESCU 591

Efectele fumatului asupra vindecării plăgilor

EMIL CEZAR POP, LUCIAN FODOR, COSMIN CRIȘAN,

BOGDAN STAN-IUGA, CONSTANTIN CIUCE 598

Medicină Dentară

Modalități radiologice de creștere a gradului de individualizare a planului protetic

RADU-ANDREI MOGA 602

Aprecierea comportamentului clinic al materialelor compozite

în restaurarea coronară la dinții frontali

FLORIN ONIȘOR-GLIGOR, ALEXANDRU ROTARU 606

Farmacie

Studii privind evaluarea serviciilor oferite de sistemul asigurărilor sociale de sănătate în cadrul tratamentului ambulatoriu, în județul Sălaj, România

OLGA STANA, CONSTANTIN POLINICENCU 611

Probleme educaționale

Dezvoltarea portalului educațional eDoctoral-campus. Tehnologia în sprijinul activităților de predare și învățare în cadrul programelor doctorale

CODRUȚA D. PIȚIȘ, PETRU A. MIRCEA, RADU I. BADEA,

ANCA D. BUZOIANU, DANIELA IONESCU 616

- Clujul Medical -

Revistă de Medicină și Farmacie

Nr. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

Istoria medicinei și a farmaciei

90 DE ANI DE ÎNVĂȚĂMÂNT MEDICAL ROMÂNESC LA CLUJ

Repere ale cooperării franco-române la Facultatea de Medicină din Cluj
în perioada 1919-1930

CRISTIAN BÂRSU 620

In memoriam

Evocare la 50 de ani IULIU HAȚIEGANU (1885-1959) - Fondatorul
Școlii Medicale din Cluj

GEORGE PETRESCU 625

Recenzii

Tuberculoza pulmonară: Clinică, Tratament, Epidemiologie, Control și Prevenție
(Ediția a V-a) (George Petrescu)

ȘTEFANIA KORY CALOMFIRESCU 627

Chirurgie toracică (Teodor Horvat)

GEORGE PETRESCU 628

Index autori 2009 634

Index cuvinte cheie (română) 2009 638

Index cuvinte cheie (engleză) 2009 642

REFERENȚI 2008-2009 646

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

e-mail:

clujulmedical@umfcluj.ro

site:

www.clujulmedical.umfcluj.ro

indexări:

EBSCO

Copernicus

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 Câmpeanu (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 Tutuiian (Zurich)

- Clujul

Medical - Journal of Medicine and Pharmacy

Nr. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

CONTENTS

General articles

Digestive Pathology

Ethiopathology of Barrett's Oesophagus

GEORGE SĂRACI, OLIVIU PASCU 463

Endoscopic diagnosis in early colorectal tumors

ALINA TANŢĂU, MONICA LENCU, OLIVIU PASCU 469

Allergic Pathology

Present concept on immediate allergic reactions to penicillins

RAMONA OCTAVIA BOLOGA, NATALIA HAGAU,
NADIA GHERMAN-IONICA, VICTOR CRISTEA 475

Psychiatric Pathology

Cognitive insight in schizophrenia - a new concept

CĂTĂLINA ANGELA CRIŞAN, RODICA MACREA 480

Treatment options in ADHD

MAJOR ZOLTÁN ZSIGMOND, ILEANA BENGĂ 484

Occupational Pathology

Occupational noise exposure and high blood pressure

LUCIAN GABRIEL TEFAS, AUREL OSSIAN, MARIA OPRÎTOIU 488

Pharmacy

Provisions of the law 95/2006 regarding the healthcare reform-title XVII

- the medicinal product - the stadium of implementation

ANA MARIA MERMEZE, MARIUS BOJIŢĂ 493

Basic research

Genetic Pathology

Facial phenotypes in holoprosencephaly

ADELA MATEI, FRANCISC GRIGORESCU-SIDO, MIHAELA MUREŞAN 496

In vivo lentiviral transducing of neuronal stem cells

in the model of Parkinson disease

GABRIELA GIURGIU, VICTOR POP 501

Dental Medicine

SEM evaluation of adhesion quality obtained

with a total-etch type adhesive in two times

MONA IONAŞ, ADA DELEAN, MARIOARA MOLDOVAN, TIBERIU IONAŞ 505

The evaluation of the efficacy of a new photographic system

used for the appreciation of the dental color parameters

BOGDAN CULIC, EUGEN DARVASI, DIANA DUDEA,
CARINA CULIC, CAMELIA ALB, RADU SECELEANU 509

- Clujul

Medical - Journal of Medicine and Pharmacy

Nr. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

Pharmacy

- Susceptibility to chemotherapeutic agents of the bacteria isolated from urine in children and teenagers urinary tract infections
CECILIA BOBOȘ, DOINA TERC, CRISTIAN HODÂRNĂU,
LUCIA FETICU, ALINA HODÂRNĂU 514
- Validation of a HPLC method of dopamine hydrochloride determination from injectable preparations
COSMIN ROȘCA, MARIUS BOJIȚĂ, ANCA MARIA NEGRU 520
- Research on the legislation on food supplements authorisation
RADU SABĂU, OFELIA CRIȘAN, CONSTANTIN POLINICENCU 523

Clinical Investigations

Cardiovascular Pathology

- Predictors of mortality in older patients with chronic heart failure
ANTONIA MACARIE, VALER DONCA, ȘTEFAN VESA,
OLIMPIA GHIDRAI 529
- Cardiovascular risk factor and deep vein thrombosis in the elderly
ȘTEFAN VESA, SORIN CRIȘAN, ANTONIA MACARIE, VALER DONCA,
OLIMPIA GHIDRAI 534
- Evaluation of correlation between two criteria for definition of bidirectional isthmus block in typical atrial flutter ablation
RADU ROȘU, MARIUS ANDRONACHE, GABRIEL GUȘETU,
LUCIAN MUREȘAN, COSMINA BONDOR, DANA POP,
ADINA MĂLAI, MARIA ILEA, DUMITRU ZDRENGHEA 541

Respiratory Pathology

- Assessment of pulmonary obstruction by using computer tomography in patients with silicosis
CĂLIN B. DUMITRU, ARISTOTEL COCÂRLĂ, ADRIAN I. BRUMBOIU,
SORANA D. BOLBOACĂ, MARIUS L. BĂIESCU, LUCIAN G. TEFAS,
LORENTZ JĂNTSCHI 545

Digestive Pathology

- The value of renal Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatorenal syndrome
EDUARD CAVAȘI, ADRIANA CAVAȘI, MIRCEA GRIGORESCU 552

Metabolic Pathology

- Dysglycemic troubles in obese children and adolescents
ADRIANA POP, CAMELIA AL-KHZOUZ, ANCA ZIMMERMANN,
ALEXANDRA CRĂCIUN, PAULA GRIGORESCU-SIDO 557
- The risk of dyslipoproteinemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus
OCTAVIA COSTIN, PAULA GRIGORESCU-SIDO, VICTORIA CREȚ 562
- Comparison between patients with and without diabetic retinopathy from Maramures County: evaluation of diabetes characteristics and concomitant diseases
MIHAELA MOCIRAN, CRISTIAN DRAGOȘ, NICOLAE HÂNCU 568

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

e-mail:

clujulmedical@umfcluj.ro

site:

www.clujulmedical.umfcluj.ro

indexed:

EBSCO

Copernicus

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 Băciut (Cluj-Napoca)

Gyorgy Benedek (Szeged)

Marius Bojiţă (Cluj-Napoca)

Anca Buzoianu (Cluj-Napoca)

Radu Câmpăanu (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. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

Psychosomatic Medicine

Psychological stress and its moderation by relaxation:

a psychophysio-immunological approach

MARGIT KERESZTES, TIBOR RUDISCH, IMRE OCSOVSZKI,

JÁNOS TAJTI, JÁNOS GARDI 573

Personality in patients with irritable bowel syndrome

and inflammatory bowel diseases

MLADENKA TKALČIĆ, GORAN HAUSER, SANDA PLETIKOSIĆ,

DAVOR ŠTIMAC 577

Pediatric Pathology

Risk factors those influence the infant growth during the first year of life

RADU REVNIC, NICOLAE MIU, TEODORA MOCAN,

LUCIA AGOSTON-COLDEA 581

Genetic Pathology

Apolipoprotein E polymorphism in patients with Gaucher disease type I

CRISTINA COLDEA, RADU ANGHEL POPP, ADRIAN PAVEL TRIFA,

ANCA ZIMMERMANN, CAMELIA AL-KHZOUZ, ALEXANDRA CRACIUN,

PAULA GRIGORESCU-SIDO 586

Surgical Pathology

Perforator flaps for covering tissue defects at the level of the forearm and hand

COSTACHE CHERTIF, ALEXANDRU VASILE GEORGESCU 591

Smoking effects on wound healing

EMIL CEZAR POP, LUCIAN FODOR, COSMIN CRIŞAN,

BOGDAN STAN-IUGA, CONSTANTIN CIUCE 598

Dental Medicine

Radiological ways of rising the level of personalization of prosthetic plan

RADU-ANDREI MOGA 602

The morphofunctional evaluation of the posterior maxillary region

for sinus lifting and implant insertion

FLORIN ONIŞOR-GLIGOR, ALEXANDRU ROTARU 606

Pharmacy

Study regarding the evaluation of services offered by system

of social insurance within services offered by Sălaj county system

of social insurance in Sălaj county, Romania

OLGA STANA, CONSTANTIN POLINICENCU 611

Educational issues

Development of educational portal eDoctoral-campus – technology as a support

of teaching and learning activities within doctoral programs

CODRUŢA D. PIŢIŞ, PETRU A. MIRCEA, RADU I. BADEA,

ANCA D. BUZOIANU, DANIELA IONESCU 616

- Clujul

Medical - Journal of Medicine and Pharmacy

Nr. 4, Vol. LXXXII, 2009

p-ISSN 1222-2119, e-ISSN 2066-8872

History of Medicine and Pharmacy

90 YEARS OF ROMANIAN MEDICAL EDUCATION IN CLUJ

French-Romanian cooperation in Medicine and Pharmacy University
of Cluj between 1919-1930

CRISTIAN BÂRSU 620

In memoriam

Evocation at 50 years - IULIU HAȚIEGANU (1885-1959) - Founder of the
Medical School in Cluj

GEORGE PETRESCU 625

Book Reviews

Pulmonary Tuberculosis: Clinic, Treatment, Epidemiology, Control
and Prevention (Vth edition) (George Petrescu)

ȘTEFANIA KORY CALOMFIRESCU 627

Thoracic surgery (Teodor Horvat)

GEORGE PETRESCU 628

Authors Index 634

Keywords Index (romanian) 2009 638

Keywords Index (english) 2009 642

PEER REVIEWERS 2008-2009 646

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

e-mail:

clujulmedical@umfcluj.ro

site:

www.clujulmedical.umfcluj.ro

indexed:

EBSCO

Copernicus

Tehnoredactare computerizată

(Desktop publishing)

Anne-Marie Constantin

Tipografia

(Printing house)

U.M.F. "Iuliu Hațieganu"

Cluj-Napoca

ETIOPATOGENEZA ESOFAGULUI BARRETT

GEORGE SĂRACI, OLIVIU PASCU

Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

Rezumat

Esofagul Barrett este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, în principal prin evoluția sa către adenocarcinom esofagian, fapt indicat de un risc relativ în acest sens de până la 360 de ori. În majoritatea țărilor europene se înregistrează o creștere a incidenței adenocarcinomului esofagian și o scădere a cancerului esofagian scuamos, astfel că asistăm la o inversare a situației din urmă cu 30 de ani când pentru localizarea esofagiană, adenocarcinomul era pe locul doi al frecvenței după cancerul scuamos, aceasta și datorită creșterii incidenței esofagului Barrett. Cel mai important factor în dezvoltarea EB este BRGE astfel că multitudinea de factori ce induc BRGE (alimente, cafea, fumat, imunosupresie, presiune abdominală crescută etc.) concură și în etiopatogenia EB. În plus, o serie întreagă de alți factori de mediu, constituționali, genetici au rol în achiziția acestei condiții patologice.

Cuvinte cheie: esofag Barrett, esofagita de reflux, etiopatogenie, leziune, regenerare, metaplazie, malignizare.

ETHIOPATHOLOGY OF BARRETT'S OESOPHAGUS

Abstract

Barrett's Oesophagus is an important cause of morbidity and mortality mainly through its evolution to esophageal adenocarcinoma, a fact pointed out by a 360 times higher relative risk. In most European countries, there is a rising tendency of oesophageal adenocarcinoma and a descendent one for squamous carcinoma, therefore we are witnessing the exact opposite tendency from the one existing 30 years ago. The main cause of BE is GERD, thus any factor that produces GERD is virtually a risk factor in developing BE (food, coffee, smoking, immunopression, obesity a.o). Additionally, a large amount of environmental, constitutional and genetic factors are involved.

Keywords: Barrett's oesophagus, reflux oesophagitis, ethiopathology, lesion, regeneration, metaplasia, malignancy.

Introducere

Esofagul Barrett apare în principal datorită BRGE, astfel că factorii endogeni și exogeni declanșatori ai acesteia se suprapun până la un punct cu factorii de risc pentru EB [1]. Etiologiei congenitale i s-a acordat o importanță deosebită încă de la primele descrieri însă în prezent aceasta este considerată o abordare desuetă [2], singura ipoteză acceptată aproape întru totul este cea conform căreia există o predispoziție genetică individuală către evoluția în direcția unei BRGE complicate sau necomplicate cu apariția metaplaziei, factorii genetici dictând practic gradul de lezare și capacitatea reparatorie a mucoasei

esofagiene [3].

În ceea ce privește evoluția esofagului Barrett către adenocarcinom esofagian, implicația factorilor genetici este de prima importanță [4].

Cu toate acestea s-au descris și cazuri de EB la nou-născuți și copii, existând în prezent [4] o propunere de distribuție bimodală a acestor cazuri, în sensul că sub 10 ani se consideră EB congenital, peste 10 ani EB dobândit, juvenil, însă o proporție foarte mică de cazuri au fost identificate în realitate la copii [5].

Nu există suficiente argumente ale etiologiei congenitale, cel mai tânăr pacient cu EB din literatură [6] având 5 ani, însă nici în acest caz, nici în alte cazuri diagnosticate cu ocazia autopsiilor nu s-a decelat epiteliu specializat, ci mai degrabă ar fi fost vorba de epitelii

Articol intrat la redacție în data de: 30.04.2009

Acceptat în data de: 07.05.2009

Adresa pentru corespondență: gsaraci@yahoo.com

esofagian columnar fetal, care încă nu a urmat tranziția normală către epiteliul scuamos [7].

Heydenrych descrie în 1983 [8] un caz de ulcer Barrett la un pacient de un an și 2 luni, însă în lipsa epiteliului specializat acesta a fost mai apoi considerat țesut gastric ectopic.

De asemenea, în apariția esofagului Barrett sunt incriminate alcoolul, fumatul, sexul masculin, iar Hp ocupă un loc important între factorii de protecție [9].

Etiopatogeneza esofagului Barrett

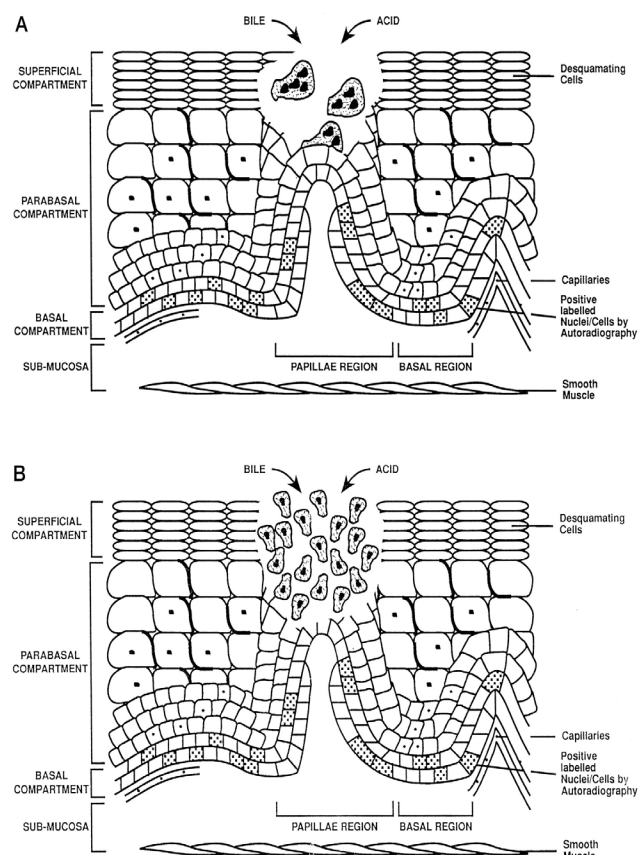
Cauza apariției esofagitei de reflux este boala de reflux gastro-esofagian definită ca totalitatea semnelor și simptomelor însoțite sau nu de leziuni mucoase esofagiene ce apar datorită refluxului conținutului gastric în esofag [10]. Astfel, putem clasifica BRGE în BRGE endoscopic negativă și BRGE endoscopic pozitivă, respectiv cu sau fără prezența stigmatelor esofagiene vizibile endoscopic. Refluxul gastro-esofagian este produs de o multitudine de factori endogeni și exogeni [10,11]: *Alimentația*. Anumite obiceiuri alimentare favorizează apariția refluxului gastro-esofagian și anume: grăsimile, prin stimularea secreției de colecistokinină (CCK), scad presiunea sfincterului esofagian. Efect invers, de creștere a presiunii sfincterului esofagian inferior și de prevenire a refluxului îl au proteinele, efect mediat prin descărcare de gastrină [9,11]. Ciocolata scade de asemenea presiunea SEI și favorizează refluxul. Sucurile acide de citrice sau tomate, precum și condimentele au efect pe esofag prin acțiunea lor iritantă asupra mucoasei și nu prin influențarea presiunii SEI [11]. *Cafeaua*. Prin multitudinea de substanțe chimice conținute, are atât acțiune iritativă la nivelul mucoasei esofagiene, dar modifică și presiunea SEI [12]. *Fumatul*. Duce la o scădere puternică a presiunii SEI, dar și la scăderea clearance-ului esofagian prin scăderea volumului salivar, acțiune cu atât mai marcată cu cât se asociază cu consumul de cafea și/sau alcool [11]. *Alcoolul*. Este un factor de agresiune bine cunoscut prin acțiunea sa iritativă la nivelul mucoasei esofagiene, dar și a celei gastrice [13]. *Hernia hiatală* - reprezintă hernierea în torace a stomacului sau a unei porțiuni a acestuia. În anii '70 se considera că această afecțiune se suprapune în mod obligatoriu cu prezența refluxului gastro-esofagian și a complicațiilor sale. Totuși, nu toți bolnavii cu hernie hiatală au RGE, afecțiunea fiind uneori depistată întâmplător, însă rolul ei în producerea RGE nu este de neglijat [14]. În 1926, Akerlund clasifica herniile hiatale în 3 tipuri, respectiv: Tip I: HH prin brahiesofag, care apare datorită unei lungimi mai mici decât cea normală a esofagului, astfel că stomacul este tracionat în torace [lungimea aproximativă a esofagului se calculează după formula lui Bischoff: $l_{\text{esofag}} \text{ (cm)} = 0,2 \times l_{\text{corp}} \text{ (cm)} + 6,3$] [11]; Tip II: HH paraesofagiană sau prin rostogolire, în care esofagul nu se deplasează, însă pe lângă el apare hernierea unei porțiuni din stomac în torace; Tip III: HH prin alunecare - apare prin deplasarea în torace a întregului

esofag împreună cu o porțiune din stomac, lungimea esofagului fiind însă normală. Monges clasifica herniile hiatale în HH de alunecare cu puna paraesofagiană și HH paraesofagiene [11]. Gutmann clasifica herniile hiatale în HH tip elipsă și HH clasice [11]. În prezent se folosește clasificarea Allison - Swet, după care se recunosc trei tipuri de HH [11,13]: HH paraesofagiene, corespunzând tipului Akerlund II, HH cardioesofagiene - prin alunecare - corespunzând tipului Akerlund III, HH mixte, care împrumută caracteristici ale primelor două tipuri de HH apărând prin dublu mecanism, de alunecare și rostogolire. Herniile hiatale se pot complica cu hemoragii oculte sau manifeste, esofagită peptică, ulcer esofagian (ulcerul Cameron), gastrită și cancerul pungi herniare, stricturi și inele esofagiene, precum și prin încarcerarea supradiafragmatică a stomacului [13]. *Obezitatea*. Predispoze la RGE prin creșterea presiunii abdominale și prin modificarea în acest fel a presiunii în esofagul distal, cât și prin frecvența mai mare cu care se înregistrează hernia hiatală în cadrul populației obeze [14]. *Sarcina*. În sarcină, RGE apare atât prin creșterea presiunii abdominale, cât și prin încălcătura hormonală ce acompaniază această stare și care duce la scăderea presiunii SEI [11,14]. *Creșterea presiunii abdominale* de orice altă cauză decât obezitatea și sarcina (tumori abdominale masive, hepatomegalii și splenomegalii gigante, ascita voluminoasă, centuri, corsete și îmbrăcăminte prea strâmte, constipație prelungită, alimentație în cantitate crescută etc.) poate duce de asemenea la RGE [14]. *Diabetul zaharat*. Este incriminat în apariția RGE prin tulburările neuromotorii cu care se complică această maladie. De asemenea, la diabetici, datorită tulburărilor senzitivo-senzoriale, RGE și esofagita de reflux sunt descoperite tardiv, uneori datorită unor complicații [14]. *Sclerodermia și alte colagenoze* pot interesa esofagul (de obicei în stadiile avansate ale bolii) cu apariția esofagului „de sticlă”, hipoperistaltic, ce favorizează RGE. Afectarea sclerodermică a esofagului a fost amintită pentru prima dată în 1902 de către Hermann și este o parte integrantă a sindromului CREST care cuprinde Calcinoza subcutanată, sindrom Raynaud, tulburări de motilitate Esofagiană, Sclerodactilie și Teleangiectazii [11,14]. *Scleroterapia varicelor esofagiene* este incriminată în producerea RGE și a esofagitei de reflux, în special datorită distrucției plexului mienteric Auerbach de la nivelul esofagului ce se poate produce cu aceasta ocazie, afectându-se astfel motilitatea esofagiană [15]. *Efortul fizic și suprasolicitările fizice* produc de asemenea RGE cu atât mai mult cu cât acestea survin după mese abundente [15]. *Factorii genetici* pot contribui la apariția RGE prin transmiterea anomaliilor structurale sau musculare ale stomacului, esofagului și a SEI. Oricum, factorii genetici au un rol important și în susceptibilitatea apariției esofagului Barrett și a progresiunii acestuia spre adenocarcinom esofagian [15]. *Stomacul operat* poate induce RGE prin modificarea motilității, a volumului stomacului, a

denervărilor sau prin defecte de tehnică chirurgicală [11,14]. *Leziunile măduvei spinării* duc la RGE prin anomaliile senzitivo-senzoriale și motorii ce apar în acest context [15]. *Retardul mintal și instituționalizarea pentru retardul mintal* sunt, de asemenea, factori de risc pentru RGE și esofagita de reflux [16]. *Imunosupresia*, de orice natură ar fi ea (iatrogenă sau de cauze genetice), contribuie la o susceptibilitate mai mare a mucoasei esofagiene, la agresiunea indusă de un RGE chiar minim, dar și la slăbirea apărării prin bariera mucoasă și agresiune infecțioasă [17]. *Helicobacter pylori* este suspiciat a interveni în BRGE și în esofagita de reflux, cu atât mai mult cu cât studii din 1998 [18] **arată dispariția RGE la o serie de pacienți la care s-a utilizat terapia de eradicare a Hp**, eradicarea fiind demonstrată prin endoscopie gastrică și testul rapid al ureazei; altele, în schimb, [19] **arată că nu există nici o asociere între prezența Hp și manifestările clinice de RGE**. Se consideră că infecția cu Hp ce posedă citotoxina vacuolizantă de 120 kD (tulpini cagA) ar proteja împotriva apariției esofagitei de reflux și a esofagului Barrett [20]. *Răspunsul imun brutal la iritanții* de la nivelul esofagului induc de asemenea esofagită de reflux și o hipersensibilitate la un RGE chiar minim [21]. *Anumite medicamente* sunt răspunzătoare de apariția RGE și a complicațiilor sale prin modificarea presiunii SEI: xantine, nitrați, atropină, agoniști betaadrenergici, halotan, enfluran, diazepam, lorazepam, agoniști opiacei, dopamină, antidepressivele triciclice [22]. *Vârsta* la care apare de obicei RGE este de regulă de peste 40 de ani, cu înaintarea în vârstă, mijloacele de fixare ale esofagului precum și cupola diafragmatică înregistrând un proces de relaxare. Nu trebuie însă omise problemele generate de un RGE juvenil, care apare de cele mai multe ori pe un esofag cu malformații și a cărui unică manifestare poate fi sinuzita trenantă sau o altă complicație respiratorie [23]. *Sexul*. Exceptând anumite cazuri particulare (sarcina, consumul de anticoncepționale orale) nu există nici o diferență semnificativă a incidenței RGE pe sexe, însă bărbații albi au un risc mai mare de a dezvolta EB [24], aceștia fiind mai susceptibili și în a dezvolta esofagită (2/1 – 3/1) și EB (10/1), față de femei [24].

Fiziopatologic, concură trei mecanisme principale, respectiv o evacuare gastrică întârziată, afectarea clearance-ului esofagian chimic și de volum, precum și insuficiența barierei antireflux gastroesofagiene [25,13]. La alcătuirea acestei bariere iau parte mai multe structuri: diafragma, ligamentul frenoesofagian (membrana Bertelli – Leimer), porțiunea intraabdominală a esofagului, pliurile mucoasei gastrice, SEI, unghiul lui His, valvula lui Gubarov (un pli situat în interiorul stomacului simetric cu unghiul lui His și care închide practic ca o clapetă orificiul cardinal). Sub denumirea de lasso-ul lui Allison se întâlnesc 3 structuri antireflux considerate de acest autor ca având rol determinant în prevenirea RGE și anume: valvula lui Gubarov, cravata musculară Helvetius alcătuită din fibrele încrucișate ale SEI și pilierul drept diafragmatic. Aceste

structuri menționate aici, în cadrul barierei antireflux, pot fi modificate în diverse moduri astfel încât ele nu-și mai pot îndeplini funcția de stopare a RGE: unghi His deschis, valvula Gubarov scurtă sau malpoziționată, esofag intraabdominal scurt, pliuri gastrice mucoase atrofice (gastrita atrofică), pensa diafragmatică largă, SEI cu relaxare tranzitorie etc [11,25,26]. În producerea leziunilor de esofagită intervin practic două categorii de factori care dezechilibrează balanța dintre factorii de agresiune și cei de apărare locali esofagieni în mod analog balanței lui Shay descrisă în patogeneza ulcerului gastroduodenal [27]. Acțiunea de lezare a mucoasei esofagiene se validează prin acidul clorhidric și pepsină în esofagita peptică de reflux și de acizii biliari și lizolecitine în esofagita de reflux alcalin sau de toți acești compuși în esofagita de reflux mixtă, care depășesc factorii de apărare ai mucoasei esofagiene. Apărarea cuprinde o barieră preepitelială realizată de secreția de mucus și bicarbonat, o barieră epitelială la care participă desmosomii și hemidesmosomii celulelor epitelului esofagian și o barieră postepitelială constând în vascularizația și microcirculația esofagiană. Prin diminuarea cantitativă și calitativă a păturii de mucus pătrund ioni H^+ care lezează epitelul scuamos și distrug joncțiunile intercelulare. Acizii biliari au acțiune detergentă asupra membranelor apicale ale celulelor epiteliale [28].



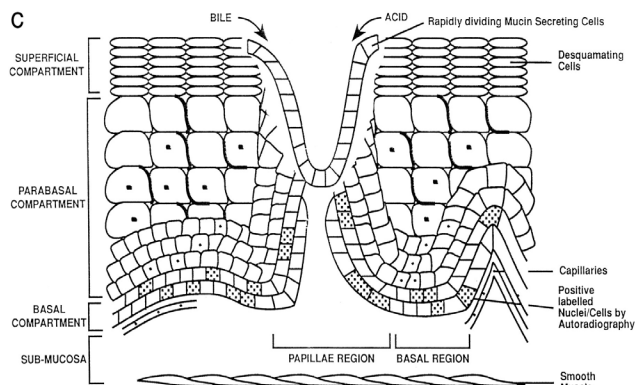


Fig. 1 Leziune și regenerare în esofagul Barrett - după L. Hardie [50] (cu permisiune).

Fumatul și alcoolul sunt implicate în apariția esofagului Barrett, atât prin BRGE și iritația mucoasei esofagiene pe care o produc [29,30], cât și prin modificările la nivel celular de activare a carcinogenilor, diminuarea exprimării antioncogenelor și efectul de scădere a apărării locale esofagiene. Rolul Hp rămâne a fi încă stabilit, majoritatea studiilor arătând o asociere negativă [31,32,33] atât cu BRGE, cât și cu EB, după cum am arătat anterior; unii [34] arătând o asociere pozitivă a BRGE și EB cu tulpina cag A, iar alții [35] faptul că prezența tulpinii cag A reduce riscul de adenocarcinom esofagian, deși crește riscul de cancer gastric.

EB apare predominant la bărbații albi [29] și la persoane obeze [29], obezitatea intervenind atât prin BRGE, cât și prin efectul proliferativ celular al hiperinsulinismului [36].

În mare, mecanismele prin care epiteliul normal scuamos al esofagului este înlocuit cu epiteliu columnar au la bază agresiunea cronică de natură predominant chimică ce duce la distrugerea epiteliului normal. Reparația celulară are loc cu eficacitate bună până într-un anumit moment, când aceasta eșuează sau mai exact când depășirea lezională a membranei bazale epiteliale duce la activarea celulelor stem pluripotente esofagiene care se diferențiază în celule columnare mai rezistente la agresiunea chimică, acest proces de transdiferențiere stând la baza apariției metaplaziei esofagiene. Momentul de diferențiere celulară este practic rezultatul unei cascade întregi de activare și inactivare genetice de eliberare de citokine și alte proteine cu rol în comunicarea intercelulară și crează la nivelul noului țesut format o stare de proliferare celulară intensă care stă la baza creșterii exponențiale a probabilității erorilor replicaționale și respectiv a apariției displaziei de diverse grade. Din acest moment încep anumite modificări genice și moleculare mai îndeaproape cunoscute care duc în final la grefarea unui adenocarcinom esofagian pe țesutul metaplazic, cu o probabilitate de apariție proporțională cu gradul displaziei și cu prezența metaplaziei intestinale complete, atestată de prezența celulelor caliciforme secretante de sialomucine N-

acetilate.

În momentul de față, originea celulelor metaplazice nu este încă pe deplin elucidată. Candidate în acest sens ar putea fi celulele glandelor esofagiene, celule gastrice heterotopice sau celule stem esofagiene primordiale anormal diferențiate [38], majoritatea studiilor sugerând ca cea mai probabilă ultima variantă [40], cu atât mai mult cu cât studii la nivelul țesutului descriu o zonă de tranziție multistratificată între epiteliul cilindric și cel scuamos cu caracteristici ale ambelor țesuturi și exprimare atât de citokeratine columnare, cât și de proteine citoscheletale specifice epiteliului scuamos [41].

Celulele stem esofagiene sunt situate pe membrana bazală, alcătuind stratul interpapilar bazal și stratul papilar bazal [42]. Celulele IBL proliferază rar și asimetric, celula fiică rezultată se deplasează către compartimentul epibazal [43]. Celulele din compartimentul PBL migrează către vârful papilelor esofagiene și exprimă integrine [43].

În cazul lezării cronice a celulelor diferențiate, rata reînnoirii celulare este crescută [44], crește expresia de alfa6 integrine, NOS, COX2, CD17, subunitate beta a ATP-azei H⁺/K⁺ dependente, CD44, CD44v3 [45] și scade expresia S-glutation transferazei [46] și crește expresia produsului genic CdX2, markerul genetic al EB [47]. CdX2 diferențiază genetic tractul digestiv inferior de cel superior [48].

Tot din familia genelor X face parte și gena CdX1, descoperită în 2005 de către o echipă de cercetători de la Oxford, a cărui produs genic este elementul cheie în modificările metaplazice ce apar la nivelul EB, CdX1 având rol în dezvoltarea normală a intestinului și este în mod normal activă la nivel intestinal și supresată la nivel esofagian. Expunerea la săruri biliare și citokinele [49] eliberate cu ocazia inflamației și a stress-ului oxidativ duc la activarea genei și la modificarea celularității esofagiene în sensul apariției metaplaziei de tip intestinal. În continuare se testează dacă aspirina și alte medicamente antiinflamatorii, precum și chelatorii de săruri biliare ar putea preveni această activare genică, împiedicând astfel metaplazierea și cancerizarea.

Bibliografie

1. Orlando C. R.: Reflux Esophagitis, in: Yamada T., Alpers N.D., Owyang C., Powell W.D., Silverstein E.F.: Textbook of Gastroenterology, 2nd Edition, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1995: 1219-1242.
2. Hassal E. Barrett's Esophagus; congenital or acquired? Am J Gastroenterol 1993; 88: 819 - 824.
3. Katzka DA, Rustgi AK, Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Med Clin North Am 2000; 8:1137-61.
4. Borrie J, Goldwater L. Columnar cell-lined esophagus: Assessment of etiology and treatment, J Thorac Cardiovasc Surg, 1976; 71:825-834.
5. Rector LE, Connerley ML, Aberrant mucosa in the esophagus in infants and in children. Arch Pathol 1941; 31; 285-294.
6. Qualman SJ, Murray RD, McClung J et al, Intestinal metaplasia

- is age related in Barrett's esophagus. Arch Pathol Lab Med 1990; 114:1236-240.
7. Postlethwait RW, Musser AW. Changes in the esophagus in 1,000 autopsy specimens, J Thor Cardiovasc Surg 1974; 31:285-294.
8. Heydenrych JJ, Keet AD, Giant lower oesophageal ulcer in a Bushman baby, S Afr Med J 1983; 63:331-333.
9. RICHTER J. Typical and Atypical Presentation of GERD, Gastroentero. Clinic, North America, 1996; 75-95.
10. PATTI MARCO, FISICHELIA PIERRO, LEE JOHN GUNN, Gastroesophageal Reflux Disease, December 2004, www.emedicine.com.
11. Andreica V., Andreica M, Patologia esofagiană și gastrică de reflux, Editura Dacia, 1989, p34-37; 43-49.
12. Trowers E, Thomas C Jr, Silverstein FE: Chemical- and Radiation- Induced Esophageal Injury. Gastrointest Endosc Clin N Am 1994 Oct 4(4): 657-675.
13. Gherasim L, Medicină internă, vol. III, Bolile digestive, hepatice și pancreatice, Editura Medicală, București, 1999, p11-83.
14. Dumitrascu D. Gastroenterologie preventivă, Editura Medicală, București, 1987, p 216-27.
15. Monnier P, Ollyo JB, Fontollet C: Epidemiology and Natural History of Reflux Esophagitis. Seminars in Laparoscopic Surgery, 1995; 2: 2-9.
16. Orlando RC, Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Offensive factors and tissue resistance. En: Orlando RC, Gastroesophageal reflux disease, Marcel Dekker, 2000; 165-188.
17. Bianchi P, Parnete P: Opportunistic Infections of the Esophagus in AIDS Patients: Clinical and Therapeutic Problems, 1993; 233: 107-110.
18. Spechler SJ: Does Helicobacter Pylori Infection Contribute to Gastroesophageal Reflux Disease? Yale J Biol Med 1998 Mar-Apr, 71(2): 143-148.
19. Oberg S, Peters JH, Nigro JJ et al: Helicobacter Pylori Is Not Associated with the Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. Arch Surg 1999 Jul 134(7): 722-726.
20. Vicari J, Peek M, The Seroprevalence of Cag A Positive Hp Strains in the Spectrum of GER. Gastroenterology, 1998; 51-55.
21. Campos GM, Peters JH, Demeester TR: Multivariate Analysis of Factors Predicting Outcome after Laparoscopic Nissen Fundoplication. J Gastrointest Surg 1999 May-Jun 3(3); 292-300.
22. Fass R, Ofman JJ, Gastroesophageal Reflux Disease. Should we adopt a new conceptual framework? Am J Gastroenterol 2002; 97: 1901-1909.
23. Harding SM, Richter JE: The Role of Gastroesophageal Reflux in Chronic Cough and Asthma, Chest 1997 May; 111(5): 1389-1402.
24. Patti MG, Feo CV, De Pinto M: Results of Laparoscopic Antireflux Surgery for Dysphagia and Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Surg 1998, Dec; 176 (6); 564-568.
25. Grigorescu M., Pascu O. Tratat de gastroenterologie clinică, vol I, Editura Tehnică, București, 1996, p117-234.
26. Ertan A, Younes M: Barrett's Esophagus. Dig Dis. Sci 2000, Aug; 45(8); 1670-1673.
27. Kauer WK, Peters JH, De Meester TR: Mixed Reflux of Gastric and Duodenal Juices Is More Harmful to the Esophagus than Gastric Juice Alone. The Need of Surgical Therapy Re-Emphasized. Ann Surg 1995; Oct 222(4); 525-531.
28. Mittal K, Balaban A, The Esogastric Function, New England J Med, 1997; 925-930.
29. Smith KJ, O'Brien SM, Smithers B.M. et all. Interactions among Smoking, Obesity and Symptoms of Acid Reflux in Barrett's Esophagus, Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, Vol 14, 2481-2486, Nov 2005.
30. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. Int J Cancer 2000; 85:340-346.
31. O'Connor HJ. Review article: Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease – clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther, 1999; 13:117-127.
32. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The Incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: Report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. Am J Gastroenterol, 1999; 94:2037-2042.
33. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 1998; 3:188-194.
34. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW et al. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1998;115: 50-57.
35. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ et al. An inverse relation between cagA+strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res. 1998; 58:588-590.
36. Brown LM, Swanson CA, Gridley G et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. J Natl Cancer Inst 1995; 87:104-109.
37. Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, Balkwill F, Tselepis C, Barrett's Metaplasia. Lancet 2000; 356:2079-2085.
38. Navtej S Buttar, Falk GW. Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux and Barrett Esophagus, Cameron Symposium on Barrett Esophagus and GERD, Mayo Clin Proc, 2001 76:226-234.
40. Shields HM, Zwas F, Antonioli DA, Doos WG, Kim S, Spechler SJ. Detection by scanning electron microscopy of a distinctive esophageal surface cell at the junction of squamous and Barrett's epithelium. Dig Dis Sci, 1993; 38:97-108.
41. Trier JA, Shields HM, Antonioli DA, Zwas F, Sawhney RA, Trier JS. Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialized columnar epithelium. Gastroenterology.1997; 112:760-765.
42. Seery P.J. Stem cells of the oesophageal epithelium, Journal of Cell Science 2006; 115: 1783-1789.
43. Seery J.P., Watt FM. Asymmetric stem cell divisions define the architecture of the human oesophageal epithelium, Curr Biol 2000; 10: 1447-1450.
44. Gimond C, Van Der Flier A, Van Delft S. et al. Induction of cell scattering by expression of Beta1 integrins in Beta 1 deficient epithelial cells requires activation of members of the Rho family of GTPases and downregulation of cadherin and catenin function. J Cell Biol; 1999; 147:1325-1340.
45. Castellan E, Ariza A, Fernandez-Vasalo A, Roca X, Ojanguren I. Expression of CD44H and CD44v3 in normal oesophagus, Barrett mucosa and oesophageal carcinoma, J Clin Pathol, 1996;49:489-492.
46. Helm J, Enkemann S, Coppola D, Barthel J, Kelley S, Yeatman T, Differentiation Precedes Invasion in the Progression from Barrett's Metaplasia to Esophageal Adenocarcinoma, Clinical Cancer Research, vol 11, april 2005:2478-2485.
47. Wan-Chun L, Wei-Yuan Y, Quinlan J, Burke ZD, Tosh D.

The molecular Basis of Transdifferentiation, J Cell Mol Med, 2005, vol 9, No 3:569-582.

48. Chawengsaksophak K, James R, Hammond VE, Kontgen F, BECK F, Homeosis and intestinal tumours in Cdx2 mutant mice, Nature, 1997:386:84-87.

49. Toy J., Researchers Discover Genetic Trigger that Plays a Key Role in Cancer of the Esophagus, Medical Research News, Tuesday, 24 may, 2005, www.newsmedical.net.

50. Jolly A.J., Wild C.P., Hardie L.J., Acid and Bile Salts Induce DNA Damage in Human Oesophageal Cell Lines, Mutagenesis, vol 19 no 4, 2004, pp 319-324.

DIAGNOSTICUL ENDOSCOPIC AL TUMORILOR COLORECTALE PRECOCE

ALINA TANȚĂU¹, MONICA LENCU¹, OLIVIU PASCU²

¹Clinica Medicală IV, Cluj Napoca

²Clinica Medicală III, Cluj Napoca

Rezumat

Cancerul colorectal se situează printre primele locuri în ceea ce privește prevalența cancerelor pe glob. Colonoscopia este de mult acceptată ca metoda cea mai eficientă de diagnostic și prevenție. Leziunile colonice neoplazice pot fi polipoide și non-polipoide. Clasificarea japoneză a leziunilor neoplazice superficiale (tipul 0) este unanim acceptată. Polipii colonici sunt ușor de recunoscut. Excizia endoscopică a polipului este necesară atât în scop diagnostic, cât și terapeutic. Tumorile non-polipoide uneori sunt greu de evidențiat endoscopic. Formele non-erozive au o rată de malignizare mult mai mică decât polipii de aceeași dimensiune. În schimb cele erozive au un risc de malignitate la dimensiuni mici. Tehnicile endoscopice recente ca: imaginea în bandă îngustă (narrow-band imaging), cromoendoscopia cu magnificație, endomicroscopia confocală pot îmbunătăți diagnosticul leziunilor colonice și pot discrimina între leziunile maligne și cele benigne.

Cuvinte cheie: colonoscopie, diagnostic precoce, polipi colonici, tumori cu extindere laterală, tumori colonice ulcerate, cancer colorectal, cromoendoscopie cu magnificație, imagine în bandă îngustă, endomicroscopia confocală.

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS IN EARLY COLORECTAL TUMORS

Abstract

Colorectal cancer is one of the most frequent cancers from over the world (1). Colonoscopy is for a very long time accepted as the most efficacy method for colorectal diagnosis and prevention. Neoplastic colonic lesions are polypoid type and non-polypoid type. Japanese classification of superficial colonic lesions (0 type) is unanimity accepted. Colonic polyps are easy to recognize. Endoscopic resection of polyps is necessary for correct diagnosis and treatment. Non-polypoid tumors are, sometimes difficult to recognize. Laterally spreading tumors typically extend laterally and circumferentially rather than vertically along the colonic wall and the frequency of invasive carcinoma is lower than for polypoid lesions of similar size. Depressed type has a high risk of malignancy even at small size. Magnification chromoendoscopy, narrow-band imaging and confocal endoscopy can improve the detection of colonic lesions and differentiating between malign and benign.

Keywords: colonoscopy, early diagnosis, colonic polyps, laterally spreading tumors, depressed colonic tumors, colorectal cancer, magnification chromoendoscopy, narrow-band imaging, confocal endoscopy.

Introducere

Cancerul colorectal (CCR), este al doilea ca și frecvență în țările dezvoltate și reprezintă o cauză

importantă de deces [1]. Diagnosticul precoce al CCR poate duce la rezultate terapeutice favorabile cu îmbunătățirea substanțială a mortalității și morbidității.

Endoscopia digestivă inferioară este în prezent cea mai importantă examinare a tubului digestiv inferior. Aceasta permite atât diagnosticul CCR cât și prevenția acestuia.

Articol intrat la redacție în data de: 10.03.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 13.04.2009

Acceptat în data de: 14.05.2009

Adresa pentru corespondență: alina_onica2002@yahoo.com

La începutul anilor '60 s-a constatat progresia inevitabilă spre cancer a polipozei adenomatoase familiale, dar transformarea polipilor adenomatoși în cancer a rămas controversată [2]. Acest lucru a fost dovedit ulterior.

În 1979, Shinya și Wolf [3] au dovedit eficacitatea și siguranța colonoscopiei ca metodă de investigare a colonului, precum și polipectomia ca metodă neinvazivă pentru îndepărtarea de la nivelul colonului a acestor leziuni considerate preneoplazice.

Cu timpul s-a înregistrat scăderea importantă a incidenței CCR și a mortalității cauzate de această afecțiune prin folosirea polipectomiei.

Avantajele inspecției directe a colonului în timpul endoscopiei sunt acum unanim acceptate, iar metodele endoscopice de rezecție a tumorilor superficiale colonice: polipectomia sau rezecția endoscopică mucoasă (EMR) au intrat în practica curentă.

Pentru a îmbunătăți detecția leziunilor plane, mai greu de detectat prin videoendoscopice, în ultimul deceniu s-au dezvoltat noi tehnici endoscopice. Aceste tehnici numite "red flag" au o acuratețe crescută în diferențierea leziunilor neoplazice de cele non-neoplazice. Studiile europene și japoneze efectuate pe numeroase leziuni colonice au demonstrat o sensibilitate și o specificitate de peste 90% a cromoscopiei cu magnificație în diferențierea leziunilor maligne de cele benigne [4,5].

I. Diagnosticul tumorilor colorectale precoce prin endoscopie standard

Examinatorul care realizează colonoscopia trebuie să aibă o instrucție corespunzătoare pentru că nu este întotdeauna ușor parcurgerea cu endoscopul a întregului colon. Efectuarea *colonoscopiei totale* este obligatorie întrucât în ultima perioadă incidența cancerelor pe colonul drept a crescut [1]. **Alegerea unui endoscop lung** de 160-170cm, este de preferat. Într-un procent important de cazuri, pentru a reuși o colonoscopie totală este nevoie de întreaga lungime a endoscopului [6].

Evaluarea endoscopică a CCR se bazează pe criterii cantitative și calitative. Este necesară precizarea dimensiunilor și marginilor leziunii, precum și prezenței sau nu a nodulilor sau ulcerăției. Privitor la descrierea macroscopică, leziunile avansate colonice pot fi descrise folosind clasificarea Borrmann propusă în 1926 pentru cancerul gastric [7]. **Autorii japonezi au modificat această clasificare**, prin adăugarea tipului 0 pentru neoplaziile "superficiale", adică leziuni cu aspect endoscopic ce sugerează fie un cancer mic, fie o neoplazie neinvazivă [8,9]. **Desigur acest aspect macroscopic de neoplasm superficial rămâne de confirmat histopatologic după rezecție.** Clasificarea neoplaziilor "superficiale" gastrice a fost aplicată mai târziu și leziunilor colorectale. Autorii japonezi au mai adăugat un tip 5, pentru neoplaziile cu un aspect macroscopic neclasificabil [8,9]. **Clasificarea Japoneză-Borrmann** definește astfel 6 tipuri, față de

cele 4 descrise inițial de Borrmann. Această clasificare macroscopică are însă mai mică aplicabilitate la neoplaziile colonice.

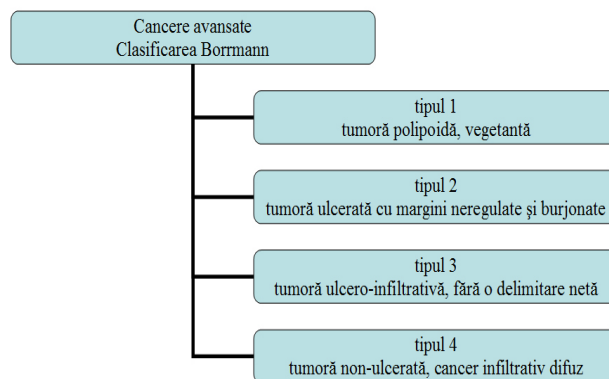


Fig.1. Clasificarea Borrmann a cancerelor avansate.

II. Aspectul endoscopic al cancerului colorectal precoce (tipul 0)

Tipul 0 de leziuni se clasifică în subtipul I polipoid, subtipul II non-polipoid și non-excavat și subtipul III non-polipoid cu ulcer franc. Subtipul I se divide în pedunculat, semipedunculat sau sesil. Subtipul II include 3 variante: elevat (0-IIa), plan (0-IIb), denivelat fără ulcer (0-II) [8,9]. În fig. 2 este redată clasificarea leziunilor neoplazice cu aspect morfologic "superficial".

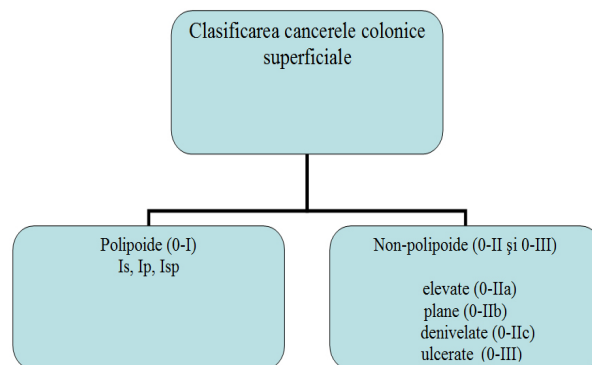


Fig.2. Clasificarea tumorilor colonice precoce (tipul 0). Ip- polip pediculat, Is- polip sesil, Isp- polip semipediculat, IIa- tumoră elevată, IIb- tumoră plană, IIc- tumoră erozivă, III- tumoră ulcerată.

Leziunile polipoide sunt considerate cele care protruzionează la suprafață, iar pe piesa de rezecție au înălțimea mai mare decât dublul grosimii mucoasei înconjurătoare. Polipul pediculat (0-Ip) are baza îngustă, iar polipul sesil (0-Is) are baza și vârful de aceleași dimensiuni. Leziunile elevate (0-IIa) pot fi confundate cu polipii sesili, departajarea se poate face mai bine pe piesa de rezecție. Autorii japonezi au denumit aceste leziuni "lateral spreading tumors" (LSTs), adică tumori cu extindere laterală. Aceste leziuni se pot întinde pe o distanță apreciabilă (uneori chiar 10 cm) fără a fi crescute în înălțime sau fără a protruziona

în lumen [10].

Unele leziuni elevate pot avea central o mică ulcerăție (numită ulcerăție relativă) (tipul 0-IIa+IIc). Leziunile ulcerate au mucoasa mai mică decât grosimea mucoasei înconjurătoare [10].

II.1. Polipii colonici (subtipul I)

Majoritatea polipilor colonici sunt asimptomatici și sunt adesea decelați la pacienții la care examinarea colonoscopică se efectuează pentru screening sau pentru alte indicații. Polipii adenomatoși pot avea orice dimensiune și aspect macroscopic. O parte relativ importantă dintre aceștia pot urma secvența adenom-carcinom colorectal [11], de aceea îndepărtarea lor endoscopică va realiza un diagnostic precis histopatologic și va duce secundar la scăderea incidenței CCR [11]. **Riscul de malignizare al polipilor** este direct proporțional cu dimensiunea polipului, dar și cu histologia de tip vilos a acestuia. Apariția displaziei sau a carcinomului in situ se corelează destul de bine cu aspectul endoscopic de detaliu, vizualizat după magnificație, detaliu al depresiunilor dintre pliurile mucoase ale polipului (pit pattern) [5]. **În caz de displazie severă și/sau carcinom** in situ dezvoltat la nivelul polipului, riscul de invazie în submucoasă crește o dată cu dimensiunea acestuia [12].

II.2. Tumorile colonice plane (subtipul II) și tumorile colonice ulcerate (subtipul III)

Tumorile colonice plane, adică subtipul II, sunt considerate importante, având în vedere potențialul lor de malignizare și dificultatea în detectarea lor. Tumorile cu extindere laterala sunt mai degrabă întinse orizontal și circumferențial decât vertical, iar frecvența carcinomului invaziv este mai mică decât în leziunile polipoide de aceeași dimensiuni [10]. **Unii autori au demonstrat o rată de malignizare de 10,4% pentru LSTs de 16-20mm și de 22,1% pentru LSTs mai mari de 20mm (10).** Într-un studiu recent, condus în Clinica Medicală III Cluj Napoca, pe un număr de 14 tumori cu extindere laterala, rata de malignitate a fost de 22,2% în tumorile cu dimensiuni între 30-59mm diametru, mai mică decât în leziunile polipoide de aceeași dimensiuni [12].

Tumorile de tip eroziv (IIc, IIa+IIc, IIc+IIa) și tumorile colonice ulcerate (0-III) sunt cel mai frecvent maligne cu un potențial de invazie a submucoasei chiar atunci când sunt mici [13,14,15]. **Cancerul precoce de tip eroziv** este considerat cancer de novo și este total diferit față de obișnuita secvență polip-cancer [11]. **În aceste tumori plane de tip eroziv**, rata de invazie a submucoasei este de 50% la o dimensiune de 6-10 mm diametru [15]. **Majoritatea tumorilor erozive** apar ca o ușoară roșeață a mucoasei, dar în unele cazuri mucoasa poate fi decolorată. În Europa, adenoamele plane și erozive nu sunt atât de rare precum s-a crezut inițial. Într-un studiu condus în Marea Britanie, aceste leziuni reprezentau 38% din totalul adenoamelor [13]. Deoarece sunt asimptomatice la o dimensiune de sub

10 mm diametru, este necesară recunoașterea și detectarea lor prin colonoscopie, în special prin cromocolonosopia cu magnificație [16].

III. Rezecția endoscopică a leziunilor colorectale ca metodă de diagnostic

Evaluarea histopatologică a piesei de rezecție oferă cel mai complet diagnostic. Histopatologul evaluează histologia leziunii (conform clasificării de la Vienna revizuită a neoplaziilor epiteliale gastrointestinale) [17], gradul de diferențiere a tumorii, profuzimea invaziei și apreciază excizia completă [18]. **Tehnicile de rezecție endoscopică** sunt: *polipectomia*, *rezecția endoscopică mucoasă (EMR)* și *disecția endoscopică submucoasă (ESD)*. *Polipectomia* completă este obligatorie pentru toți polipii colonici. Procedura este considerată curativă dacă marginile de rezecție sunt libere de neoplazie pe o distanță de 2-3 mm, chiar în cazurile cu invazie superficială a submucoasei [19].

Leziunile plane sunt excizate endoscopic prin EMR sau ESD. ESD, este o tehnică dezvoltată recent pentru rezecția leziunilor colonice, inclusiv cele peste 20mm, într-un singur fragment, în contrast cu EMR, care frecvent este asociată cu excizii fragmentate, având ca rezultat dificultăți în evaluarea histologică a rezecției complete. Există câteva studii care demonstrează utilitatea și siguranța ESD pentru leziunile colonice [20,21,22].

Unele adenoame mai mici de 5 mm diametru pot fi excizate în scop diagnostic și terapeutic, cu pensa de biopsie, dar această tehnică nu conferă siguranța exciziei complete a țesutului adenomatos. Se mai poate folosi „*pensa fierbinte*”, situație în care materialul pentru analiză histologică este captat între brațele pensei, iar baza polipului este coagulată cu curent de înaltă frecvență.

Atunci când leziunile nu permit rezecția endoscopică, se indică recoltarea de *biopsii multiple* (cel puțin 4), din mai multe zone ale leziunii, pentru a avea material suficient pentru un examen histopatologic complet.

Este necesar elaborarea diagnosticului histologic cât mai rapid pentru o atitudine terapeutică corectă.

IV. Tehnici moderne de diagnostic endoscopic al CCR precoce

Colonoscopia standard poate omite un procent ce variază între 13,9% și 27% dintre polipi [23,24], în special cei sub 5 mm diametru. Pentru detectarea acestor polipi foarte mici, dar și a adenoamelor sau carcinoamelor plane, s-au dezvoltat noi tehnici endoscopice: cromoendoscopia, endoscopia cu magnificație asociată cu cromoendoscopia, endoscopia folosind imaginea în bandă îngustă, tomografia prin coerență optică, autofluorescența, endomicroscopia confocală etc.

IV. 1. Cromoendoscopia

Cromoendoscopia reprezintă o metodă adjuvantă

de diagnostic, prin pulverizarea prealabilă de coloranți vitali la nivelul zonei de interes. Este superioară colonoscopiei standard în detectarea leziunilor non-polipoide [25]. La pacienții cu boli inflamatorii cronice (BII) cu evoluție îndelungată, biopsiile țintă recoltate cu ajutorul pancromoendoscopiei (colorarea întregului colon) pot crește rata de diagnostic de 3,5-4 ori comparativ cu biopsiile oarbe [26]. Această tehnică a fost recent introdusă în ghidurile din SUA în ceea ce privește screeningul și supravegherea cancerului colorectal la cei cu BII [26].

În cazul tumorilor superficiale, aplicarea locală de indigo carmin 0,2% sau albastru de metilen 1-2%, atunci când se observă o leziune suspectă este suficientă. Studiile recente de cromoendoscopie au arătat că tumorile plane și subdenivelate sunt prezente în 7-31% din cazuri [27,28,29,30].

IV.2. Endoscopia cu magnificație

Endoscopul cu magnificație posedă un dispozitiv optic care poate apropia imaginea mucoasei foarte mult. Se pot obține astfel imagini de până la 100 de ori mai mari față de imaginile redată de endoscopul convențional.

Endoscopia cu magnificație are 2 aplicații distincte: analizează arhitectura structurală a epitelului și analizează vascularizația observată prin transparența epitelului necolorat [10]. Combinată cu colorarea leziunilor prin pulverizarea prealabilă de coloranți vitali, această tehnică poate diferenția între leziunile neoplazice și cele non-neoplazice [16,27].

Endoscopia cu magnificație permite un diagnostic precoce și anticipează diagnosticul histopatologic în timpul efectuării endoscopiei, ceea ce permite decizii terapeutice imediate.

Observarea detaliilor mucoase a diverselor leziuni poate realiza diagnosticul diferențial al acestora (hiperplazie, adenom, displazie, carcinom, gradul de invazie) [27].

Examenul histopatologic se corelează foarte strâns cu aranjamentul specific al deschiderii criptelor colonice în diferitele tipuri de leziuni. Desenul deschiderii acestor cripte realizează un model caracteristic, numit „*pit pattern*”. În funcție de aspectul deschiderii glandelor mucoasei colonice la suprafață, Kudo și colaboratorii au diferențiat 5 tipuri de pit pattern-uri [5].

Tipurile de pit pattern descrise de Kudo S și colaboratorii sunt următoarele:

- tip I non-neoplazic (deschiderea criptelor este rotundă, regulată)
- tip II non-neoplazic (deschiderea criptelor este stelată sau papilară)
- tip IIIs adenomatos (deschiderea criptelor este mică, rotundă sau tubulară, dar mai mică decât în tipul I)
- tip IIIL adenomatos (deschiderea criptelor este largă, rotundă sau tubulară, dar mai mare decât în tipul I)
- tip IV adenomatos (deschiderea criptelor este de aspect cerebriiform sau ramificat)

- tip Vi cancer (aspect neregulat)
- tip Vn cancer (pattern distrus sau non-structural)

Clasificarea leziunilor după acest pit pattern are o corelație de peste 80% cu examenul histologic [5,28].

Folosind această clasificare se poate obține o sensibilitate și o specificitate de 98%, respectiv 92% în diferențierea leziunilor neoplazice de cele non-neoplazice. Sensibilitatea este mult mai mică, de doar 50% atunci când se dorește diferențierea leziunilor neoplazice non-invazive de cele invazive [4].

IV.3. Imagine în bandă îngustă (*narrow-band imaging*)

Este o metodă spectroscopică simplificată în care incidența luminii este restricționată de o bandă îngustă, în 3 culori de bază (roșu, albastru și verde) pentru a obține imagini distincte de la diferite profunzimii ale zonei examinate (adânc, intermediar și superficial), imagini care sunt suprapuse rezultând o imagine în relief. Folosind abilitatea de penetrare diferită a țesuturilor, produsă de diferitele lungimi de undă a luminii, se poate observa arhitectura microvasculară a mucoasei tubului digestiv. Acest lucru se obține într-un timp real, printr-o singură manevră operațională. Această tehnică ajută în diferențierea leziunilor neoplazice față de cele non-neoplazice foarte asemănător cu cromoendoscopia, dar fără să mai fie nevoie de pulverizarea unui colorant, ci doar de o setare rapidă a endoscopului la acest mod de achiziție al imaginii [25,31]. Acuratețea metodei este echivalentă cu cromoendoscopia cu magnificație (93%) [25].

IV.4. Endomicroscopia confocală

Este o metodă optică nou introdusă care evaluează modificările mucoasei tractului digestiv în timpul endoscopiei. Există 2 sisteme de imagini confocale care elaborează o examinare histologică în vivo a mucoaselor gastrointestinale: imaginea confocală în relație cu reflecția tisulară și imaginea confocală bazată pe fluorescența tisulară. Prima metodă a fost prima dată raportată de Sakashita et al, acesta a evaluat abilitatea microscopiei confocale prin laser în detectarea neoplaziei din anumite leziuni [32]. A doua metodă necesită agenți exogeni de contrast care îmbunătățesc rezoluția imaginii. Acești agenți pot fi fluoresceină administrată intravenos sau acriflavină administrată topic la nivelul mucoasei cu ajutorul unui cateter. Se obține o imagine în scară gri a întregului strat mucos (0-250μm), iar neoplazia intraepitelială colonică poate fi detectată cu o acuratețe de 99,2% [33,34]. Folosirea agenților de contrast se bazează pe faptul că fluoresceina este o substanță Ph dependentă, fiind astfel slab preluată de către celulele neoplazice care au un Ph scăzut, astfel că aceste celule apar închise la culoare.

Endomicroscopia oferă o evaluare histologică în vivo uneori fără a fi nevoie de recoltare de biopsii sau în ultim caz o recoltare țintită. Cu această metodă se poate

evalua doar stratul mucoasei până la o adâncime de 250 µm, stratul submucos nu poate fi evaluat de cele mai multe ori. La nivelul colonului se poate folosi în timpul endoscopiei pentru a diferenția țesutul normal de țesutul non-neoplazic și de neoplazia întrepitelială; acest lucru având o mare utilitate în decizia terapeutică endoscopică [34]. De asemenea de o mare utilitate ar fi folosirea metodei în supravegherea neoplaziei la pacienții cu colită ulcerohemoragică. Combinată cu pancromoendoscopia cu magnificație ar reduce numărul de biopsii.

Concluzii

Diagnosticarea și evaluarea endoscopică corectă a neoplaziilor colorectale precoce este esențială în deciderea managementului terapeutic. Rezecția endoscopică a acestor leziuni are atât scop diagnostic, cât și terapeutic.

Bibliografie

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin M. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Castleman B, Krickstein H. Carinoma arising in adenomatous polyps of the colon is greatly exaggerated. Controversy in internal medicine. Ingelfinger FJ, Relman AS, Finland M. Internal Medicine. Philadelphia: Saunders, 1966: 220-228.
3. Shinya H, Wolf WI. Morphologic, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. Ann Surg 1979; 190:679-683.
4. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Sanders DS, et al. Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. Gut 2004;53:284-290.
5. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colonorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. Endoscopy 2001;33(4):367-73
6. Shah SG, Saunders BP, Brooker JC, et al. Magnetic imaging of colonoscopy: an audit of looping, accuracy and ancillary maneuvers. Gastrointest Endosc 2000; 52:1-8.
7. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. In: Henke F, Lubarch O. Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histology. Berlin: Springer Verlag; 1926
8. Aiko T, Sasako M. The new Japanese classification of gastric carcinomas: points to be revised. Gastric Cancer 1998; 1:25-30.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English edition. Gastric Cancer 1998;1:10-24.
10. Kudo S, Kashida H. Flat and depressed lesions of the colorectum. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3 (S1):33-36.
11. Matsui T, Yao T, Iwashita A. Natural history of early colorectal cancer. World J Surg 2000;24:1022-8.
12. Tantau A, Tantau M, Serban A, et al. Prevalence, histology, endoscopic treatment and long-term follow-up of large colonic polyps and laterally spreading tumors. The Romanian experience. J Gastrointest Liver Dis 2008;17(4):419-425.
13. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. Lancet 2000;354:1211-14.
14. Saitoh Y, Waxman I, West AB, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. Gastroenterology 2001;120:1657-65.
15. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. Am J Gastroenterol 2003;98:2543-8.
16. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. Endoscopy 2001;33:1001-6.
17. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut 2002;51:130-1.
18. The Paris Endoscopic Classification of Superficial Neoplastic Lesions: Esophagus, Stomach, and Colon. Gastrointest Endosc 2002;58(6):S11-S12.
19. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 1985; 89:328-36.
20. Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, et al. Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections. Gastrointest Endosc 2007;66:966-73.
21. Hurlstone DP, Atkinson R, Sanders DS, et al. Achieving R0 resection in the colorectum using endoscopic submucosal dissection. Br J Surg 2007;94:1536-42.
22. Tamegai Y, Saito Y, Masaki N, et al. Endoscopic submucosal dissection: a safe technique of colorectal tumors. Endoscopy 2007;39:418-22.
23. Kasugai K, Miyata M, Hashimoto T, Todoroki I, Tsutsui S, Nagase F, et al. Assessment of miss incidence rates of neoplastic polyps at colonoscopy. Dig Endosc 2005;17:44-49.
24. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rate of adenomas determined by back-to-back colonoscopy. Gastroenterology 1997;112:24-8.
25. Chiu HM, Chang CY, Chen CC, et al. A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. Gut 2007;56:373-9.
26. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:414-21.
27. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? Endoscopy 2001;33:306-10.
28. Huang Q, Fukami N, Kashida H, Takeuchi T, Kogure E, Kurahashi T, et al. Interobserver and intra-observer consistency in the endoscopic assessment of colonic pit patterns. Gastrointest Endosc 2004; 60(4):520-6.
29. Hurlstone DP, Cross SS, Drew K, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Sanders DS, et al. An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy: a prospective study of 1000 colonoscopies. Endoscopy 2004; 36(6):491-8.
30. Carroll RE. Colon preparation for magnification endoscopy: a rapid novel approach. Endoscopy: 2004; 36(7):609-11.
31. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. J Biomed Opt 2004;9:568.
32. Sakashita M, Inoue H, Kashida H, et al. Virtual histology

of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy. Endoscopy 2003;35:1033-8.

33. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in

vivo. Gastroenterology 2004;127:706-13.

34. Sasajima K, Kudo SE, Inoue H, et al. Real-time in vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocystoscopy system. Gastrointest Endosc 2006;63:1010-17.

STADIUL ACTUAL PRIVIND ALERGIA DE TIP IMEDIAT LA PENICILINE

RAMONA OCTAVIA BOLOGA¹, NATALIA HAGAU², NADIA GHERMAN-IONICA¹, VICTOR CRISTEA¹

¹Catedra de Imunopatologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²Catedra de Anestezie și Terapie Intensivă, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Alergia la antibiotice reprezintă o problemă cu care se confruntă majoritatea medicilor, fiind imprevizibilă și uneori cu consecințe fatale. Beta-lactamicele, în special penicilinele, reprezintă clasa de antibiotice cel mai frecvent implicată în reacțiile alergice imediate. Majoritatea pacienților cu alergie la peniciline au diagnosticul stabilit pe baza anamnezei, fără alte investigații suplimentare efectuate, respectiv teste alergologice care să confirme sau să infirme alergia. Pacienții primesc recomandarea de a evita administrarea beta-lactamicelor o perioadă lungă de timp, uneori toată viața, fără a avea o alternativă de tratament care poate fi vitală. De aici rezultă importanța testelor alergologice pentru stabilirea diagnosticului corect de alergie la antibiotice și oferirea de alternative. Acestea trebuie efectuate în deplină siguranță pentru pacient, de preferat într-un serviciu cu posibilități de terapie intensivă și în colaborare cu medicii de anestezie și terapie intensivă.

Cuvinte cheie: reacțiile adverse medicamentoase (RAM), alergia la antibiotice, structura penicilinelor, determinanți antigenici.

PRESENT CONCEPT ON IMMEDIATE ALLERGIC REACTIONS TO PENICILLINS

Abstract

Antibiotics allergy is a medical problem faced by most doctors, being unpredictable and sometimes with fatal consequences. Allergy to betalactams, especially penicillins, is the most common cause of immediate allergic reactions. Most patients have penicillin allergy diagnosis established on clinical history without further investigation conducted, like allergy tests to confirm or refute the allergy. Patients receive the recommendation to avoid betalactams for a long time, sometimes the whole life without having an alternative treatment. Hence the importance of allergy tests for diagnosis of antibiotics allergy correctly. They must be carried out safely for the patient, preferably in a service of intensive care unit and in collaboration with anaesthesiologists.

Keywords: adverse drug reactions (ADRs), antibiotics allergy, penicillin structure, antigenic determinants.

Date epidemiologice

În literatură sunt publicate doar câteva studii epidemiologice despre reacțiile adverse medicamentoase. Adeverata prevalență și incidență a alergiilor la peniciline nu se cunoaște. Majoritatea reacțiilor la peniciline sunt

declarate alergii, fără însă a avea la bază un mecanism imunologic de producere dovedit și fără a fi investigate ulterior. În Irlanda a fost efectuat un studiu în 1994, în rândul pacienților spitalizați, pentru a determina incidența alergiei la peniciline de tip imediat. Incidența a fost de 14,3%, doar 3 pacienți din cei 21 alergici la peniciline au prezentat reacții de tip imediat [1]. Un studiu efectuat în Chicago în 2000 a stabilit o incidență a alergiei la peniciline de 15,6% pentru pacienții internați (295/1893) [2]. În

Articol intrat la redacție în data de: 13.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 12.07.2009

Acceptat în data de: 19.07.2009

Adresa pentru corespondență: ramonabologa@yahoo.com

Danemarca a fost realizat în 2005 un studiu de cohortă pentru determinarea prevalenței alergiei la peniciline pentru pacienții internați. Prevalența a fost de 5%, 96 de pacienți din cei 3642 au declarat că sunt alergici la peniciline [3]. În populația pediatrică antibioticele sunt medicamentele cele mai des prescrise de către medici și de aceea sunt frecvent incriminate în apariția reacțiilor adverse medicamentoase. În Germania a fost efectuat un studiu care urmărea cât de frecvent sunt prescrise antibioticele în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 0-6 ani. În studiu au fost incluși 331 de copii cu vârsta sub 6 ani. Prevalența utilizării antibioticelor la copii a fost de 42,9%: macrolidele au fost cel mai frecvent prescrise (48,1%), urmate de penicilină V (21,3%), peniciline cu spectru larg (14,3%), sulfonamide (10,5%) și cefalosporine (5,8%). Grupa de vârstă la care antibioticele au fost prescrise cel mai frecvent a fost 2-3 ani (55,8%) [4].

Definiția și clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate medicamentoase

Conform definiției stabilită de World Allergy Organization (WAO), alergia medicamentoasă reprezintă reacția adversă imprevizibilă a unui medicament administrat într-o anumită doză, care e tolerată de subiecții normali și care are la bază un mecanism imunologic, IgE sau celular mediat [5,6,7]. Reacțiile adverse medicamentoase care clinic seamănă cu reacțiile alergice, dar care nu au la bază un mecanism imunologic dovedit, trebuie încadrate ca fiind reacții medicamentoase de hipersensibilitate non-imune [5,6,7]. Termenul de "imediat" sau "tardiv" atribuit unei reacții alergice medicamentoase se referă la momentul apariției simptomelor și indică mecanismul imunologic posibil prin care s-a produs reacția, mediată IgE, respectiv de limfocitele T [5,6]. Clasificarea farmacologică clasică a reacțiilor adverse medicamentoase a fost realizată inițial de Rawlins și Thompson și împărțea aceste reacții în două subtipuri majore, A și B [8,9]. Tipul A cuprinde RAM previzibile, legate de acțiunea farmacologică a medicamentului, dependente de doză. În acest tip de reacții sunt incluse supradozarea, reacțiile adverse nedorite, reacțiile secundare legate de medicament sau de bolile asociate și interacțiunile medicamentoase. Tipul B cuprinde RAM imprevizibile care nu sunt legate de acțiunea farmacologică a medicamentului sau de doză și include reacțiile alergice, de intoleranță, idiosincrazice și pseudoalergice [9,10,11,12]. Reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat la peniciline descrise în acest articol fac parte din tipul B de RAM.

Reacțiile alergice la peniciline pot fi clasificate în imediate, accelerate și tardive. Reacțiile imediate sunt IgE mediate rezultate în urma eliberării de mediatori chimici de la nivelul mastocitelor și bazofilelor, apar în mai puțin de o oră de la administrarea antibioticului și se manifestă mai frecvent sub forma urticariei și angioedemului. Reacțiile accelerate apar între 1-72 de ore de la administrarea

penicinelor și includ urticaria și rash-ul maculopapular. Reacțiile tardive apar după 72 de ore de la administrarea medicamentului și se manifestă mai frecvent sub forma rash-ului cutanat, eritemului multiform, boala serului și anemiei hemolitice [13].

Reacțiile alergice pot fi împărțite în continuare, conform clasificării lui Gell și Coombs, în cele 4 tipuri de reacții [14,15]. Tipul IV de reacții din această clasificare, reacțiile mediate celulare, au fost recent subclasificate în tipul IVa-IVd de reacții (Tabelul 1) [14,16,17]. Penicilinele pot determina oricare din cele 4 tipuri de reacții alergice. De asemenea în reacția alergică la peniciline pot fi implicate concomitent mai multe mecanisme imunologice [18].

Tabelul 1. Clasificarea reacțiilor alergice.

Reacția	Mecanismul	Manifestări clinice
Tipul I	reacția de hipersensibilitate imediată, IgE mediată	Urticarie, angioedem, anafilaxie, șoc anafilactic
Tipul II	reacția de citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi	Anemie, trombocitopenie
Tipul III	reacția prin complexe imune	Vasculite, boala serului
Tipul IVa	LTh1 activează monocitele/macrofagele via IFN γ și TNF α	Dermatită de contact, exantem bulos
Tipul IVb	LTh2 determină inflamație eozinofilică via IL5, IL4, IL13	Rash maculopapular
Tipul IVc	LT citotoxice CD4+/CD8+ distrug ținta via perforine, granzime, FasL	Dermatită de contact, exantem maculopapular
Tipul IVd	LT recrutează și activează neutrofilele via CXCL-8, GM-CSF	Exantem pustular

Factori de risc pentru reacțiile IgE mediate

Administrarea unor cure scurte și repetate de tratament cu peniciline, indiferent de calea de administrare, crește riscul de sensibilizare [13,19]. Administrarea parenterală și topică induce o sensibilizare mai rapidă decât cea orală [13,20]. Expunerea topică la peniciline determină apariția reacțiilor de hipersensibilizare întârziată [21]. Bolile alergice (rinita alergică, astmul alergic, dermatita de contact) predispun la reacții mai severe (Tabelul 2) [11,12,13,20].

Tabelul 2. Factori de risc pentru alergia la peniciline.

Vârsta	Adulți tineri>Copii/vârstnici
Sexul	Femei>Bărbați
Factori genetici	Polimorfismul genetic Atopia predispune la reacții mai severe
Boli asociate	HIV, EBV, CMV, fibroza chistică
Status imun	Reacție alergică anterioară la medicamente
Cale de administrare	Topică>Parenterală/orală
Doză	Dozele frecvente/cure scurte de tratament cu peniciline

Determinanții antigenici ai penicinelor

Antibioticele reprezintă medicamentele cel mai frecvent prescrise, iar dintre acestea grupa β lactamicelor este cel mai frecvent implicată în apariția reacțiilor

alergice medicamentoase [22,23]. De aceea penicilinele sunt antibioticele cele mai intens studiate și se cunosc multe aspecte legate de structura și determinanții lor antigenici [10]. Toate penicilinele au la bază *acidul 6-aminopenicilanic* care cuprinde un inel tiazolidinic și un inel β lactamic. *Acidul 6-aminopenicilanic* este responsabil de proprietățile antibacteriene, iar diferitele catene laterale grefate pe nucleul comun determină particularitățile acțiunii antibacteriene și cresc stabilitatea moleculei față de enzimele litice și acidul clorhidric din stomac (Fig.1) [10,24,25].

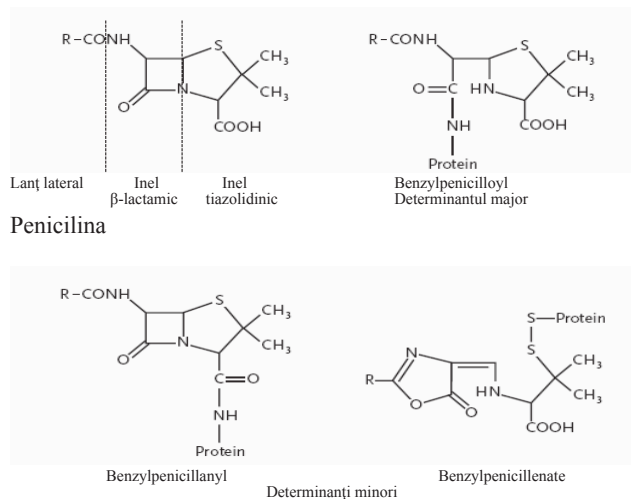


Fig.1. Structura penicilinei și a determinanților major și minori (Gruchalla RS, Pirmohamed M-Antibiotic Allergy. N Engl J Med 2006; 354: 601-9).

Antibioticele au în general greutate moleculară mică (<1000 Da) și acționează ca haptene. Pentru a induce un răspuns imun acestea se leagă covalent de o proteină carrier [26]. În cazul penicinelor, acestea reacționează intrinsec cu proteinele serice: datorită instabilității inelului β lactamic, acesta se poate rupe spontan și permite grupării carbonil să formeze legături amide cu grupările amino libere ale resturilor de lizină de la nivelul proteinelor serice [10,27,28]. Aproximativ 95% din metabolismul penicilinei se desfășoară pe această cale [10]. *Benzilpenicilloyl* este un produs de degradare al penicilinei, dar din punct de vedere antigenic reprezintă determinantul antigenic major al penicilinei [10,29]. După identificarea determinantului major, *penicilloyl*, acesta a fost cuplat cu o proteină carrier, *polylysine*, pentru a forma *penicilloyl polylysine* sau PPL, produsul comercial utilizat pentru testarea cutanată la penicilină [10]. Ceilalți metaboliți care rezultă și care constituie aproximativ 5% din totalul metaboliților constituie mixtura de determinanți minori: *benzilpenicilină*, *benzilpenicilloate*, *acid benzilpenicilloic*, *benzilpenicillanyl*, *benzilpenicillenat*. Primii trei amintiți se găsesc în preparatul comercial MDM utilizat pentru testul cutanat [10,26]. Pe lângă acești determinanți antigenici ai

penicilinei care se formează datorită inelului β lactamic, lanțurile laterale care realizează diferențierea tipurilor de penicilină, determină formarea de anticorpi IgE specifici care prezintă semnificație clinică [10]. Într-un studiu recent, realizat de Baldo et al., a fost demonstrată importanța anticorpilor IgE specifici care apar față de lanțurile laterale la pacienții care au prezentat reacție clinică la flucloxacilină și nu aveau sensibilitate pentru benzilpenicilină [22]. S-a observat în cazul anumitor persoane alergice la beta-lactamice că anticorpii IgE specifici apar față de lanțul lateral al antibioticului beta-lactamic și nu față de inelul beta-lactamic sau tiazolidinic. Acest fapt indică posibilitatea apariției cross-reactivității între diferitele peniciline, atât datorită prezenței inelului beta-lactamic sau tiazolidinic, cât și datorită lanțurilor laterale [10]. Datorită cross-reactivității pentru stabilirea diagnosticului corect de alergii la penicilină trebuie testate și preparatele comerciale de antibiotice beta-lactamice (Ampicilină, Amoxicilină). În ceea ce privește mecanismul de prezentare al antigenului, este cunoscut faptul că numărul mare de determinanți antigenici prezentați de către un singur medicament variază în cazul fiecărui pacient, generând o complexitate și mai mare pentru fiecare medicament testat cutanat [28]. Frecvent se pune întrebarea dacă pacienților cu alergii la penicilină li se pot administra în siguranță cefalosporine, însă întrebarea rămâne deocamdată fără un răspuns clar. Unele studii arată că pacienții cu istoric de alergii la penicilină și IgE specifice la penicilină prezintă risc crescut de a dezvolta reacții alergice la cefalosporine, iar altele arată că acest risc este minim [30,31]. Acțiunea imunologică a acestor antibiotice este determinată de reactivitatea lor chimică intrinsecă, adică de capacitatea grupării carbonil de la nivelul inelului beta-lactamic de a acționa ca agent acetilator și să formeze determinanți antigenici prin legarea de grupările amino libere ale proteinelor serice [32]. Deși există similități structurale între peniciline și cefalosporine, produșii obținuți prin desfacerea inelului beta-lactamic diferă considerabil [32]. Determinanții antigenici ai cefalosporinelor nu au fost suficient studiați și complet identificați [33]. Echivalentul determinantului major pentru cefalosporine este *cephalosporoyl*, compus instabil care suferă un proces intens de fragmentare [34]. Cefalosporinele conțin un nucleu de bază, acidul 7-aminocefalosporanic, care cuprinde un inel dihidrotiazinic condensat cu un inel beta-lactamic și două lanțuri laterale diferite în pozițiile R1 și R2 [24,35]. Formarea complexelor cefalosporină/proteină carrier se realizează mai lent și mai puțin eficient decât în cazul penicinelor: lanțul lateral R2 este cel care modulează reactivitatea chimică a cefalosporinei; când inelul beta-lactamic se desface lanțul lateral R2 se pierde și rămâne doar lanțul lateral R1 și o parte din inelul beta-lactamic legați de proteina carrier, contribuind astfel la formarea epitopului [35].

Principii de diagnostic în alergie de tip imediat la peniciline

Testele cutanate la penicilină demonstrează prezența sau absența anticorpilor IgE specifici pentru determinanții major și minori ai penicilinei. Aceste teste reprezintă primul pas în analizarea alergiei la peniciline. Se efectuează sub forma testelor cutanate prick și intradermoreacție (IDR) la anumite concentrații noniritative publicate în literatură. Realizarea acestor teste la o concentrație mai mare sau mai mică determină apariția reacțiilor fals pozitive sau fals negative. Preparatele comerciale utilizate pentru testele cutanate sunt PPL (benzylpenicilloyl poly-L-lysine) și MDM (mixture de determinanți minori) furnizate de firma Diater din Madrid, Spania. Datorită reacțiilor alergice în care pot fi implicate lanțurile laterale ale penicinelor testarea cutanată se face și pentru amoxicilină, ampicilină și unele cefalosporine [13,36]. Efectuarea testelor cutanate la cefalosporine este recomandată în cadrul bilanțului unui pacient cu alergie la peniciline. Concentrațiile utilizate pentru testele cutanate sunt prezentate în Tabelul 3.

Ulterior se fac testele *in vitro* pentru cuantificarea IgE specifice (ELISA, RIA, FEIA) și testele de activare celulară (FAST, FLOW-CAST sau BASOTEST). Dacă testele cutanate și cele *in vitro* sunt negative se face testul de provocare orală pentru confirmarea sau infirmarea implicării antibioticului în RAM.

Tabelul 3. Concentrații recomandate pentru testarea prick și IDR la betalactmice (Position paper. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003).

Preparat comercial	Doza	Unitate de măsură
PPL	5x10 ⁻⁵	mmol/l
MDM	2x10 ⁻²	mmol/l
Amoxicilină	20-25	mg/ml
Ampicilină	20-25	mg/ml
Cefalosporine	1-2	mg/ml

Cross-reactivitatea penicinelor cu alte beta-lactamice

Cross-reactivitatea între peniciline și cefalosporinele de generația II și III apare mai rar comparativ cu cele de generația I. Studiile arată că pacienții alergici la amoxicilină și care tolerează celelalte peniciline, deci cu răspuns selectiv la amoxicilină, prezintă un risc mai mare de cross-reactivitate cu cefalosporinele datorită faptului că prezintă același lanț lateral [37].

Unele studii arată că penicelinele pot fi administrate în siguranță la pacienții alergici la cefalosporine dacă aceștia au testele cutanate negative pentru peniciline (PPL, MDM, ampicilină, amoxicilină, penicilină G) [38].

Concluzii

Penicelinele reprezintă grupa de antibiotice cel mai frecvent implicată în apariția reacțiilor alergice. Observațiile clinice au arătat că urticaria apare mai frecvent la subiecții care au test cutanat pozitiv la determinantul major (PPL), iar anafilaxia apare doar la cei care au test cutanat pozitiv

la mixtura de determinanți minori (MDM) [23]. Atopia nu constituie un factor de risc pentru alergiile medicamentoase, dar pacienții atopici dezvoltă reacții mai severe.

Bibliografie

- Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract*.1994;48(1):5-7.
- Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR et al. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*.2000;160:2819-2822.
- Borch JE, Andersen KE, Bindsley-Jensen C. The Prevalence of Suspected and Challenge-Verified Penicillin Allergy in a University Hospital Population. *Basic&Clinical Pharmacology& Toxicology*.2006;98:357-362.
- Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiology and drug safety*.2003;12:113-120.
- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*.2001; 56:813-824.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*.2004; 113: 832-836.
- Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and Causes of Drug Hypersensitivity. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger.2007;2-17.
- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford: Oxford University Press.1977;10.
- Calis KA, Young LR. Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions: A Primer for Clinicians. *Hospital Pharmacy*.2004;39(7):697-698,700-710,712.
- Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*.2003;111: S548-S559.
- Ditto AM. Drug Allergy. Part A: Introduction, Epidemiology, Classification of Adverse Reactions, Immunochemical Basis, Risk Factors, Evaluation of Patients with Suspected Drug Allergy, Patient Management Considerations. In: Patterson R, ed. *Greenberger PA, ed. Grammer LC, ed. Patterson's Allergic Diseases 6th edition*. Lippincott Williams&Wilkins Publishers.2002.
- Vervollet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ*.1998;316(7143):1511-1514.
- Arroliga ME, Pien L. Penicillin allergy: Consider trying penicillin again. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.2003;70(4):313-326.
- Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger.2007;166-188.
- Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PG, ed. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press.1968;575-96.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions- new concepts. *Clinical and Experimental Allergy*.2007;37:989-999.
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann*

Intern Med.2003;139:683-93.

18. Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, Grammer LC, Brown JE, Choy AC. **Drug allergy and protocols for management of drug allergies.** Allergy Proc.1994;15:239-264.

19. Erffmeyer JE, Blaiss MS. Proving penicillin allergy. Postgrad Med.1990;2:33-41.

20. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE et al. **Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter.** Ann Allergy Asthma Immunol.1999;83:665-700.

21. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. Ann Allergy Asthma Immunol.1984;74:567-572.

22. Baldo BA, Zhao Z, Pham NH. **Antibiotic Allergy: Immunochemical and Clinical Considerations.** Current Allergy and Asthma Reports.2008;8:49-55.

23. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Urticaria and Anaphylaxis due to Betalactams (Penicillins and Cephalosporins). In: Pichler WJ, ed. Drug Hypersensitivity. Basel, Karger.2007;190-203.

24. Stroescu V. Bazele Farmacologice ale Practicii Medicale Ed.VII. Editura Medicală, București.2001;1194-1350.

25. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic Allergy. N Engl J Med.2006;354:601-9.

26. Boguniewicz M, Leung YM. Management of the Patient With Allergic Reactions to Antibiotics. Pediatric Pulmonology.1992;12:113-122.

27. Levine B. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic disease in man. N Engl J Med.1966;275:1115-25.

28. Pirmohamed M. Pathogenesis of Penicillin Allergy. EJHPPractice.2006;12(4):62-63.

29. Adkinson FN Jr. Drug Allergy. In: Middleton E, ed. Allergy: principles and practice 5th ed Mosby.1998;1212-1221.

30. Anne S, Reisman R. Risk of administering cephalosporin

antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol.1995;74:167-70.

31. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las Heras M, Lluch-Bernal M, Bombin C, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. Clin Exp Allergy.2001;31:438-43.

32. Sancho FS, Inestrosa EP, Suau R, Montanez MI, Mayorga C, Torres MJ et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. J Mol Recognit.2003;16:148-156.

33. Baldo BA, Zhao Z, Pham NH. **Antibiotic Allergy: Immunochemical and Clinical Considerations.** Current Allergy and Asthma Reports.2008;8:49-55.

34. Sancho FS, Inestrosa EP, Suau R, Montanez MI, Mayorga C, Torres MJ et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. J Mol Recognit.2003;16:148-156.

35. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Urticaria and Anaphylaxis due to Betalactams (Penicillins and Cephalosporins). In: Pichler WJ, ed. Drug Hypersensitivity. Basel, Karger.2007;190-203.

36. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al. **Position paper. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics.** Allergy.2003;58:961-972.

37. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J et al. **Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams.** Allergy.2009;64:183-193.

38. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Inestrosa EP, Montanez MI, Fernandez T, Blanca M. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. J Allergy Clin Immunol.2006;117:404-10

COGNITIVE INSIGHT IN SCHIZOPHRENIA - A NEW CONCEPT

CĂTĂLINA ANGELA CRIȘAN¹, RODICA MACREA²

¹Catedra de Psihiatrie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

²UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Abstract

Lack of insight has been accepted as one of the most important features of schizophrenia. Percentages between 50 and 80% of the patients have been shown to be partially or totally lacking insight into the presence of their mental disorder. Illness-oriented insight is focused on the patients' capacity and willingness to accept their symptoms (delusions, hallucinations, thought disorder and negative symptoms) are due to mental illness and require treatment. Previously, insight in psychosis had been observed as a categorical concept. However, more recent authors define insight as a multidimensional concept. A new concept, cognitive insight, was proposed by Aaron T. Beck. He defined it as the reduced capacity of patients to reflect rationally on their anomalous experiences and to recognize that their conclusions are incorrect. To measure cognitive insight, he developed the Beck Cognitive Insight scale (BCIS).

Keywords: schizophrenia, insight, cognitive insight, Beck Cognitive Insight Scale.

INSIGHT-UL COGNITIV ÎN SCHIZOFRENIE - UN NOU CONCEPT

Rezumat

Lipsa insight-ului a fost acceptată ca una dintre cele mai importante trăsături ale schizofreniei. Între 50 și 80% din pacienți nu își conștientizează sau își conștientizează parțial propria boala psihică. Insight-ul bolii reprezintă capacitatea pacienților de a accepta faptul că propriile simptome (ideile delirante, halucinațiile, tulburările de gândire și simptomele negative) se datorează unei boli psihice și necesită tratament. Inițial, insight-ul a fost privit ca un concept categorial, dar cei mai recent autori îl definesc ca pe un concept multidimensional. Aaron T. Beck a propus un nou concept, cel de insight-ul cognitiv și l-a definit ca o capacitate redusă a pacienților de a reflecta în mod rațional la experiențele anormale din viața lor și de a recunoaște ca incorecte propriile concluzii. Pentru evaluarea insight-ului cognitiv, Beck a elaborat Beck Cognitive Insight Scale (BCIS).

Cuvinte cheie: schizofrenie, insight, insight cognitiv, scala de insight cognitiv Beck.

Unawareness of one's own illness among people with schizophrenia has been a documented phenomenon ever since Eugen Bleuler first coined the diagnostic term. Several large field studies [1,2] in more recent time continue to confirm the fact that 50-80% of people diagnosed with schizophrenia have partial or no insight into their illness. The WHO International Pilot Study on schizophrenia

showed that lack of insight was the most common symptom of schizophrenia, occurring in 98% of patients [3]. In 1994, Amador et al. found that 57 % of patients with schizophrenia had a moderate to severe lack of awareness of mental illness; 32% were markedly unaware of the social consequences of their illness and 22% denied the need for or the benefit of medication [1].

Such poor insight has profound consequences:

- *well established outcomes:*

1. increased rate of relapse
2. increased rate of rehospitalization
3. nonadherence with treatment

Articol intrat la redacție în data de: 16.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 25.05.2009

Acceptat în data de: 09.07.2009

Adresa pentru corespondență: ccrisan2004@yahoo.com

4. heightened risk of violence
5. greater symptomatic impairment
6. poorer functioning and vocational attainment

• *putative associations:*

1. heightened risk of suicide
2. deteriorating brain pathology resulting from repeated relapse of illness [4].

The term “poor insight” has only recently evolved from a very broad definition to one that includes many different facets. The most widely accepted definition of insight, as documented in current studies, include three recurring aspects: a general recognition of mental illness, the capacity to correctly attribute symptoms to the pathology of said illness and the ability to recognize the benefits of (and consequently cooperate with) treatments [5]. A dimension added by Amador and colleagues (1994) is the existence of current versus retrospective insight; that is, whether a patient recognizes that he/she is currently ill or has ever been ill in the past [1].

The lack of awareness of a mental illness requiring treatment may be designated as an impairment of “*clinical insight*”. This form of insight focuses on those aspects of clinical phenomenology deemed essential for diagnosis and pharmacological treatment, whereas “*cognitive insight*” is concerned with distancing from and re-evaluating distorted beliefs and misinterpretations-ingredients of cognitive therapy [6].

Cognitive models of hallucinations [7] and delusions [8] ascribe a significant role to impaired insight in the development of psychotic phenomena. In the formation and maintenance of delusions, deviant beliefs become sufficiently intense to override the normal processes of reality testing, which is already attenuated in psychosis. Similarly, the patients’ conviction of an external origin of their verbal hallucinations rests on their impaired recognition of the nature of the abnormal experience.

Some patients accept the explanation that they are mentally ill and their unusual experiences are symptoms of a mental disorder – without being convinced of this. When questioned about the cause of their symptoms, these patients typically repeat what they have been told, namely that they have a mental illness and their symptoms are caused by schizophrenia or by a chemical imbalance [9].

The crucial cognitive problem in psychotic patients resides not only in their consistent distortions of their experiences, but also in their relative inability to distance themselves from these distortions and in their relative impermeability to corrective feedback. Some non-psychotic individuals, such as patients with depression or panic disorder, also misinterpret events: the depressed patient, for example, over interprets interactions with others as a sign of rejection or personal inadequacy [10], whereas the patient with a panic disorder misinterprets physical sensations as a sign of a serious ailment [11]. In both disorders, the patients retain the capacity to reflect on their experiences

and to recognize that their conclusions were incorrect. In contrast, this capacity is attenuated to varying degrees in patients with psychosis. The relevant components of this refractoriness in psychosis are:

- impairment of objectivity about the cognitive distortions;
- loss of ability to put these into perspective;
- resistance to corrective information from others;
- overconfidence in conclusions [6].

The impairment in these processes of detecting and correcting misinterpretations is obviously related to clinical phenomenon of impaired insight into the presence of symptoms and mental illness. If the patients with psychosis have impaired capacity to evaluate their aberrant interpretations as susceptible to refutation, they are compelled to believe that the experiences that others call symptoms of illness are real, that their interpretations are facts, and that their thinking is rational. The patients do have a limited capacity to distance themselves from their non-delusional beliefs and misinterpretations. A clue to the patients’ potential for cognitive insight may be found in their ability to test and correct misinterpretations that are not related to delusional thinking, to accept the notion that their interpretations could be wrong, and to reflect on past anomalous experiences.

Beck Cognitive Insight Scale (BCIS)

To measure cognitive insight, Aaron Beck developed in 2004 the Beck Cognitive Insight Scale (BCIS), a 15 item self-report instrument with two sub-scales, Self-Reflectiveness (nine items) and Self-Certainty (six items) [6]. Participants rate the statements from 0 (do not agree at all) to 3 (agree completely). A composite index is also calculated by subtracting the score of Self-Certainty from the score of Self-Reflectiveness and is considered as a measure of cognitive insight. The Self-Reflectiveness items of the scale were written to capture the patients’ objectivity, reflectiveness and openness to feedback. Self-certainty items were written to address decision-making regarding mental products: certainty about being right and jumping to conclusions.

The scale assesses how those with psychosis self-reflect, as measured by their willingness to acknowledge fallibility and being open to external feedback, and also their self-certainty, as measured by their confidence in their decisions. The original examination of the BCIS tested individuals with and without psychotic disorders in an inpatient setting [6], and a follow-up study investigated a group of middle age and older adults with schizophrenia in an outpatient setting [12]. Those with psychotic disorders were shown to be less self-reflective (less open to feedback, less introspective, and less willing to acknowledge the possibility they are mistaken) and more certain in their own judgments relative to psychiatric patients who did not have psychotic disorders [6]. The Beck Cognitive Insight

Scale does not exclusively assess judgments related to delusional beliefs. Items are constructed to determine how individuals assess their judgments *in general*, not specific to unusual beliefs. For example, items on the Self-Certainty scale (“When people disagree with me, they are generally wrong” and “If something feels right, it means that it is right”) are not specifically related to psychotic thinking. It is interesting that even when self-certainty is assessed in this manner, those who were highly delusion prone were more confident in their decisions than those who were low in delusion proneness.

The BCIS has been investigated in three studies, all which examined different populations [9,12,13]. The initial study [9], which determined the factor structure of the BCIS and its psychometric properties, investigated a group of inpatients who had psychotic disorders of various diagnoses and also patients with major depressive disorder without psychosis. Pedrelli et al. [12] examined the BCIS with a sample of middle to older adult outpatients, all of whom had a diagnosis of schizophrenia and schizoaffective disorder and who had, on average, mild to moderate psychotic symptoms, and determined that the factor structure of the measure was the same as it was in the study by Beck et al. In addition, Warman et al. [13] found that the basic factor structure of the BCIS was the same in a normal population of university students (none of whom had a psychotic disorder) as it was in the original Beck et al study of inpatients with psychiatric diagnosis. In sum, the studies to date have determined that the BCIS is a useful measure for inpatients with various diagnoses, outpatients with psychotic disorders, and also healthy university students.

The scale increases the understanding of patients’ perspectives about their anomalous experiences, their attributions, and their aberrant interpretations of specific life events. The BCIS showed adequate convergent validity and discriminant validity. There is evidence that BCIS and the SUMD-A (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder) are related providing support for the scale’s concurrent validity [14,15].

Clinical applications

The introduction of the BCIS has provided an opportunity to explore cognitive insight among patients with schizophrenia. While the notion of cognitive insight is useful from an assessment perspective, it is also possible that using cognitive insight as a therapeutic strategy may be helpful. While educating the patient that he has schizophrenia may have considerable use, such as the opportunity to increase treatment adherence, it is possible that the patient’s ability to think flexibly about his symptoms will be largely unchanged.

Of course, a self-report scale provides only a crude estimate of the patients’ reappraisal capability. Specific exploration of the patients’ erroneous cognitions and their efficiency in reframing them in a controlled experiment, for

example, would provide more precise information. Further relevant data could be obtained by priming the patients’ latent reappraisal cognitive strategies and determining their impact on erroneous interpretations.

Conclusions

The construct of insight may be viewed in a variety of ways. Cognitive insight has been an important aspect of cognitive approaches to psychopathology. It is the end product of the application of cognitive strategies such as examining the evidence, considering alternative explanations, and testing beliefs in real life situations. The attainment of such insight is generally judged by the therapist and is assumed to be related to clinical improvement. Some kind of pre-measurement of this insight seemed to be desirable both to assess the likelihood of a patient’s response to cognitive therapy and also as an index of their improvement. The pre-therapy score on such a measure might predict a positive outcome and within therapy scores would serve as a proxy mediator of improvement.

References

1. Amador X.F., Flaum M., Andreasen N.C. et al.: Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders, *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51(10):826-36.
2. Fennig S., Everett E., Bromet E.J. et al.: Insight in first-admission psychotic patients, *Schizophr Res*, 1996, 22(3):257-63.
3. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al.: Schizophrenia: manifestations, incidence, and course in different cultures: a World Health Organization 10-country study, *Psychol Med Monogr Suppl*, 1992; 20:1-97.
4. Buckley P.F., Wirshing D.A., Bhushan P. et al.: Lack of insight in schizophrenia. Impact on treatment adherence. *CNS Drugs*, 2007, 21(2):129-41.
5. Kemp R.A., Lambert T.J.R.: Insight in schizophrenia and its relationship to psychopathology, *Schizophrenia Res*, 1995, 18:21-8.
6. Beck A.T., Baruch E., Balter J.M., Steer R.A., Warman D.M.: A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale, *Schizophr Res*, 2004, 68:319-329.
7. Beck A.T., Rector N.A.: A cognitive model of hallucinations, *Cognitive Therapy and Research*, 2003, 27:19-51.
8. Beck A.T., Rector N.A.: Delusions: a cognitive perspective, *J of Cognitive Psychotherapy*, 2002, 16:455-68.
9. Beck A.T., Warman D.M.: Cognitive insight: theory and assessment. In Amador X., David A.: *Insight and psychosis. Awareness of illness in schizophrenia and related disorders*, Oxford University Press, New York, 2004:79-87.
10. Beck A.T., Rush A.J., Shaw B.F., Emery G.: *Cognitive therapy of depression*, Guildford, New York, NY, 1979.
11. Beck A.T., Emery G., Greenberg R.L.: *Anxiety disorders and phobias*, Basic Books, New York, NY, 1985.
12. Pedrelli P., McQuaid J.R., Granholm E., Patterson T.L., McClure F., Beck A.T., Jeste D.V: Measuring cognitive insight in middle-aged and older patients with psychotic disorders, *Schizophr Res*, 2004, 71:297-305.
13. Warman D.M., Dunahue S., Martin J.M., Beck A.T.: An

investigation of the Beck Cognitive Insight Scale in the general population. Poster presented at the 38th annual meeting of the Association for the Advancement of Behavior Therapy, New Orleans, LA, 2004.

14. Warman D.M., Lysaker P.H., Martin J.M.: Cognitive insight

and psychotic disorder; the impact of active delusions, Schiz Res, 2007, 90:325-33.

15. Warman D.M., Martin J.M.: Cognitive insight and delusion proneness: an investigation using the Beck cognitive insight scale, Schiz Res, 2006, 84:297-304.

TREATMENT OPTIONS IN ADHD

MAJOR ZOLTÁN ZSIGMOND¹, ILEANA BENGĂ²

¹„Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Pharmacology
Department, Cluj-Napoca

²„Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Pediatric Neurology
Department, Cluj-Napoca

Abstract

ADHD is a syndrome with multiple therapeutical approaches. The goal of this paper is to offer a short presentation of the main pharmacotherapeutical options: stimulants of the CNS and the non-stimulant therapy.

Keywords: ADHD, CNS stimulants, non-stimulant therapy.

OPȚIUNI DE TRATAMENT ÎN ADHD

Rezumat

ADHD este un sindrom cu multiple abordări terapeutice. Obiectivul prezentei lucrări este oferirea unei scurte prezentări ale principalelor opțiuni farmacoterapeutice: stimulanzii SNC și terapia non-stimulantă.

Cuvinte cheie: ADHD, stimulanzii SNC, terapie non-stimulantă.

Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a syndrome with multifactorial etiology, showing a neurobiological base, present in both children and adults, with social, emotional and cognitive implications [1]. Treatments are continuously revised, to increase the patients' quality of life, taking into account the safety profile also [2].

Many drug classes were introduced in the treatment [3], the therapy with central nervous stimulants (CNS) being the most widely used [4].

CNS Stimulants

Non-amphetamine stimulants: Methylphenidate

Among the CNS stimulants, the most frequently used is methylphenidate, producing an important elevation of the extracellular dopamine levels in the CNS [5]. In ADHD there is an increased amount of dopamine transporters, involving reduced extracellular dopamine levels, and decreased dopaminergic activity. This has a modulatory role on the balance between signals and parasited background, increasing the receptivity of the target neurons.

Methylphenidate elevates dopamine disponibility predominantly in the prefrontal areas and striatum, potentiating its effects. Different mechanisms are described:

transporter blockade, resulting increased extracellular dopamine levels [6,7], disinhibitory modulating effects on presynaptic D2 receptors [8]. Methylphenidate presents effects on other sites also [9]; an augmented dopaminergic control is installed in the regions activated by methylphenidate administration – frontal cortex, caudate nucleus, hippocampus and hypothalamus –, and the patient shows an attenuated symptomatology. The beneficial effect is reduced in case of concomittant administration of idazoxane, an antagonist of the α_2 -adrenergic receptors, or SCH23390, a D1 receptor antagonist, even in doses without significant effect in sole administration. The results are supporting the activity of the drug on D1 and α_2 receptors also, the blockade of the transporters being not the only mechanism of action [10].

The drug is well tolerated, dose adjusting is assuring the reduction of the side effects, but the possibility of dependence still has to be treated seriously, because the exposure is wide, methylphenidate being the most frequently prescribed drug in child psychiatry. Oral administration leads very rarely to an addictive effect, this appears after parenteral administration, due to different biodisponibility, similarly to cocaine administration. Dopamine has a facilitating role on neuronal circuits involved in reward, this mechanism being potentiated by cocaine through elevation of the neurotransmitter's level in the synaptic cleft, acting similarly to methylphenidate, but blocking extensively the transporters; the similar mechanism can be attributed to structural resemblance [11]. Oral methylphenidate shows,

Articol intrat la redacție în data de: 05.09.2009

Acceptat în data de: 11.09.2009

Adresa pentru corespondență: majorzsiga@yahoo.com

in contrast with cocaine, a slow distribution and sequential blockage of the transporters. Velocity seems to have the greatest importance: oral methylphenidate's effect is validated in 1-2 hours, inhaled or parenteral cocaine reaches its target in seconds. Differences disappear in parenteral administration.

Methylphenidate presents a series of drug interactions: reduces the hypotensory effect of guanethidine, potentiates the effects of the pressor drugs. Association with MAOIs should be judiciously analyzed. It can interfere with the metabolism of oral anticoagulants, anticonvulsive drugs (barbiturates, phenytoin and primidone), phenylbutazone and tricyclic antidepressants (imipramine, desipramine). The doses of these drugs should be reduced in association with methylphenidate [12].

Different approaches appeared regarding the pharmaceutical form, drinkable solutions, extended release forms, transdermal patch [13,14], each showing advantages and undesired effects profile, without significant differences in efficacy with the classical formulations [15], but increasing the compliance to the treatment.

Amphetamine stimulants: Dextroamphetamine and lisdexamphetamine dimesylate

Dextroamphetamine is another stimulant used for the treatment of ADHD [16]. The mechanism of action of amphetamines is not entirely known, but it is considered that dextroamphetamine enters the nerve termination possibly through the transporters or by passive diffusion, releasing vesicular dopamine and inhibiting dopamine and noradrenaline reuptake [17]. The tolerability of the treatment was extensively evaluated; significant improvements were noticed, with only mild side effects, characteristic for CNS stimulants: anorexy, insomnia, headache; in conclusion significant behavioural improvements, without dangerous adverse effects [18]. Some negative effects of the treatment cannot be overseen, like inhibition of growth [19], more pronounced in overweighted and taller than average children; the tendency to growth deficiency is attenuated in time, reaching only slightly modified values [20].

Lisdextroamphetamine [21] is a prodrug of dextroamphetamine, composed of a lysine molecule covalently bond with dextroamphetamine, converted after intake into the active drug, at the level of the gastrointestinal tract, probably through trypsin [22].

CNS stimulants are proved to be efficient drugs in ADHD, but they show possible risks also [23], leaving open the problem of the treatment for the other classes [24].

Non-stimulant therapy

Heterocyclic antidepressants: Tricyclic antidepressants (TCA), bupropione, venlafaxine

Tricyclic antidepressants represent a possible alternative to CNS stimulant therapy. The most frequently used representatives are imipramine, desipramine,

amitriptyline and nortriptyline. The mechanism of action consists of noradrenaline and serotonin reuptake inhibition and reduction of the α_2 receptors' expression, beneficial effects in ADHD. They unfortunately show a series of adverse effects, most important of these are: blood dyscrasias, dizziness, somnolence, sedation, confusion, delirium, dysrhythmias, reduction of the threshold for convulsions, cholestasis, renal failure, respiratory insufficiency, and the interaction with methylphenidate can lead to an elevation of their plasma level, with toxic effects [25]. They remain second line drugs in the treatment.

A potential alternative in ADHD therapy is bupropione, an atypical antidepressant, selective inhibitor of the catecholamine reuptake, with reduced impact on serotonin reuptake, without effects on MAO. The drug shows multiple drug interactions, due to the metabolism via the cytochrome P450IIB6 (CYP2B6). Adverse effects are fever, thoracic pain, muscle weakness, vasodilatation, orthostatic hypotension, sight disturbances etc. It may produce convulsions [26], insomnia, tremor, headache, vertigo, confusion, anxiety, depression, aggressivity. The potential to increase the synaptic dopamine availability is a useful characteristic in ADHD, with a satisfactory control of the symptoms [27]. Bupropione is a viable, but second line treatment option in adults; in adolescents and children the doses should be reduced and divided [28].

Venlafaxine, an atypical antidepressant, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, and a weak inhibitor of dopamine reuptake, is a potential candidate for the ADHD treatment, from the point of view of the mechanisms, recent studies reporting a mild attenuating effect on the symptomatology [29]. It presents, in the same time, the problem of multiple drug interactions, due to its metabolization through the CYP2D6 isoenzyme, competing with a series of drugs, mostly active on the CNS, further evaluations being necessary to establish the place of this drug in the therapy.

α_2 adrenergic agonists: Clonidine, Guanfacine

Non-stimulant therapy was initiated through drugs with an adrenergic mechanism. Clonidine is a central, presynaptic α_2 receptor agonist, acting mainly in the locus caeruleus, reducing the central sympathetic tone, the noradrenaline-dopamine disbalance being announced as a possible pathogenetic branch of ADHD [30]. It is used either as an adjunctive of the methylphenidate therapy, to balance the caused insomnia, or in monotherapy [31]. Main adverse effects are sedation, depression and hypotension or rebound hypertension on therapy cessation, sometimes dysrhythmias. The efficacy is superior on hyperactivity and impulsivity, than on attention deficit [32].

Guanfacine, an α_2 agonist, presents resembling actions, with fewer cardiovascular effects – only a slight reduction of the arterial pressure and of the heart rate – but the sedative effect is constantly validated, although less

pronounced in the extended release forms [33].

Selective noradrenaline reuptake inhibitors:
Atomoxetine, reboxetine

Atomoxetine is a selective inhibitor of the noradrenaline transporter, used for the treatment of ADHD in adults and children. It is a molecule with high penetrability and biodisponibility. The metabolism takes place through the CYP2D6, a polymorphically expressed enzyme, consecutively existing poor, rapid and ultra-rapid metabolizers, responders and non-responders. Adverse effects are insomnia, dry mouth, loss of appetite and bodyweight, unspecific dyspeptic syndrome, dizziness, asthenia, irritability, hypertention and tachycardia. Atomoxetine became an alternative to CNS stimulant [34], proved by laboratory studies [35], and by the day-by-day growing experience in the clinical practice. ADHD presumes the existence of a dopaminergic/noradrenergic disbalance, atomoxetine influencing directly the noradrenergic path. The drug was investigated regarding safety and efficacy profile, showing interchangeable characteristics with the stimulant therapy in an elevated percent of cases [36]. Another candidate is reboxetine, also a selective noradrenaline reuptake inhibitor. The drug seems to attenuate the specific symptoms of the attention deficit-hyperactivity disorder, without mentionworth side effects [37].

There are several studies with other compounds also, which are either in early stages of clinical evaluations, or did not get approval for being marketed for the present indication – some centrally acting antihistaminic drugs, modafinil etc. – but since there still is an etiopathogenetical uncertainty, newer approaches are welcomed and necessary.

References

1. Vikár Gy, Vikár A. Dinamikus gyermekpszichiátria. Budapest: Medicina; 2001.
2. Remschmidt H. Global consensus on ADHD/HKD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2005; 14(3):127-137.
3. Pliszka S, for the AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46:894-921.
4. Greydanus DE. Pharmacologic treatment of Attention-deficit hyperactivity disorder. Indian J Pediatr 2005; 72(11): 953-60.
5. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. J Atten Disord. 2002; 6 Suppl : S31-43.
6. Moll GH, Hause S, Ruther E. Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of striatal dopamine transporters. J Dev Behav Pediatr 2001; 22(4):262.
7. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder.

- Biol Psychiatry 2005; 57(11):1410-15.
8. Wilens TE. Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(3 Suppl 2):46-53.
9. Hewitt KN, Shah YB, Prior MJ, Morris PG, Hollis CP, Fone KC. Behavioural and pharmacological magnetic resonance imaging assessment of the effects of methylphenidate in a potential new rat model of attention deficit hyperactivity disorder. Psychopharmacology (Berl) 2005; 180(4):716-723.
10. Arnsten AFT, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through α_2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Behav Brain Funct 2005; 1:2.
11. Vastag B. Pay attention: Ritalin acts much like cocaine. J Am Med Assoc 2001; 286(8):905.
12. Stern HP, Garg A, Stern TP. When children with attention-deficit/hyperactivity disorder become adults. South Med J 2002; 95(9): 985-987.
13. Kennerly SP, Straughn AB, Perkins JS, González MA. Evolution of stimulants to treat ADHD: transdermal methylphenidate. Hum Psychopharmacol 2009; 24(1): 1-17.
14. Warshaw EM, Paller AS, Fowler JF, Zirvas MJ. Practical management of cutaneous reactions to the methylphenidate transdermal system: Recommendations from a dermatology expert panel consensus meeting. Clin Ther. 2008; 30(2):326-337.
15. Pelham WE, Manos MJ, Ezzell CE, Tresco KE, Gnagy EM, Hoffman MT. A Dose-Ranging Study of a Methylphenidate Transdermal System in Children With ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44(6):522-29.
16. Weisler RH. Safety, efficacy and extended duration of action of mixed amphetamine salts extended-release capsules for the treatment of ADHD. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(6):1003-1018.
17. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: A review and integration. Behav Brain Res 1998; 94:127-52.
18. McGough JJ, Biederman J, Wigal SB, Lopez FA, McCracken JT, Spencer T. Long-Term Tolerability and Effectiveness of Once-Daily Mixed Amphetamine Salts (Adderall XR) in Children With ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44(6):530-538.
19. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux M, Spencer T. Long-term effects of extended-release mixed amphetamine salts treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder on growth. J Child Adolesc Psychopharmacol 2005; 15(2): 191-202.
20. Zachor DA, Roberts AW, Bart Hodgins J, Isaacs JS, Merrick J. Effects of long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHD. Res Dev Disabil 2006; 27(2):162-74.
21. Najib J. The Efficacy and Safety Profile of Lisdexamfetamine Dimesylate, a Prodrug of d-Amphetamine, for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adults. Clin Ther. 2009; 31(1):142-176.
22. Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate). Wayne, Pa: Shire US Inc; 2008. Available from <http://www.vyvanse.com/Indexch lid>.
23. Kuczenski R, Segal DS. Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. Biol Psychiatry 2005; 57(11):1391-6.
24. Biederman J, Lopez FA, Boellner SW, Chandler MC. A

- Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of SLI381 (Adderall XR) in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2002; 110(2):258-266.
25. Varley CK. Sudden death related to selected tricyclic antidepressants in children: Epidemiology, mechanisms and clinical implications. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 613-627.
26. Settle EC Jr. Bupropion sustained release: Side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998;59:32-36.
27. Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57(7):793-801.
28. Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR, Axelson DA, Gilchrist R, Nuss S. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44(4):349-357.
29. Findling RL, Greenhill LL, McNamara NK, Demeter CA, Kotler LA, O'Riordan MA et al. Venlafaxine in the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17(4):433-446.
30. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39(1):15-25.
31. Greydanus DE. Psychopharmacology of ADHD in adolescents: Quo vadis? *Psychiatr Times* 2003; 20:5-9.
32. Nair V, Mahadevan S. Randomised controlled study-efficacy of clonidine versus carbamazepine in children with ADHD. *J Trop Pediatr*. 2009; 55(2):116-121.
33. Posey DJ, McDougall CJ. Guanfacine and guanfacine extended release: treatment for ADHD and related disorders. *CNS Drug Rev* 2007; 13(4):465-474.
34. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(6):571-590.
35. Moran-Gates T, Zhang K, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Atomoxetine blocks motor hyperactivity in neonatal 6-hydroxydopamine-lesioned rats: implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8(3):439-444.
36. Newcorn JH, Sutton VK, Weiss MD, Sumner CR. Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48(5):511-518.
37. Mozes T, Meiri G, Ben-Amity G, Sabbagh M, Weizman A. Reboxetine as an optional treatment for hyperkinetic conduct disorder: a prospective open-label trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005; 15(2):259-269.

EXPUNEREA PROFESIONALĂ LA ZGOMOT ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

LUCIAN GABRIEL TEFAS, AUREL OSSIAN, MARIA OPRÎTOIU

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

Rezumat

Efectele zgomotului asupra tensiunii arteriale, ca de altfel și asupra altor parametri cardiovasculari, sunt incerte și generează o serie de controverse.

Tema este cu atât mai importantă cu cât numărul persoanelor expuse, profesional sau ambiental la zgomot, depășește un sfert din întreaga populație a țărilor avansate din punctul de vedere al industrializării.

Expunerea profesională la zgomot a ajuns în prezent la dimesiuni de o asemenea amploare încât, pe bună dreptate, mulți autori o denumesc ca fiind cel mai important factor de risc pentru sănătate.

Consecințele expunerii întregului organism la zgomot și vibrații au fost denumite ca fiind „o boală a zgomotelor și vibrațiilor”. Astfel, conexiunile numeroase între neuronii căii acustice și diferiți centrii nervoși învecinați (vasomotori, respiratori etc.), precum și între ariile corticale acustice și alte arii corticale și formațiuni subcorticale (hipotalamus, hipofiză, glande endocrine, centrii vegetativi) explică, cel puțin în parte, repercusiunile zgomotului asupra stării funcționale a numeroase aparate și sisteme.

Autorii își propun o trecere în revistă a numeroaselor date din literatura de specialitate, precum și a controverselor legate de acestea.

Cuvinte cheie: zgomot, hipertensiune arterială.

OCCUPATIONAL NOISE EXPOSURE AND HIGH BLOOD PRESSURE

Abstract

The effects of noise on blood pressure, as well as other cardiovascular parameters, are uncertain and generate a series of controversies.

The theme is even more important, as the number of people, occupationally or environmentally exposed to noise, exceeds a quarter of the entire population of the industrial developed countries.

Occupational noise exposure has currently reached such proportions that many authors rightfully name it the most important health risk factor.

The consequences of exposing the whole body to noise and vibration were designated as being “a noise and vibration disease”. Accordingly, the numerous connections between the acoustic pathway neurons and different neighbored nerve centers (vasomotor, respiratory, etc.), as well as between the acoustic cortical areas and other cortical areas and sub cortical formations (hypothalamus, hypophysis, endocrine glands, vegetative centers) explain, at least partially, the repercussion of noise on the functional status of numerous systems and apparatus.

The authors aim to review the numerous data existent in the according literature, as well as the controversies related to these.

Keywords: noise, high blood pressure.

Articol intrat la redacție în data de: 07.05.2009; Primit sub formă revizuită în data de: 16.07.2009

Acceptat în data de: 17.07.2009

Adresa pentru corespondență: lgtefas@occmed.ro

Zgomotul profesional și/sau ambiental reprezintă un complex de sunete cu intensitate și înălțimi variate și caracteristici diferite: impulsive, pure, audibile, ritmice sau aritmice. Acestea pot fi produse continuu sau discontinuu de mașini, instrumente, aparate, mijloace de transport intrauzinal, vocea omenească etc., pe timpul exercitării activității profesionale [1,2].

Prin multitudinea surselor și intensitatea lor, zgomotul ca noxă fizică a devenit astăzi o adevărată problemă de sănătate publică. Până în anii '60 problema influenței zgomotului asupra organismului se reducea aproape în exclusivitate la efectul specific asupra organului auditiv. Ultimele patru decenii au însemnat însă o reconsiderare a efectelor complexe ale acestei noxe asupra întregului organism. Este vorba nu numai de zgomotul generat în industrie, dar și de zgomotul ambiental, devenit astăzi o adevărată „plagă” a vieții cotidiene.

Se apreciază că numărul persoanelor expuse la zgomot depășește un sfert din întreaga populație în țările avansate din punct de vedere al industrializării [3]. Faptul că influențele nocive se repercută asupra organismului în întregime l-au făcut pe Barhad [4] să denumească acest complex patologic ca o adevărată „boală a zgomotului și vibrațiilor”.

Conexiunile numeroase între ariile corticale acustice și alte arii corticale și formațiuni subcorticale (hipotalamus, hipofiză, centri vegetativi) explică – cel puțin în parte – influența zgomotului asupra stării funcționale a numeroase aparate și sisteme.

Este cunoscut faptul că zgomotul ambiental (extraprofesional) produce scăderea performanțelor școlare, întârzierea creșterii în înălțime a copiilor, iar expunerea femeii gravide poate conduce la scăderea în greutate a noului-născut. La adulți este recunoscută apariția tulburărilor de somn, care are drept consecință utilizarea mai frecventă a sedativelor și a somniferelor [5,6,7], modificări ale comportamentului social, iritabilitate, scăderea performanțelor în muncile de mare complexitate [8,9]. Deasemenea a fost observată scăderea abilităților în procesul de învățare a cititului în cazul copiilor, scăderea memoriei de lungă durată și uneori creșterea valorilor tensionale [8,9,10]. Lucrările lui Tsaneva și Sana [11,12] evidențiază modificări ale analizatorului vizual, concretizate în scăderea acuității vizuale, modificări ale coordonării oculomotorii, scăderea timpului de reacție vizuală și auditivă.

Sunt de mult timp cunoscute efectele zgomotului asupra funcțiilor cardio-vasculare (creșterea frecvenței cardiace, vasoconstricție periferică, scăderea debitului cardiac și creșterea valorilor tensiunii arteriale). Din punct de vedere morfologic, s-au observat modificări vasculare în segmentul precapilar, la nivelul extremității degetelor, cu îngustare importantă a vaselor mici periferice și scăderea amplitudinii pulsațiilor [13].

Între posibilele mecanisme ale acestor acțiuni, se

înscrie creșterea secreției de catecolamine [9]. Creșterea nivelului noradrenalinei „in situ” a fost demonstrată experimental prin expunerea șobolanilor la zgomot puternic de peste 100 dB. Este interesant de remarcat faptul că răspunsul cardio-vascular la stimuli acustici depinde de factori genetici. Lucrarea experimentală a lui Baudrie [14] evidențiază diferențe semnificative între 6 specii de șobolani, diferite din punct de vedere genetic, în ceea ce privește reacția hipertensivă la zgomot. Stresul acustic determină mecanisme particulare de activare sinaptică la specii diferite de șobolani, posibil datorită deosebirilor din punct de vedere genetic. Creșterea depleției de catecolamine și alterarea sensibilității baroreceptorilor sunt consecințe demonstrate ale activării constante a sistemului nervos simpatic [15].

Această suprasolicitare simpatică și, în consecință, creșterea tensiunii arteriale, poate fi dată și pe cale indirectă, prin tulburările de somn induse de zgomot [7,12].

Corelația dintre sistemul circulator și cohlee este la originea conceptului conform căruia scăderea auzului provocată de zgomot este dată și de tulburarea fluxului circulator cohlear, respectiv de modificarea raportului între fluxul sangvin cohlear și presiunea lichidului din urechea internă. Mijloace moderne de investigare a urechii interne (situată în profunzimea osului temporal), ca RM, ultrasonografie, laser-doppler-flowmetria au adus progrese în cunoașterea caracteristicilor circulației în această zonă greu accesibilă mijloacelor de investigație clasice. Se știe că sub influența zgomotului se produce în cohlee prostaglandina 8-ISO – PGF(2 α), cunoscut vasoconstrictor și marker al speciilor reactive ale oxigenului. Experimental, s-a demonstrat că administrarea directă în circulația sistemică a acestei prostaglandine a condus la scăderea cu 30% a raportului între fluxul sangvin cohlear și presiunea arterială sistemică [16].

Este cunoscut faptul că zgomotul intens produce o creștere tranzitorie a tensiunii arteriale. Măsura în care creșterea tensiunii arteriale persistă și după încetarea zgomotului a fost studiată temeinic de Chang [17], prin măsurarea timp de 24 de ore a valorilor tensiunii arteriale la persoane expuse la zgomot. Autorul constată că zgomotul puternic (peste 85 dB) determină creșteri ale tensiunii arteriale care persistă și în cursul nopții. Deasemenea, cercetătorul concluzionează că zgomotul intens produce creșterea tensiunii arteriale, atât pe termen scurt, cât și pe o perioadă mai lungă de timp, menținerea valorilor crescute ale tensiunii arteriale după expunerea la zgomot depinzând și de vârsta subiectului [20]. La muncitori în vârstă de peste 50 de ani, creșterea tensiunii arteriale se menține pe o perioadă mai lungă, fără ca autorul să poată oferi explicații asupra cauzelor acestui fenomen.

O serie de lucrări [18,19,20,21,22] evidențiază o corelație pozitivă certă între expunerea la zgomot și creșterea tensiunii arteriale. Alte lucrări însă [23,24,25] nu găsesc această corelație.

Incertitudinile sunt demonstrate de faptul că același autor, în studii diferite, găsește frecvențe diferite ale zgomotului la care apar creșteri ale valorilor tensionale, aceasta fiind în relație cu vârsta subiecților, intensitatea zgomotului, durata expunerii etc. [23].

Într-un studiu [26] pe 1584 de muncitori expuși la zgomot, s-a găsit o asociere certă între scăderea audibilității și valorile ridicate ale tensiunii arteriale. Cu toate acestea analizarea valorilor tensionale pe grupe de vârstă nu a evidențiat nici o relație între expunerea la zgomot și hipertensiunea arterială.

Nu doar zgomotul ocupațional este incriminat în patogeneza hipertensiunii arteriale, ci și cel extraprofesional. Într-o analiză a 43 de studii care au avut ca obiectiv expunerea la zgomotul ocupațional și ambiental, precum și relația acestuia cu valorile tensiunii arteriale [27] s-a găsit o asociere semnificativă între cele două condiții în cazul rezidenților din apropierea unui aeroport expuși la zgomotul provocat de traficul aerian. Aceeași analiză sugerează că zgomotul stradal crește riscul de infarct miocardic acut și cardiopatie ischemică. Autorul nu poate trage concluzii ferme datorită caracterizării incomplete a expunerii la zgomot și a intervenției celorlalți factori de risc cardio-vasculari.

Este cert faptul că relația dintre zgomot și frecvența hipertensiunii arteriale este mult mai consistentă dacă este vorba de zgomotul de natură profesională [10,15,28,29] și că prevalența hipertensiunii arteriale a depins de vârsta subiecților și de intensitatea și durata expunerii la zgomot. Vârsta peste 35 de ani și expunerea de peste 10 ani au generat o prevalență semnificativ mai mare a hipertensiunii arteriale.

Există o legătură directă, strânsă, între nivelul expunerii la zgomot și valoarea tensiunii arteriale, care a fost demonstrată de Lusk [13] pe 374 de muncitori dintr-o uzină de automobile, expuși la zgomot. Legătura dintre cei doi factori este cu atât mai evidentă cu cât aplicarea măsurilor tehnice de reducere a intensității zgomotului și introducerea mijloacelor de protecție individuală au condus la scăderea valorilor tensiunii arteriale și a frecvenței afecțiunilor cardiace.

Supravegherea sistematică pe o perioadă de 12 ani a tensiunii arteriale la 757 bărbați expuși la trei nivele de zgomot a arătat că tensiunea arterială diastolică a fost cea mai susceptibilă de a crește, această creștere fiind dependentă de intensitatea zgomotului [30].

Nu doar creșterea permanentă a tensiunii arteriale a fost constatată la cei expuși la zgomot. Chiar la subiecții cu valori normale în condiții bazale ale tensiunii arteriale, răspunsul hipertensiv la efort a fost semnificativ mai mare, la fel ca și hipotensiunea ortostatică [22], fapt consemnat într-un studiu pe 400 de piloți pe avioane turbopropulsoare.

S-a constatat o relație intensă între hipertensiunea arterială și hipoacuzie, astfel, creșterea valorilor tensiunii arteriale constituie un factor de risc de susceptibilitate

crescută pentru instalarea deficitului auditiv [31].

Un studiu de referință de mare amploare [32], realizat pe 1100 de femei care lucrau în industria textilă, introduce în calcul noi variabile posibile ca factori de risc: încărcătura familială cardio-vasculară, prezența valorilor ridicate ale tensiunii arteriale anterioare studiului, consumul de alcool, fumatul, consumul de sare. Se ajunge la concluzia că zgomotul este un determinant semnificativ al prevalenței hipertensiunii arteriale, dar se situează doar pe locul al treilea în ordinea importanței după antecedentele familiale hipertensive și cantitatea de sare consumată.

Studiile care vizează relația zgomot-hipertensiune arterială sunt îngreunate de prezența altor factori de risc individuali: fumatul, colesterolul seric crescut, încărcătura familială, consumul de analgezice, vârstă [36,37]. Un studiu [37] efectuat pe 700 de muncitori expuși la zgomot de diferite intensități situează colesterolul seric ca deținând cea mai mare pondere între factorii de risc cercetați. Cu cât numărul factorilor de risc „obișnuiți” este mai mic, cu atât ponderea factorului zgomot în generarea hipertensiunii arteriale este mai importantă. Se pare că factorii de risc pentru hipertensiunea arterială sunt în mare măsură comuni cu cei care contribuie la scăderea auzului, de aici decurgând o importanță practică deosebită, și anume că expunerea la zgomot, alături de consumul de alcool, indicele de masă corporală și vârstă sunt factori predictivi pentru hipertensiunea arterială sistemică.

Relația dintre expunerea la zgomot și frecvența hipertensiunii arteriale a fost investigată și de către Tomei [22] și Tefas [36]. În expunerile la zgomot de peste 90 dB, creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale s-a produs pe seama creșterii tensiunii arteriale diastolice. O constatare similară a fost făcută de Talbott [38], care afirmă că expunerea cumulativă la zgomot este un factor predictiv semnificativ al hipertensiunii arteriale diastolice, dar numai în cazul expunerilor mari (peste 89 dB).

Un aspect mai puțin consemnat de autorii care au studiat relația zgomot – hipertensiune arterială este cuantumul creșterii valorilor tensiunii arteriale sistolice și/sau a celei diastolice. Chang și colaboratorii [39], într-un studiu efectuat pe 20 de muncitori din industria de automobile, expuși la zgomot, au constatat o creștere de 1 mmHg a TAS pentru fiecare creștere de câte 1 dB a nivelului de zgomot.

În mod similar, Tomei [22] și Aydin [40] au constatat o creștere semnificativ mai mare a tensiunii arteriale, atât sistolice cât și diastolice, în medie cu 8 – 10 mmHg (Aydin).

Lercher [41] a constatat un efect stresor al zgomotului, cuantificat printr-o creștere medie de 2,1 mmHg pentru TAS și de 3,5 mmHg pentru TAD.

Prezența alături de zgomot a altor stresori la locul de muncă (temperatura crescută, toxice, efort fizic mare) constituie un alt factor potențator al apariției hipertensiunii arteriale [19,33]. Asocierea între expunerea la zgomot

intens și un grad mare de complexitate a muncii reprezintă de asemenea un factor potențator al hipertensiunii arteriale, care, odată constituită, probabil poate să conducă ea însăși la agravarea consecințelor zgomotului asupra aparatului auditiv [36].

În concluzie, datele prezentate par să indice că expunerea industrială la zgomot este un important și determinant factor de risc în populația expusă. Riscul total de hipertensiune pare să fie puternic dependent de prezența altor variabile predictive, în particular de istoricul familial hipertensiv, consumul de sare și vârsta, iar, pe de altă parte, expunerea cumulativă la zgomot, măsurată în ani lucrăți într-un anumit mediu cu zgomot, nu a părut a fi un predictor important al riscului de hipertensiune arterială [21]. Cercetările viitoare ar trebui să aducă mai multă lumină în controversata relație dintre expunerea profesională la zgomot și hipertensiunea arterială.

Bibliografie

1. Niculescu T. Manual de patologie profesională. Ed. Medicală București 1987
2. Toma I. Medicina muncii. Sitech 2004
3. Laczka I, Pop A. Riscul de îmbolnăvire profesională prin surditate și hipoacuzie de percepție la zgomot în industria constructoare de mașini din Satu Mare. Revista Română de Medicina Muncii 2003;12:1717
4. Barhad B, Lisovski U. Medicina muncii și educația sanitară în industrie. Ed. Medicală București 1986
5. Kawada T. The effect of noise on the health of children. J. Nippon Med. Sch. 2004;71:5-10
6. Franssen EA, Van Wiechen CM, Nagelkerke NJ, Lebre E. Aircraft noise around a large international airport and its impact on general health and medication use. Occup Environ Med 2004;61:405-413
7. Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. Intensive Care Med 2004;30:197-206
8. Passchier-Vermeer W, Passchier WF. Noise exposure and public health. Environ Health Perspect 2000;108 (Suppl 1):123-131
9. Stansfeld S, Haines M, Brown B. Noise and health in the urban environment. Rev Environ Health 2000;15:43-82
10. Stansfeld SA, Matheson MP. Noise pollution: non-auditory effects on health. Br Med Bull 2003;68:243-57
11. Tsaneva L, Balychev I. The evaluation of indices of noise impact on humans. Med Tr Prom Ekol 1998;4:17-21
12. Saha S, Gandhi A, Das S, Kaur P, Sing SH. Effect of noise stress on some cardiovascular parameters and audiovisual reaction time. Indian J Physiol Pharmacol 1996;40:35-40
13. Pop Rosen S. Studiul tensiunii arteriale în mediul cu zgomot-Lucrări de diplomă 1980
14. Baudrie V, Laude D, Chaouloff F, Elghozi JL. Genetic influences on cardiovascular responses to an acoustic startle stimulus in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 2001;28:1096-1099
15. Tomei F, Papaleo B, Baccolo TP, Tomao E, Alfi, Fantini S. Chronic noise exposure and the cardiovascular system in aircraft pilots. Med Lav 1996;87: 394-410
16. Miller JM, Brown JN, Schacht J. 8-iso-prostaglandin F(2alpha), a product of noise exposure, reduces inner ear blood

flow. Audiol Neurotol 2003; 8:207-221

17. Chang TY, Iain RM, Wang CS, Chang CC. Effects of occupational noise exposure on blood pressure. J Occup Environ Med 2003;45:1289-1296
18. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Marasi G, Vanasia A, Zanchetti A. Transient but not sustained blood pressure increments by occupational noise. An ambulatory blood pressure measurement study. J Hypertens 2001;19:1021-1027
19. Jovanović J, Jovanović M. The effect of noise and vibration on the cardiovascular system in exposed workers and possibilities of preventing their harmful effects. Med Pregl 1994;47:344-347
20. Fogari R, Zoppi A, Vanasia A, Marasi G, Villa G. Occupational noise exposure and blood pressure. J Hypertens 1994;12:475-479
21. Zhao Y, Zhang S, Selvin S, Spear RC. A dose-response relationship for occupational noise-induced hypertension. Schriftenr Ver Wasser Boden Lufthyg 1993;88:189-207
22. Tomei F, Fantini S, Tomao E, Baccolo TP, Rosati MV. Hypertension and chronic exposure to noise. Arch Environ Health 2000;55:319-325
23. Wu TN, Shen CY, Ko KN, et al. Occupational lead exposure and blood pressure. Int J Epidemiol 1996;25:791-796
24. Santana VS, Barberino JL. Occupational noise exposure and hypertension. Rev Saude Public 1995;29:478-487
25. Hessel PA, Sluis-Cremer GK. Occupational noise exposure and blood pressure: longitudinal and cross-sectional observations in a group of underground miners. Arch Environ Health 1994;49:128-134
26. Lahoz Zamarro MT, Abenia Ingalaturre JM, Vallés Varela H, Rubio Calvo E. Interaction of arterial blood pressure and industrial noise on human hearing. Acta Otorrinolaringol Esp 1993;44:11-16
27. Van Kempen EE, Kruize H, Boshuizen HC, Ameling CB, Staatsen BA, De Hollander AE. The association between noise exposure and blood pressure and ischemic heart disease: a meta-analysis. Environ Health Perspect 2002;110:307-317
28. Marcellini L, Rosati MV, Ciarrocca M, Ursini A, Tomao E, Tomei F. Agricultural work: noise exposure and cardiovascular effects. G Ital Med Lav Ergon 2003;25 Suppl:229-230
29. Tiwal RR, Pathak MC, Zodepy SP, Babar VY. Hypertension among cotton textile workers. Indian J Public Health 2003;47:34-36
30. Abbate C, Giorgianni C, Munaò F, Costa C, Brecciaroli R, Barbaro M. Effects of noise on functional cardiovascular parameters: a follow-up study. G Ital Med Lav Ergo 2002;24:43-48
31. Hong OS, Kim MJ. Factors associated with hearing loss among workers of the airline industry in Korea. ORL Head Neck Nurs 2001;19:7-13
32. Zhao YM, Zhang SZ, Selvin S, Spear RC. A dose response relation for noise induced hypertension. Br J Ind Med 1991;48:179-184
33. Rocha R, Porto M, Morelli MY, Maestá N, Waib PH, Burini RC. Effect of environmental stress on blood pressure during the work shift. Rev Saude Public 2002;36:568-575
34. Jovanović J, Jovanović M, Batanjac J. Arterial hypertension in an industrial population. Vojnosanit Pregl 1999;56:275-282
35. Melamed S, Fried Y, Froom P. The interactive effect of chronic exposure to noise and job complexity on changes in blood pressure and job satisfaction: a longitudinal study of industrial employees. J Occup Health Psycho 2001;6:182-195
36. Tefas LG., Ossian A, Râjnoveanu A, Ionuț R, Giurgiu D, Hoța

A. Frecvența hipertensiunii arteriale în expunerea profesională la zgomot. Considerații clinice, epidemiologice și patogenetice. Volum de rezumate la al XII-lea Congres Național de Medicina Muncii, Cluj Napoca, 2004, 82

37. Toppila E, Pyykkö I, Starck J. Age and noise-induced hearing loss. *Scand Audio* 2001;30:236-244

38. Talbott EO, Gibson LB, Burks A, Engberg R, Mchugh KP. Evidence for a dose-response relationship between occupational noise and blood pressure. *Arch Environ Health* 1999;4:71-8

39. Chang TY, Jain RM, Wang CS, Chan CC. Effects of occupational noise exposure on blood pressure. *J Occup Environ Med* 2003 Dec; 45(12):1289-96.

40. Aydin Y, Kaltenbach M. Noise perception, heart rate and blood pressure in relation to aircraft noise in the vicinity of the Frankfurt airport. *Clin Res Cardiol.* 2007 Jun; 96(6): 347-58

41. Lercher P, Hörtnagl J, Kofler WW. Work noise annoyance and blood pressure: combined effects with stressful working conditions. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993;65(1):23-8.

PROVISIONS OF THE LAW 95/2006 REGARDING THE HEALTHCARE REFORM-TITLE XVII - THE MEDICINAL PRODUCT - THE STADIUM OF IMPLEMENTATION

ANA MARIA MERMEZE¹, MARIUS BOJIȚĂ²

¹National Medicines Agency

²"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca

Abstract

The Law no. 95/2006 regarding the healthcare reform brought some changes concerning the bioequivalence studies, the simplified authorization procedures of homeopathic medicinal products and medicinal products made of plants with traditional use, the marketing authorization (MA) emitted with references, the obligation of Braille inscription, and the users testing to understand the information from the package leaflet.

The paper analyses the stadium of the implementation of the provisions of the Law no.95/2006, regarding the subjects mentioned above, and also regarding the information data provided by The National Medicines Agency (NMA) for the public.

Keywords: marketing authorization, simplified procedure, medicinal products.

PREVEDERILE LEGII 95/2006 PRIVIND REFORMA ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII - TITLUL XVII - MEDICAMENTUL - STADIUL IMPLEMENTĂRII DE CĂTRE PRODUCĂTORII ROMÂNI DE MEDICAMENTE

Rezumat

Legea nr. 95/2006, privind reforma din domeniul sănătății, a adus noutăți în ceea ce privește procedura simplificată de autorizare a medicamentelor homeopate și a medicamentelor din plante cu utilizare tradițională, autorizațiile de punere pe piață emise cu recomandări, obligativitatea respectării prevederilor privind inscripționarea în Braille și testarea înțelegerii informațiilor din prospect de către grupurile de pacienți țintă.

Lucrarea de față prezintă stadiul implementării acestor prevederi de către producătorii români de medicamente, precum și implementarea de către Agenția Națională a Medicamentului (ANM) a prevederilor Legii 95/2006 legate de publicarea informațiilor despre medicament.

Cuvinte cheie: autorizație de punere pe piață (APP), procedură simplificată, medicamente.

Introduction

Once enforced the law no.95/2006 regarding the healthcare reform, the legal framework related to the medicinal product is in concordance with The European Community provisions. The impact over the Romanian medicine industry was a difficult one, but expected and though not impossible to achieve.

Although the competent authority, The National

Medicines Agency (NMA), has given a special attention to the communication and transparency, the Romanian manufacturers did not aligned themselves to the standards imposed by The European Union regarding the implementation of the legislative provisions relating to the medicinal products.

Material and method

In order to determine the stadium of implementation of the stipulation of the low 95/2006 by the Romanian manufacturers, the law itself was intensively studied on the

articles regarding the bioequivalence studies of the generic medicinal products, the simplified authorization procedures of homeopathic medicinal products and medicinal products made of plants with traditional use, the marketing authorization (MA) emitted with references, the obligation of Braille inscription and the users testing to understand the information from the package leaflet. We also paid attention to the article 726 (3) and (4) from the same law, regarding the public information on the medicinal products.

The provisions of the law no.95/2006 were compared with the existing situation from the NMA data.

Results and discussion

The law no.95/2006 regarding the healthcare reform-Title XVII-The Medicinal Product defines for the first time the generic medicinal product and enunciates the principle that in specific situations, an exception can be made from the obligation to submit the bioequivalence study, in case of an application for a generic medicinal product. Due to the fact that the Romanian MAH's (marketing authorization holders), did not take in to consideration the new approach concerning the bioequivalence studies, the NMA decided that starting 01.07.2008, MA will not be issued for those medicinal products for which bioequivalence study is needed and have not been submitted along with the documentation [1].

The Minister of Health Order (MHO) no. 816/2007, concerning the approval of the simplified authorization procedure for some homeopathic medicinal products without therapeutic indications, and the MHO no. 297/11.03.2008, regarding the medicinal products based on plants and special provisions over the medicinal products made from plants with traditional use, modified the authorization procedures for the medicinal products mentioned above mainly regarding the term of the procedure, which is 120 days instead of 210 days. The Romanian manufacturers did not know how to benefit from the simplified procedure, until present being submitted only one application for authorization based on the simplified procedure of medicinal homeopathic product [2,3].

Until the enforcement of the law no.95/2006, the NMA has issued an important number of authorizations with references. In present time, for this kind of authorization, the legal base is the article 727 from the law mentioned above, which impose a special attention in granting these authorizations and the elaboration of a database containing all the MA [4].

The enforcement of the law 95/2006 brought also for the MAHs, the obligation to write in Braille format the name of the medicine product, on the package and on the prospectus. The NMA emitted the Decision of Scientific Council (DSC) no.12/2007 regarding the approval of the guideline concerning the application of the legal provisions about the Braille inscription. Nevertheless, only 38 medicinal products are inscribed in Braille, out of 128 applications for

MA. The number of applications with Braille inscription increases, but the NMA decided that after 01.07.2008 will not issue any MA if the documentation is not accompanied by the inscription in Braille [5].

A difficult subject that has not been approached by the Romanian manufacturers is the users testing to understand the information from the prospectus. In order to help the medicines manufacturers, it was brought to their attention the existence of the two guidelines: Guidance concerning consultation with target patient groups for the package leaflet, which mentions the situations when is necessary to consult the users-the first authorization of a product containing a new active substance, a medicinal product that changes its legal statute, a medicinal product with a new presentation form or for product with critical safety problems. The second guideline presents detailed the excepting cases from the user testing, including the possibilities to report on the tests made by other MAH for the same substance [6].

Transparency is a criteria imposed by European Union (EU) in all applicative domains. Information regarding the medicinal product, for the public, is necessary according to the law no.95/2006, article 726. The NMA has implemented the provisions mentioned in the law, the Summary of Product Characteristics (SPC) are already published on the web-site. The information about the marketing authorization is available also at "product index", heading found on the NMA's web-site. Regarding the evaluation reports, the NMA is about to finish some projects of public forms, projects that will be transmitted to the MAH in order to get their opinion. The access of the interested parts on the public forms will be insured by NMA.

Conclusions

The definitive normative deed for the present pharmaceutical legislation in Romania is the Title XVII-The Medicinal Product, the law no.95/2006 regarding the healthcare reform, which transpose the Directive 2001/83/EC (on the Community Code relating to medicinal products for human use) in its hard-set form by including the provisions of the Directive 2002/98/EC (setting quality and safety standards for the collection, testing, processing, storage and distribution of the human blood and blood components), 2003/63/EC, 2004/24/EC and 2004/27/EC.

The legislation in the medicine area is in continuous move, in order to keep up with the achieved scientific procedures and to improve the existing procedures and practices.

From the NMA experience regarding the accommodation to change, the main path of overtaking the shock that any novelty causes, consists in a very good information regarding the changes. For this reason the NMA advises the Romanian manufacturers to study attentively the legal provisions concerning the medicinal products.

References

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L 311, 28/11/2001.
2. Minister of Health Order no.816/10.05.2007 regarding the approval of the simplified authorization procedure for some homeopathic medicinal products, J.Off. no. 345/2007
3. Minister of Health Order no.297/11.03.2008 regarding the approval of the simplified authorization procedure for the medicinal products from plants with traditional use, J.Off. no. 207/2008
4. Law no. 95/2006 regarding the healthcare reform, J.Off. no. 372/2006
5. Decision no. 12/15.06.2007 regarding the approval of the guidance concerning the application of the legal provisions regarding the Braille inscription of the product name on the package and on the package leaflet, of the medicinal product, www.anm.ro
6. Guidance concerning consultation with target patient groups for the package leaflet, 2006, www.anm.ro

FENOTIPURI FACIALE ÎN HOLOPROZENCEFALIE

ADELA MATEI¹, FRANCISC GRIGORESCU-SIDO¹,
MIHAELA MUREȘAN²

¹UMF Cluj-Napoca, Catedra de Anatomie și Embriologie

²Spitalul Clinic Județean Cluj, Anatomie Patologică

Rezumat

Holoprosencefalia (HPE) cuprinde un spectru de anomalii congenitale ale sistemului nervos central (SNC), însoțită frecvent de malformații la nivelul feței. Defectul apare datorită tulburării procesului normal de evoluție a prozencefalului (creierul anterior) spre formarea celor două emisfere cerebrale. Astfel, în HPE emisferile cerebrale sunt fuzionate. Majoritatea cazurilor prezintă fenotipuri faciale caracteristice, însă fiecare caz are particularitățile sale, cu diverse dismorfii majore sau minore inconstante și nespecifice. Studiul își propune să evidențieze prezența unor semne faciale nespecifice care însoțesc diverse grade de afectare facială în HPE, la vârsta fetală. S-au luat în studiu 6 subiecți cu HPE. Sunt discutate mecanismele patogenetice care pot explica apariția acestor fenotipuri faciale.

Cuvinte cheie: holoprosencefalie, ciclopie, cebocefalie, agenezie premaxilară, hipotelorism.

Abrevieri: HPE - holoprosencefalie, SNC - sistem nervos central, TFN - tubercul (proces) fronto-nazal, FIE - fisura interemisferică, SG - săptămâni gestaționale, DTN - defect de tub neural, SHH - Sonic Hedgehog.

FACIAL PHENOTYPES IN HOLOPROSENCEPHALY

Abstract

The holoprosencephaly (HPE) includes a spectrum of congenital anomalies of the central nervous system (SNC), frequently accompanied by facial malformations. The defect appears due to the failure of the normal development of prosencephalon that generates the two separate cerebral hemispheres, so that they are more or less merged. The majority of them present the characteristic facial phenotypes, but each case has its own particularities with inconstant and unspecific major or minor dysmorphism. The aim of this study is to distinguish the presence of some unspecific facial signs which accompany different degrees of facial impairment in HPE at fetal age. For this study there were used 6 cases with HPE. The pathogenetic mechanisms involved in the facial dysmorphism are taken into account as to explain the occurrence of the facial phenotypes.

Keywords: holoprosencephaly, cyclopia, cebocephaly, premaxillary agenesis, hypotelorism.

Introducere

Holoprosencefalia (HPE) este o anomalie congenitală a sistemului nervos central (SNC) însoțită frecvent de malformații la nivelul feței. Defectul apare datorită tulburării procesului normal de separare a prozencefalului (creierul anterior) pentru formarea celor două emisfere cerebrale. În

consecință, în HPE emisferile apar mai mult sau mai puțin fuzionate [1,2]. Fuziunea (lipsa separării) se regăsește și la nivelul structurilor profunde derivate ale prozencefalului (talamus, corpi stiați) prin absența unor structuri mediane – sept pellucid, comisuri. În mod normal, viitoarele emisfere sunt identificabile în săptămâna a 5-a [3,4].

Clasificarea HPE a fost introdusă în 1963 de DeMyer și Zeman, iar apoi modificată de către DeMyer în 1977. În funcție de gradul de afectare a creierului se descriu 3 forme:

Articol intrat la redacție în data de: 18.04.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 18.08.2009

Acceptat în data de: 23.08.2009

Adresa pentru corespondență: adela_rus@yahoo.com

- alobară (64%) în care fuziunea emisferelor este completă, fiind prezent un singur emisfer cerebral (holosferă) ce conține (delimitează) un singur ventricul (holoventricul). Fisura interemisferică (FIE) lipsește în totalitate. Această formă are 3 subtipuri (fig. 1);
- semilobară (24%): FIE prezintă occipital, emisferele sunt fuzionate la nivelul lobilor parietali și frontali;
- lobară (12%): cele două emisfere sunt în continuitate doar la nivelul lobilor frontali [2].

Barkovich și Quint în 1998, mai descriu o variantă a HPE, cunoscută sub denumirea de fuziune interemisferică mijlocie sau sintelencefalie [5,6,7].

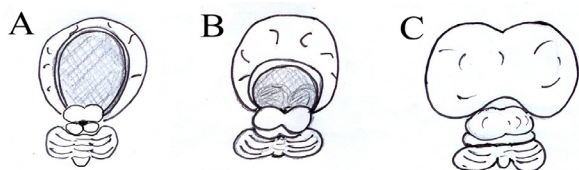


Fig. 1. Subtipurile patologice ale HPE alobară (după Stevenson, 1993). În funcție de gradul de acoperire al holoventriculului de către substanța nervoasă există trei subtipuri: forma plană, cupă și sferică. Un grad mai redus de acoperire determină formarea unui chist dorsal parieto-occipital, care comunică larg cu cavitatea holoventriculului.

Tulburarea procesului de separare a prozencefalului se răsfârâge uneori asupra tuberculului fronto-nazal (TFN), proeminența facială embrionară dată de prozencefalul în dezvoltare, generând fenotipurile faciale care însoțesc HPE. Acestea variază ca spectru de la normal, până la cea mai gravă formă, ciclopia [8,9]. Anomaliile tipice, prezente la 80% din pacienți sunt încadrate clasic de către DeMyer (1964) în 4 categorii principale: ciclopia, etmocefalia, cebocefalia și agenezia premaxilară. Dismorfii mai puțin severe pot însoți HPE, fără a fi patognomonice (tabel nr. 1).

HPE este cea mai frecventă anomalie congenitală a creierului, apărând la 1/250 de produși de concepție. Gravitatea afecțiunii nu permite o evoluție îndelungată a sarcinii, astfel încât frecvența acesteia la termen este citată între 1:10000 și 1:16000. Ciclopia apare mult mai rar- 1,05:100000 nașteri [11,12].

Prognosticul bolii depinde de severitatea sa. Nou-născuții cu HPE alobară mor în primele zile sau săptămâni. Durata supraviețuirii pare să fie corelată cu

gradul dismorfeiei faciale: 50% din pacienții cu ciclopie, etmocefalie și cebocefalie mor în primele două zile, în timp ce 50% din pacienții cu dismorfii mai puțin severe sau cu facies normal supraviețuiesc 12-18 luni [13]. Pacienții care supraviețuiesc peste vârsta copilăriei prezintă multiple probleme medicale. Prognosticul depinde și de etiologie; numai 2% din pacienții cu anomalii citogenetice supraviețuiesc peste un an [14,15].

Scop și obiective

Evidențierea diverselor grade de afectare facială în HPE la vârsta fetală, precum și prezența unor semne faciale nespecifice.

Material și metodă

S-au luat în studiu 6 cazuri cu HPE: 5 feți cu vârsta gestațională cuprinsă între 14 și 32 săptămâni gestaționale (SG) și un sugar care a supraviețuit 2 luni. Repartiția pe sexe a celor 6 subiecți selectați a fost 1:1. Subiecții au fost măsurați și fotografiați. Măsurătorile la nivelul feței au inclus: distanța intercantală medială, distanța intercantală laterală, lungimea fantei palpebrale. Imaginile au fost preluate cu un aparat foto Olympus digital de 5 megapixeli. Pentru fiecare subiect s-a întocmit o fișă de protocol.

Rezultate

Fenotipurile faciale ale cazurilor luate în studiu au variat de la ciclopie, până la prezența unui cheilognatopalatoschizis. Fig. 2 prezintă vedere anterioară celor 6 cazuri, în ordinea luată în studiu.

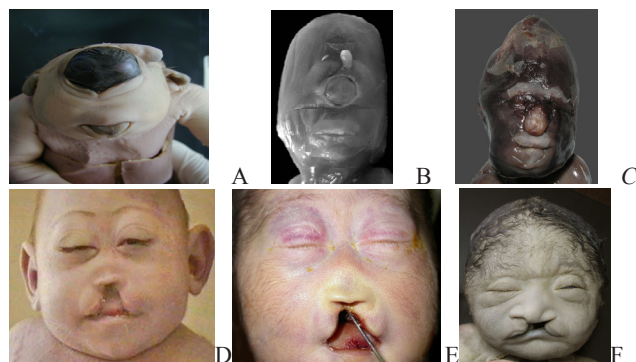


Fig. 2. Faciesul cazurilor cu HPE. A. Ciclopia cu proboscis și anencefalie. B. Ciclopia cu proboscis. C. Cebocefalie. D,E. Agenezia premaxilară F. Cheilognatopalatoschizis.

Tabel 1. Clasificarea anomaliilor faciale (după Cohen MM Jr, 2001).

Tip facial	Principalele caracteristici faciale	Creierul
Ciclopia	Monoftalmie mediană, sinoftalmie și/sau anoftalmie. Cu sau fără proboscis. Hipognatism în unele cazuri.	HPE alobară
Etmocefalie	Hipotelorism cu proboscis.	HPE alobară
Cebocefalie	Hipotelorism și nas cu o singură nară și un lumen închis în fund de sac.	Frecvent HPE alobară
Agenezie premaxilară	Hipotelorism, nas lat și fisură mediană de buză și palat.	Frecvent HPE alobară
Dismorfii mai puțin severe	Hipotelorism sau hipertelorism, despicătură unilaterală sau bilaterală de buză, coloboma irisului, trigonocefalie, atrezie choanală, stenoză medionazală, stenoza aperturii piriforme, incisiv central unic.	HPE semilobară sau lobară

Tabel 2. Caracteristicile faciale și tipul de HPE.

	Cazul 1	Cazul 2	Cazul 3	Cazul 4	Cazul 5	Cazul 6
Caracteristici	Ciclopie cu proboscis și anencefalie	Ciclopie cu proboscis	Cebocefalie	Agenezie premaxilară	Agenezie premaxilară	Cheilognato-palatoschizis unilateral
Sex	F	F	F	M	M	M
Vârsta	28 SG	14 SG	18 SG	2 luni	32 SG	31 SG
Orbita	Unică	Unică	Două orbite Hipotelorism	Două orbite Hipotelorism	Două orbite Hipotelorism	Două orbite
Structuri oculare	Sinofthalmie, Nerv optic unic	Sinofthalmie, Nerv optic unic	Anoftalmie	Normale	Normale	Normale
Creierul	Anencefalie	HPE alobară, forma sferică	HPE alobară forma sferică	HPE alobară, forma plană	HPE semilobară	HPE lobară

Caracteristicile faciale și tipul de HPE corepunzător fiecărui caz sunt redată în tabelul numărul 2.

Primul caz prezintă un facies tipic pentru HPE asociat cu anencefalie. Cazul 2 prezintă, de asemenea, un defect de tub neural (DTN) de tip spina bifida sacrată.

La nivelul creierului au fost găsite toate formele de HPE (tabel 2). În fig. 3 sunt redată cele mai sugestive. Se constată că nu există corelație între severitatea afectării creierului și severitatea afectării feței.

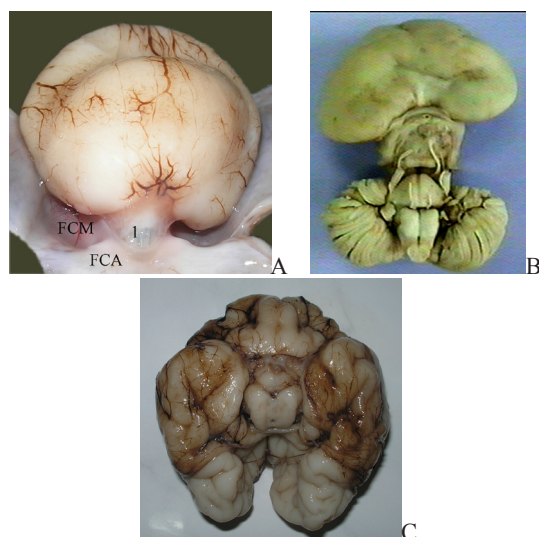


Fig. 3. Aspectul creierului în HPE. **A.** Cazul 2 - forma alobară, subtipul sferic, vedere anterioară. 1-nerv optic unic, FCA – fosă craniană anterioară, FCM – fosă craniană mijlocie. **B.** Cazul 4 - forma alobară, subtipul plan, vedere anterioară. **C.** Cazul 6 - forma lobară, vedere antero-inferioară.

Distanțele intercantale mediale și laterale, la cazurile 3, 4 și 5 au demonstrat un hipotelorism sever. Lungimea fantei palpebrale a fost normală, mai puțin la cazul 3, care prezenta anoftalmie. La ultimul caz, toate măsurătorile faciale au fost în limite normale.

Tabloul morfologic facial tipic este însoțit necaracteristic și inconstant de prezența: macroglosiei, macrootiei, urechilor malformate și cu inserție joasă, cheilognatopalatoschizisului.

Alte semne prezente la cazurile studiate au fost trigonocefalia sau forma triunghiulară a frunții văzută cranio-caudal (cazurile 2, 3) (fig. 4.A), iar la cazul 6,

liziera părului coboară mult spre sprâncene, acoperă tâmpile, astfel că fruntea este îngustă, scurtă și de formă triunghiulară văzută anterior (fig. 2.F).

În cavitatea bucală la formele severe (ciclopie, cebocefalie) lipsește frâul buzei superioare (fig. 4.B). Mucoasa palatină prezintă plicile palatine transverse cu dispunere radiară, cea mediană mimând papila incisivă (fig. 4.B, C).



Fig. 4. **A.** Trigonocéfalie. **B,C.** Mucoasa palatină în ciclopie și cebocefalie. La nivelul vestibulului bucal (1) lipsește frâul buzei superioare; Mucoasa palatină (2); Nazofaringele (3) terminat în fund de sac.

Discuții

Analiza fenotipurilor faciale în HPE demonstrează că în afara aspectelor caracteristice, se pot întâlni în mod inconstant și alte semne nespecifice: macroglosie, anomalii auriculare, trigonocefalie, despicături faciale. Fiecare caz are particularitățile sale.

Studiul de față a evidențiat existența unor cazuri la care gravitatea malformațiilor encefalului nu este în concordanță cu gravitatea celor faciale. Studiile efectuate pe subiecți HPE au relevat că o formă alobară poate fi însoțită de oricare din spectrul de malformații faciale [16]. Cazurile cu dismorfism facial și cu creier normal sau aproape normal sunt extrem de rare, aceștia având risc crescut de a avea copii cu HPE [16,17].

În studiul actual, din 6 cazuri de HPE, 2 aveau DTN. Asocierea DTN precum: anencefalia,

exencefalia, iniencefalia și spina bifida cu faciesul tipic holoprozencefalic a mai fost descrisă în literatură [18,19]. În asociație cu anencefalia s-au descris toate tipurile de facies holoprozencefalic, mai puțin etmocefalia (cea mai rară formă). Frecvența ridicată a asocierii indică existența unui punct comun în patogeniza acestor monstruoziități [9]. Kjaer într-un studiu pe anencefali a pus în evidență la unele cazuri, defecte mediane care nu sunt detectate la inspecția clinică: despicătură de palat, sept nazal scurt, cavități nazale înguste, cornete hipoplazice [18]. Aceste defecte se regăsesc de regulă în HPE [20].

Etiologia HPE este multifactorială. Dintre factorii de mediu, diabetul matern are cel mai mare risc (de 200 ori mai mare decât în populația generală). Cauzele genetice sunt numeroase. 25% din cazuri sunt asociate cu sindroame malformative multiple, precum sindroamele Smith-Lemli-Opitz, velo-cardio-facial, Pallister Hall [1,2]. De asemenea, între 24 și 45% din cazurile HPE apar în cadrul unor anomalii cromozomiale, cel mai frecvent trisomie 13 [1,15]. Au fost identificate 12 regiuni de pe 11 cromozomi ce conțin gene implicate în patogeniza HPE. Afectarea acestora poate declanșa HPE ca manifestare solitară. Cele mai cunoscute sunt genele *Sonic Hedgehog* (SHH), *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF* [2,7,10,15,21]. Prima descoperită a fost SHH de pe cromozomul 7q36; aceasta joacă un rol important în dezvoltarea timpurie a prozencefalului și a SNC. Dacă SHH se exprimă în tubul neural ventral, *ZIC2* acționează în tubul neural dorsal. În contrast cu fenotipurile faciale severe care se manifestă în mutațiile SHH, pacienții cu mutații *ZIC2* nu prezintă malformații majore la nivelul feței [19].

Factorii care generează modificările din HPE acționează în săptămâna a 3-a a vieții intrauterine [22]. În fig. 5 sunt schematizate principalele etape care conduc la apariția anomaliilor cerebrale și faciale în HPE.

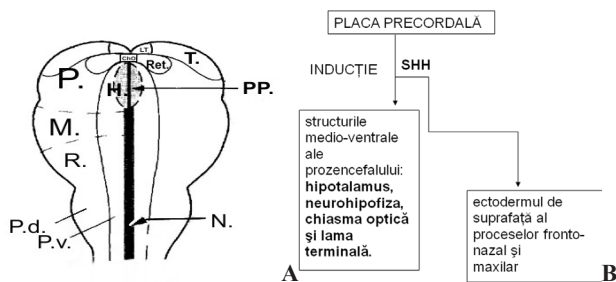


Fig. 5. A. Diagrama dezvoltării prozencefalului - reprezentare superioară a neuroectodermului plăcii neurale (modificat după Rubenstein 1998); R.-rombencefal; M.-mezencefal; P.-prozencefal; T.-telencefal cu bulbi olfactivi; LT.-lama terminală; Ret.-retina; ChO.-chiasma optică; PP.-placă precordală; H.-neurohipofiză hipotalamus; N.-notocord; Pd.-placă dorsală; Pv.-placă ventrală. **B.** Schema patogenizei HPE. Placa precordală este o structură mezo-endodermală tranzitorie situată înaintea notocordului, sub porțiunea ventrală a viitorului prozencefal. Sub influența inductivă a plăcii precordale (prin intermediul moleculei semnal SHH) sunt generate structurile prozencefalului ventral: lama terminală și placa comisurală (punctul de pornire pentru formarea comisurilor), chiasma optică, hipotalamus, neurohipofiză. Ulterior, semnale

SHH de la nivelul plăcii precordale vor fi transmise ectodermului de suprafață al TFN [21,22,23].

S-au descris mai multe mecanisme patogenetice prin care este generată HPE:

1. Alterări la nivelul plăcii precordale afectează inducerea structurilor prozencefalului ventral (fig. 5);
2. Tulburări ale echilibrului dintre moleculele implicate în modelarea dorsal-ventrală a tubului neural, când balanța este înclinată spre moleculele de dorsalizare;
3. Tulburări în biosinteza colesterolului care intervine în calea de semnalizare SHH [1,2].

Corelația embriologică strânsă între prozencefalul în dezvoltare și formarea TFN [3,23] explică asocierea anomaliilor faciale mediane cu cele ale creierului în HPE;

- Sinoftalmia sau monoftalmia apar datorită deficienței plăcii precordale, care este situată sub schița neuroectodermică unică a ochilor de pe peretele ventral al prozencefalului (în locul viitoarei vezicule diencefalice). În lipsa semnalelor inductive de la nivelul plăcii precordale, nu este generată chiasma optică. În consecință, câmpul optic nu se separă și va evolua în direcție anterioară, dând naștere unui singur ochi situat pe linia mediană [1].

- Proboscisul este o structură tubulară derivată din mugurii nazali (proeminențe ale TFN organizate în jurul placodelor olfactive). Placodele olfactive sunt induse de neuroectodermul viitorilor bulbi olfactivi. În HPE, în lipsa formațiunilor prozencefalului ventral, bulbi olfactivi vor fi apropiați și vor induce o singură placodă olfactivă. În jurul acesteia, mezenchimul mugurilor nazali vor genera o structură tubulară. Situația proboscisului deasupra orbitei se explică prin faptul că neuroectodermul bulbilor olfactivi este situat la nivelul plăcii neurale, cranial (anterior) câmpului optic. Ochiul ciclop în dezvoltare, crescând median înspre structurile faciale, deplasează superior structurile nazale fuzionate [1].

- Aspectul premaxilei (osul incisiv) și al filtrumului buzei superioare în HPE este rezultatul aplaziei sau hipoplaziei severe a segmentului intermaxilar embrionar, ceea ce generează defectul median la nivelul buzei superioare și la nivelul palatului primar [20]. Segmentul intermaxilar se formează din fuziunea proeminențelor nazale mediale de pe TFN.

- Hipotelorismul în HPE se datorează modificărilor hipoplazice ale osului etmoid și ale porțiunii anterioare a sfenoidului, oase care se formează din mezenchimul TFN [24].

Concluzii

1. HPE este o anomalie congenitală a creierului, în care cele două emisfere sunt mai mult sau mai puțin fuzionate.
2. HPE este însoțită adesea de malformații specifice la nivelul feței.
3. Rezultatele studiului actual sunt în concordanță

cu cele întâlnite în literatura de specialitate.

4. Anomaliile faciale caracteristice variază de la ciclopie până la agenezie premaxilară; există cazuri cu față morfologic normală.

5. Nu există o corelație între severitatea afectării cerebrale și cea a afectării faciale.

6. S-au pus în evidență o serie de semne faciale inconstante și nespecifice care însoțesc HPE: trigonocefalia, cheilognatopalatoschizisul, macroglosia, macrootia.

7. HPE poate fi însoțită de DTN: anencefalia, spina bifida. Se pare că la baza acestei asociații există un mecanism comun.

8. Cunoașterea dezvoltării embrionare normale a extremității cefalice aduce o contribuție importantă la explicarea apariției malformațiilor congenitale la acest nivel.

Bibliografie

1. Golden J.A.: Towards a greater understanding of the pathogenesis of holoprosencephaly, *Brain Dev*, 1999, 21, 513-521.
2. Lacbawan F, Muenke M: Central Nervous System Embryogenesis and Its Failures, *Pediatr Devel Pathol*, 2002, 5, 425-47.
3. Grigorescu-Sido FR.: Embriologie generală și specială, Casa cărții de știință, Cluj, 2003, 34, 104, 238-243.
4. O'Rahilly R., Müller F.: Significant features in the early prenatal development of the human brain. *Ann Anat*, 2008, 190, 105-118.
5. Simon E.M., Barkovich J.A.: The Middle Interhemispheric Variant of Holoprosencephaly, *AJNR*, 2002, 23, 151-5.
6. Takanashi J., Barkovich J.A., Clegg J.N., Delgado R.M.: Middle Interhemispheric Variant of Holoprosencephaly Associated with Diffuse Polymicrogyria, *Am J Neuroradiol* 2003, 24, 394-7.
7. <http://www.cartercenter.org>
8. Stevenson R.E., Hall J.G., Goodman R.M.: Human Malformations and Related Anomalies, Oxford University Press, 1993, 435-440.
9. Cohen MM Jr.: Problems in the Definition of Holoprosencephaly, *Am J Med Gen*, 2001, 103, 183-187.

10. Roessler E., Muenke M.: The molecular genetics of holoprosencephaly: a model of brain development for the next century, *Child s Nerv Syst*, 1999, 15, 646-51.

11. Liu P.C. Burrowes D.M., Qureshi M.N.: Cyclopia: Craniofacial Appearance on MR and Three-Dimensional CT, *AJNR*, 1997, 18, 543-546.

12. Cannistra C., Barbet P., Paris I P., Iannetti G.: Cyclopia: a radiological and anatomical craniofacial post mortem study, *J Craniofac Surg*, 2001, 29, 150-155.

13. Veneselli E., Biancheri R., Di Rocco M., Fondelli P.M., Perrone V.M., Donati T.P.: Unusually prolonged survival and childhood-onset epilepsy in a case of alobar holoprosencephaly. *Child's Nerv Syst*, 1999, 15, 274-7.

14. Hahn J.S., Plawner L.L.: Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol*, 2004, 31, 79-88.

15. Dubourg C., Bendavid C., Pasquier L., Henry C., Odent S., David V.: Holoprosencephaly, *OJRD*, 2007, 2, 1750-1172.

16. Ming J.E., Muenke M.: Holoprosencephaly: from Homer to Hedgehog, *Clin Genet* 1998, 53, 155-63.

17. Granato L., Pinto C.F., De Castro N.A., Rocha A., Bellido Rios O.A.: Holoprosencephaly – Report of the two cases. *Int J Ped Otorinolaring*, 2005, 69, 1563-8.

18. Kjaer I., Keeling J.W., Graem N.: Midline Maxillofacial Skeleton in Anencephalic Fetuses. *Cleft Palate Craniofac J*, 1994, 31(4), 250-6.

19. Blaas G.K., Erikson A.G., Salvesen K., Isaksen C.V., Christensen B.: Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 19, 23-38.

20. Kjaer I., Keeling J.W., Fischer H., Becktor K.: Midline skeletodental morphology in holoprosencephaly, *Cleft Palate Craniofac J*, 2002, 39 (3), 357-63.

21. Hu D, Helms J.A.: The role of Sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis, *Dev*, 1999, 126, 4873-84.

22. Rubenstein J., Philip A.B.: Patterning of the embryonic forebrain, *Curr Opin Neurobiol*, 1998, 8, 18-26.

23. Matei A., Grigorescu-Sido F.: Morfogeneza normală a structurilor mediane ale capului. *Clujul medical*, 2008, 81, 105-113.

24. McGrath P, Sperber GH.: Floor of the median orbit in human cyclopia: an anatomical study in three dimensions, *J Anat*, 1990, 169, 125-138.

TRANSDUCEREA LENTIVIRALĂ *IN VIVO* A CELULELOR STEM NEURALE, ÎN MODELUL DE BOALĂ PARKINSON

GABRIELA GIURGIU, VICTOR POP

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

Rezumat

Vectorii lentivirali au capacitatea de a transduce atât celule divizibile, cât și celule non-divizibile, cu o expresie a transducției mai stabilă și de durată mai lungă în comparație cu vectorii retrovirali. S-a dovedit că zona subventriculară a ventriculilor laterali cerebrali deține potențialul cel mai ridicat de neurogeneză din substanța cerebrală la adult. Prin injectarea vectorilor lentivirali în zona subventriculară la șoareci adulți se evidențiază o expresie genică eficientă și de lungă durată, atât în celulele de tip astroglial, cât și în neuroblaștii migratori. După diferențierea celulară, numărul de celule neuronale marcate pozitiv a crescut în timp la nivelul locusului final al căii lor migratorii.

Vectorii lentivirali au demonstrat superioritate față de vectorii retrovirali în ceea ce privește eficiența transferului genic și apoi exprimarea genei terapeutice, prin evidențierea de lungă durată a celulelor stem din zona subventriculară, marcate fluorescent in vivo. Aceste concluzii ar putea constitui o bună bază pentru noile strategii terapeutice în cadrul diverselor boli neuro-degenerative.

Cuvinte cheie: transfer genic, celule stem, transducere, vectori lentivirali, neurogeneză, zonă subventriculară, neuroblaști migratori.

IN VIVO LENTIVIRAL TRANSDUCING OF NEURONAL STEM CELLS IN THE MODEL OF PARKINSON DISEASE

Abstract

Lentiviral vectors can transduce dividing and non-dividing cells more stably and for a longer duration in comparison to the retroviral vectors. The subventricular zone of the lateral ventricles is proved to be the region with the highest neurogenesis in the adult brain tissue. When injected into the subventricular zone of adult mice, the lentiviral vectors generate an efficient and long-term gene expression in both astroglial-like cells and migrating neuroblasts. After differentiation, the number of positive neuronal cells increased over time at the end point of their migratory path.

The superior efficiency of the gene transfer and the extent of therapeutic gene expression of the lentiviral vectors surpass the characteristics of the retroviral vectors in long-term in vivo fluorescent-marking of the subventricular zone stem cells. This may be a good basis for new therapeutic strategies for various neurodegenerative disorders.

Keywords: gene transfer, stem cells, transduction, lentiviral vectors, neurogenesis, subventricular zone, migratory neuroblasts.

INTRODUCERE

Dezvoltarea unor terapii efective neuroregenerative bazate pe diverse terapii genice, pe utilizarea celulelor stem,

sau prin combinația celor două, ar putea aduce speranța unui tratament curativ pentru multe din bolile degenerative ale sistemului nervos central.

Celulele stem sunt caracterizate prin capacitatea proprie de regenerare și prin potențialul de diferențiere fenotipică multiplă. Celulele stem neurale (CSN) se pot diferenția în progenitori neuroectodermali, precum neuroni,

Articol intrat la redacție în data de: 01.09.2009

Acceptat în data de: 24.09.2009

Adresa pentru corespondență: ivpopro@yahoo.com

astrocite, oligodentrocite, atât *in vivo* cât și *in vitro*. La șoareci, de-a lungul vieții, celulele stem neurale adulte se localizează în două zone cerebrale neurogenice: regiunea subventriculară (RSV) a ventriculilor laterali cerebrali și stratul subgranular al girusului dințat (GD).

Prima zonă cerebrală neurogenică, **regiunea subventriculară (RSV)**, este situată de-a lungul peretelui lateral al fiecărui ventricul lateral cerebral și găzduiește cea mai mare populație de celule proliferative din creierul majorității mamiferelor adulte, inclusiv al omului. Acestea sunt clasificate în 4 tipuri: celulele endimale multiciliare, celulele lent-proliferative de tip astrogial (tip B), celulele proliferative și neuroblaștii migratori (tip A). Neuroblaștii migrează în lanțuri pe calea migratorie rostrală (CMR) până în bulbul olfactiv (BO). În BO neuroblaștii se detașează din structura de lanț și migrează în straturile granular și periglomerular. 75-99% din neuroblaști se transformă în neuroni periglomerulari GABA - sau hidroxitirozin-diferențiați. Cu toate că au aceeași origine, formarea celor două tipuri de neuroni are loc în două zone diferite, și anume: neuronii periglomerulari iau naștere în CMR, iar cei granulari în RSV.

A doua zonă cerebrală neurogenică este stratul subgranular al **girusului dințat (GD)** din hipocampus, regiune în care neurogeneza este prezentă în mod continuu la șoareci, maimuțe și oameni. Celulele stem neurale migrează pe o distanță scurtă, în stratul molecular și dau naștere la celule granulare mature, care își trimit terminațiile dendritice în stratul molecular extern al structurii cerebrale. Acestea din urmă are proprietăți electrofiziologice identice cu cele ale neuronilor granulari maturi.

METODE ȘI MATERIALE

Acest studiu a propus investigarea potențialului neurogenic al celulelor stem neuronale (CSN) și posibilul lor impact asupra modelului BP. Acest studiu prezintă datele experimentale obținute pe modele animale de BP și compară rezultatele proliferării și diferențierii celulelor stem neuronale în striatum și substanța nigra. În acest sens s-au utilizat vectorii lentivirali pentru a demonstra superioritatea față de vectorii retrovirali în ceea ce privește eficiența transfecției, a transducerii și evaluarea expresiei transgenice.

Vectorii

Particula **vectorului lentiviral** a fost produsă prin derivarea virusului HIV-1 și pseudotipizarea cu virusul stomatitei veziculare (VSV-G), în urma conjugării a trei plasmide: o plasmidă de generația a doua (pCMVΔR) în care au fost depletate genele *vif*, *vpr*, *vpu* și *nef*, o plasmidă care incodază învelișul VSV-G (pMDG) și plasmida de transfer (pCH-GFP-WS) care cuprinde proteina verde-fluorescentă (eGFP) ca genă raportor. Pentru transferul plasmidic s-au utilizat mecanismele de tăiere și alipire enzimatică, mijlocite de primeri plasmidici comuni, sau PCR cu primeri standardizați. Vectorul mai conține fracțiunea centrală

polipurinică (cPPT) cu rol în creșterea importului nuclear, promotorul virusului citomegalic (CMV) și elementul regulator post-transcripțional Woodchuck (WS). Vectorul lentiviral astfel creat a fost codat pCH-CMV-GFP-cPPT-WS. Pentru transfecția noului vector lentiviral s-au folosit celule 293T, care au fost sedimentate în mediu de cultură fără ser, OptiMEM, apoi separate, purificate și concentrate prin filtrare tangențială urmată de ultracentrifugare la o viteză de 76.000g timp de 2 ore. Concentratul de celule astfel obținut a fost dizolvat în 1ml soluție tampon fosfat salină (PBS) pentru utilizare.

Vectorii retrovirali au fost produși după aceeași procedură ca și cei lentivirali. Pentru tripla transfecție au fost utilizate următoarele plasmide: pMDG pentru capsula plasmidică, CMV ca plasmidă de împachetare și LNC-GFP ca și plasmidă de transfer.

Vectorii virali se obțin în rutină prin transfecția temporară pe celule embrionale renale (293T) folosind concentrații crescute de plasmide. Pentru construcția vectorilor lentivirali, genomul HIV-1 a fost modificat, iar secvențele virale active în pozițiile *cis* și *trans* au fost izolate. Pseudotiparea VSV-G a particulelor lentivirale lărgeste mult tropismul tisular al vectorului și mai mult, are rolul de stabilizare a particulelor permițând concentrația vectorului prin ultracentrifugare. De la dezvoltarea inițială a vectorilor lentivirali, plasmida de transfer a fost optimizată treptat în scopul de a îmbunătăți securitatea materialului biologic și de a crește eficiența transducției. Prin deleția secvenței auto-inactivării (SIN) de la capătul 3' a fost redus mult riscul de eliberare a virusului și de activare a promotorului după integrare. Elementul post-transcripțional woodchuck al hepatitei virale (WS) stabilizează mARN-ul transgenei și facilitează inserția tractului central al polipurinei (cPPT) în locusul central.

Histologie

Ca și modele animale au fost folosiți șoareci de tipul C57BL/6 de diferite vârste: 3 săptămâni și 8-9 săptămâni; au fost folosite pentru chirurgia stereotactică, în compleanță cu cerințele bioetice pentru experimentele pe animale. Luând drept punct de referință bregma, coordonatele stereotactice au fost: pentru RSV - anteroposterior 0,6mm; mediolateral 1,6mm; dorsoventral 2mm; pentru ventriculul lateral anteroposterior 0,2mm; mediolateral 1mm; dorsoventral 1,8mm. 1μg și respectiv 5μg de vector lentiviral diluat au fost astfel injectate, cu o viteză de 0,25μl/min.

Pentru investigarea potențialului vectorilor lentivirali de a transduce celulele stem neurale în substanța cerebrală a șoarecelui adult s-au injectat $1,4 \times 10^6$ unități titrice (copii de ARN) vectoriale în RSV dreptă la 24 de șoareci femele C57BL/6 de 8-9 săptămâni. Câte 4 animale au fost sacrificate la intervale diferite de timp: 2 zile, 1 săptămână, 2 săptămâni, 1 lună, 2 luni și 7 luni, pentru identificarea exprimării eGFP în calea migratorie formată de zona subventriculară–calea migratorie rostrală–bulbul olfactiv (RSV-CMR-BO) cu ajutorul imunohistologiei. Cu

5 zile înainte de perfuzare animalele au fost injectate cu BrdU pentru marcarea celulelor divizibile din substanța cerebrală. Pentru control, 15 femele cu aceleași caracteristici au fost injectate cu vectorul retroviral, 2,6x10⁶ copii de ARN, în RSV dreaptă și sacrificate la 2 zile, 1 săptămână, 2 săptămâni, 1 lună și 2 luni după injectare. Vectorii retrovirali sunt cunoscuți pentru faptul că transduc celulele divizibile și cele migratoare din substanța cerebrală.

Pentru marcarea celulelor în diviziune din substanța cerebrală s-a folosit 5-bromo-2'-deoxiuridine (BrdU, 50μg/g) care a fost injectat intraperitoneal la șoarecii operați, 5 zile consecutiv după operație, sau cu 5 zile înaintea perfuzării pentru obținerea materialului histologic. Șoarecii au fost sacrificați la diferite intervale de timp, printr-o supradoză de pentobarbital intraperitoneal, și perfuzați transcárdiac cu paraformaldehidă 4% în soluție de PBS, iar creierul a fost prelevat și fixat în paraformaldehidă 4% peste noapte. Cu ajutorul unui micro-vibrator au fost tranșate secțiuni sagitale și coronale seriate la 50μm, iar pentru evaluarea imuno-fluorescenței, secțiunile au fost tratate cu soluții de anticorpi primari.

Analiza histologică

Pentru analiza eficienței transducerii celulelor proliferative de către vectorii lentivirali, în RSV, celulele dublu-marcate pentru eGFP și cortină au fost identificate și cuantificate prin lasero-microscopie confocală cu un obiectiv de x40. Pentru fiecare animal au fost analizate 7 arii microscopice la intervale de 300μm începând din regiunea dorsolaterală spre vârful ventriculului lateral și RSV, până în apropierea punctului de injectare. Cu ajutorul unei grile micrometrice liniate au fost cuantificate celulele eGFP-pozitive din interiorul fiecărei arii printr-o numărare tri-dimensională.

REZULTATE

Transducerea celulelor stem neuronale și a neuroblaștilor migratori

La 2 zile de la injectarea vectorului retroviral, exprimarea celulară a eGFP a putut fi identificată în RSV și CMR. Însă după 2 săptămâni de la momentul injectării, numărul celulelor eGFP-pozitive a început să scadă. La intervalele cele mai îndepărtate în timp, respectiv 1 și 2 luni de la injectare, doar câteva celule eGFP-marcate au mai rămas în RSV. La 2 zile, câteva celule eGFP-pozitive au fost identificate în stratul subependimar al BO, ceea ce se explică prin migrarea celulelor transduse sau ale progenitorilor acestora. La o săptămână, celule eGFP-pozitive erau prezente mai ales în stratul granular. Aceste celule au prezentat caracteristicile morfologice ale interneuronilor granulari maturi. Numărul de celule pozitive în BO a fost mic și a rămas relativ constant în intervalul 1 săptămână – 2 luni.

La șoarecii injectați cu vectorul lentiviral, expresia pozitivă a eGFP a fost stabilă pentru cel puțin 7 luni – durata investigației. La 2 zile după injectare, celulele eGFP-pozitive

au fost depistate în stratul subependimar al BO ipsilateral. După o săptămână, celule GFP pozitive au început să apară în stratul granular și câteva celule au putut fi detectate în stratul glomerular. Expresia eGFP a putut fi observată și în CMR și stratul subependimar la diferite intervale în timp. Numărul celulelor pozitive din BO a scăzut în mod evident în timp până la ultimul interval de control, de 7 luni. Celule marcate au putut fi identificate și pe calea accesorie a BO ipsilateral, însă nici o celulă nu a putut fi detectată în BO contralateral.

În secțiunile sagitale la nivelul BO și CMR s-a putut identifica profilul celulelor neuroblastice ca fiind celule alungite, cu terminația axonică de obicei îndreptată spre bulb. Majoritatea celulelor astfel identificate au fost interneuroni granulari, ci terminațiile dendritice plexiforme în stratul plexiform extern. Câteva celule pozitive au mai fost remarcate și în straturile glomerular, plexiform intern și al celulelor mitrale.

Cuantificarea eficienței transfecției în RSV și BO

În urma transferului genic prin intermediul vectorului lentiviral s-a observat o creștere în timp a expresiei celulelor eGFP-pozitive în BO, prin imuno-histologie și cuantificarea efectivă a celulelor din BO. Pentru determinarea eficienței transducției neuroblaștilor de către vectorii lentivirali în comparație cu cei retrovirali, s-au injectat doze egale de vectori comparabili în RSV a 6 animale, care au fost analizate 6 zile mai târziu. Pentru analiza imuno-fluorescentă, secțiunile seriate obținute prin aceeași metodă descrisă anterior au fost dublu-colorate pentru cortină și eGFP în vederea analizei microscopice confocale. Astfel a fost cuantificat numărul de celule dublu-pozitive din regiunea transdusă și regiunea dorsolaterală a ventriculului lateral, ca procentaj din numărul total de celule transduse. Vectorul retroviral a transdus $7,0 \pm 0,8\%$ din total, în timp ce vectorul lentiviral a transdus $11,96 \pm 1,22\%$ din populația celulelor pozitive. Astfel concluzionăm faptul că transferul genic în neuroblaști mediat de vectorii lentivirali, este mult mai eficient.

DISCUȚII

Acest studiu a încercat să demonstreze performanțele și calitățile net superioare ale vectorilor lentivirali față de cei retrovirali în ceea ce privește transferul genic stabil, eficient și de lungă durată în celulele stem neurale din substanța cerebrală adultă.

Vectorii lentivirali s-au dovedit a fi foarte buni intermediari pentru transferul genic, atât în celulele în diviziune cât și în cele mature, diferențiate, precum neuronii postmitotici. Analiza lanțului migrator SV-CMR-BO, la diferite intervale de timp de la injectarea stereotactică a vectorilor lentiviral, a ilustrat expresia genică stabilă și de lungă durată în celulele ce tapetează pereții RSV și CMR și acumularea lor în BO în timp și a fost confirmată prin cuantificarea imuno-histochimică. Creșterea numărului de

celule pozitive în BO poate fi explicată numai prin migrarea și diferențierea continuă a celulelor provenite din RSV, eGFP-pozitive în urma transfecției lentivirale.

Prin co-marcarea celulară specifică s-a putut evidenția o transducere lentivirală eficientă a neuronilor migratori (tip A) în RSV și a celulelor de tip astrogial, care au putut fi identificate la un interval de până la 7 luni de la transducere. Spre diferență, vectorii retrovirali au demonstrat transducerea preferențială a celulelor rapid-divizibile față de cele lent-divizibile (tip B), fapt evidențiat prin pierderea progresivă în timp a celulelor eGFP-pozitive din aria SV. Vectorii lentivirali au fost mult mai eficienți în transducerea globală celulară, în proporție de 70%, comparativ cu vectorii retrovirali, în principal datorită capacității de a transduce atât celulele divizibile, cât și nedivizibile.

Am reușit să demonstrăm de asemenea, creșterea în timp a numărului de celule transduse lentiviral, din aria SV. Deoarece celulele mature sunt derivate din celulele lent-divizibile (tip B) și deoarece acestea migrează continuu către BO, numărul crescător de celule mature eGFP-pozitive, care se acumulează în BO este bazat pe expresia stabilă a transducției celulelor de tip B.

Dezavantajul utilizării vectorilor lentivirali pentru transfecție ar fi lipsa de selectivitate pentru celulele stem neurale, întrucât sunt transduși atât neuronii postmitotici, cât și celulele gliale. Această problemă poate fi rezolvată prin optimizarea vectorilor, fie în privința celulelor țintă, modificând sau schimbând plasmida de tropism, fie prin utilizarea altor promotori de orientare a genei raportor.

CONCLUZII

Prezența de lungă durată a celulelor eGFP-cortin- și eGFP-GFAP-pozitive în lanțul SV-CMR-BO, alături de numărul crescător în timp de celule pozitive în BO dovedește faptul că se poate realiza transducerea stabilă a celulelor stem neurale printr-o singură injectare lentivirală *in vivo*. În plus, experimentul a putut dovedi natura stem, reală a celulelor de tip B transduse lentiviral în VL și faptul că transducerea nu a interferat cu procesele de diviziune și diferențiere celulară. Deoarece vectorii lentivirali sunt foarte eficienți în mecanismele de marcarea celulară și transfer genic *in vivo* în celulele stem neurale la adult, ei pot fi utilizați cu succes în monitorizarea proliferării, migrării și diferențierii celulare în diferite modele animale pentru patologia neurodegenerativă cerebrală, iar în viitor în trasarea unor strategii terapeutice pentru aceste degenerări, bazate pe celulele stem neurale.

Bibliografie

- Baekelandt V., Claeys A., Eggermont K., Lauwers E., De Strooper B., Nuttin B., Debyser Z. - Characterization of lentiviral vector-mediated gene transfer in adult mouse brain. *Hum. Gene Ther.* 13 (2002), 841–853.
- Baekelandt V., Eggermont K., Michiels M., Nuttin B., Debyser Z. - Optimized lentiviral vector production and purification procedure prevents immune response after transduction of mouse brain. *Gene Ther.* 10 (2003), 1933–1940.
- Davidson B.L., Breakefield X.O. - Viral vectors for gene delivery to the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* (2003) 4, 353–364.
- Debyser Z. - Biosafety of lentiviral vectors. *Curr. Gene Ther.* 2003, 3:517–525.
- Deglon N., Tseng J.L., Bensadoun J.C. et al. - Self-inactivating lentiviral vectors with enhanced transgene expression as potential gene transfer system in Parkinson's disease. *Hum. Gene Ther.* (2000) 11: 179–190.
- Delenda C. - Lentiviral vectors: Optimization of packaging, transduction and gene expression. *J. Gene Med.* (2004 Suppl.1) 6, 125–138.
- Galimi F., Verma I.M. - Opportunities for the use of lentiviral vectors in human gene therapy. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2002) 261, 245–254.
- Geraerts M., Michiels M., Baekelandt V., Debyser Z., Gijssbers R. - Upscaling of lentiviral vector production by tangential flow filtration. *J. Gene Med.* 7 (2005), 1299–1310.
- Jakobsson J., Ericson C., Jansson M., Bjork E., Lundberg C. - Targeted transgene expression in rat brain using lentiviral vectors. *J. Neurosci. Res.* (2003) 73, 876–885.
- Miyoshi H., Smith K., Mosier D., Verma I., Torbett B. - Transduction of human CD34+ cells that mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice by HIV vectors. *Science* 1999, 283:682–686.
- Naldini L. - Lentiviruses as gene transfer agents for delivery to non-dividing cells. *Curr Opin Biotechnol* 1998, 9:457–463.
- Naldini L., Blömer U., Gage F.H., Trono D., Verma I.M. - Efficient transfer, integration, and sustained long-term expression of the transgene in adult rat brains injected with a lentiviral vector. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:11382–11388.
- Naldini L., Blömer U., Galloway P. et al. - In vivo gene delivery and stable transduction of non-dividing cells by a lentiviral vector. *Science* 1996, 272:263–267.
- Rohll J.B., Mitrophanous K.A., Martin-Rendon E. et al. - Design, production, safety, evaluation, and clinical applications of nonprimate lentiviral vectors. *Methods Enzymol.* (2002) 346, 466–500.
- Yoshimi K., Ren Y.R., Seki T. - Possibility for neurogenesis in substantia nigra of parkinsonian brain. *Ann Neurol* 2005, 58:31–40

EVALUAREA SEM A CALITĂȚII ADEZIUNII OBTINUTE CU UN ADEZIV DE TIP TOTAL-ETCH ÎN DOI TIMPI

MONA IONAȘ¹, ADA DELEAN², MARIOARA MOLDOVAN³,
TIBERIU IONAȘ⁴

1 Facultatea de Medicină „Lucian Blaga”, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

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

3 Institutul de cercetare în chimie „Raluca Ripan”, Cluj-Napoca

4 SC Amic SRL, Divizia Dentară, Sibiu

Rezumat

Introducere. Studiul actual își propune o evaluare directă a morfologiei stratului hibrid format de un adeziv de tip demineralizare cu spălare în doi timpi (total etch).

Material și metodă. Pe dinți extrași în scop ortodontic, au fost preparate 30 de cavități de clasa a V-a. A fost aplicat adezivul Single Bond 2 (3M ESPE), iar cavitățile au fost obturate cu material compozit. Dinții au fost secționați, iar apoi stratul adeziv a fost examinat la SEM.

Rezultate. Examinat la SEM stratul hibrid prezintă un contact continuu cu dentina subiacentă.

Concluzii. Adezivul studiat formează un strat hibrid bine conturat care asigură sigilarea plăgii dentinare.

Cuvinte cheie: strat hibrid, SEM (microscopie electronică de baleaj).

SEM EVALUATION OF ADHESION QUALITY OBTAINED WITH A TOTAL-ETCH TYPE ADHESIVE IN TWO TIMES

Abstract

Introduction. The purpose of this study is to directly evaluate the morphology of the hybrid stratum which is formed by an adhesive of demineralization type with 2 times washing (total etch).

Material and method. There were prepared 30 cavities of 5th class on teeth extracted with/in an orthodontic purpose. It was applied the Single Bond 2 (3M ESPE) adhesive, and the cavities were obturated with composite material. The teeth were sectioned, and then the adhesive stratum was examined at SEM.

Results. The hybrid stratum examined at SEM has a continuous contact with the dentine that is under this stratum.

Conclusion. The studied adhesive forms a well-shaped hybrid stratum which assures the dentine plaque to be sealed.

Keywords: hybrid layer, SEM (scanning electron microscopy).

Introducere

Calitățile unui adeziv dentar trebuie evaluate prin mai multe metode, deoarece fiecare în parte dă informații despre acesta.

Formarea stratului hibrid se numește hibridizare și are loc după gravajul acid al dentinei, expunerea rețelei de fibre de collagen și impregnarea acesteia de către monomeri cu vâscozitate mică [1].

În urma unui studiu publicat anterior (Ionaș M.&all, Clujul Medical vol LXXXI, nr. 1, pag. 120-125, 2008) am concluzionat că uniformitatea stratului de adeziv favorizează adeziunea la țesuturile dure dentare a materialelor compozite (hidrofobe).

Articol intrat la redacție în data de: 21.01.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 26.08.2009

Acceptat în data de: 03.09.2009

Adresa pentru corespondență: monaionas@yahoo.com

Studiul actual își propune o evaluare directă a morfologiei stratului hibrid format de un adeziv de tip demineralizare cu spălare în doi timpi (total-etch).

Material și metodă

Un număr de 15 dinți molari și premolari indemni de carie, extrași în scopul tartamentului ortodontic au fost folosiți pentru acest experiment.

Postextracțional, dinții au fost curățați mecanic de debriuri biologice și păstrați în salivă artificială ARISTAL (Franța) până la data preparării cavitaților.

Pe fiecare dinte au fost preparate 2 cavitații, metoda de preparare fiind similară cu cea prezentată în literatura de specialitate, la nivelul joncțiunii amelocementare, câte una pe fața orală și cea vestibulară a dinților, rezultând un număr total de 30 cavitații [2].

Cavitațiile au fost preparate cu o freză diamantată cilindrică cu granulație medie cu diametrul de 2 mm la turație înaltă sub răcire continuă cu spray aer-apă, iar finisarea s-a făcut cu freze diamantate de granulație fină. Dimensiunile cavitații au fost de 2x3x2 mm (axial x vestibulo-oral x mezio-distal). Marginile cavitații au fost plasate astfel încât pragul cervical să fie la 1 mm sub joncțiunea amelo-cementară, iar pragul ocluzal la 1 mm deasupra, în smalț.

Cavitațiile au fost tratate cu acid după tehnica total-etch:

- 15 sec aplicarea acidului,
- 10 sec spălare,
- îndepărtarea apei în exces prin tamponare cu buletă de vată, conform indicațiilor producătorului adezivului.

Adezivul utilizat în acest experiment a fost de tip demineralizare cu spălare în doi timpi, Single Bond 2 (3M ESPE).

Tabel 1. Compoziția adezivului Single Bond 2 (3M ESPE).

Adeziv	Compoziția	Foto-inițiator
Single Bond 2	Alcool etilic, Bis-GMA, HEMA, glicerol 1,3-dimetacrilat, copolimeri ai acizilor acrilic și itaconic, apă, diuretan dimetacrilat	NA

Aplicarea adezivului s-a făcut conform prospectului:

- a fost aplicat cu un aplicator bine îmbibat cu adeziv în 2-3 straturi;
- mișcările de aplicare au fost blânde și au durat circa 15 sec [3];
- evaporarea cu aer a solventului a durat 5 secunde și a fost făcută prin suflare cu aer la presiune redusă, pentru a nu afecta stratul de adeziv în formare;
- polimerizarea a fost făcută cu o lampă LED Elipar Freelight 2 (3M ESPE) timp de 5 secunde. Timpul de polimerizare a fost redus de la 10 secunde

conform prospectului la 5 secunde conform indicațiilor producătorului lămpii de polimerizare.

Pentru obturarea cavitaților a folosit materialul compozit cu nanoumplutură Filtek Supreme XT (3M ESPE) nuanța A1E, aplicând întreaga cantitate de material într-un strat de 2 mm, pe toată profunzimea cavitații. Compozitul a fost polimerizat timp de 20 secunde cu lampa LED Elipar Freelight2 (3M ESPE) la o densitate de putere de 1000mW/cm². Procedura de finisare s-a făcut cu gumele sistemului Sof-Lex (3M ESPE).

După obturarea cavitaților, dinții au fost reintroduși în salivă artificială până la secționarea lor cu ajutorul microtomului în felii de 1,5 mm grosime. Planul de secțiune a fost în sens axial și vestibulo-oral, trecând prin ambele cavitații pentru a putea examina pe același preparat ambele obturații de clasa a V-a. Ținând cont de grosimea feliilor preparate am obținut pentru fiecare dinte câte 4 suprafețe de examinare care cuprindeau pe secțiune ambele obturații.

Feliile au fost reintroduse în salivă artificială și trimise pentru examinare la microscopul electronic. Secțiunile au fost studiate cu ajutorul microscopului electronic FEI-system.

Examinarea finală a fost făcută cu microscopul electronic la diferite valori ale măririi pentru a putea selecta pentru fiecare preparat zonele relevante. În studiul nostru interfața material compozit/adeziv/țesut dentar (dentină) a fost observată la o mărire de 50 x, 100 x, 200 x, 400 x, 800 x, 1600 x, 3000 x și chiar 6000 x.

Rezultate

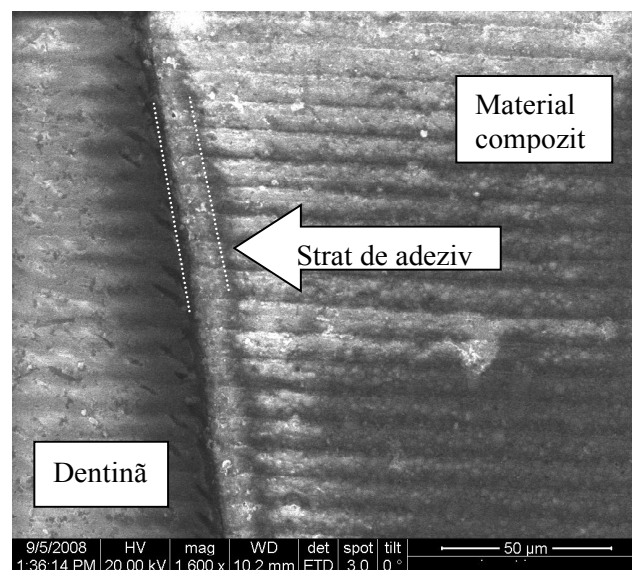


Fig.1. Aspect al stratului hibrid la o mărire de 1600x. Se observă prezența canaliculelor dentinare, aspectul granular al materialului compozit, precum și caracteristicile stratului de adeziv. Stratul hibrid este evident de-a lungul marginii dentinare, având un aspect uniform. Nu se pot decela dehiscențe între dentină, adeziv și materialul compozit.

Examinat la SEM startul hibrid prezintă un contact continuu cu dentina subiacentă. Adezivul studiat formează un strat hibrid bine conturat care asigură sigilarea plăgii dentinare. Sunt vizibile prelungirile rășinice intracaniculare (resin tags).

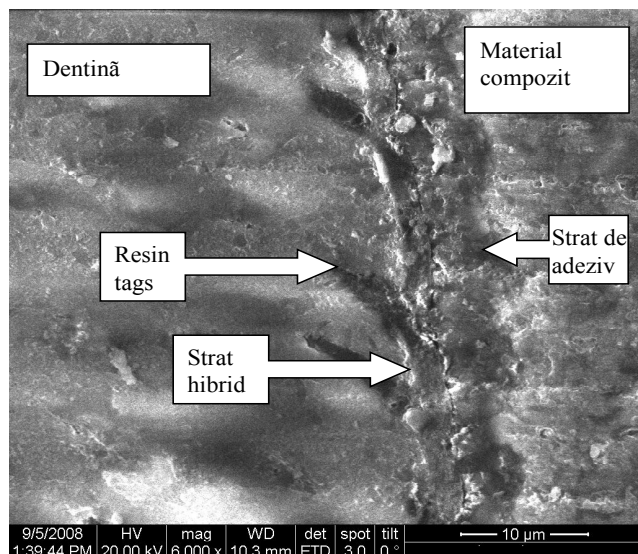


Fig. 2. La o mărire de 6000x se observă lipsa oricăror discontinuități între stratul hibrid și dentină. Se remarcă prezența umpluturii, atât în materialul compozit, cât și în adeziv în mai mică măsură. Este vizibilă o linie de fractură cu dimensiuni nanometrice în grosimea stratului de adeziv.

Discuții

Durabilitatea adeziunii în timp poate fi corelată cu forța de adeziune și cu modificările morfologice [4].

Pentru a obține un strat hibrid eficient, este nevoie de o corelare a tipului și concentrației monomerilor și solventului, vâscozității și temperaturii soluției, difuzibilității și afinității pentru substrat [5].

Procesul de hibridizare are o strânsă legătură cu compoziția chimică și modul de aplicare al adezivului pe dentină. Compoziția chimică se reflectă în modificări structurale la nivelul stratului hibrid [5].

HEMA este introdus în compoziția sistemelor adezive, deoarece reduce vâscozitatea monomerilor hidrofobi cu lanț lung, precum Bis-GMA și stabilizează adezivul prevenind separarea de fază [6].

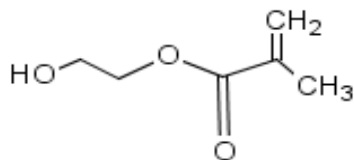


Fig 3 2-hydroxyethyl methacrylate

Caracterul lui hidrofil favorizează penetrarea

adezivului în canaliculele dentinare, iar capătul hidrofob îi permite să participe la reacția de polimerizare. Din păcate, HEMA este un compus care dă reacții pulpăre nedorite și trebuie evitată penetrarea sa spre pulpă [7,8,9,10,11,12].

Prezența alcoolului este foarte importantă în cazul adezivilor de tip total-etch, deoarece favorizează penetrarea monomerilor hidrofobi în structura dentinei demineralizate. Din păcate prezența alcoolului implică și apariția unei sensibilități mărite a adezivului la apa de la nivelul plăgii dentinare. Marja de eroare este destul de mică, deoarece un substrat dentinar prea uscat determină colabarea rețelei de collagen cu scăderea consecutivă a adeziunii, iar un substrat prea umed favorizează separarea de fază a constituenților hidrofilii/hidrofobi ai adezivului [13,14,15].

Polimerizarea este influențată de distanța dintre sursa de lumină și material, de timpul de expunere, de stabilitatea spectrală a lămpii în timpul polimerizării, de temperatura mediului.

Spectrul sursei de polimerizare este important, deoarece lămpile de polimerizare cu LED au în general un spectru de emisie relativ îngust, centrat pe spectrul de absorbție al camforquinonei. Acest aspect are o importanță mai mare în cazul sistemului adeziv Single Bond 2 3M ESPE, care nu folosește camforquinona ca și fotoinițiator. La putere foarte înaltă (plasma ARC), radicalii au tendința să reacționeze rapid, determinând blocarea reacției în cazul unei expunerii prea scurte [16,17,18,19,20,21].

Compozitul utilizat în acest experiment, Filtek Supreme XT (3M ESPE) nuanța A1E, are în compoziție monomeri asemănători cu ai adezivului (Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, Bis-EMA). Acest fapt este favorabil unei legături puternice cu stratul de adeziv.

Ca prag minim acceptabil, pentru a polimeriza straturi de 2 mm grosime de RDC (nuanță universală) este stabilită valoarea de 280 mW/cm² [17]. Lampa de polimerizare folosită în acest experiment respectă acest deziderat, puterea ei fiind de 1000 mW/cm².

Tratamentul acid are mare importanță în cazul sistemelor adezive de tip total-etch, deoarece un gravaj acid prelungit determină apariția unor zone demineralizate de dentină, neimpregnate de rășina adezivă cu reducerea consecutivă a forței de adeziune [22].

În cazul sistemelor total etch, zona predispusă la fractură, așa cum se poate remarca și din figura 2, este cea de trecere între stratul hibrid și stratul de adeziv, ceea ce permite păstrarea măcar temporară a sigilării canalelor dentinare și ca urmare protejarea pulpei dentare de insulte chimice și biochimice (toxine bacteriene) [23].

Concluzii

Adezivul Single Bond 2 (3M ESPE) formează un strat hibrid bine conturat, care asigură sigilarea plăgii dentinare, protejând pulpa dentară de efectul iritanților chimici și biologici externi.

Polimerizarea cu lampa LED a fost eficientă în

crearea unui strat de adeziv cu calitate satisfăcătoare.

Bibliografie

1. Romînu M., Bratu D., „Materiale dentare noțiuni teoretice și aplicații clinice”, Ed. Brumar, Timișoara, 2003, pag. 3-79, 185-262, 271-300, 455-468;
2. Silvera de Araujo M., Incerti da Silva T., Ogliari F.A., Meireles S.S., Piva E., Demarco F.F. "Microleakage of seven adhesive systems in enamel and dentin", *The Journal of contemporary dental practice*, Nr 5, Vol 7 Page 26-33, 2006
3. Soares C.S., da Silva G.R., Fonseca B.R., Quagliatto P.S. "Influence of time elapsed between application and adhesive polymerization on the bond strength to dentin" *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Vol. 5, No. 17, Apr-June, 2006, 1028-1033
4. Sano H., Yoshikawa T., Pereira P.N., Kanemura N., Morigami M., Tagami J., Pashley D.H. "Long term durability of dentin bonds with a self-etching primer, in vivo", *J.Dent.Res.*78(4), pag 906-11, 1999
5. Van Meerbeek B., Conn Jr L.J., Duke E.S., Eick J.D., Robinson S.J., Guerrero D. "Correlative Transmission Electron Microscopy Examination of Nondemineralized and Demineralized Resin-Dentin Interfaces Formed by Two Dentin Adhesive Systems", *J Dent Res* 75(3): 879-888, March, 1996
6. Van Landuyt K., Snauwaert J., Peumans M., De Munck J., Lambrechts P., Van Meerbeek B. The role of HEMA in one-step self-etch adhesives *Dental materials* nr. 24 (10) pag. 1412-1419 2008
7. Van Landuyt K.L., Snauwaert J., De Munck J., Coutinho E., Poitevin A., Yoshida Y., Suzuki K., Lambrechts P., Van Meerbeek B., "Origin of Interfacial Droplets with One-step Adhesives", *J Dent Res* 86(8) pag 739-744, 2007
8. Walther U.I., Siagian I.I., Walther S.C., Reichl F.X., Hickel R., "Antioxidative vitamins decrease cytotoxicity of HEMA and TEGDMA in cultured cell lines", *Arch. Of Oral Biol.*, vol 49, nr 2, pag. 125-131, 2004
9. Falconi M., Teti G., Zago M., Pelotti S., Breschi L. and Mazzotti G. "Effects of HEMA on type I collagen protein in human gingival fibroblasts" *Cell Biol Toxicol* 2007; 23: 313-322.
10. Bouillaguet S., Wataha J.C., Hanks C.T., Ciucchi B., Holz J. In vitro cytotoxicity and dentin permeability of HEMA *Journal of Endodontics* Volume 22, Issue 5, 1996, Pages 244-248
11. Sengun, S. Buyukbas, S. S. Hakki Cytotoxic effects of dental desensitizers on human gingival fibroblasts *Journal of Biomedical*

- Materials Research Part B: Applied Biomaterials* Vol. 78B nr. 1 pag. 131-137
12. Geurtsen W., Spahl W., Muller K., Leyhausen G., "Aqueous extracts from dentin adhesives contain cytotoxic chemicals" *Journal of biomedical materials research* 1999, vol. 48, n°6, pp. 772-777
 13. Sadek F.T., Pashley D.H., Nishitani Y., Carrilho M.R., Donnelly A., Ferrari M., Tay F.R. "Application of hydrophobic resin adhesives to acid-etched dentin with an alternative wet bonding technique" *Journal of Biomedical Materials Research Part A* Vol. 84A nr. 1, Pag. 19 – 29 1998
 14. Tay F.R., Gwinnett J.A., Wei S.H. Relation between water content in acetone/alcohol-based primer and interfacial ultrastructure. *Journal of dentistry* nr.26(2) pag.147-56.1998
 15. Tay F.R., Gwinnett J.A., Wei S.H. "The overwet phenomenon in two-component acetone-based primers containing aryl amine and carboxylic acid monomers", *Dent Mater.* nr.13(2) pag.118-27. 1997
 16. Wiggins K.M., Hartung M., Althoff O., Wastian C., Mitra S.B., "Curing performance of a new-generation light-emitting diode dental curing unit", *J. Am. Dent. Assoc.* Vol. 135, pag. 1471-1479, 2004
 17. Caughman W.F., Rueggeberg F.A., Curtis J.W., "Clinical guidelines for photocuring restorative resins", *J. Am. Dent. Assoc.*, vol.126, pag. 1280-1286, 1995
 18. Feng L., Carvalho R., Suh B.I. "Insufficient cure under the condition of high irradiance and short irradiation time" *Dental Materials* 29 August 2008 doi:10.1016/j.dental.2008.07.007
 19. Joe C., Ontiveros J.C., Rade D., Paravina R.D., "Light-emitting diode polymerization: a review of performance part II" *Acta Stomatologica Naissi*, vol. 23, nr. 55 pag. 671 – 678, 2007
 20. Consani S., Farina E.D.P., Guirardo R.D., Sinhoreti M.A.C., Correr-Sobrinho L., "Influence of shade and composition of heat during the dental composite photoactivation", *Braz J Oral Sci.*, vol. 5, nr. 19, pag. 1213-1216, 2006
 21. Schneider L.F.J., Cavalcante L.M.A., Tango R.N., Consani S., Sinhoreti M.A.C., Sobrinho L.C. "Pulp chamber temperature changes during resin composite photoactivation", *Braz J Oral Sci.* Vol 4 nr. 12 pag. 685-688, 2005
 22. Hashimoto M., Ohno H., Endo K., Kaga M., Sano H., Oguchi H., "The effect of hybrid layer thickness on bond strength: demineralized dentin zone of the hybrid layer" *Dental Materials* Vol. 16, nr. 6, Pages 406-411, 2000
 23. Tay F.R., Gwinnett A.J., Pang K.M., Wei S.H.Y. "Variability in Microleakage Observed in a Total-etch Wet-bonding Technique under Different Handling Conditions" *J Dent Res* 74(5): 1168-1178, 1995

EVALUAREA EFICACITĂȚII UNUI NOU SISTEM FOTOGRAFIC UTILIZAT PENTRU APRECIEREA PARAMETRILOR CULORII DENTARE

BOGDAN CULIC¹, EUGEN DARVAS², DIANA DUDEA¹,
CARINA CULIC³, CAMELIA ALB¹, RADU SECELEANU¹

¹ Catedra Propedeutică Stomatologică, Facultatea de Medicină Dentară, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca

² Catedra Chimie Analitică, Facultatea de Chimie, Universitatea Babeș Bolyai Cluj Napoca

³ Catedra Odontologie, Facultatea de Medicină Dentară, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca

Rezumat

Obiectiv. Scopul studiului este de a evalua eficacitatea unui nou sistem de preluare a imaginii utilizat pentru analiza parametrilor culorii.

Material și metodă. Sistemul de măsurare a parametrilor culorii este realizat dintr-o sferă integratoare - 22 cm diametru, geometrie de măsurare D/00, iluminat cu o sursă 6V/21W, 2300K temperatura culorii – și un aparat digital Canon 400D. Eșantioanele cheii de culori Vitapan 3D Master au fost utilizate ca mostre. Eșantioanele au fost fotografiate, iar în fiecare fotografie preluată cu sistemul descris mai sus a fost introdus un standard de culoare. Toate imaginile obținute au fost calibrate utilizând programul Color Pilot®. Unei arii circulare de 30mm² din fiecare imagine i-au fost determinați parametri culorii utilizând programul DetColorDent 1.1. Parametrii spațiului de culori CIE L*, a*, b* au fost determinați. Un spectrofotometru dentar, Vita Easy Shade (Vita, Germania) a fost utilizat pentru obținerea valorilor martor. Aceleași zone de 30mm² de pe fiecare eșantion i s-au determinat parametri culorii spațiului de culori CIE L*, a*, b*. Diferența de culoare ΔE^* a fost calculată. Valorile $\Delta E^* < 3.2$ au fost considerate acceptabile din punct de vedere clinic. Rezultatele au fost analizate statistic utilizând programul SSPS 13.0 pentru Windows – testul Wilcoxon.

Rezultate. Valorile ΔE^* obținute au fost situate în intervalul 1.66 - 8.99. Nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0.05$) între valorile obținute cu ajutorul dispozitivului experimental față de martor pentru L* și a*. Valorile obținute pentru b* și ΔE^* au prezentat diferențe mai importante între sistemul utilizat și martor.

Concluzii. Utilizarea acestui sistem experimental a obținut rezultate bune în analiza parametrului culorii L* (luminozitate). Sunt necesare realizarea unor studii suplimentare pentru îmbunătățirea sistemului și posibilitatea folosirii lui pentru realizarea unor măsurători standardizate a tuturor parametrilor culorii.

Cuvinte cheie: culoare, imagini digitale, spectrofotometru, CIE Lab.

THE EVALUATION OF THE EFFICACY OF A NEW PHOTOGRAPHIC SYSTEM USED FOR THE APPRECIATION OF THE DENTAL COLOR PARAMETERS

Abstract

Objectives. The aim of this study is to evaluate a new digital imaging system which avoid reflection, that can be used for color measurements of various samples.

Methods. The digital imaging system was constructed using a custom made integration sphere, 22 cm diameter, D/00 geometry, illuminated with 6V/21W, 2300K

light source – in order to avoid reflections - and a digital SLR camera (Canon 400D). Vitapan 3D Master shade tabs, from the same shade guide were used as samples. A white color standard was used. All the images were color corrected using Color Pilot® software. A 30 mm² exposed area from each image was analyzed using DetColorDent 1.1 software and the L^* , a^* , b^* values were obtained. A dental spectrophotometer, Vita Easy Shade (Vita, Germany) was used as control, measuring the same area from the selected shade tabs. Based on the second set of CIE L^* , a^* , b^* values, ΔE^* was calculated. $\Delta E^* < 3.2$ were considered clinically acceptable. The results were statistically analyzed using the SPSS 13.0 for Windows - Wilcoxon test.

Results. ΔE^* were situated in the interval 1.66 - 8.99. The statistical analysis showed no statistically significant difference ($p < 0.05$) between the experimental device and control for the L^* value. The absolute values for a^* and b^* obtained with the digital imaging system exhibited more important differences as compared to the control.

Conclusion. The experimental digital imaging system showed promising results mainly considering the measurement of the value. Further investigations must be conducted in order to use it for standardized color measurements.

Keywords: color, digital images, spectrophotometers, CIE Lab.

Introducere

Reflexiile luminii pot să apară în timpul fotografierii suprafețelor dentare sau a materialelor restaurative (1,2). Fie că folosim blițuri circulare sau bilaterale, fie că folosim surse de lumină standardizate, suprafețele dinților sau ale materialelor dentare vor reflecta sursa de lumină folosită, dacă aceasta este poziționată sub un unghi de -10° până la 10° față de un ax perpendicular pe probă (3,4). În aceste condiții, parametrii culorii pe care dorim să îi analizăm vor fi modificați în sensul creșterii luminozității - vezi fig. 1.



Fig.1. Fotografie digitală a suprafețelor vestibulare dentare cu reflexii ale blițului circular în zona de lucru (marcată cu cerc negru).

În vederea comparării metodei de analiză computerizată a imaginilor preluate digital, cu metoda bazată pe măsurările spectrofotometrice, s-a realizat un sistem de iluminare difuză bazată pe o sferă integratoare. S-au calculat pe baza prelucrării imaginilor digitale, parametrii culorii probelor în aceleași zone în care au fost efectuate și măsurătorile spectrofotometrice. Rezultatele au

fost comparate cu cele obținute prin spectrofotometrie.

Obiectiv

Evaluarea eficacității unui nou sistem de preluare a imaginii care să poată fi utilizat pentru determinarea parametrilor culorii eșantioanelor de materiale restaurative.

Material și metodă

Pentru a elimina reflexiile care apar adesea la fotografierea suprafețelor dentare sau a eșantioanelor de materiale restaurative a fost folosită o sferă integratoare cu scopul de a asigura o iluminare difuză a probelor de analizat - fig. 2.

Sfera utilizată pentru măsurări a fost realizată dintr-un mlaș de ipsos. Peretele sferei a fost vopsit în alb cu o vopsea solubilă în apă și acoperit cu un strat de sulfat de bariu. Sfera a fost așezată pe un suport reglabil astfel încât să fie posibilă introducerea probelor în orificiul din partea inferioară a sferei.

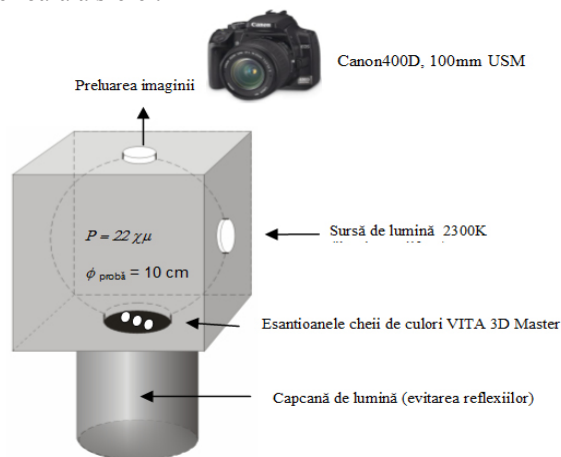


Fig. 2. Sfera Integratoare și sistemul de preluare a imaginii.

Articol intrat la redacție în data de: 31.07.2009

Acceptat în data de: 24.09.2009

Adresa pentru corespondență: bogdanculic@yahoo.com

Sistemul are un diametru de 22 cm, având o construcție cu geometria D/0°. Iluminarea s-a realizat utilizând o sursă de lumină tip halogen (6V, 21W) cu temperatura culorii de aprox 2300 K. O cameră digitală, Canon EOS 400D cu un obiectiv macro de 100mm f 2.8 USM a fost utilizată pentru preluarea imaginilor.

Cele 26 de eşantioane ale cheii de culori Vitapan 3D Master au fost utilizate ca mostre. Fotografierea mostrelor a fost realizată introducând mostrele în sfera integratoare și utilizând un etalon de alb cu dimensiunile 3x3 cm în fiecare fotografie.

Pentru imaginile obținute se observă lipsa reflexiilor de pe suprafața probelor (fig. 3).

Calibrarea imaginilor obținute s-a realizat în funcție de etalonul de alb prezent în fotografie, utilizând software-ului Color Pilot®. S-a selectat o zonă dreptunghiulară din etalonul de alb, căreia i s-au implementat valorile $L^*=100$, $a^*=0$, $b^*=0$ ale sistemului CIELab 1976, corespunzând culorii albe absolute. Restul imaginii și-a modificat parametrii culorii în funcție de modificările survenite la etalonul de alb - fig. 4.

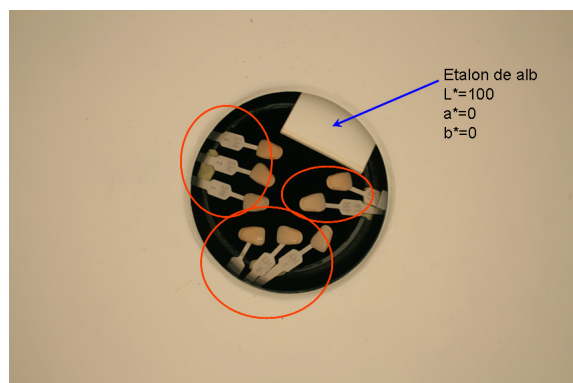


Fig. 3. Imaginile preluate cu sistemul descris anterior.

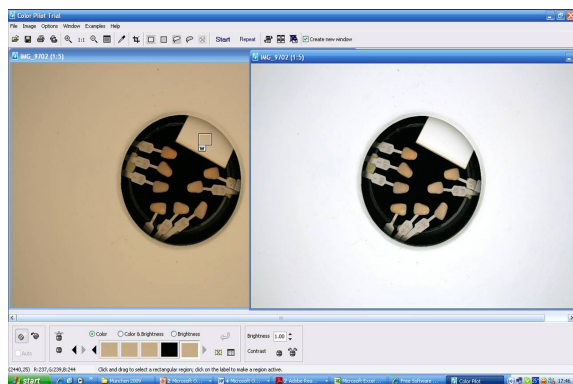


Fig. 4. Calibrarea imaginilor.

Parametrii culorii unei porțiuni circulare de aproximativ 30 mm² situată în zona centrală a fiecărui eşantion au fost măsurati utilizând software-ul Detcolor Dent 1.1 - fig. 5. Parametrii L_1^* , a_1^* , b_1^* ai sistemului CIE LAB au fost determinați.



Fig. 5. Determinarea valorilor L_1^* , a_1^* , b_1^* cu ajutorul software-ului DetColorDent 1.1.

Valori martor. Spectrofotometrul Vita Easy Shade (Vita, Germania), a fost utilizat pentru obținerea valorilor martor, măsurându-se aceeași suprafață de 30 mm² de pe fiecare eşantion fig. 6. Spectrofotometrul a fost calibrat înainte de fiecare măsurătoare, iar modul de lucru utilizat a fost Tooth Single. Un al doilea set de valori L_2^* , a_2^* , b_2^* a fost determinat fig.7. Am considerat aceste măsurători ca martor.



Fig. 6. Modul de poziționare al spectrofotometrului pe eşantion.

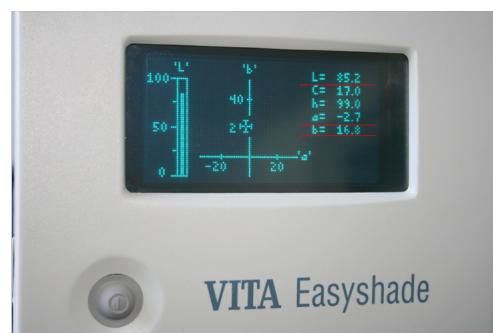


Fig. 7. Determinarea celui de-al doilea set de valori L_2^* , a_2^* , b_2^*

Calculul diferenței de culoare ΔE^* a fost realizat utilizând același program Detcolor Dent 1.1. Formula de calcul a fost următoarea:

$$\Delta E^* = \sqrt{(L_2 - L_1)^2 + (a_2 - a_1)^2 + (b_2 - b_1)^2}$$

Valorile obținute prin analiza computerizată a imaginilor digitale și cele obținute prin măsurătorile spectrofotometrice au fost introduse în program, iar distanța euclidiană dintre cele două puncte, din spațiul de culori Cie Lab 1976 a fost calculată fig. 8.

Valorile $\Delta E^* < 3.2$ au fost considerate ca acceptabile din punct de vedere clinic.

Rezultatele au fost analizate statistic folosind programul SPSS 13.0 for Windows – testul Wilcoxon.



Fig. 8. Calculul ΔE^* .

Rezultate

Am realizat baza de date cu valorile L_1^* , a_1^* , b_1^* , L_2^* , a_2^* , b_2^* și ΔE^* astfel obținute. Am realizat o statistică descriptivă a rezultatelor.

Au fost calculate: media, mediana și valorile 1Qu și 3Qu, adică valorile limită ale primului și celui de-al treilea sfert pentru fiecare din parametrii culorii pentru cele două măsurători, precum și pentru ΔE^* (tabelul 1 și 2).

Tabel 1. Analiza statistică descriptivă pentru L1, a1, b1.

L1	a1	b1
Min. :61.80	Min. :0.000	Min. :13.30
1st Qu.:67.90	1st Qu.:1.075	1st Qu.:18.48
Median :72.90	Median :2.550	Median :22.25
Mean :72.11	Mean :2.777	Mean :22.87
3rd Qu.:76.70	3rd Qu.:3.875	3rd Qu.:27.25
Max. :83.50	Max. :8.700	Max. :38.70

Tabel 2. Analiza statistică descriptivă pentru L2, a2, b2 și ΔE^* .

L2	a2	b2	delta
Min. :61.50	Min. :-1.100	Min. :16.67	Min. :1.660
1st Qu.:67.62	1st Qu.: -0.015	1st Qu.:22.52	1st Qu.:3.830
Median :70.33	Median : 2.780	Median :26.80	Median :5.170
Mean :71.77	Mean : 3.725	Mean :26.53	Mean :4.982
3rd Qu.:77.30	3rd Qu.: 6.888	3rd Qu.:30.30	3rd Qu.:5.857
Max. :84.20	Max. :14.060	Max. :34.40	Max. :8.990

Am realizat un bloxpot pentru reprezentarea grafică a distribuției valorilor L_1^* , a_1^* , b_1^* , L_2^* , a_2^* , b_2^* și ΔE^* în funcție de mediană (fig. 9).

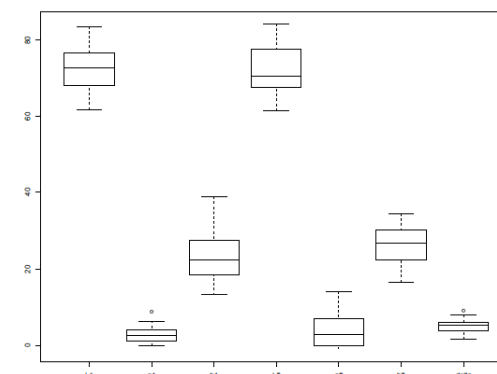


Fig. 9. Reprezentarea grafică a distribuției valorilor L_1^* , a_1^* , b_1^* , L_2^* , a_2^* , b_2^* și ΔE .

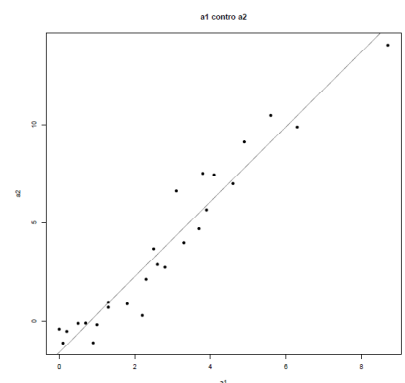
Pentru calcularea diferențelor între parametrii culorii s-a folosit programul SPSS 13.0 for Windows și s-a aplicat testul neparametric Wilcoxon.

Între L_1^* și L_2^* nu s-au găsit diferențe din punct de vedere statistic $p > 0.05$. Nu au fost raportate diferențe din punct de vedere statistic nici între valorile parametrilor pe axa roșu – verde, respectiv a_1^* și a_2^* , $p > 0.05$ Tabel 3. Pe de altă parte, între variabilele b_1 și b_2 , respectiv între valorile ΔE^* obținute și valoarea 3.2 considerată ca acceptabilă, există diferențe semnificative din punct de vedere statistic $p < 0.05$.

Tabel 3. Valorile variabilei p, test neparametric Wilcoxon.

p	L_1^*	a_1^*	b_1^*	3.2
L_1^*	0.3385	-	-	-
a_1^*	-	0.1574	-	-
b_1^*	-	-	4.083e-06	-
ΔE^*	-	-	-	0.0001884

Am reprezentat grafic regresile liniare, adică corespondența între a_1 și a_2 , b_1 și b_2 respectiv L1 și L2, (fig. 26-28), precum și regresile liniare între toate variabilele (fig 10).



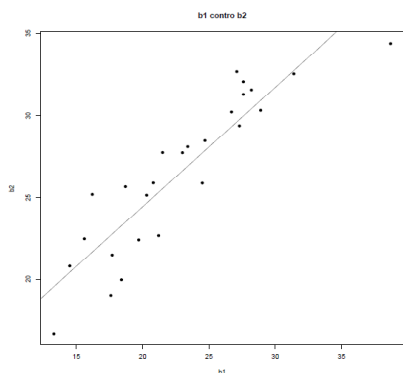


Fig. 10. Regresiile liniare între perechile variabile.

Discutii

În vederea comparării metodei de analiză computerizată a imaginilor preluate digital, cu metoda bazată pe măsurările spectrofotometrice, s-a realizat un sistem de iluminare difuză bazată pe o sferă integratoare.

S-au calculat pe baza prelucrării imaginilor digitale, parametrii culorii probelor în zonele în care au fost efectuate și măsurările spectrale. Rezultatele au fost comparate cu cele obținute prin metode spectrofotometrice.

Reprezentarea grafică a distribuției valorilor L_1^* , a_1^* , b_1^* , L_2^* , a_2^* , b_2^* și ΔE (fig. 29), ne indică simetria valorilor față de mediană. Observăm simetria valorilor pentru L_1^* , a_1^* , b_1^* , b_2^* și lipsa acesteia pentru ΔE , L_2^* , a_2^* .

Măsurătorile realizate pentru axa roșu verde și pentru axa galben albastru sunt în relație liniară cu măsurătorile standard. Se poate demonstra existența unei formule de calcul a lui a_2 și funcție de a_1 ($a_2 \approx 1.9 \cdot a_1 - 1.5$). Aceasta ne indică faptul că parametrii obținuți în urma analizei imaginilor digitale au fost modificați în același mod față de martor, ceea ce ne indică faptul că sistemul fotografic testat se poate utiliza de exemplu pentru testarea modificărilor de culoare in vitro.

Între L_1^* și L_2^* nu s-au semnalat diferențe din punct de vedere statistic $p > 0.05$. Nu au fost raportate diferențe din punct de vedere statistic nici între valorile parametrilor pe axa roșu – verde, respectiv a_1^* și a_2^* , $p > 0.05$. Pe de altă parte, între variabilele b_1 și b_2 , respectiv între valorile ΔE^* obținute și valoarea 3.2 considerată ca acceptabilă există diferențe semnificative din punct de vedere statistic $p < 0.05$. Explicația acestor diferențe între b_1 și b_2 , din care rezultă și cea a valorilor ΔE^* , cu o medie de 4.9, peste cea de 3.2 acceptată în literatură, se pot datora unor neajunsuri constatate pe parcursul desfășurării experimentului. Sursa de lumină de 2300K utilizată, nu este un iluminant standard D65 conform CIE (5500K), și din acest motiv imaginile au necesitat calibrare ulterioară. Utilizarea unei astfel de surse de lumină ar duce la eliminarea calibrării înainte de analiza digitală a probelor (5,6). Este recomandată utilizarea unui elalon de alb ceramic, față de cel din material plastic utilizat în studiu, pentru o mai mare precizie a acestuia. Modalitatea

de poziționare a spectrofotometrului, în prezentul studiu a fost în centrul suprafeței eșantionelor, iar analiza imaginilor digitale s-a realizat în același mod. În studiile viitoare vom realiza un șablon pe suprafața fiecărui eșantion, acest șablon să ghideze ca atât măsurătorile spectrofotometrice, cât și analiza digitală a imaginilor să se facă exact pe aceeași suprafață. Preluarea digitală a imaginilor se poate realiza pentru fiecare eșantion în parte cu scopul de a elimina diferențele de poziționare ale eșantionelor față de lentila aparatului de fotografiat digital, în cadrul fotografierii mai multor eșantioane în același timp.

Concluzii

Analiza computerizată a imaginilor preluate digital a permis calculul parametrilor de culoare. În cazul valorilor de luminositate (L), și a valorilor cromatice pe axa roșu verde (a) s-a observat o bună corelație între rezultatele metodei spectrofotometrice și a metodei bazate pe analiza imaginilor digitale.

Folosind o sferă integratoare cu dimensiuni relativ mari, am obținut imagini în lumină difuză, fără prezența reflexiilor la nivelul suprafeței eșantionelor analizate. Condițiile de iluminare sunt reproductibile.

Nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între L_1^* și L_2^* $p > 0.05$ și nici între valorile parametrilor pe axa roșu – verde, respectiv a_1^* și a_2^* , $p > 0.05$. Pe de altă parte, între variabilele b_1 și b_2 , respectiv între valorile ΔE^* obținute și valoarea 3.2 considerată ca acceptabilă, există diferențe semnificative din punct de vedere statistic $p < 0.05$.

Parametrii obținuți în urma analizei imaginilor digitale au fost modificați în același mod față de martor, ceea ce ne indică faptul că sistemul fotografic testat se poate utiliza de exemplu pentru testarea modificărilor de culoare in vitro.

Bibliografie

1. Touati B. Esthetic Dentistry and Ceramic Restauration. Martin Dunitz, London, 1999
2. Goldstein R.E. Esthetics in Dentistry. Second edition, vol I., B.C. Decker Inc., Hamilton, 1998
3. Paravina RD, Power JM. . Esthetic color training in Dentistry. Mosby, St.Louis, 2004.
4. Chu SJ, Devigus A, Miesleszo A. Fundamentals of color: shade matching and communication in esthetic dentistry. Tokyo, Quintessence Publ. Co, 2004.
5. Sproul RC, Color matching in dentistry. Part I. The three dimensional nature of color. Practical applications of the organization of color. J. Prosth. Dent, 2001, 5: 453-457
6. Paravina R.D. www.db.uth.tmc.edu/Biomaterials/rparavina/Part1.htm, accesat la 06.04.2009
7. CIE 1976, International Commission on Illumination. Colorimetry: Official Recommendations of the International Commission on Illumination. Publication CIE No. 9 (E-1.3.1) 1976, Bureau Central de la CIE, Paris, 1976.

SUSCEPTIBILITY TO CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS OF THE BACTERIA ISOLATED FROM URINE IN CHILDREN AND TEENAGERS URINARY TRACT INFECTIONS

CECILIA BOBOȘ¹, DOINA TERC², CRISTIAN HODĂRNĂU¹,
LUCIA FETICU², ALINA HODĂRNĂU³

¹“Iuliu-Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca

²The Clinic Center for Diagnosis and Treatment, Cluj-Napoca

³ASP CLUJ

Abstract

Objectives. The susceptibility to chemotherapeutic agents was tested for 695 bacteria strains isolated from urinary tract infections in outpatients aged 7 weeks to 17 years: 528 (76%) girls and 167 (24%) boys, in the period 13 August 2002 – 13 April 2009.

Material and methods. The chemotherapeutic agents susceptibility of the bacteria strains was determined by the standard disc-diffusion method according to the CLSI/NCCLS standards.

Results. Of the 695 isolated bacteria strains, 448 (64.5%) strains were *Escherichia coli*, 102 (14.7%) strains were species of *Proteus* (especially *Proteus mirabilis*), 91 (13.1%) *Staphylococcus aureus* strains, and other strains: *Klebsiella* spp. (2.8%), *Pseudomonas* spp. (1.9%), *Enterococcus* spp. (1.15%), *Serratia* spp. (0.72%), *Enterobacter* spp. (0.43%), *Citrobacter* spp. (0.28%), *Hafnia alvei* (0.28%) and *Stenotrophomonas maltophilia* (0.14%). All the tested strains of *Escherichia coli* were susceptible to colistin, over 90% strains were susceptible to ceftazidime, cefuroxime, gentamicin and over 80% susceptibility was detected to nitrofurantoin and amikacin. More than 60% of the strains were susceptible to cephalexin and cefamandole. Over 70% strains of *Proteus* spp. were susceptible to ceftazidime and amikacin. *Staphylococcus aureus* strains presented over 70% susceptibility to nitrofurantoin and amoxicillin-clavulanic acid and 21 strains were resistant to oxacillin. Associations of bacteria or bacteria with *Candida* spp were detected.

Conclusions. The strains of *Escherichia coli* were particularly susceptible to nitrofurantoin, nalidixic acid and some 1st, 2nd and 3rd generation cephalosporins. The other Gram-negative bacilli were in varying percentages susceptible to aminoglycosides and to some cephalosporins. *Staphylococcus aureus* was susceptible in a high ratio to nitrofurantoin, amoxicillin-clavulanic acid and cefuroxime.

Keywords: children, teenagers, urine, bacteria, susceptibility.

SENSIBILITATEA FAȚĂ DE CHIMIOTERAPICE A BACTERIILOR IZOLATE DIN URINĂ ÎN INFECȚIILE TRACTULUI URINAR LA COPII ȘI TINERI

Rezumat

Obiective. A fost testată sensibilitatea față de chimioterapice pentru 695 tulpini bacteriene izolate din infecții ale tractului urinar de la pacienții din ambulator în vârstă de 7 săptămâni-17 ani: 528 (76%) fete și 167 (24%) băieți, în perioada 13 August 2002 – 13 Aprilie 2009.

Material și metodă. Sensibilitatea față de chimioterapice s-a determinat prin metoda difuzimetrică conform standardelor CLSI/NCCLS.

Rezultate. Din cele 695 tulpini bacteriene izolate, 448 (64,5%) tulpini au fost *Escherichia coli*, 102 (14,7%) tulpini au fost specii de *Proteus* (în special *Proteus*

mirabilis), 91 (13,1%) tulpini *Staphylococcus aureus* și alte tulpini: *Klebsiella* spp. (2,8%), *Pseudomonas* spp. (1,9%), *Enterococcus* spp. (1,15%), *Serratia* spp. (0,72%), *Enterobacter* spp. (0,43%), *Citrobacter* spp. (0,28%), *Hafnia alvei* (0,28%) și *Stenotrophomonas maltophilia* (0,14%). Toate tulpinile *Escherichia coli* testate au fost sensibile față de Colistin, peste 90% tulpini au fost sensibile față de Cefazidime, Cefuroxime, Gentamicină, peste 80% sensibilitate s-a detectat față de Nitrofurantoin și Amikacin. Mai mult de 60% tulpini au fost sensibile față de Cephalexin și Cefamandole. Peste 70% tulpini de *Proteus* spp. au fost sensibile față de Cefazidime și Amikacin. Tulpinile de *Staphylococcus aureus* au prezentat peste 70% sensibilitate față de Nitrofurantoin și Amoxicilină-Acid clavulanic și 21 tulpini au fost rezistente la Oxacilină. S-au constatat asocieri bacteriene sau între bacterii și *Candida* spp.

Concluzii. Tulpinile de *Escherichia coli* au fost sensibile mai ales față de Nitrofurantoin, Acid nalidixic, unele Cefalosporine de generația 1, 2 și 3. Alți bacili Gram-negativi au fost sensibili în procente diferite față de Aminoglicozide și unele Cefalosporine. *Staphylococcus aureus* a fost sensibil într-o proporție crescută față de Nitrofurantoin, Amoxicilină-Acid clavulanic și Cefuroxime.

Cuvinte cheie: copii, tineri, urină, bacterii, sensibilitate.

Introduction

Although the real incidence of urinary tract infections (UTI) in children is difficult to appreciate, it was demonstrated that they are among the most frequent bacterial infections, they being particularly caused by Enterobacteriaceae.

An early diagnosis is essential for the prompt eradication of the bacterial pathogens, for the prevention of the renal complications and for the preservation of the renal function of the growing kidney. The delays in the initiation of the antibacterial treatment, especially in children below the age of five years, are associated with a high risk of renal damages and scars the consequences of which in time can be hypertension and irreversible renal diseases [1,2]. The choice of the antibacterial treatment is based on the knowledge of the predominant pathogens in that age group and of their susceptibility to antibiotics [1]. The change of the pattern of the resistance to chemotherapeutic agents of the bacteria causing UTI in children is a highly actual issue. Based on this findings in the present investigation an attempt was made to test the susceptibility to chemotherapeutic agents of the bacteria isolated in UTI in children and to evaluate the options for the empiric treatment of these infections in the outpatient units, recommended before getting the result of the uroculture.

Material and methods

The susceptibility to chemotherapeutic agents for 695 bacterial strains isolated in the outpatient unit from urinary infections in children and teenagers aged between 7 weeks and 17 years, in the period 13 August 2002 – 13 April 2009, was determined. The 695 bacterial strains were isolated from 528 (76%) girls and 167 (24%) males and

this patients presented the signs of urinary tract infections (dysuria, polyuria). Of the 695 bacterial strains isolated from UTI, 358 strains (patients with diagnosis of cystitis) were tested in the period 13 August 2002-december 2004, and 337 strains were tested in the period January 2005-April 2009. The clinical diagnosis (Fig.1) for the 337 subjects showed that in 64 cases the patients presented severe diseases of the urinary tract, especially nephritis, acute or chronic nephritic syndrome, lithiasis of the kidney and ureter, lithiasis of the lower urinary ways, acute tubular-interstitial nephritis, and the other 273 subjects presented cystitis. Of those 64 cases with severe diseases, 22 cases were produced by the bacteria strains with multiple resistance to antibiotics.

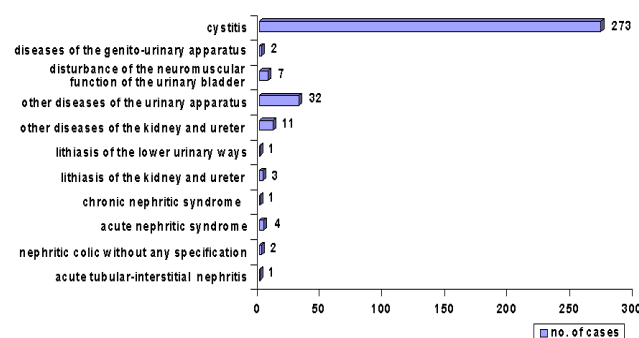


Fig. 1. Clinical diagnosis in the period 2005-2009 in children and teenagers with UTI.

The urine samples were obtained using the clean-catch midstream urine in children and teenagers or by using the sterile bags in pupils. For the isolation of the bacteria semi-quantitative urocultures were performed, seeding the culture media Levin and CLED (cystine-lactose-electrolyte deficient) with the urine using calibrated bacteriologic loop with an inner diameter of 5 mm (the urine volume taken in a loop being 0.01 ml). The following formula was used: Number of bacteria cells/ml = number of colonies developed x 100, and the presence of a number of 100,000 bacteria cells

was considered significant.

The bacterial strains were identified according to the aspect of the bacteria on the media and by the biochemical tests, such as: T.S.I. (triple sugar iron) and M.I.U. (mobility, indole, urea) and/or a microtest: Api 10S; the discs for oxidase and the tests of catalase and coagulase were used too. The bile-esculine agar medium was used for *Enterococcus* spp. and Sabouraud medium was used for mycosis. The medium Müller-Hinton with NaCl 4% were used for testing the *Staphylococcus* strains to oxacillin.

The susceptibility to chemotherapeutic agents was determined using the standard disc-diffusion method according to the CLSI standards, using antibiotic-impregnated discs from the firms Oxoid, Bioanalyse Ltd., ABTEK Biologicals Ltd., such as: colistin (CT), nitrofurantoin (F), cefaclor (CEC), cephalexin (CL), cefamandole (MA), cefuroxime (CXM), ceftazidime (CAZ), ceftriaxone (CRO), ampicillin (AM), amoxicillin-clavulanic acid (AMC), sulbactam-ampicillin (SAM), trimethoprim-sulphamethoxazole (SXT), gentamicin (CN), amikacin (AK), imipenem (IPM). Nalidixic acid (NA), norfloxacin (NOR), ofloxacin (OFX), ciprofloxacin (CIP) were tested in subjects aged 15-17 years and only the strains of *Staphylococcus* and *Enterococcus* were tested to penicillin (P) and oxacillin (OX).

Results

The 695 bacterial strains isolated were: 448 (64.5%) strains of *Escherichia coli*, 102 (14.7%) strains of *Proteus* spp. especially *Proteus mirabilis*, 91 (13.1%) *Staphylococcus aureus* strains and the remaining strains were: 20 (2.8%) strains of *Klebsiella* spp., 13 (1.9%) strains of *Pseudomonas* spp., 8 (1.15%) strains of *Enterococcus* spp., 5 (0.72%) strains of *Serratia* spp., 3 (0.43%) strains of *Enterobacter* spp., 2 (0.28%) strains of *Citrobacter* spp., 2 (0.28%) strains of *Hafnia alvei* and 1 (0.14%) strain of *Stenotrophomonas maltophilia* (Fig.2).

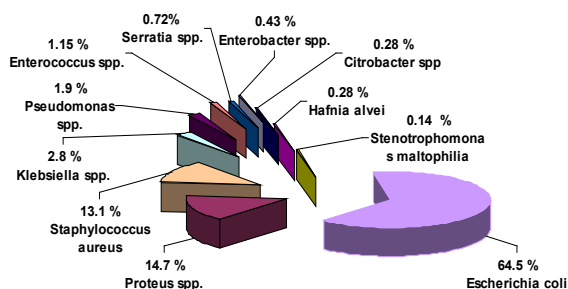


Fig. 2. Bacterial species isolated from children and teenagers with UTI.

The disc-diffusion method revealed that the tested strains were most of them susceptible to chemotherapeutic agents.

In *Escherichia coli* strains (Fig.3) the susceptibility

was noted to colistin (CT) in a ratio of 100%. Over 90% strains were susceptible to ceftazidime (CAZ), cefuroxime (CXM), gentamicin (CN) and over 80% of the strains were susceptible to nitrofurantoin (F) and to amikacin (AK). More than 60% of the strains were susceptible to cephalexin (CL) and cefamandole (MA) and over 50% were susceptible to sulbactam-ampicillin (SAM), cefaclor (CEC) and amoxicillin-clavulanic acid (AMC). High percentages of resistance were registered to ampicillin (AM) (71.1%) and trimethoprim-sulphamethoxazole (SXT) (51.8%).

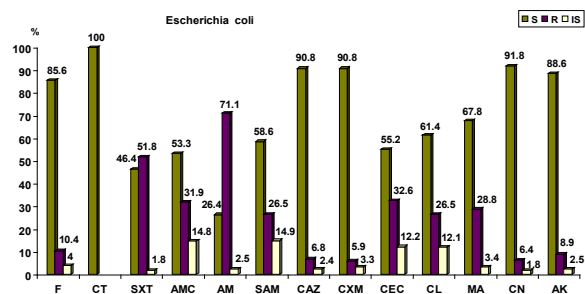


Fig. 3. Susceptibility to chemotherapeutic agents of *Escherichia coli* strains isolated from children and teenagers with UTI.

In the case of the strains of *Proteus* spp. (especially *Proteus mirabilis*) (Fig.4) it was noted that more than 70% of the strains were susceptible to amikacin and ceftazidime, and over 50% of the strains were susceptible to cefuroxime. Of the 43 strains tested to gentamicin, 22 strains were susceptible, 20 strains were resistant and 1 strain was intermediate susceptible. Very high percentages of resistance were noted to trimethoprim sulphamethoxazole (92.6%) and to nitrofurantoin (83.1%).

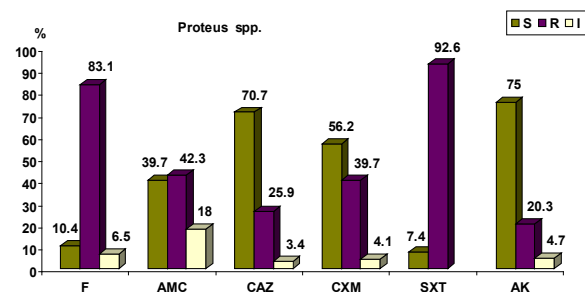


Fig. 4. Susceptibility to chemotherapeutic agents of *Proteus* spp. strains isolated from children and teenagers with UTI.

For the other Gram negative bacilli, the separate graphic representation is difficult due to the small number of the isolated strains. It can, however, be mentioned that about 50% of the strains of *Enterobacteriaceae* were susceptible to amikacin and gentamicin and some cephalosporins: cefuroxime, ceftazidime, cefaclor (CEC), ceftriaxone (CRO). The strains of *Pseudomonas* spp (7 strains of *Pseudomonas aeruginosa*) were susceptible in a high ratio to colistin, imipenem (IPM) and aminoglycosides (gentamicin and

amikacin). *Stenotrophomonas maltophilia* was susceptible to colistin and imipenem.

Staphylococcus aureus was susceptible in a high ratio to nitrofurantoin, amoxicillin-clavulanic acid and cefuroxime (Fig. 5) and a number of 21 strains were resistant to oxacillin. Also, 39 strains of *Staphylococcus aureus* were susceptible to amikacin, 24 strains were susceptible to cefaclor and 15 strains were susceptible to sulbactam-ampicillin, but the susceptibility to these chemotherapeutic agents was determined only in a low number of the strains. Of the 20 strains tested to penicillin, 15 strains were susceptible and 5 strains were resistant.

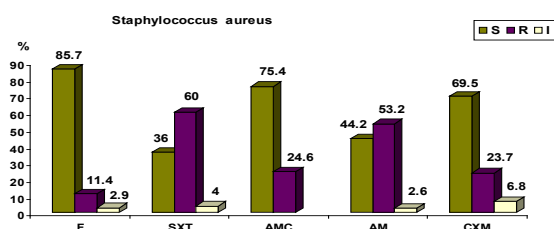


Fig. 5. Susceptibility to chemotherapeutic agents of *Staphylococcus aureus* strains isolated from children and teenagers with UTI.

Enterococcus spp. presented a higher susceptibility to amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid.

In 162 teenagers aged 15-17 years the susceptibility to quinolones was also tested. Thus, to nalidixic acid (NA) were tested 134 strains (88 susceptible strains); to norfloxacin (NOR) were tested 98 strains (88 susceptible strains), to ofloxacin (OFX) were tested 27 bacterial strains (24 susceptible strains), and to ciprofloxacin (CIP) were tested 106 strains (100 susceptible strains) (Table no.1).

Of the 695 bacteria tested strains, 312 (44.8%) strains presented multiple resistance to chemotherapeutic agents.

Some bacterial associations were found (Table no.2).

Discussions

The results obtained revealed that most uropathogens were isolated in girls (76%), similar situations being reported by other authors, too [2,3,4]. But, Wu et al. [5] studying a group of 597 children with UTI found that 68.1% of the infections were presented in boys.

As it was previously shown, *Escherichia coli* was the major pathogen in UTI in children, it representing 64.5% of the total isolates. Similar testings performed in various countries stress that *Escherichia coli* produces about 80% of the urinary infections in children [3,5,6,7,8,9,10,11]. The other Gram-negative bacilli were found in lower percentages, similar with the data reported by other authors [3,5,6,7,8,9,10,11].

Escherichia coli, followed by *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. seem to occupy the first places in the etiology of UTI in the children treated in the outpatient unit [3,4,5,10].

In nosocomial urinary infections occurring in children undergoing medical-surgical manoeuvres, *Escherichia coli* participated in about 30% of the cases, in the remaining cases being involved *Candida* spp., nonfermentative Gram-negative bacilli, enterococci, coagulase-negative staphylococci [12,13,14].

Staphylococcus aureus, representing 13.1% of the total studied isolates, was more rarely detected in urinary infections treated in the outpatient unit, but it was found in nosocomial UTI [1,13,14] related to catheterization or other urethral manoeuvres.

Concerning the sensitivity to chemotherapeutic agents of *Escherichia coli*, it was noted that all strains were susceptible to colistin, a chemotherapeutic agent sometime used in urinary infections. Over 80% of the tested strains were susceptible to nitrofurantoin. More than 90% of *Escherichia coli* strains susceptible to nitrofurantoin were found by other research workers [7,10,15]. Also, over 90% strains isolated from children with UTI in various geographic areas were

Table 1. Susceptibility to quinolones of some bacterial strains isolated from teenagers aged 15-17 years with UTI.

Bacterial species	Number of the strains susceptible (S) to quinolones in subjects aged 15-17 years				Total number of the strains tested to quinolones in subjects aged 15-17 years			
	NA	NOR	OFX	CIP	NA	NOR	OFX	CIP
<i>Escherichia coli</i>	88	68	16	71	95	71	17	73
<i>Proteus</i> spp.	1	4	4	6	2	4	5	6
<i>Klebsiella</i> spp.	3	2	3	2	3	2	3	2
<i>Serratia</i> spp.	-	1	1	-	-	1	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	13	-	21	34	20	1	25

Table 2. Bacterial associations in UTI from children and teenagers.

Association of bacterial strains	No. of cases
<i>Escherichia coli</i> with <i>Staphylococcus aureus</i>	3 cases
<i>Proteus</i> spp. with <i>Escherichia coli</i>	3 cases
<i>Proteus</i> spp. with <i>Enterococcus</i> spp.	1 case
<i>Proteus</i> spp. with <i>Staphylococcus aureus</i>	5 cases
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> with <i>Serratia odorifera</i>	1 case
<i>Pseudomonas</i> spp. with <i>Citrobacter</i> spp.	1 case
<i>Pseudomonas</i> spp. with <i>Escherichia coli</i>	1 case
<i>Pseudomonas</i> spp. with <i>Proteus</i> and with <i>Enterococcus</i> spp.	1 case
<i>Staphylococcus aureus</i> with <i>Candida</i> spp.	2 cases

susceptible to cefuroxime [3,7,15], and 90.8% of the strains analysed in the present investigation were susceptible to this chemotherapeutic agent. The tested strains were resistant in a high ratio to ampicillin (71.1%) and to trimethoprim-sulphamethoxazole (51.8%), this situation being frequently encountered by other authors, too [4,5,7,10,15]. The resistance to these two chemotherapeutic agents shows the tendency to rise yearly [5], making them unadequate for the empiric treatment of UTI in children. In a study carried out in Turkey over a 6 year period [8], it was found that the number of *Escherichia coli* strains resistant to ampicillin and trimethoprim-sulphamethoxazole increased during the study period, while an increase of the susceptible strains was noted to ciprofloxacin, gentamicin and amoxicillin-clavulanic acid.

In the case of the strains of *Proteus* spp. a higher percentage of strains resistant to nitrofurantoin, trimethoprim-sulphamethoxazole, amoxicillin-clavulanic acid was found as compared with the strains of *Escherichia coli*, these strains of *Proteus* spp. being susceptible in a ratio of 56.2% - 75% to cefuroxime, ceftazidime and amikacin.

Some cephalosporins (ceftazidime, cefuroxime), amikacin, gentamicin, colistin and in a lower ratio quinolones (tested in a lower number of strains) also proved to be efficient against the other tested Gram-negative bacilli. In the opinion of Marcus et al. [16], the non-*Escherichia coli* strains involved in urinary infections are often resistant to the antibiotics recommended usually for the treatment of UTI, such as aminoglycosides and cephalosporins.

Relatively low percentages of strains susceptible to quinolones, trimethoprim-sulphamethoxazole and some cephalosporins (ceftazidime) were also found susceptible in the tested strains of *Staphylococcus aureus*.

According to some authors, aminoglycosides and second or third generation cephalosporins would be suited for the empiric treatment of UTI in children [3], this opinion being also supported by the results of the present investigation. However, other studies have shown that during the last years the proportion of the strains resistant to ceftriaxone and gentamicin increased, particularly due to the spreading of the strains releasing extended spectrum beta-lactamase (ESBL) [4]. The attention is drawn on the presence in the community of certain strains with ESBL (usually isolated in hospitals), due to the abusive and irrational use of the antibiotics [9].

Nitrofurantoin and fosfomycin have been evaluated by other authors as alternative therapy for UTI acquired in collectivities [17], while for nosocomial UTI caused by Gram-negative bacilli are recommended imipenem or meropenem showing an adequate efficacy [12].

Generally, the authors remarked a constant decrease of the susceptibility to many therapeutic agents (aspect observed in this paper too), stressing the importance of the monitoring of antibiotherapy [9,18]. This monitoring will contribute to the identification of the factors involved in the spreading of the resistant pathogens, to a prudent use

of the antibiotics and to the actualization of the therapeutic protocol [18].

Conclusions

1) The susceptibility to antibiotics of 695 bacterial strains isolated from children with UTI was tested for a period of 6 years and 8 months, between the years 2002-2009.

2) *Escherichia coli* constituted the major pathogen of UTI (64.5% of the total isolates), and the strains of *Escherichia coli* were particularly susceptible to nitrofurantoin, nalidixic acid and some 1st, 2nd and 3rd generation cephalosporins.

3) The other Gram-negative bacilli were in varying percentages susceptible to aminoglycosides (gentamicin, amikacin) and to some cephalosporins (cefuroxime, ceftazidime).

4) *Staphylococcus aureus* was susceptible in a high ratio to nitrofurantoin, amoxicillin-clavulanic acid and cefuroxime.

5) The results obtained recommend nitrofurantoin, cephalosporins and aminoglycosides for the initial treatment of UTI in outpatient units.

References

- Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatr Drugs*. 2001;3(3): 219-227.
- Wyszyńska T. Differences in the course and management of urinary tract infections in Children. *Pol Arch Med Wewn*. 2004;112 Spec No:33-40.
- Sakran W, Miron D, Halevy R, Colodner R, Smolkin V, Koren A. Community acquired urinary tract infection among hospitalized children in northern Israel: pathogens, susceptibility patterns and urinary tract anomalies. *Harefuah*. 2003;142(4):249-252, 320, 319.
- Randrianirina F, Soares JL, Carod JF, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(2):309-312.
- Wu CY, Chiu PC, Hsieh KS, Chiu CL, Shih CH, Chiou YH. Childhood urinary tract infection: a clinical analysis of 597 cases. *Acta Paediatr Taiwan*. 2004;45(6):328-333.
- McLoughlin TG Jr, Joseph MM. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):347-351.
- Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):215-218.
- Kurutepe S, Surucuoglu S, Sezgin C, Gazi H, Gulay M, Ozbakkaloglu B. Increasing antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from community-acquired urinary tract infections during 1998-2003 in Manisa, Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(3):159-161.
- Nicodemus T, Văduva DB, Adămuț M, et al. Monitoring of resistance to chemotherapeutics of enterobacteria strains isolated from urocultures from out-patients. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*. 2005;50(1-2):49-57.

10. Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(5):413-416.
11. Liptáková A, Podracká L, Siegfried L. Urinary tract infections in children caused by uropathogenic strains of *Escherichia coli* and the role of the innate immune response mediated by the toll-like receptor 4 and antimicrobial peptide cathelicidin in their clinical course. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2007;56(2):72-77.
12. Savas L, Guvel S, Onlen Y, Savas N, Duran N. Nosocomial urinary tract infections: micro-organisms, antibiotic sensitivities and risk factors. *West Indian Med J*. 2006;55(3):188-193.
13. Davies HD, Jones EL, Sheng RY, Leslie B, Matlow AG, Gold R. Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(5):349-354.
14. Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control*. 2001;29(2):94-98.
15. Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, Stefanaki S, Mavrokosta M, Tsilimigaki A. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(8):671-675.
16. Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z, Livni G. Non-*Escherichia coli* versus *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7): 581-585.
17. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):914-918.
18. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(2):83-90.

VALIDATION OF A HPLC METHOD OF DOPAMINE HYDROCHLORIDE DETERMINATION FROM INJECTABLE PREPARATIONS

COSMIN ROȘCA¹, MARIUS BOJIȚĂ², ANCAMARIA NEGRU³

¹Department of Drugs Analysis, Faculty of Pharmacy, Ovidius University of Constantza

²Department of Drugs Analysis, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca

³Department of Evaluation Authorization, National Medicines Agency, Bucharest

Abstract

This paper introduces the validation of a HPLC UV detection method of dopamine hydrochloride (DH) determination from injectable preparations. The chromatographic analysis used a Zorbax C18 chromatographic column, 150x4.6mm, 5μm. The determined substance was detected at 280nm wave length. The calibration curve for DH was linear in the interval of concentration 12-40 μg/ml. The dosage method was validated by linearity, specificity, and accuracy.

Keywords: HPLC, dopamine hydrochloride (DH), validation, injectable preparations.

VALIDAREA METODEI HPLC DE DOZARE A CLORHIDRATULUI DE DOPAMINĂ DIN PREPARATELE INJECTABILE

Rezumat

Lucrarea prezintă validarea metodei HPLC de detecție cu UV a clorhidratului de dopamină (CD) din preparatele injectabile. Analiza cromatografică a utilizat o coloană cromatografică Zorbax 18, de 150x4.6mm și 5μm. Substanța determinată a fost detectată la o lungime de undă de 280 nm. Calibrarea curbei pentru CD a fost liniară în intervalul de concentrație de 12-40 μg/ml. Metoda de dozare a fost validată prin linearitate, specificitate și acuratețe.

Cuvinte cheie: HPLC, clorhidrat de dopamină, validare, preparate injectabile.

Introduction

Dopamine is an important sympathomimetic agent in the central nervous system, with direct and indirect effects. It is frequently used in cardiogen, traumatic, hypovolemic, toxic and septic shock, especially when the patients display oliguria and normal or low peripheral resistance. It is also used in severe arterial hypotension, and low cardiac output syndrome. The pharmaceutical preparations which contain this substance have been known for many years. DH is determined from pharmaceutical preparations with the titrimetric [1], spectrophotometric [2,3], chromatographic [4,5], and voltametric [6] methods.

The injectable preparations which can be found on the Romanian pharmaceutical market contain a DH concentration of 5mg/ml.

This paper introduces the validation of an analytic HPLC method of dopamine hydrochloride determination from injectable preparations.

Materials and methods

Reagents:

Purified water, acetonitrile of chromatographic purity, acetic acid, sodium dodecylsulphate 0.005mol/l, EDTA Na₂ 0.1mol/l, DH.

Chromatographic conditions:

System: Agilent 1200 Series liquid chromatograph, quaternary pump, autosampler, thermostate, UV-VIS

Articol intrat la redacție în data de: 02.09.2009

Acceptat în data de: 15.09.2009

Adresa pentru corespondență: mbojita@umfcluj.ro

detector (Agilent, SUA).

Chromatographic column: Zorbax C18, 150x4.6mm, 5µm (Agilent, SUA).

Flow capacity: 1.5ml/min

Injection volume: 50 µl

Temperature: 25°C

Mobile phase: sodium dodecylsulphate 0.005mol/l : acetonitrile : glacial acetic acid: EDTA Na₂ 0.1mol/l = 700 : 300 : 10 : 2

Reference solution: DH in mobile phase 32µg/ml

Test solution: sample solution in mobile phase 32µg/ml

Validation of the analytic method:

The validation of the HPLC method of DH determination follows the linearity, specificity, fidelity, and accuracy parameters (reproducibility, repeatability) [7].

The validated method was used in DH dosage from injectable preparations with 50mg/10ml (5mg/ml) active substance.

Results and discussion

a) Linearity

To verify this method we experimentally determined the areas of the chromatographic peaks of the solutions with 50%, 70%, 100%, 120%, and 125% DH, as compared to the reference solution. Each concentration was injected three times.

On the basis of the obtained results, we traced the equation of the linear regression line and calculated the correlation coefficient. The results are given in Table 1 and Fig 1.

Table 1. The areas of the chromatographic peaks of DH solutions.

Dopamini hydrochloride content [µg/ml]	Peak area [mAU x s]
12	239.33578
22.4	446.23479
32	640.78534
38.4	770.91337
40	810.54662

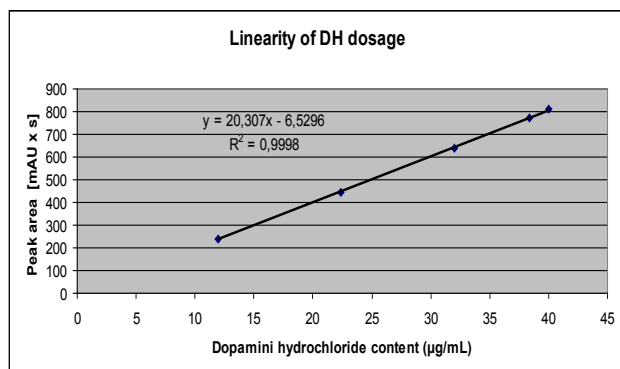


Fig. 1. Calibration curve of Dopamine hydrochloride dosage.

Analyzing the graphic of the DH calibration curve,

we can notice that the linear regression coefficient (R) is over 0.99, which indicates that the method we chose allows a suitable quantitative determination in 12-40 µg/ml concentration interval.

b) Specificity

In order to verify this parameter, 3 samples were prepared (Table 2) as follows:

- sample of DH in mobile phase (A)
- sample of placebo which contains a mixture of excipients, in mobile phase (B)
- sample reconstructed from DH and excipients in mobile phase (C)

Acceptance criteria:

- the retention period corresponding to DH from the chromatogram obtained with the sample solution must be identical with that from the chromatogram obtained with the reference solution.

- The peaks that may be produced by the excipients should not have the retention period identical with that produced by the DH peak.

Table 2. The peak areas of samples A, B, C.

Sample	The peak areas of dopamine hydrochloride t _R [mAU x s]
A	639.73571
B	0
C	640.11289

The chromatograms of samples A, B, C are presented in figures 2, 3, 4.

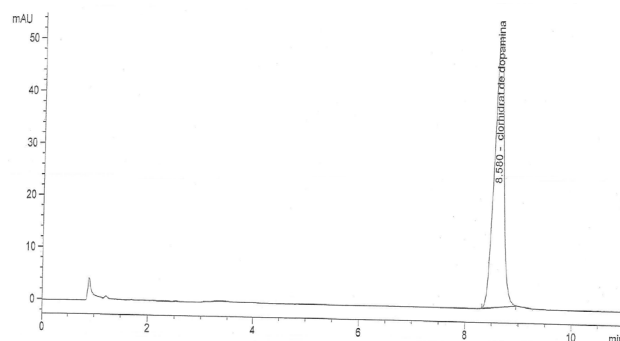


Fig. 2. The chromatogram of DH sample in mobile phase (A).

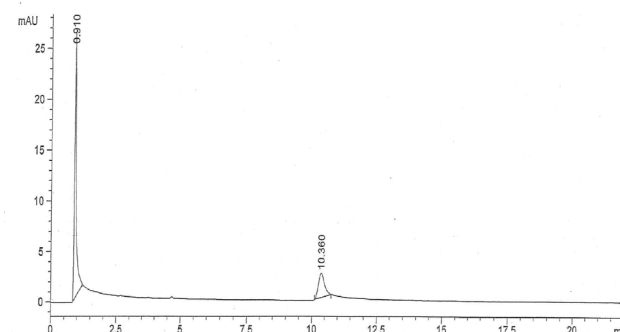


Fig. 3. The chromatogram of placebo sample with mixture of excipients in mobile phase (B).

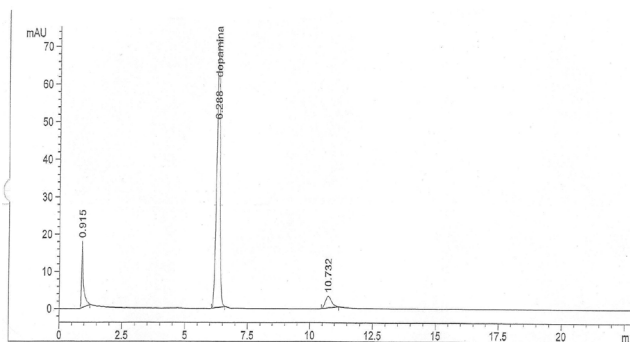


Fig. 4. The chromatogram of sample reconstructed from DH and excipients in mobile phase (C).

c) Fidelity

The repeatability of this method was verified on 6 determinations. DSR must be lower than 2%. The results are given in Table 3.

Table 3. The repeatability of the method of DH dosage.

Nr. Curent	DH [mg/10ml]
1	49,50
2	50,05
3	50,21
4	50,15
5	49,25
6	49,12

DSR = 0.970%

The reproducibility of the method was verified on 6 determinations in two different days. DSR must be lower than 2%. The results are given in Table 4.

Table 4. The reproducibility of the method of DH dosage.

Nr. Curent	DH [mg/10ml]
1	49,50
2	50,05
3	50,21
4	50,15
5	49,25
6	49,12
7	50,11
8	49,39
9	50,28
10	50,17
11	49,11
12	49,41

DSR = 0.940%

d) Accuracy

It was verified on 3 reconstructed samples of DH and excipients, with 80%, 100%, and 120% active substance. The percentage of the fraction must be higher than 98%. The results are given in Table 5.

Table 5. The results of the accuracy parameter verification.

	Added DH content [mg/10ml]	Found DH content [mg/10ml]	Found DH content [%]
80%	40,50	40,28	99,45
	40,25	40,32	100,17
	40,30	40,12	99,55
100%	50,20	50,35	100,29
	50,15	50,22	100,14
	50,18	50,08	99,80
120%	60,25	60,31	100,09
	60,15	60,03	99,80
	60,35	60,44	100,15

Conclusions

The method was validated, and the parameters of linearity, specificity, fidelity, and accuracy (repeatability, reproducibility) were between the foreseen limits.

The validated method was successfully used in dosage the DH from the injectable preparations.

References

1. D. Amin, Analyst, 1986, 111, 255
2. J.J. Berzas-Nevaldo, J.M. Lemus-Gallego, P. Buitrago-Laguria, Fresenius J. Anal. Chem., 1995, 353, 221
3. R.M.V. Cananas, J.M.S. Mallols, J.R.T. Lapasio, G.R. Ramos, Analyst, 1995, 120, 1767
4. Y. Shen, M.Y. Ye, J. Liq. Chromatogr., 1994, 17, 1557
5. P. Helboe, J. Pharm. Biom. Anal., 1985, 3, 293
6. H.M. Zhang, N.Q. Li, Z.W. Zhu, Microchem J., 2000, 64, 277
7. ICH Guideline: Validation of Analytical Methods: Methodology, ICH Topic Q2B-Pharm. Ind., 59, nr.2/1997
8. M. Bojiță, L. Roman, R. Sandulescu, R. Oprean, Analiza si controlul medicamentelor, vol. 1 si vol. 2, Editura Intelcredo Deva, 2003.

CERCETĂRI ASUPRA LEGISLAȚIEI PRIVIND AUTORIZAREA SUPLEMENTELOR ALIMENTARE

RADU SABĂU, OFELIA CRIȘAN, CONSTANTIN POLINICENCU

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

Rezumat

Lucrarea are ca obiective analizarea și compararea legislației de la nivel european și din România privind autorizarea suplimentelor alimentare, în scopul stabilirii măsurii în care legislația românească se încadrează prevederilor de la nivel 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.

Directivile aplicabile la nivel european stabilesc obligația producătorului sau importatorului de suplimente alimentare de a transmite un model de etichetare a produsului pe care intenționează să-l pună pe piață către autoritatea competentă a statului membru, care are libertatea de a stabili procedura de notificare la nivel național.

În România reglementările privind suplimentele alimentare prevăd două proceduri de autorizare. Pentru suplimentele pe bază de vitamine și/sau minerale este necesar un formular de notificare simplu, care se depune la Ministerul Sănătății, iar pentru suplimentele de origine animală și vegetală este nevoie de un dosar complex, care conține date amănunțite despre compoziția și analiza acestor produse și care se depune la Institutul de Sănătate Publică regional. Acesta emite certificatul notificator, condiție pentru punerea pe piață a suplimentului.

Reglementările românești corespund cadrului legal european, dar necesită îmbunătățiri pentru asigurarea calității suplimentelor alimentare. Propunerile se referă la creșterea exigenței privind condițiile și dosarul de notificare a suplimentelor pe bază de vitamine și/sau minerale la nivelul celor pentru suplimentele de origine vegetală și animală, eventual unificarea celor două proceduri, și descentralizarea procedurii de notificare, pentru facilitarea supravegherii și controlului acestor produse.

Cuvinte cheie: suplimente alimentare, legislație, autorizare de punere pe piață.

RESEARCH ON THE LEGISLATION ON FOOD SUPPLEMENTS AUTHORISATION

Abstract

The aim of the study is to analyse and compare European and Romanian legislation regarding the food supplement marketing authorisation in order to identify the correspondence between Romanian legislation and the European legal framework.

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

The European Directives establish the food supplements manufacturer's or

importer's obligation to provide a model labelling of the product they intend to place on the market to the competent authority of the member state, which is free to establish the notification procedure at the national level.

The regulations on food supplements in Romania provide two procedures for marketing authorisations. For the food supplements containing vitamins and/or minerals, a simple notification form is required, which is to be submitted to the Ministry of Health, and for the food supplements of animal or vegetal origin, it is necessary to provide a complex file that must contain detailed information about the composition and analysis of these products which in turn has to be submitted to the Regional Institute of Public Health. It will then issue the notifying certificate, which represents a compulsory requirement for the food supplement to be placed on the market.

The Romanian regulations are in line with the European legal framework, but require improvements in order to ensure the quality of the food supplements. The proposals refer to increasing the exigency in regarding the conditions and the notification file of food supplements containing vitamins and/or minerals at the level of those of animal or vegetal origin, possibly to unifying the two procedures, and to decentralising the notification procedure in order to facilitate the supervision and the control of these products.

Keywords: food supplements, legislation, marketing authorisation.

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. **Obiectivele lucrării** de față sunt analizarea și compararea legislației de la nivel european și din România privind autorizarea suplimentelor alimentare, în scopul identificării măsurii în care normele românești corespund cadrului legal european din acest punct de vedere.

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, cu modificările și completările ulterioare;

- 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 procedeelelor, 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].

Rezultate

Cercetarea efectuată a condus, în prima parte, la analiza normelor legale aplicabile în Uniunea Europeană. Prima categorie o constituie Directivele FAO-WHO privind suplimentele alimentare conținând vitamine și săruri minerale, care sunt valabile și pentru țările europene.

Articol intrat la redacție în data de: 27.08.2009

Acceptat în data de: 13.10.2009

Adresa pentru corespondență: sabauradu@yahoo.com

Directivele FAO-WHO nu conțin prevederi referitoare la autorizarea de punere pe piață, ceea ce înseamnă că se lasă la latitudinea fiecărui stat să decidă asupra acestui aspect. A doua categorie de norme o constituie cele cuprinse în Directiva 2002/46/CE modificată prin Directiva 2006/37/CE. Acestea prevăd posibilitatea ca statele membre să solicite producătorului sau persoanei care dorește să introducă pe piață un supliment alimentar să notifice autoritatea competentă cu privire la introducerea pe piață a acestui produs, prin transmiterea unui model de etichetare.

În România cadrul legal general este asigurat de Ordonanța de urgență 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. Aceste legi nu conțin prevederi speciale referitoare la autorizarea suplimentelor alimentare. Normele speciale privind autorizarea suplimentelor alimentare sunt adoptate prin ordine de ministru. Ordinele de ministru conțin reglementări pentru două situații, și anume: Ordinul ministrului sănătății nr. 1069/2007 pentru categoria suplimentelor minerale în compoziția cărora intră vitamine și/sau minerale și 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 categoria suplimentelor alimentare de origine animală și vegetală, inclusiv completate cu vitamine și minerale. Primul Ordin prevede transmiterea către autoritatea competentă (Autoritatea de Sănătate Publică din cadrul Ministerului Sănătății) a unui model de etichetare pentru produsul în cauză și, în plus față de Directiva 2002/46/CE, se cere completarea unui formular de notificare, care presupune o simplă informare a autorității privind intenția producătorului de a pune pe piață produsul respectiv. Al doilea Ordin prevede un mod mai complex de autorizare, incluzând depunerea dosarului de notificare și obținerea certificatului notficator din partea autorității competente, Institutele de Sănătate Publică de la nivel regional și Institutul de Biorresurse Alimentare, ca autoritate națională. Dosarul de notificare cuprinde informații despre firmă, compoziția produsului și analiza de calitate a acestuia. Punerea pe piață a suplimentului alimentar este condiționată de obținerea certificatului notficator din partea autorității competente.

Comparând dispozițiile românești cu cele de la nivel european rezultă faptul că reglementările românești corespund cadrului legal european, conținând prevederi de autorizare în funcție de compoziția suplimentelor alimentare care urmează a fi puse pe piață.

Discuții

Dacă Directivele FAO-WHO lasă la latitudinea

fiecărui stat să decidă asupra modului de autorizare a suplimentelor alimentare [4], în schimb Directiva 2002/46/CE modificată prevede, la art. 10, că „pentru a ușura controlul eficient al suplimentelor alimentare, statele membre pot cere producătorului sau persoanei care introduce produsul pe piață pe teritoriul lor să notifice autoritatea competentă cu privire la respectiva introducere pe piață prin transmiterea unui model al etichetei utilizate pentru produs” [5,6]. Se poate constata faptul că Directiva 2002/46/CE lasă o mare libertate statelor membre în ceea ce privește supravegherea punerii pe piață a suplimentelor alimentare, totodată acestea având responsabilitatea pentru impactul acestor produse pentru sănătatea umană. Se constată că Directiva 2002/46/CE nu impune un control preventiv al acestor produse, înainte de punerea lor pe piață, de către autoritățile statului, ci doar un control posibil la apariția unei stări de pericol pentru sănătatea umană. Acest control este efectuat de către autoritățile naționale în domeniu ale statelor membre și de Comisia Europeană, după consultarea cu experții comitetului permanent al domeniului alimentar și al sănătății animale. Dacă se constată că produsul este într-adevăr nociv, atunci Comisia poate decide retragerea produsului de pe întreaga piață europeană.

În România, Ordonanța Guvernului României nr. 97/2001, cu modificările și completările ulterioare, stabilește la articolul 20, aliniatul (1), că: “Ministerul Sănătății și Familiei este abilitat să emită reglementări privind suplimentele nutritive și fortificarea alimentelor” [7-9]. Ministerul Sănătății a elaborat reglementări privind suplimentele alimentare, unele în colaborare cu Ministerul Agriculturii și cu Autoritatea Națională Sanitară Veterinară și pentru Siguranța Alimentelor, care stabilesc modul de autorizare a acestor produse în vederea punerii lor pe piață.

Astfel, Ordinul ministrului nr. 1069/2007 prevede, în legătură cu punerea pe piață a suplimentelor alimentare, că pentru facilitarea unei monitorizări eficiente a suplimentelor, producătorul, importatorul sau persoana responsabilă cu plasarea produsului pe piață în România trebuie să notifice autoritatea competentă, respectiv Autoritatea de Sănătate Publică din cadrul Ministerului Sănătății, prin completarea formularului de notificare menționat în anexa nr. III a Ordinului și prin atașarea modelului de etichetă pentru produsul în cauză, în format electronic și folio. Documentele prevăzute mai sus, semnate și ștampilate de către solicitant, se expediază și prin poștă. În vederea unei eficiente și rapide notificări, Ministerul Sănătății trebuie să asigure accesibilitatea la formularul electronic de notificare prin afișarea acestuia pe site-ul oficial al instituției. Persoanele responsabile din cadrul Autorității de Sănătate Publică din Ministerul Sănătății evaluează datele de pe eticheta(ele) depusă(e) și transmit solicitantului, în termen de 48 de ore, formularul de înregistrare a notificării. Înregistrarea notificării emise de Ministerul Sănătății – Autoritatea de Sănătate Publică, pentru un supliment

alimentar, este valabilă până la modificarea calitativă sau cantitativă a compoziției acestuia. Notificările emise pentru suplimentele alimentare înainte de intrarea în vigoare a acestui Ordin rămân valabile dacă se respectă cerința anterioară [10].

Se poate constata faptul că procedura de autorizare a suplimentelor alimentare pe bază de vitamine și/sau minerale este foarte simplă, implicând o notificare, adică o informare a autorității, în privința intenției fabricantului, importatorului sau persoanei responsabile de a pune produsul pe piață. **Procedura nu implică o solicitare de punere pe piață și nici un accept sau un refuz din partea autorității.** Formularul de notificare este foarte sumar, conținând doar date despre notificator, iar despre produs doar denumirea comercială, specificarea categoriei de nutrienți conținuți (vitamine, minerale sau ambele) și declarația că produsul nu a fost înregistrat în nicio altă țară ca medicament OTC (medicament care se eliberează fără prescripție medicală). **Explicația pentru această solicitare de declarație** ar putea fi intenția autorității de a proteja consumatorul de utilizarea suplimentelor alimentare ca medicamente. Aceasta deoarece, odată utilizat un produs cu o anumită denumire comercială ca medicament, consumatorul așteaptă de la acesta aceeași acțiune terapeutică, chiar dacă produsul a devenit supliment alimentar. Prin urmare, pentru un producător care a pus pe piață un produs ca medicament OTC, cu o anumită denumire comercială, singura posibilitate de a schimba statutul acelui produs în supliment alimentar este schimbarea denumirii comerciale a produsului. Producătorul, importatorul sau persoana responsabilă de punerea pe piață a suplimentului alimentar mai trebuie să declare că își asumă responsabilitatea conformării acestuia cu prevederile legale în vigoare, iar dacă nu este cazul, trebuie să solicite derogare cu motivație. Este vorba despre prevederile europene care permit comercializarea suplimentelor alimentare pe baza dosarelor depuse la Comisia Europeană înainte de 12 iulie 2005, care se conformau prevederilor legale anterioare și a căror comercializare este permisă până la epuizarea stocului.

Se poate remarca și faptul că în formularul de notificare nu sunt menționate toate categoriile de nutrienți care pot fi conținuți în suplimentele alimentare, nici care sunt nutrienții care intră în compoziția acestora. Acest neajuns este oarecum corectat de solicitarea atașării unui model de etichetă la formularul de notificare, fără a preciza însă că eticheta trebuie să fie în limba română.

În ceea ce privește formularul de înregistrare a notificării, acesta este doar dovadă a înregistrării notificării la autoritatea responsabilă, fără a constitui un accept sau o respingere **în privința solicitării de punere pe piață.** Pentru a preveni punerea pe piață a unor suplimente alimentare fără o asigurare asupra condițiilor de fabricație și control, pentru a garanta calitatea lor, Ministerul Sănătății ar fi putut să solicite o documentație mai detaliată despre fabricant, importator și în special despre condițiile pentru

asigurarea calității acestora. Faptul că autoritatea publică responsabilă este Ministerul Sănătății arată că notificarea este centralizată.

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 **prevede un mod mai complex** de autorizare în vederea punerii pe piață a suplimentelor alimentare care conțin și alte tipuri de nutrienți, în special a celor pe bază de produse vegetale sau animale, inclusiv asociate cu vitamine și/sau minerale. Astfel, Ordinul prevede că responsabilitatea pentru punerea pe piață a produselor care pun în pericol sănătatea consumatorului revine producătorului, importatorului sau reprezentantului autorizat care notifică produsul pentru a fi comercializat. Este interzis să se comercializeze orice supliment fără o notificare prealabilă a acestuia. În vederea notificării, se depune dosarul produsului la instituțiile notificatoare: Institutul de Bioresurse Alimentare din București, Institutul de Sănătate Publică din Iași, Institutul de Sănătate Publică din Cluj-Napoca sau Institutul de Sănătate Publică din Timișoara. Certificatul de notificare a produsului se eliberează în termen de 10 zile calendaristice de la data depunerii dosarului. Produsul nu poate fi comercializat înainte de data eliberării certificatului [11].

Dosarul de notificare se depune la instituțiile notificatoare în două exemplare, cu piese identice, dintre care un exemplar, care conține viza de conformitate cu originalul rămas la notificator, se restituie producătorului. Dosarul de notificare cuprinde următoarele: cerere de notificare a produsului; certificatul de înmatriculare a firmei la registrul comerțului, în copie; fișa de prezentare a produsului, cu specificația că produsul intră în categoria suplimentelor alimentare de origine animală sau vegetală, sau, pentru produsele din import, certificatul de conformitate și țara de origine; lista ingredientelor produsului (cantitativ și calitativ); buletin de analize fizico-chimice și microbiologice eliberat de un laborator acreditat de o terță parte; eticheta produsului în limba română; certificat pentru ambalaj, eliberat în conformitate cu legislația în vigoare. În baza dosarului de notificare, instituția notificatoare eliberează certificatul notificator al produsului. Certificatul notificator cuprinde următoarele: antetul; seria și numărul cu care a fost înregistrat; data eliberării; denumirea produsului pentru care a fost eliberat; datele de identificare a firmei solicitante; numele, prenumele și semnătura persoanei care a propus eliberarea certificatului notificator; numele, prenumele și semnătura reprezentantului legal al instituției notificatoare, ștampila acesteia. Institutul de Bioresurse Alimentare deține Registrul unic de evidență a certificatelor notificatoare ale produselor. Institutul atribuie celorlalte institute notificatoare seria certificatelor notificatoare și numerele corespunzătoare fiecărui notificator. Institutele regionale notificatoare transmit lunar Institutului de Bioresurse Alimentare situația centralizatoare

a certificatelor notificatoare eliberate. Numărul dosarului de notificare este utilizat în toate documentele comerciale, inclusiv în numerotarea certificatului notficator al produsului. Până la data de 2 a lunii următoare, Institutul de Bioresurse Alimentare trebuie să întocmească lista certificatelor notificatoare eliberate, precum și lista dosarelor de notificare nesoluționate, pe care le transmite în scris Comitetului tehnic interministerial al plantelor medicinale și aromatice. Comitetul analizează, evaluează și decide din punct de vedere tehnic măsurile privind dosarele de notificare pentru care nu s-au eliberat certificate. Lista produselor notificate se afișează pe site-ul Institutului de Bioresurse Alimentare. Suplimentul alimentar notificat o dată de către un agent economic la unul dintre institutele de mai sus nu mai necesită o altă notificare [11].

Se poate observa faptul că, spre deosebire de prevederile Ordinului nr. 1069/2007, referitor la suplimentele alimentare pe bază de vitamine și/sau minerale, care se pot autoriza doar la nivel național, pentru suplimentele de origine animală sau vegetală, autorizarea este descentralizată și se face la nivel regional, cu transmiterea datelor la nivel național de către Institutele de Sănătate Publică regionale. De asemenea, spre deosebire de procedura simplă de notificare a suplimentelor cu vitamine și/sau minerale, procedura prevăzută pentru suplimentele alimentare de origine animală și vegetală este mai complexă, fiind bazată pe un dosar de notificare și un certificat notficator din partea autorității care permite punerea pe piață a produsului. Dosarul de notificare cuprinde, pe lângă date despre firma care solicită notificarea, informații amănunțite despre suplimentul alimentar: lista ingredientelor, buletin de analize fizico-chimice și microbiologice, eticheta în limba română și certificat de calitate pentru ambalaj. Obținerea certificatului notficator pentru suplimentele alimentare de origine animală și vegetală, emis de autoritățile competente, este o condiție pentru punerea pe piață a acestor produse, spre deosebire de obținerea formularului de înregistrare a notificării, care, în cazul suplimentelor pe bază de vitamine și/sau minerale, este doar un document de confirmare a primirii formularului de notificare de către Ministerul Sănătății. În plus, faptul că se prevede afișarea pe site-ul Institutului de Bioresurse Alimentare a listei suplimentelor alimentare de origine vegetală sau animală notificate demonstrează dorința de respecta principiul transparenței în activitatea autorităților publice. Se poate concluziona că, spre deosebire de situația suplimentelor alimentare pe bază de vitamine și minerale, există o preocupare specială pentru calitatea suplimentelor alimentare de origine animală și vegetală, prin măsurile care se iau în legătură cu notificarea punerii lor pe piață, domeniu în care sunt implicate atât autorități regionale, cât și naționale, condițiile de autorizare fiind mai exigente.

În comparație cu Directiva europeană 2002/46/CE, care conține doar prevederi ce permit statelor membre să solicite o notificare din partea firmelor producătoare sau

importatoare care intenționează să pună pe piața națională suplimente alimentare, se poate spune că legislația din România corespunde cadrului legal european și prevede în plus două situații distincte, în funcție de compoziția suplimentelor alimentare. Directiva 2002/46/CE lasă o mare libertate statelor membre în ceea ce privește punerea pe piață a suplimentelor alimentare, dar le și impune responsabilitatea pentru impactul acestor produse asupra sănătății umane. Acesta se răsfrânge asupra producătorului, importatorului sau persoanei responsabile de punerea pe piață a produsului respectiv, dar și asupra autorităților responsabile ale statului. Asumarea responsabilității pentru calitatea suplimentelor alimentare puse pe piață în România este mai pregnantă în cazul celor de origine vegetală sau animală, prin verificarea mai strictă a firmelor și a produselor, anterior punerii lor pe piață, spre deosebire de cazul suplimentelor alimentare pe bază de vitamine și/sau minerale.

Concluzii

În lucrare se analizează legislația aplicabilă la nivelul Uniunii Europene și legislația României privind autorizarea suplimentelor alimentare, care este inclusă în legislația produselor alimentare. Directivele FAO-WHO lasă la latitudinea fiecărui stat să decidă asupra acestui aspect, în timp ce, la nivel european, Directiva 2002/46/CE stabilește posibilitatea autorităților competente ale statelor membre de a solicita notificarea intenției de a pune pe piața națională suplimente alimentare. Directiva 2002/46/CE mai prevede obligația producătorului sau importatorului de a transmite autorității competente din statul unde produsul este fabricat sau comercializat un model de etichetare. Legislația românească asigură, prin ordine de ministru, reglementări pentru două situații, și anume: Ordinul ministrului sănătății nr. 1069/2007, pentru categoria suplimentelor alimentare în compoziția cărora intră vitamine și/sau minerale și 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 categoria suplimentelor alimentare de origine animală și vegetală, inclusiv completate cu vitamine și minerale.

Primul Ordin prevede transmiterea către autoritatea competentă (Autoritatea de Sănătate Publică din cadrul Ministerului Sănătății) a unui model de etichetare pentru produsul în cauză și, în plus față de Directiva 2002/46/CE, solicită completarea unui formular de notificare. 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 prevede un mod mai complex de autorizare în vederea punerii pe piață a suplimentelor alimentare de origine vegetală și animală care pot conține și vitamine și/sau minerale. Dosarul de notificare cuprinde, pe lângă date despre firma solicitantă, informații amănunțite despre suplimentul

alimentar: lista ingredientelor cantitativ și calitativ, buletin de analize fizico-chimice și microbiologice, eliberat de un laborator acreditat de o terță parte, eticheta în limba română și certificat de calitate pentru ambalaj.

Pe baza observațiilor rezultate din analiza legislației privind autorizarea suplimentelor alimentare și ținând cont de faptul că interesul sănătății publice necesită asigurarea calității produselor puse pe piață, prin norme și practici preventive, propunerile de îmbunătățire a reglementărilor românești cuprind creșterea exigenței în privința condițiilor și dosarului de notificare a suplimentelor pe bază de vitamine și/sau minerale, la nivelul celor pentru suplimentele de origine vegetală și animală, eventual unificarea celor două proceduri, și descentralizarea procedurii de notificare, pentru facilitarea supravegherii și controlului acestor produse.

Bibliografie

1. Crișan O., Profesiunea de farmacist – probleme de legislație, Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2007, p. 15-20;
2. Eremia M.C., Interpretarea juridică, Editura All, București, 1998, p. 1-82;
3. Constantinesco L.-J., Tratat de drept comparat, vol.2, Metoda comparativă, Editura 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. 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;
8. 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;
9. 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;
10. Ordinul ministrului sănătății nr. 1069/2007 pentru aprobarea Normelor privind suplimentele alimentare, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 455/2007;
11. 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.

PREDICTORI AI MORTALITĂȚII PACIENȚILOR VÂRSTNICI CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ

ANTONIA MACARIE¹, VALER DONCA¹, ȘTEFAN VESA²,
OLIMPIA GHIDRAI¹

¹Catedra de Geriatrie-Gerontologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Doctorand, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Stabilirea valorii prognostice peptidului natriuretic atrial aminoterminal (NT-proBNP), proteinei C reactivă (PCR), acidului uric și fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) asupra mortalității pacienților vârstnici diagnosticați cu insuficiență cardiacă (IC).

Material și metode. S-au luat în studiu pacienții peste 65 ani diagnosticați cu IC. S-au determinat o serie de markeri biochimici și parametri imagistici și s-au înregistrat prezența sau absența unor comorbidități. S-a urmărit evoluția subiecților pe o perioadă de 6 luni și s-a notat eventuala apariție a decesului.

Rezultate. Un număr de 48 pacienți au întrunit criteriile de includere și au fost luați în studiu. Regresia Cox multivariată a determinat odd ratio (OR) și intervalul de confidență 95% (CI 95%) pentru factorii studiați: NT-proBNP – OR 3,7, CI 95% 1,2-11,5, $p=0,02$; acid uric – OR 1,2, CI 95% 1-1,5, $p=0,04$; FEVS – OR 0,9, CI 95% 0,8-1, $p=0,18$; PCR – OR 2,4, CI 95% 0,2-2,4, $p=0,44$.

Concluzie. NT-proBNP și acidul uric au fost factori de prognostic negativ pentru vârstnicii cu IC.

Cuvinte cheie: insuficiența cardiacă cronică, vârstnici, mortalitate, NT-proBNP, acid uric.

PREDICTORS OF MORTALITY IN OLDER PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Abstract

Objective. To determinate the prognostic value of amino-terminal atrial natriuretic peptide (NT-proBNP), C reactive protein (CRP), uric acid and left ventricle ejection fraction (LVEF) upon mortality of elderly with heart failure (HF).

Material and methods. Patients aged over 65, diagnosed with HF, were included in study. Biochemical markers, imagistic parameters were determined and the presence or absence of comorbidities was noted. The subjects were evaluated for 6 months and the appearance of death was noted.

Results. 48 patients were included. The multivariate Cox regression has determined the odd ratio (OR) and the confidence interval 95% for studied factors: NT-proBNP – OR 3,7, CI 95% 1,2-11,5, $p=0,02$; uric acid – OR 1,2, CI 95% 1-1,5, $p=0,04$; LVEF – OR 0,9, CI 95% 0,8-1, $p=0,18$; CRP – OR 2,4, CI 95% 0,2-2,4, $p=0,44$.

Conclusion. NT-proBNP and uric acid were negative predictors for elderly with HF.

Keywords: chronic heart failure, elderly, mortality, NT-proBNP, uric acid.

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o stare fiziopatologică, în care inima nu este capabilă să asigure un debit cardiac care să satisfacă cerințele metabolice ale

Articol intrat la redacție în data de: 23.02.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 17.05.2009

Acceptat în data de: 21.05.2009

Adresa pentru corespondență: macarieantonia@yahoo.com

organismului sau poate să realizeze acest lucru numai prin creșterea presiunii de umplere.

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) estimează că, în anul 2008, existau 15 milioane de cazuri IC într-o populație europeană de peste 900 milioane. IC este o patologie des întâlnită la populația vârstnică. Între 6 și 10% din acest segment demografic prezintă IC. Datele ESC arată, de asemenea, că prevalența bolii crește rapid cu vârsta înaintată, astfel încât la 80 de ani ajunge la 10-20% [1]. Deși studiile recente arată o reducere a mortalității din IC din ultimii 20 de ani, aceasta atinge valori ridicate la vârstnici, între 21 și 61% la 1 an de la diagnosticare [2,3].

În prezent, există modele care estimează prognosticul în IC: scorul Seattle, modelul CHARM (The Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [4,5]. În general, aceste modele nu includ markeri biochimici, iar media de vârstă a pacienților este mai mică.

Peptidul natriuretic atrial aminoterminal (NT-proBNP) este un indicator important al prezenței IC, dar valoarea sa prognostică în IC la vârstnici a fost puțin studiată.

Inflamația joacă un rol central în apariția și evoluția IC. Studiul FHS (Framingham Heart Study) arată că determinarea valorilor sangvine ale proteinei C reactive (PCR) reprezintă o modalitate bună de a evalua gradul inflamației din organism [6].

Alți factori cercetați în modelele predictive din IC sunt acidul uric și fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS). Nivelele crescute de acid uric reprezintă un marker al alterării metabolismului oxidativ, al activării citokinelor inflamatorii și al disfuncției vasculare. FEVS redusă este un indicator al alterării funcției ventriculului stâng și rolul ei prognostic în IC este studiat în mai multe trialuri.

Obiective

Scopul studiului a fost de a evalua rolul prognostic al NT-proBNP, PCR, acidului uric și FEVS asupra mortalității la pacienții vârstnici diagnosticați cu ICC.

Material și metode

Studiul s-a desfășurat la Clinica Medicală V între anii 2008-2009. Studiul a fost de tip analitic, prospectiv, observațional. Pacienții peste 65 ani internați, diagnosticați cu ICC au fost incluși în studiu. S-a urmărit incidența mortalității (endpoint) acestor pacienți pe o perioadă de șase luni din momentul internării.

Diagnosticul clinic al insuficienței cardiace s-a validat prin prezența a două sau mai multe criterii Framingham majore sau a unui criteriu major și două sau mai multe criterii minore. Diagnosticul clinic a fost confirmat de date paraclinice: ecocardiografie, NT-proBNP. S-au urmărit caracteristicile demografice, istoricul medical al pacienților și s-au recoltat probe sangvine pentru determinarea nivelurilor serice ale markerilor studiați. NT-

proBNP s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA), iar valoarea prag pentru IC a fost 125 pg/ml. PCR a fost determinată prin metoda ultrasensibilă fotocolorimetrică (high sensitivity CRP), iar valorile normale au fost sub 0,5 mg/dl. Acidul uric a fost determinat prin metoda spectrofotometrică (enzimatică colorimetrică), iar valorile normale s-au considerat a fi între 2,4 și 7,5 mg/dl. FEVS a fost determinată prin ultrasonografie cardiacă.

Analiza statistică s-a efectuat folosind programul SPSS. S-au utilizat testul T (variabile continue), testul χ^2 (variabile dihotomice), regresia multivariată Cox (variabile dependente de timp). Variabilele cu distribuție asimetrică au fost transformate logaritmice. Diferențele au fost considerate ca având semnificație statistică la o valoare a lui p mai mică de 0,05.

Rezultate

Un număr de 48 pacienți au fost luați în studiu (vârsta medie $77,42 \pm 5,1$ ani, minimă 65 ani, maximă 89 ani, mediană 77,5 ani). 36 din pacienți (75%) au fost femei și 12 (25%) bărbați. Pe parcursul perioadei studiului au avut loc 7 (14,7%) decese. Figura nr. 1 exemplifică repartizarea deceselor în funcție de vârstă și sex.

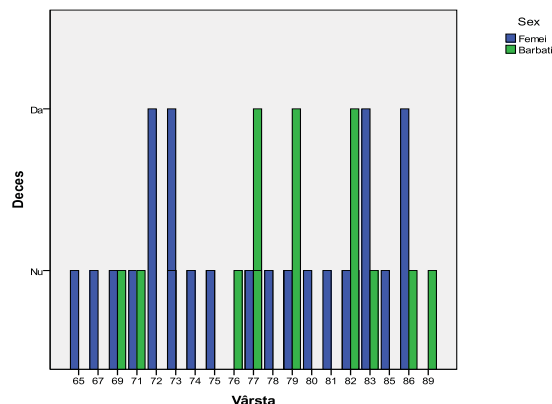


Fig. 1. Repartiția deceselor în funcție de vârstă și sex.

S-a utilizat testul T pentru variabile independente sau testul χ^2 (în funcție de natura variabilelor) pentru a determina diferențele semnificativ statistice dintre grupul celor decedați și cel al supraviețuitorilor. Mediile NT-proBNP ($p < 0,001$), PCR ($p = 0,004$), acidului uric ($p = 0,002$), hemoglobinei ($p = 0,03$), ureei ($p = 0,02$) și fracției de ejeție ($p = 0,007$) au fost semnificativ statistic diferite între cele două grupuri (Tabel nr. 1).

Pentru a explora relația dintre variabilele studiate, decese și intervalul de timp scurs de la intrarea pacienților în studiu până la endpoint, s-a realizat un model folosind regresia Cox multivariată. S-au calculat și regresii Cox univariate pentru fiecare factor. Variabila timp a fost constituită din numărul zilelor de la intrarea în studiu

până la deces sau până la finalizarea celor șase luni pentru pacientul supraviețuitor.

Tabel 1. Media variabilelor în funcție de decese.

Variabila	Supraviețuitori	Decedați	p
Vârstă (M, DS)	77,1 (5,2)	78,8 (5,2)	0,42
Bărbați (N, %)	9 (18%)	3 (6%)	-
Femei (N, %)	32 (66%)	4 (8%)	-
HTA (N, %)	31 (65%)	6 (12,5%)	0,91
TAS (M, DS)	160,9 (31,7)	162,9 (17)	0,88
TAD (M, DS)	88,6 (16)	90 (10)	0,83
Cardiopatie ischemică (N, %)	34 (70%)	4 (8%)	0,38
Fibrilație atrială (N, %)	20 (41%)	3 (6%)	1
Diabet zaharat (N, %)	3 (6%)	2 (4%)	0,3
NT-proBNP pg/ml (M, DS)	2240 (2216)	15416 (11140)	<0,001
PCR mg/dl (M, DS)	2,8 (2,6)	6 (1,9)	0,004
Acid uric mg/dl (M, DS)	6,3 (2,2)	9,8 (4,4)	0,002
Hemoglobină g/dl (M, DS)	12,1 (1,9)	10,3 (2)	0,03
Uree mg/dl (M, DS)	68 (33)	104 (50)	0,02
RFG estimată (M, DS)	53 (18)	39 (14)	0,06
FEVS (% DS)	47,3 (11)	34,4 (11)	0,007

M - medie; DS - deviația standard; N - număr; HTA - hipertensiune arterială, TAS - tensiune sistolică, TAD - tensiune diastolică.

Variabilele luate în calcul au fost NT-proBNP, PCR, acidul uric și FEVS. Valorile NT-proBNP au fost transformate logaritmic datorită distribuției asimetrice (indice de asimetrie - skewness - 3,1, deviație standard 0,34). În regresiiile Cox univariate s-au determinat un odd ratio (OR) de 5,3 pentru log NT-proBNP ($p=0,002$; interval de încredere (CI) 95% 1,81-15,32), OR - 1,5 pentru PCR ($p=0,01$; CI 95% 1,09-2,1), OR - 1,3 pentru acidul uric ($p=0,001$; CI 95% 1,1-1,5) și OR - 0,97 pentru FEVS ($p=0,007$; CI 95% 0,8-0,9). Regresia Cox multivariată a determinat doar log NT-proBNP ($p=0,02$) și acidul uric ($p=0,04$) ca factori prognostici independenți pentru decese. (Tabel nr. 2). Coeficientul Wald descrie puterea individuală de determinare a fiecărei variabile asupra endpoint-ului din regresia Cox multivariată. În cazul studiului nostru NT-proBNP a avut cel mai mare coeficient Wald (5,3), deci și cel mai mare impact asupra predicției deceselor. Figura nr. 2 descrie curba de supraviețuire prin acțiunea combinată a celor patru variabile incluse în regresia Cox multivariată.

Tabel 2. Asocierea multivariată dintre variabile și supraviețuire.

Variabila	Wald	OR	P	CI 95%
Log NT-proBNP	5,3	3,7	0,02	1,2-11,5
Acid uric	3,9	1,2	0,04	1-1,5
FEVS	1,7	0,9	0,18	0,8-1
PCR	0,5	2,4	0,44	0,2-24

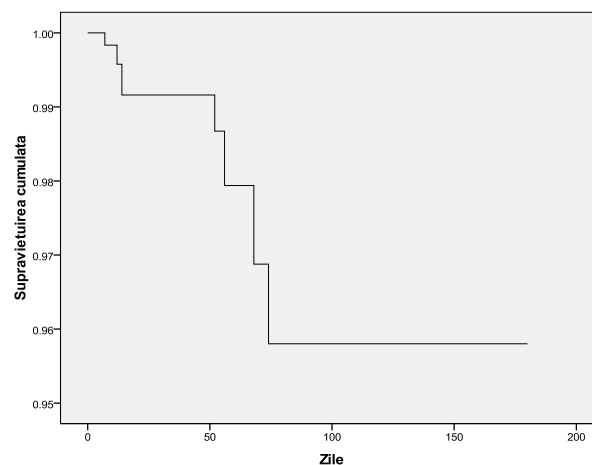


Fig. 2. Curba de supraviețuire prin acțiunea combinată a NT-proBNP, acidului uric, FEVS și PCR.

Discuții

Studiul de față a determinat un risc crescut de deces la vârstnicii cu IC, la care s-au înregistrat nivele crescute de NT-proBNP și acid uric. Valorile ridicate ale NT-proBNP au și cea mai mare pondere în prognostic atât prin prisma puterii de determinare, cât și din punctul de vedere al OR.

Peptidul natriuretic atrial de tip B (BNP) a fost descris pentru prima dată în anul 1988, ca fiind un hormon cu rol în fiziologia cordului. BNP este secretat aproape exclusiv de fibrele miocardului sub forma unui prehormon (proBNP). Acesta este clivat și rezultă o formă biologic activă (BNP) și una inactivă (fragmentul aminoterminal NT-proBNP). Stimulul principal pentru sinteza proBNP este întinderea exagerată a fibrelor miocardice. Ischemia miocardică, modularea hormonală, acțiunea citokinelor proinflamatorii joacă și ele un rol important [7]. BNP inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic. În afară de IC, există și alte boli care determină un nivel crescut de NT-proBNP prin stresul exercitat asupra peretelui ventricular: sindromul coronarian acut, embolia pulmonară, fibrilația atrială. Disfuncția renală, care apare des în IC la vârstnici, contribuie la presiunea exercitată asupra ventriculului prin retenție hidrosalină. Nivelele de NT-proBNP mai cresc și prin excreția redusă la nivel renal. Mecanismele exacte ale creșterii NT-proBNP la vârstnici nu sunt complet înțelese. Se presupune că, pe lângă frecvența ridicată a bolilor care influențează nivelele de NT-proBNP, fibroza miocardică, care însoțește inevitabil îmbătrânirea, și disfuncția diastolică subsecventă ar putea avea un rol adițional [8,9].

Analiza datelor studiului nostru arată rolul predictor al NT-proBNP asupra mortalității, indiferent de valoarea FEVS. Aceasta observație ar putea reflecta asocierea relativ slabă dintre disfuncția ventriculului stâng și nivelele crescute ale NT-proBNP la indivizii asimptomatici [10]. Moertl și colaboratorii au arătat că valoarea prognostică a NT-proBNP în IC depinde direct de nivelele sangvine

ridicate [11]. Un studiu recent efectuat de Rosenberg și colaboratorii au stabilit nivele „prag” prognostice pentru valorile NT-proBNP măsurate în unitățile de primire a urgențelor, ce pot fi folosite pentru stabilirea priorității în managementul diagnosticului și tratamentului IC [12]. Studiul ICON (The International Collaborative of NT-proBNP Study) a stabilit o valoare prag de 5000 pg/dl pentru NT-proBNP, pentru predicția mortalității în IC în următoarele 2 luni de la măsurătoare [13]. Anderson și colaboratorii au arătat de asemenea că NT-proBNP a fost cel mai puternic predictor într-o cohortă de pacienți vârstnici cu IC [14].

PCR nu a fost independent asociată cu mortalitatea în studiul nostru, deși există trialuri care arată această asocieră. Mecanismul prin care acționează PCR în IC nu este clar definit. Nivelele PCR ar putea să crească ca răspuns la procesul ce determină remodelarea ventriculară progresivă. Dar este posibil ca asocierea dintre PCR și IC să fie una cauzală. PCR poate activa complementul și stimularea de citokine determinând pierderea de miocite, remodelarea ventriculară și reducerea funcției ventriculare. PCR atenuează, de asemenea, producția de oxid nitric și are un efect direct proinflamator pe celulele endoteliale [15,16,17]. Datele studiului Val-HeFT relevă faptul că pacienții cu IC au un nivel crescut de PCR, iar, la cei cu nivele mult crescute, IC se manifestă mult mai sever [17]. Dar acest studiu a inclus și pacienți cu vârsta sub 65 ani, la care rolul PCR a fost mai clar demonstrat. Kistorp și colaboratorii au demonstrat, într-un studiu efectuat pe vârstnici, că, atunci când se iau în calcul și valorile sangvine ale NT-proBNP, PCR nu este independent legată de mortalitatea în IC. Atât PCR cât și NT-proBNP sunt relaționate cu vârsta avansată, dar numai NT-proBNP a rămas un predictor semnificativ după ajustarea pentru vârstă [18]. Studiul Leiden 85-plus a demonstrat că, la pacienții cu vârsta peste 85 ani, PCR nu are rol prognostic pentru mortalitatea din bolile cardiovasculare [19]. În studiul CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) PCR, spre deosebire de NT-proBNP, nu a avut rol independent în mortalitatea din IC, dar a fost un factor predictor pentru evenimente cardiovasculare non-fatale [20].

Studiul nostru a demonstrat faptul că, la pacienții vârstnici diagnosticați cu IC care prezintă nivele crescute de acid uric, există un risc de deces cu 20% mai mare, față de cei cu valori normale ale acidului uric. Mecanismele prin care acidul uric seric crește în IC nu sunt bine cunoscute. Acid uric poate crește datorită volumului circulator inadecvat, a catabolismului în exces, sau a reducerii excreției, dar și posibil combinării celor 3 factori. Acidul uric stimulează puternic proliferarea celulelor musculare din vase, prin stimularea protein kinazei, a cicloxigenazei 2 și a factorului de creștere trombocitar. În hiperuricemie apare afectarea vascularizației renale cu creșterea exprimării reninei. Activitatea acidului uric poate afecta răspunsul cardiac și renal la oxidul nitric, ceea ce duce la efecte

importante cardiace și vasculare [21]. Studii efectuate pe animale au arătat rolul nivelelor ridicate de acid uric asupra accelerării aterosclerozei și a fibrozei miocardice [22]. O analiză a studiului CHS (Cardiovascular Health Study) a arătat relația dintre hiperuricemie și dezvoltarea IC la vârstnici, relație care nu e influențată de funcția renală deficitară, ci mai curând de producția crescută de acid uric [23]. Anker și colaboratorii au demonstrat faptul că acidul uric este un marker independent de prognostic nefavorabil la pacienții cu IC moderată sau severă [24]. Datele studiului OPT-CHF (The Efficacy and Safety Study of Oxypurinol Added to Standard Therapy in Patients With New York Heart Association Class III-IV Congestive Heart Failure) au arătat un nivel prag de 9,6 mg/dl pentru acidul uric, valoare după care riscul de mortalitate la pacienții cu IC crește [25].

Printre limitele studiului nostru se numără: numărul mic de pacienți ce nu a permis investigarea altor posibili factori prognostici pentru decesul din IC; perioada de timp (șase luni) în care au fost urmărit pacienții nu permite estimări asupra ratei deceselor pe termen lung.

Concluzii

Studiul demonstrează valoarea NT-proBNP și a acidului uric pentru prognosticul pe termen scurt în ceea ce privește mortalitatea la pacienții vârstnici cu IC. FEVS și PCR nu s-au dovedit a fi predictori independenți pentru decesele din IC.

Bibliografie

1. 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.
2. Jhund P. et al: Long-Term Trends in First Hospitalization for Heart Failure and Subsequent Survival Between 1986 and 2003: A Population Study of 5.1 Million People, Circulation, 2009, 119, 515-523.
3. Simon T., Mary-Krause M.: Sex Differences in the Prognosis of Congestive Heart Failure, Circulation, 2001, 103, 375.
4. Levy W.C. et al: The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure, Circulation, 2006, 113, 1424-1433.
5. Pocock S.J., et al: Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure, Eur Heart J, 2006, 27, 65-75.
6. Wang T.J. et al: C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women, Circulation, 2002, 106, 1189-1191.
7. Weber M., Hamm C.: Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine, Heart, 2006, 92, 843-9.
8. Galasko G.I., Lahiri A., Barnes S.C., Collinson P., Senior R.: What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease?, Eur Heart J, 2005, 26, 2269-76.
9. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., Mahoney

- D.W., Bailey K.R., Burnett J.C.: Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40, 976–82.
10. Vasan R.S., Benjamin E.J., Larson M.G. et al: Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study, *JAMA*, 2002, 288, 1252–1259.
11. Moertl D., Hammer A., Huelsmann M., Pacher R., Berger R.: Prognostic value of sequential measurements of amino-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide in ambulatory heart failure patients, *Eur J Heart Fail*, 2008, 10, 404–411.
12. Rosenberg J., Schou M., Gustafsson M., Badskjær B., Hildebrandt P.: Prognostic threshold levels of NT-proBNP testing in primary care, *Eur Heart J*, 2009, 30, 66–73.
13. Januzzi J. et al: NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study, *Eur H J*, Advanced Access, publicat în noiembrie 2005, DOI 10.1093/eurheartj/ehi631.
14. Andersson S., Edvinsson M.C., Björk J., Edvinsson L.: High NT-proBNP Is a Strong Predictor of Outcome in Elderly Heart Failure Patients, *Am J Geriatr Cardiol*, 2008, 17:13–20.
15. Verma S. et al: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis, *Circulation*, 2002, 106, 913–919.
16. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T., Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells, *Circulation*, 2000, 102, 2165–2168.
17. Anand I.S. et al: C-Reactive Protein in Heart Failure: Prognostic Value and the Effect of Valsartan, *Circulation*, 2005, 112, 1428–1434.
18. Kistorp C., Raymond I., Pedersen F., Gustafsson F., Faber F., Hildebrandt P.: N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, C-Reactive Protein, and Urinary Albumin Levels as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Older Adults, *JAMA*, 2005, 293(13), 1609–1616.
19. De Ruijter W.: Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study, *BMJ*, 2009, 338, a3083.
20. Wedel H. et al, and on behalf of the Corona study group : Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, *Eur J Heart Fail*, Advance Access publicat în ianuarie 2009, DOI 10.1093/eurjhf/hfn046.
21. Hare J., Johnson R.: Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure : Insights Regarding the Role of Xanthine Oxidase and Uric Acid in Disease Pathophysiology, *Circulation*, 2003, 107, 1951.
22. Kanellis J. et al: Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2, *Hypertension*, 2003, 41, 1287–93.
23. Ekundayo O.J. et al: Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study, *Int J Cardiol*, 2009, doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.010.
24. Anker S. et al Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging, *Circulation*, 2003, 107, 1991–1997.
25. Hare J.M. et al for the OPT-CHF investigators: Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure: Results of the OPT-CHF Study, *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51, 2301–2309.

FACTORI DE RISC CARDIOVASCULARI ÎN TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ LA VÂRSTNICI

ȘTEFAN VESA¹, SORIN CRIȘAN², ANTONIA MACARIE³,
VALER DONCA³, OLIMPIA GHIDRAI³

¹Doctorand Geriatrie-Gerontologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Catedra de Medicină Internă, Clinica Medicală V, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

³Catedra de Geriatrie-Gerontologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Studiul a fost realizat în vederea explorării unei posibile asocieri între factori de risc cardiovasculari și tromboza venoasă profundă (TVP) a membrelor inferioare, la pacienții vârstnici.

Material și metode. Au fost alcătuite două loturi din pacienții cu vârsta peste 65 ani: lotul A (44 pacienți diagnosticați cu tromboza venoasă profundă) și lotul B (65 pacienți la care s-a exclus TVP). Diagnosticul TVP a fost stabilit pe baza ultrasonografiei duplex-Doppler. S-au investigat o serie de date clinice și paraclinice.

Rezultate. Diabetul zaharat de tip 2 (odd ratio (OR) - 2,4; interval de confidență (CI) 95% - 1-5,6; p=0,04), hipertensiunea arterială (OR - 1,7; CI 95% 1-2,8; p=0,03) au fost factori de risc asociați cu apariția TVP. Nivelurile crescute de HDL-colesterol (high-density lipoprotein) (OR - 0,54; CI 95% - 0,3-0,9; p=0,03) au fost considerate ca și factor de protecție pentru dezvoltarea TVP. Nu s-au depistat asocieri între TVP și obezitate, hipertrigliceridemie, LDL-colesterol (low-density lipoprotein), grosimea intima-medie, măsurată la nivelul arterei carotide comune sau prezența plăcilor de aterom din arterele carotide.

Concluzie. Câțiva factori de risc cardiovasculari au fost asociați cu TVP la vârstnici.

Cuvinte cheie: tromboza venoasă profundă, vârstnici, factori de risc cardiovasculari.

CARDIOVASCULAR RISK FACTOR AND DEEP VEIN THROMBOSIS IN THE ELDERLY

Abstract

Objective. The study was realized to explore a possible association between cardiovascular risk factors and deep vein thrombosis (DVT) of lower limbs in the elderly.

Material and methods. Two groups were created from patients aged over 65: group A (44 patients diagnosed with DVT) and group B (patients without DVT). DVT was diagnosed with the aid of duplex-Doppler ultrasonography. Several clinical and lab data were noted.

Results. Diabetes mellitus type 2 (odd ratio (OR) - 2.4; confidence interval (CI) 95% - 1-5.6; p=0.04), arterial hypertension (OR - 1.7; CI 95% 1-2.8; p=0.03) were risk factors significantly associated with DVT. High levels of HDL-cholesterol (high-density lipoprotein) (OR - 0.54; CI 95% - 0.3-0.9; p=0.03) were considered as protective for the development of DVT. We did not found any association between DVT and obesity, high levels of triglycerides, LDL-cholesterol (low-density lipoprotein), intima-media thickness of the common carotid artery or the presence of carotid plaques.

Conclusion. Some cardiovascular risk factors were associated with DVT in the elderly.

Keywords: deep vein thrombosis, elderly, cardiovascular risk factors.

Introducere

Tromboza venoasă profundă (TVP) apare datorită formării unui cheag de sânge (tromb) în sistemul venos profund. Acest fapt se datorează dezechilibrului dintre mecanismele anticoagulante, procoagulante și cele fibrinolitice. Principala complicație fatală a TVP este embolia pulmonară (EP), iar complicația non-fatală cel mai des întâlnită este sindromul posttrombotic.

În ciuda faptului că majoritatea evenimentelor tromboembolice (50-70% din TV simptomatice și 70-80% din EP fatală) apar la pacienții fără traume sau operații în antecedentele recente, studiile care urmăresc riscul de TVP la bolnavii spitalizați pentru afecțiuni medicale acute sunt mult mai puține, față de cele care studiază această problemă la pacienții chirurgicali. Și mai puține sunt studiile care au în vedere doar vârstnici [1].

Incidența TVP pe măsura înaintării în vârstă. Dacă la copii ea apare la 1 caz la 100000 pe an, la vârstnicii peste 80 ani TVP este prezentă la 1 la 100 pe an [2]. Studii efectuate în Franța arată o incidență la vârstnici de 3,5 la 1000, în Statele Unite de 2,8 la 1000, iar în Norvegia de 4,1 la 1000 [3,4]. Incidența tromboembolismului venos (TVP + EP) crește, și ea, cu vârsta, aproximativ 65% din pacienți având peste 60 de ani. Comparativ cu persoanele în vârstă de 50 de ani, cele de peste 80 de ani au un risc de 8 ori mai mare să dezvolte TVP [5].

În anul 1856 Virchow a emis ipoteza că TVP este rezultatul interacțiunii a trei factori: staza venoasă, lezarea peretelui venos și hipercoagulabilitatea [6]. Deși în ziua de azi se cunosc numeroase cauze care determină apariția TVP, toate se pot încadra în cele trei categorii descrise în urmă cu 150 de ani.

Bolile arteriale și venoase erau considerate, până de curând, ca fiind entități separate, cu etiologie, mecanisme fiziopatologice și terapie diferite. Doar obezitatea și fumatul erau considerate ca factori de risc comuni ai celor două boli în ultima perioadă. Au fost raportate, însă, asocieri între TVP idiopatică și evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral. Studiile care demonstrează riscul crescut de TVP, atât la pacienții obezi și fumători, cât și la cei cu hipertensiune arterială sau sindrom metabolic, au reînnoit cercetările în direcția determinării unei legături între tromboembolismul arterial și cel venos [5]. Faptul că, atât ateroscleroza, cât și tromboza venoasă se întâlnesc des la populația vârstnică, este un argument în plus pentru încercarea de a se descoperi o eventuală asocieră dintre ele, în interesul stabilirii unei profilaxii primare adecvate, menite să reducă incidența morbidității, a mortalității și costurile legate de tratamentul și profilaxia secundară în aceste boli.

Obiective

Obiectivul studiului a fost descrierea unei asocieri între factori de risc cardiovasculari și TVP a membrelor inferioare la pacienții vârstnici.

Metode

Studiul s-a desfășurat la Clinica Medicală V, Spitalul Clinic Municipal din Cluj-Napoca, a fost de tip analitic, caz-control, transversal, observațional. Culegerea datelor s-a făcut după tipul expus-nonexpus. Studiul s-a desfășurat în perioada noiembrie 2006-mai 2008. Au fost create două loturi: unul cu pacienți diagnosticați cu TVP acută (lotul A) și celălalt cu pacienți fără TVP (martori – lotul B).

Lotul A a fost selectat dintre pacienții cu vârstă de peste 65 ani internați în compartimentul geriatrie și în secțiile de medicină internă și cardiologie, diagnosticați cu TVP acută (criteriul de includere). S-a urmărit frecvența TVP acută la membrele inferioare. Pentru diagnosticul TVP s-a folosit ultrasonografia duplex. Ecografia s-a efectuat la pacienții cu suspiciune clinică de TVP sau EP sau screening la cei asimptomatici, dar cu mai mulți factori de risc pentru tromboză. Pentru fiecare pacient din lotul A, a fost selectat cel puțin un pacient de aceeași vârstă, la care s-a exclus, prin ecografie, TVP acută.

Criteriile de excludere a subiecților din studiu au fost prezența antecedentelor neoplazice, de TVP, sindrom posttrombotic, EP, infarct miocardic, angină stabilă/instabilă, accident vascular, arteriopatie obliterantă, rectocolită ulcero-hemoragică. Pacienții diagnosticați cu sepsis, bronșită cronică obstructivă, sindrom antifosfolipidic nu au fost incluși în studiu. De asemenea au fost excluși din lot pacienții cu istoric chirurgical recent (sub 4 săptămâni) sau cu imobilizare în ultima lună, pentru fracturi ale membrelor inferioare. Nu s-a putut determina prezența trombofiliei, dar, având în vedere media de vârstă a pacienților, cât și excluderea celor cu antecedente personale sau heredocolaterale de TVP și EP, impactul lor a fost considerat ca fiind neglijabil.

La pacienții din ambele loturi au fost colectate date anamnestice, clinice și s-au determinat o serie de parametri sanguini și imagistici.

Datele generale au cuprins vârsta, sexul, mediul de proveniență. Dintre datele clinice am urmărit prezența/absența durerii acute unilaterale la membrele inferioare, a edemelor acute sau cronice, uni sau bilaterale. Edemele acute au fost considerate ca fiind parte a tabloului clinic al TVP, iar cele cronice au fost considerate factor de risc. S-au făcut măsurători repetate ale presiunii arteriale pentru determinarea prezenței/absenței hipertensiunii arteriale (HTA). Diagnosticul obezității a fost pus prin determinarea indicelui de masă corporală. S-a urmărit prezența/absența diabetului zaharat de tip 2 (DZ). Dintre datele paraclinice s-au notat colesterolul total și fracțiunile sale LDL-colesterol (LDL-C - low-density lipoprotein) și HDL-colesterol (HDL-C - high-density lipoprotein),

Articol intrat la redacție în data de: 09.03.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 14.05.2009

Acceptat în data de: 15.05.2009

Adresa pentru corespondență: stefanvesa@gmail.com

trigliceridele. Nivelurile de trigliceride normale au fost de 50-150 mg/dl. S-a considerat HDL-C scăzut la o valoare de 40 mg/dl pentru bărbați și 50 mg/dl pentru femei. Nivelurile de LDL-C au fost considerate ca fiind ridicate la o valoare peste 100 mg/dl. Ultrasonografia membrelor inferioare a detectat prezența/absența TVP acute, vechi și a varicelor. Prin ecografia în mod B s-a măsurat grosimea intimă-medie (GIM) la nivelul arterelor carotide comune și s-a notat prezența/absența plăcilor în artera carotidă comună, internă și externă. S-a considerat semnificativă o GIM de peste 0,9 mm.

Analiza statistică s-a efectuat folosind programul SPSS. Pentru analiza variabilei dependente și a variabilelor de expunere s-au folosit modele uni și multivariate. S-au utilizat testul χ^2 și testul T pentru variabile independente, pentru analiza primară a variabilelor de bază. Pentru explorarea complexă a relațiilor dintre variabila dependentă și variabilele independente s-a elaborat un model predictiv, folosit regresia logistică binară. TVP a fost considerată ca variabila dependentă dihotomică. Au fost considerate ca și covariate: sexul, vârsta, mediul de proveniență, DZ, HTA, obezitatea, GIM, placa de aterom carotidiană, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele, varicele, edemele membrelor inferioare. Diferențele au fost considerate ca având semnificație statistică la o valoare a parametrului p mai mică de 0,05. Au fost calculate intervale de confidență (95%).

Rezultate

Lotul pacienților cu TVP a inclus 44 pacienți (vârsta medie de 73,8 ani, mediană de 73,5 ani, minimă de 65 ani, maximă de 89 ani), iar în lotul martor au fost 65 pacienți (vârsta medie de 74,6 ani, mediană de 74 ani, minimă de 65 ani, maximă de 89 ani). O comparație a mediei vârstei

între lotul A și lotul B, folosind testul T pentru eșantioane independente, a arătat că nu există o diferență semnificativ statistică între cele două loturi ($p=0,51$).

În lotul A au fost 20 (44%) bărbați și 24 (56%) femei. În lotul B au fost 30 (46%) femei și 35 (54%) bărbați. Aplicarea atât unui test χ^2 ($p=0,96$), cât și a unei corelații Pearson ($p=0,8$) nu a arătat o asocierie între sex și prezența TVP. Figura nr. 1 relevă faptul că, în lotul A, media de vârstă a femeilor este mai mare decât cea a bărbaților, iar în lotul B raportul este invers.

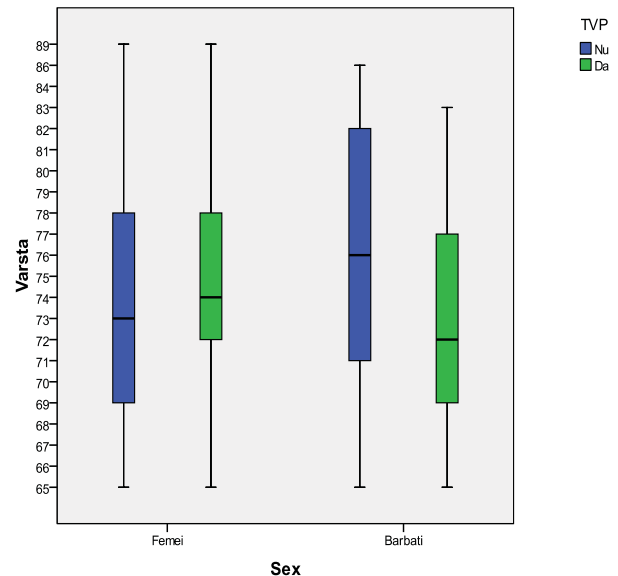


Fig. 1. Distribuția TVP în funcție de vârstă și sex.

Tabelul nr. 1 prezintă caracteristicile demografice, comorbiditățile, datele clinice și paraclinice ale pacienților

Tabel 1. Caracteristicile clinice, paraclinice și comorbiditățile pacienților.

Variabile	Lotul A	Lotul B	p
Bărbați (N, %)	20 (44%)	35 (54%)	-
Femei (N, %)	24 (56%)	30 (46%)	-
Vârstă (medie ± DS)	73,8 ± 5,6	74,6 ± 6,3	0,5
Mediu urban (N, %)	18 (40%)	31 (47%)	-
Mediu rural (N, %)	26 (60%)	34 (53%)	-
DZ (N, %)	10 (22%)	5 (7%)	0,051
HTA (N, %)	28 (63%)	28 (43%)	0,056
Tensiune arterială sistolică (medie ± DS)	146,1 ± 21	141,8 ± 24	0,34
Tensiune arterială diastolică (medie ± DS)	81,5 ± 10	82,2 ± 12	0,78
Obezitate	13 (29%)	8 (12%)	0,08
Colesterol total (mg/dl - medie ± DS)	194 ± 42	181 ± 34	0,09
HDL-C (mg/dl - medie ± DS)	47,7 ± 15	46,9 ± 12	0,9
LDL-C (mg/dl - medie ± DS)	117 ± 34	108 ± 27	0,13
Trigliceride (mg/dl - medie ± DS)	126,6 ± 65	112,8 ± 55	0,27
GIM (mm - medie ± DS) dreapta + stânga	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,9
Placă de aterom carotidiană (N, %) dreapta + stânga	16 (36%)	25 (38%)	0,85
Edeme membre inferioare (N, %)	16 (36%)	8 (12%)	0,006
Varice membre inferioare (N, %)	17 (38%)	4 (6%)	<0,001

N – număr, DS- deviația standard

din cele două loturi. S-au aplicat teste statistice simple (testul T pentru variabile independente sau testul χ^2) pentru fiecare variabilă, pentru evidențierea diferențelor dintre cele două loturi. Diferențe semnificative statistic au fost depistate pentru varicele membrelor inferioare ($p < 0,001$) și edemele bilaterale ale membrelor inferioare ($p = 0,006$). Prezența DZ de tip 2 ($p = 0,051$) și a HTA ($p = 0,056$) au fost considerate ca fiind la granița semnificației statistice.

Pentru determinarea gradului de independență, a puterii de determinare și riscului de TVP, pentru fiecare variabilă, s-a construit un model predictiv prin folosirea regresiei logistice binare (tabel nr. 2). TVP a fost variabila dependentă. Au fost incluse, ca și covariate, factori de risc cardiovasculari (HDL-C, LDL-C, trigliceride, DZ, HTA, obezitate, GIM, prezența plăcilor de aterom în arterele carotide). Au fost introduși în modelul predictiv și alți factori: sexul, mediul de proveniență, edemele și varicele membrelor inferioare. Coeficientul de determinare multiplu R^2 al lui Cox-Snell a fost de 0,341, iar cel al lui Nagelkerke a fost 0,46. Modelul propus explică 46% din tromboze. Testul lui Hosmer și Lemeshow a arătat un $p = 0,31$, ceea ce nu este semnificativ statistic, deci modelul calculat se potrivește variabilelor incluse. Dintre factorii cardiovasculari HDL-C crescut ($p = 0,03$; OR – 0,54) a fost determinat ca factor protector, în timp ce prezența DZ ($p = 0,04$, OR – 2,4) și a HTA ($p = 0,03$; OR – 1,7) au fost factori de risc pentru TVP. Edemul ($p = 0,003$; OR – 2,5) și varicele ($p = 0,002$; OR – 3) membrelor inferioare au fost factorii de risc cei mai importanți atât din punct de vedere al OR, cât și din punct de vedere al puterii de determinare (coeficient Wald).

Discuții

Studiul de față a arătat posibilă asociere dintre anumiți factori de risc cardiovasculari (DZ tip 2, HDL-C, HTA) și TVP la pacienții vârstnici. De asemenea a fost reconfirmat rolul în TVP al unor factori de risc „clasici”: edemele și varicele membrelor inferioare. Nu s-a confirmat rolul predictor pentru apariția TVP la vârstnici al

obezității, trigliceridelor, LDL-C, GIM, prezenței plăcilor carotidiene.

DZ de tip 2 este o boală întâlnită cu o frecvență crescută la vârstnici. Deși rolul DZ este bine stabilit în bolile cardiovasculare, se cunosc puține lucruri despre posibilă corelație dintre evenimentele tromboembolice și DZ. Cercetări recente au arătat că DZ este asociat cu defecte ale coagulării și fibrinolizei, cu apariția unei predispoziții procoagulante în această boală. Nivelurile crescute de fibrinogen, factor von Willebrand și de alți factori coagulanți cresc vâscozitatea sangvină. Fibrinoliza este afectată de concentrațiile înalte ale inhibitorului activării plasminogenului 1 (PAI-1) [7].

La pacienții cu rezistență la insulină, efectele acesteia pe nucleotidele trombocitelor sunt atenuate. Fluxul de calciu dependent de insulină este crescut, atât la nivelul trombocitelor, cât și la nivelul celulelor musculare netede vasculare. Aceste modificări explică agregarea accelerată a trombocitelor din DZ sau din alte sindroame cu rezistență la insulină [8]. La pacienții cu DZ există un nivel ridicat al inflamației. Aceasta determină modificări ale metabolismului lipidic, cu apariția dislipidemiei (hipertrigliceridemie, hipoHDLcolesterolemie) care are efect negativ asupra coagulării și endoteliului vascular [9]. Prezența, în număr mare, a microparticulelor la pacienții cu DZ ar putea fi o altă explicație pentru riscul de TVP. Microparticulele sunt fragmente desprinse din membrana celulară, după acțiunea unor factori proinflamatori, procoagulanți. Unele dintre ele transportă factorul tisular, în timp ce toate microparticulele exprimă pe suprafața lor substanțe procoagulante (aminofosfolipide, fosfatidilserine, fosfatidiletanolamine). Microparticulele se întâlnesc atât în trombozele arteriale cât și venoase [10].

Studiul de față a depistat existența unui risc de 2,4 ori mai mare pentru dezvoltarea TVP la pacienții vârstnici cu DZ tip 2. Datele din literatură sunt relativ puține și contradictorii cu privire la rolul DZ în dezvoltarea TVP. Nurses Health Study (NHS) nu a regăsit asocierea DZ cu

Tabel 2. Regresia logistică binară (variabila dependentă – TVP).

	Coeficient Wald	P	OR	CI 95%
Sex	0,43	0,51	1,1	0,71-1,9
Mediu de proveniență	0,55	0,45	0,82	0,5-1,3
DZ	4,1	0,04	2,4	1-5,6
HDL-C	4,3	0,03	0,54	0,3-0,9
LDL-C	3,8	0,06	1,7	1-3
Trigliceride	0,02	0,8	0,9	0,5-1,1
Placa carotidiană	0,004	0,9	0,9	0,5-1,7
GIM	0,1	0,7	1,2	0,4-3,4
HTA	4,6	0,03	1,7	1-2,8
Obezitate	0,7	0,3	0,7	0,3-1,5
Edeme	8,9	0,003	2,5	1,3-4,7
Varice	10	0,002	3	1,5-6,1

OR- odd ratio; CI 95% - interval de confidență 95%.

apariția EP idiopatică [1]. Nici studiul Framingham nu a determinat nivelurile înalte ale glicemiei ca factor de risc pentru TVP [12]. În schimb, studiul LITE (The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology) a demonstrat o creștere a riscului de apariție a TVP cu 60% la pacienții cu DZ [13]. Petrauskiene și colaboratorii au determinat un OR de 2 pentru TVP la vârstnicii cu DZ, față de cei nondiabetici [7]. Mohaved și colaboratorii au dovedit faptul că DZ este factor de risc independent pentru EP [14]. O metaanaliză recentă a demonstrat o asociere independentă între DZ și tromboembolismul venos [9].

Obezitatea este un alt factor de risc dovedit atât pentru bolile cardiovasculare, cât și pentru cele venoase. În literatură au fost propuse câteva mecanisme patogenetice prin care obezitatea ar influența riscul de tromboză: modificări ale hemostazei caracterizate prin creșterea nivelurile factorului VIII, PAI-1, fibrinogenului, dobândirea rezistenței la proteina C activată, mobilitate redusă urmată de apariției stazei venoase [15].

Studiul nostru nu a identificat obezitatea ca factor de risc pentru TVP. Trialurile (Sirius [16], Framingham [12], PREVENT [17]) care au inclus populația adultă, și nu doar bătrâni, au arătat că obezitatea crește probabilitatea de a dezvolta TVP de aproximativ 2 ori. Studiile efectuate exclusiv pe vârstnici nu au depistat obezitatea ca factor de risc. Weill-Engerer și colaboratorii au studiat incidența TVP într-o populație cu vârsta peste 65 ani și nu au regăsit obezitatea ca marker de probabilitate pentru TVP [18]. Un alt studiu realizat pe vârstnici a demonstrat lipsa asocierii dintre indicele de masă corporală crescut și TVP [19].

Funcția principală a HDL-C în organism este de a transporta colesterolul de la țesuturile periferice la ficat. Pe lângă aceasta, HDL-C acționează asupra endoteliului vascular și are rol în trombogeneză. S-a demonstrat faptul că HDL-C inhibă formarea trombului in vivo pe o perioadă de timp relevantă pentru apariția trombozei acute. Se presupune că mecanismele moleculare, prin care HDL-C își exercită acțiunea antitrombotică, sunt multiple.

Staza venoasă, întâlnită des la vârstnici, modifică funcția endotelială prin scăderea eliberării de oxid nitric. Se favorizează astfel aderarea leucocitară și eliberarea de enzime lizozomale și radicali liberi, care vor deteriora colagenul din pereții venoși. HDL-C determină o secreție crescută de oxid nitric și prostaciline. Prin urmare HDL-C se opune rigidizării venoase [20].

Apoptoza celulelor endoteliale augmentează adeziunea trombocitelor și leucocitelor de suprafață intimei, promovând, astfel, coagularea. HDL-C determină reducerea apoptozei celulelor endoteliale și promovează proliferarea și migrarea acestora (cruciale în reparația vasului lezat) [21].

De asemenea, HDL-C promovează reducerea expresiei crescute a factorului tisular, determinată de celulele endoteliale sub acțiunea trombinei. În studii pe animale de laborator, HDL-C fost demonstrat ca factor

anticoagulant, prin accelerarea procesului de inactivare al factorului V_a de către proteina C activată (PCA) și de proteina S (PS), și prin potențarea acțiunii trombomodulinei. Prin aceasta se stopează atât generarea de trombină, cât și formarea cheagului de fibrină [22]. HDL-C transportă sfingolipide cu diverse roluri cofactor anticoagulant pentru PCA și PS, inhibarea activării protrombinei de pe suprafața trombocitelor și a interacțiunii dintre factorul X_a și V_a [23]. HDL-C ar putea promova fibrinoliza prin reducerea concentrațiilor de PAI-1 și prin creșterea nivelurilor de activator al plasminogenului tisular [24].

Studiul de față a relevat asocierea inversă dintre nivelele crescute de HDL-C și apariția TVP. Doggen și colaboratorii au demonstrat același lucru într-un trial compus din femei aflate în perioada de postmenopauză [25]. Deguchi și colaboratorii au efectuat un studiu la bărbații cu vârsta sub 50 de ani și au arătat legătura dintre incidența crescută a TVP și nivelurile reduse de HDL-C [26]. AUREC (Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism) a concluzionat că pacienții cu nivele crescute de HDL-C au un risc redus de recurență a tromboembolismului venos [27]. Printre rezultatele metaanalizei realizate de Ageno și colaboratorii s-a regăsit și faptul că HDL-C este protector pentru evenimentele embolice venoase [9]. Există și studii care nu au arătat acest lucru (LITE) [28].

Studiul nostru a demonstrat faptul că HTA este asociată cu apariția TVP la vârstnici. HTA este un factor de risc dovedit pentru bolile arteriale. Nu se cunosc, însă, mecanismele prin care tensiunea arterială crescută ar modifica riscul de apariție al TVP. Studiul LITE a arătat că prezența HTA determină un risc cu 20% mai mare pentru TVP [13]. Ageno și colaboratorii au studiat posibila relația dintre sindromul metabolic (din care face parte și HTA) și TVP și au determinat faptul că pacienții cu TVP idiopatică au o prevalență semnificativ mai mare, față de grupul martor, a sindromului metabolic. În analiza univariată a acestui studiu, HTA a avut un OR 1,3 relativ la apariția TVP. Această asociere nu s-a păstrat însă în analiza multivariată [29]. Cihan și colaboratorii au analizat prezența sindromului metabolic la pacienții cu TVP [30]. Analiza multivariată a arătat legătura dintre HTA și TVP. Goldhaber și colaboratorii au stabilit că incidența HTA a fost semnificativ crescută la femeile care au prezentat EP [11]. O metaanaliză din anul 2008 a demonstrat că HTA este factor de risc pentru dezvoltarea TVP [9].

Studiul de față nu a demonstrat legătura dintre LDL-C și trigliceride și apariția TVP. Datele noastre sunt în concordanță cu studiul LITE [13] și cu studiul efectuat de Deguchi și colaboratorii [23]. Metaanaliza compusă de Ageno și colaboratorii a determinat trigliceridele ca factor de risc pentru TVP, dar a demonstrat și faptul că LDL-C nu este asociat cu TVP [9]. În studiul nostru, numărul pacienților cu hipertrigliceridemie atât din lotul cu TVP, cât și din cel martor, a fost mic, astfel încât nu a putut fi demonstrată o asociere statistică semnificativă dintre

trigliceridele crescute și TVP.

Studiul de față nu a găsit o frecvență crescută a bolii aterosclerotice subclinice la pacienții cu TVP, prevalență stabilită prin măsurarea GIM sau prin evidențierea plăcilor ateromatoase la nivelul arterelor carotide. Aceasta este în contradicție cu concluziile studiului efectuat de Prandoni și colaboratorii [31], dar este în concordanță cu CHS (Cardiovascular Heart Study) [32]. Pacienții luați în studiu de Prandoni și colaboratorii au avut o medie de vârstă mai mică de cea din CHS (studiu efectuat exclusiv pe vârstnici) și decât cea din studiul nostru. Este posibil ca pacienții vârstnici să fie deja tratați, pentru alte patologii, cu medicamente care să reducă riscul de TVP (aspirină, statine, anticoagulante).

Printre limitele studiului includ: dificultatea de a include pacienți și martori, datorită criteriilor numeroase de excludere; numărul mic de pacienți din lotul cu TVP nu a permis mai multe aprecieri asupra altor factori de risc; studiul a fost conceput pentru demonstra existența unor legături dintre bolile embolice arteriale și venoase și nu pentru a evidenția ateroscleroza ca și cauză pentru TVP; nu s-a urmărit tratamentul anterior episodului trombotic, în vederea stabilirii posibilului rol protector al unor medicamente; din cauza frecvenței scăzute a fumatului atât la pacienții din lotul A, cât și la cei din lotul B nu s-a putut evalua efectul acestuia asupra TVP; din motive obiective nu s-a putut determina, decât într-un număr izolat de cazuri, prezența sau absența trombofiliilor.

Concluzii

Studiul a demonstrat asocierea dintre câțiva factori de risc cardiovasculari și apariția TVP la membrele inferioare la vârstnici. DZ de tip 2, HTA au fost predictori pentru TVP. Nivelele crescute de HDL-C au fost protectoare pentru dezvoltarea TVP.

Bibliografie

1. Heit J., Silverstein M., Mohr D., Petterson T., O'Fallon M., Melton J.: Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study, *Arch Intern Med*, 2000, 160, 6, 809-815.
2. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Doggen C.J.M.: Venous thrombosis in the elderly, *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (Suppl.1), 310-7.
3. Oger E.: Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France, *Thromb Haemost*, 2000, 83, 657-60.
4. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Hammerstrøm J.: Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study, *J Thromb Haemost*, 2007, 5, 692-9.
5. Torbicki A. et al, Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 2008, 29, 2276-2315.
6. Virchow R.: Neuer fall von todlichen: emboli der lungenarterie,

Arch Pathol Anat, 1856; 10: 225-228.

7. Petrauskiene V., Falk M., Waernbaum I., Norberg M., Eriksson J.: The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes, *Diabetologia*, 2005, 48, 1017-1021.
8. Trovati M., Anfossi G.: Insulin, insulin resistance and platelet function: similarities with insulin effects on cultured vascular smooth muscle cells, *Journal of Diabetes and its Complications*, 2002, 16(1), 35-40.
9. Ageno W., Becattini C., Brighton T., Selby R., Kamphuisen P.: Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis, *Circulation*, 2008, 117, 93-102.
10. Goichot B. et al.: Circulating procoagulant microparticles in obesity, *Diabetes & metabolism*, 2006, 32(1), 82-5.
11. Goldhaber S.Z., Grodstein F., Stampfer M.J.: A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women, *JAMA*, 1997, 277, 642-645.
12. Goldhaber S.Z., Savage D.D., Garrison R.J.: Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham Study, *Am J Med*, 1983, 74, 1023-1028.
13. Tsai A., Cushman M., Rosamond W., Heckbert S., Polak J., Folsom A.: Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism Incidence: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology, *Arch Intern Med*, 2002, 162(10), 1182-1189.
14. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M.: The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus, *Chest*, 2005, 128(5), 3568-71.
15. Vaya A., Mira Y., Ferrando F., Corella D., Aznar J.: Does obesity constitutes a risk factor for upper-extremity deep vein thrombosis?, *Thromb Haemost*, 2005, 94, 228-9.
16. Samama M.M.: An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients: The Sirius Study, *Arch Intern Med*, 2000, 160(22), 3415-3420.
17. Kucher N., Leizorovicz A., Vaitkus P., Cohen A., Turpie A.G.G., Olsson C.G., Goldhaber S.Z.: for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group, Efficacy and Safety of Fixed Low-Dose Dalteparin in Preventing Venous Thromboembolism Among Obese or Elderly Hospitalized Patients: A Subgroup Analysis of the PREVENT Trial, *Arch Intern Med*, 2005, 165(3), 341-345.
18. Weill-Engerer S. et al: Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Inpatients Aged 65 and Older: A Case-Control Multicenter Study, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2004, 52 (8), 1299-1304.
19. Sellier E. et al: Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Older Patients: A Multicenter Study with Systematic Compression Ultrasonography in Postacute Care Facilities in France, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008, 56(2), 224-230.
20. Gharavi N.M. et al. Role of endothelial nitric oxide synthase in the regulation of SREBP activation by oxidized phospholipids, *Circ Res.*, 2006, 98, 768-776.
21. Nofer J.R., et al: HDL induces NO-dependent vasore laxation via the lysophospholipid receptor S1P3, *J Clin Invest*, 2004, 113, 569-581.
22. Maccallum P.K., Cooper J.A., Martin J., Howarth D.J., Meade T.W., Miller G.J.: Haemostatic and lipid determinants of prothrombin fragment F1.2 and D-dimer in plasma, *Thromb Haemost*, 2000, 83, 421-426.
23. Deguchi H., Yegneswaran S., Griffin J.H.: Sphingolipids as bioactive regulators of thrombin generation, *J Biol Chem*, 2004,

279, 12036–12042.

24. O'Connell B.J., Genest J.: High-density lipoproteins and endothelial function, *Circulation*, 2001, 104, 1978–1983.

25. Doggen C., Smith N., Lemaitre N., Heckbert F., Rosendaal F., Psaty B.: Serum Lipid Levels and the Risk of Venous Thrombosis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 1970-1975

26. Deguchi H. et al: High-Density Lipoprotein Deficiency and Dyslipoproteinemia Associated With Venous Thrombosis in Men, *Circulation*, 2005, 112, 893-899.

27. Eichinger S. et al: High-Density Lipoprotein and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism, *Circulation*, 2007, 115: 1609-1614.

28. Chamberlain A., Folsom A., Heckbert A., Rosamond

W., Cushman M.: High-density lipoprotein cholesterol and venous thromboembolism in the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE), *Blood*, 2008, 112: 2675-2680.

29. Ageno W. et al: The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study, *J Thromb Haemost*, 2006, 4, 1914–8.

30. Cihan A. et al: Venous thromboembolism – a manifestation of the metabolic syndrome, *Haematologica*, 2007, 92, 374-380.

31. Prandoni et al: An Association between Atherosclerosis and Venous Thrombosis, *N Engl J Med*, 2003, 348, 1435-1441.

32. Van der Hagen P.B. et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study, *J Thromb Haemost*, 2006, 4, 1903–8.

EVALUAREA CORELAȚIEI DINTRE DOUĂ CRITERII DE DEFINIRE A BLOCULUI ISTMIC BIDIRECȚIONAL ÎN ABLAȚIA FLUTTER-ULUI TIPIC

RADU ROȘU¹, MARIUS ANDRONACHE², GABRIEL GUȘETU¹,
LUCIAN MUREȘAN¹, COSMINA BONDOR³, DANA POP¹,
ADINA MĂLAI¹, MARIA ILEA¹, DUMITRU ZDRENGHEA¹

¹Clinica Cardiologie Recuperare, UMF Cluj-Napoca, România

²CHU Brabois, Nancy, Franța

³Catedra de Informatică Medicală, UMF Cluj-Napoca, România

Rezumat

Introducere. Realizarea unui bloc complet, bidirecțional, la nivelul istmului cavotricuspidian (ICT), reprezintă ținta terapiei ablativă în flutter-ul atrial tipic. Am evaluat corelația dintre două criterii de validare, unul cu referire la morfologia electrogramelor bipolare (MEB), situate medial și lateral de linia de ablație, comparativ cu criteriul considerat standard, de stimulare diferențială și verificare a modificării secvenței depolarizării atriale.

Metodă și rezultate. Este un studiu retrospectiv, care a inclus 111 pacienți la care s-a efectuat ablația cu radiofrecvență și s-a verificat obținerea blocului bidirecțional prin stimulare diferențială în zone ale atriului drept și înregistrare lângă linia de ablație, tehnică considerată ca metodă standard. S-a urmărit și aspectul electrogramelor bipolare în aceste două zone și s-au comparat rezultatele obținute prin cele două tehnici. Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă (VPP) și valoarea predictivă negativă (VPN) ale metodei au fost 96,07%, 88,88%, 98,98%, respectiv 66,66%.

Concluzie. Studiul sugerează că acest nou criteriu poate înlocui metoda clasică, consumatoare de timp, în special datorită valorilor mari ale sensibilității, specificității și VPP.

Cuvinte cheie: flutter atrial, ablație, bloc istmic, electrograme.

EVALUATION OF CORRELATION BETWEEN TWO CRITERIA FOR DEFINITION OF BIDIRECTIONAL ISTHMUS BLOCK IN TYPICAL ATRIAL FLUTTER ABLATION

Abstract

Background. A complete, bidirectional block in cavotricuspid isthmus represents the target for ablation in typical atrial flutter. We investigated the correlation between two criteria, one according to bipolar electrogram morphology, near the ablation line, against the standard criteria: differential pacing and change in depolarization sequence.

Method and results. We conducted a retrospective study with 111 patients with atrial flutter ablation and we verified the bidirectional block according to standard method. We analyzed the morphology of atrial electrograms near the ablation line. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) were 96,07%, 88,88%, 98,98% and 66,66% respectively.

Conclusion. Our study suggests that this new criterion may be used and replace the standard method especially due to high value of the first three parameters.

Keywords: atrial flutter, ablation, isthmus block, electrograms.

Introducere

Scopul terapiei ablativă a flutter-ului atrial tipic este crearea unei linii de bloc bidirecțional la nivelul istmului cavo-tricuspidian [1].

Au fost propuse o serie de criterii pentru definirea blocului bidirecțional: modificarea secvenței activării atriale în cursul stimulării diferențiale [2], criterii de timp în cursul aceleiași stimulări [3], modificarea morfologiei undelor P [4], analiza electrogramelor unipolare [5], realizarea unui coridor larg de duble potențiale [6].

Criteriul cel mai acurat este reprezentat de modificarea secvenței depolarizării, demonstrată prin intervalele de timp, în cursul stimulării diferențiale [7], dar această metodă este consumatoare de timp.

În ultima perioadă s-a descris un nou criteriu, bazat pe morfologia electrogramelor bipolare [8], dar acesta nu a fost studiat suficient.

Scopul lucrării este de a compara aceasta metodă cu tehnica standard de evaluare a blocului bidirecțional.

Material și metodă

Au fost incluși în studiu 111 pacienți (81 bărbați, 30 femei), cu vârsta medie $62,63 \pm 10,21$ ani, la care s-a efectuat ablația unui flutter atrial tipic, perioada septembrie 2007-iulie 2009, în Clinica Cardiologie-Recuperare, UMF Cluj și s-au urmărit criteriile definite de bloc bidirecțional, conform tehnicii de stimulare diferențială. Dintre aceștia, fibrilația atrială în antecedente s-a întâlnit la 35 de pacienți, cardiopatia ischemică la 70 de pacienți, hipertensiunea arterială la 80, cardiomiopatia dilatativă la 8 pacienți. Au fost excluși pacienții la care în timpul ablației a apărut fibrilația atrială și cei la care instabilitatea cateterelor nu a permis analiza acurată a aspectului electrogramelor intracavitare.

Procedurile au fost efectuate prin metoda clasică de ablație a flutter-ului atrial, în sistem convențional [9].

Conducerea la nivelul istmului a fost evaluată imediat după trecerea în ritm sinus, în cazul în care procedura a fost realizată pe aritmie sau înainte de aplicarea tirurilor, în cazurile în care ablația a fost realizată în ritm sinus. S-au realizat stimulări și înregistrări în 4 puncte:

- A - lateral de linia de ablație
- B - peretele lateral al atrului drept
- C - septal superior
- D - medial de linia de ablație (fig.1).

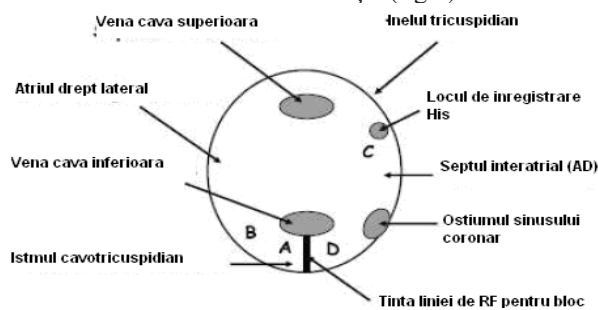


Fig. 1. Reprezentarea locurilor de stimulare și înregistrare.

Blocul bidirecțional a fost definit când au existat, la final, următoarele criterii:

1. În cursul stimulării punctelor A și D s-a realizat inversarea completă a depolarizării atriale
2. $AD > BD$ (bloc anterior)
3. $DA > CA$ (bloc orar)
4. acestea persistă după o perioadă de așteptare de 30 minute.

Analiza electrogramelor se face la nivelul bipolului situat lateral de linie, când stimularea se face de la nivelul sinusului coronarian proximal, și medial de linie, când stimularea se face la nivelul atrului drept lateral-inferior. În momentul realizării blocului, are loc modificarea polarității și MEB, datorită schimbării sensului depolarizării atriale.

Analiza statistică

A fost utilizat testul Wilcoxon pentru ranguri și raportate ca medie $\pm$ derivația standard. În cazul comparării a două medii s-a utilizat testul Student. Pentru testarea distribuției normale s-a folosit testul Kolmogorov-Smirnov. Dacă prezumția de distribuție normală nu a fost îndeplinită s-a utilizat testul Mann-Whitney pentru compararea de ranguri.

Calculul statistic au fost efectuate cu ajutorul aplicației SPSS 10.0.

Rezultate

Utilizând metoda standard, din cei 111 pacienți luați în studiu, la 102 (91,89%) s-a demonstrat blocul bidirecțional, iar în 9 cazuri (8,11%) nu s-a obținut blocul.

La pacienții cu bloc bidirecțional, timpii de activare înainte și după obținerea blocului au fost: $36,85 \pm 9,16$ msec și $192,35 \pm 23,97$ msec pentru AD; $55,81 \pm 16,01$ msec și $166,59 \pm 24,94$ msec pentru BD ($p < 0,001$); $38,78 \pm 10,04$ msec și $192,95 \pm 23,00$ msec pentru DA; $65,56 \pm 34,93$ msec și $164,36 \pm 23,04$ msec pentru CA ($p < 0,001$). În cazul pacienților fără bloc, aceste intervale au fost $33,65 \pm 8,17$ msec și $46,23 \pm 10,03$ msec pentru AD, $50,65 \pm 12,63$ msec și $61,55 \pm 18,16$ msec pentru BD, $35,88 \pm 9,17$ msec și $48,95 \pm 11,63$ msec pentru DA, $66,68 \pm 36,18$ msec și $78,28 \pm 39,61$ msec pentru CA.

Aplicând noua metodă, s-a observat că, în cazul pacienților cu bloc bidirecțional, la 98 dintre aceștia (96,07%) a avut loc trecerea de la un aspect de tip qRs la unul de tip rSr' la stimularea SC și înregistrare lateral de linie (fig. 2 a,b), precum și de la un aspect QR la unul de tip Rs la stimularea AD inferior și înregistrare medial de linie (fig 3 a,b), iar la 4 pacienți (3,93%), nu există această modificare. Din cei 9 pacienți fără bloc, conform metodei standard, doar la unul (11,11%) s-a observat modificarea aspectului electrogramelor bipolare, în ambele sensuri.

Realizând tabelul de contingență, s-au calculat sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă a metodei studiate, în raport cu metoda standard, acestea fiind 96,07%, 88,88%, 98,98%, respectiv 66,66%.

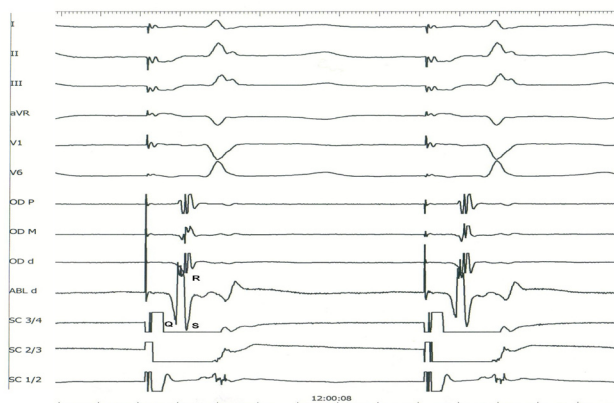


Fig. 2a. Stimulare la nivelul sinusului coronarian proximal înainte de bloc și aspectul deflexiunii de tip QRS.

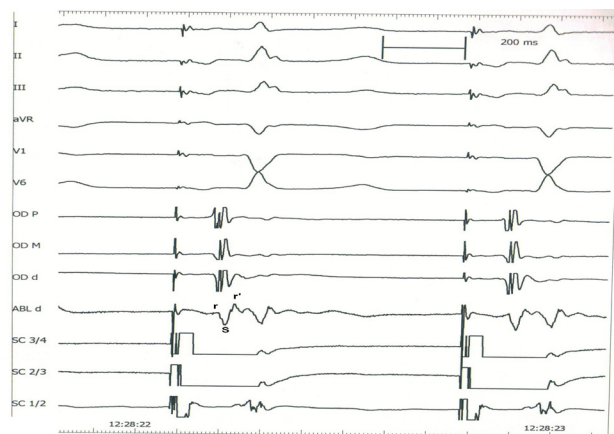


Fig. 2b. Stimulare la nivelul sinusului coronarian proximal după bloc și aspectul deflexiunii de tip rSr'.



Fig. 3a. Stimulare la nivelul atrului drept înainte de bloc și aspectul deflexiunii de tip qR.



Fig. 3b. Stimulare la nivelul atrului drept după bloc și aspectul deflexiunii de tip Rs.

Discuții

Scopul studiului a fost să evaluăm o nouă metodă pentru verificarea blocului bidirecțional.

Criteriile utilizate până în prezent nu sunt suficiente pentru afirmarea exactă a succesului procedural. Poate să existe un bloc complet, dar, în prezența unei conduceri intercave rapide, inversarea secvenței de activare să nu fie evidentă [10-12].

Pe de altă parte, dacă conducerea pe istm este doar foarte mult încetinită, secvența activării poate fi inversată, în absența blocului [13-15].

Alt criteriu este prezența unui coridor de duble potențiale largi, dar acesta este deseori dificil de demonstrat, datorită anatomiei complexe a istmului [16-19].

Tadași colab. [20] au efectuat analiza electrogramelor bipolare și au comparat-o cu prezența dublelor potențiale, observând o bună corelație.

Cel mai acurat criteriu, față de care s-a raportat evaluarea din acest studiu, stimularea diferențială, este o metodă laborioasă, asociată cu timpi procedural și de scopie prelungiți.

La pacienții cu bloc, intervalele AD și DA au fost, semnificativ statistic, mai mari decât intervalele BD, respectiv CA.

Datele obținute, privind sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă pozitivă sunt apropiate de cele din literatură [8]. Este posibil ca, în cazul pacientului la care s-a obținut modificarea polarității, dar care nu avea modificarea secvenței depolarizării, să nu fi existat bloc, ci doar o conducere mult încetinită pe istm. De asemenea, la pacienții cu bloc, dar fără evidențierea modificării polarității distal de linia de ablație, acest lucru putea fi datorat unei leziuni de ablație care nu era rectilinie.

Sensibilitatea înaltă sugerează existența unor similitudini cu tehnica standard, putând considera metoda ca alternativă pentru decelarea succesului procedural, iar în cazul apariției modificărilor electrogramelor bipolare, persistente, prin valoarea predictivă pozitivă înaltă, să afirmăm existența blocului de conducere. Lipsa apariției

acestei modificări nu exclude, totuși, existența blocului.

Limite ale studiului

Studiul a fost retrospectiv și nu a fost evaluată legătura cu recidivele ulterioare. De asemenea, nu poate diferenția în totalitate, blocul complet de conducere foarte lentă.

Concluzie

Modificările morfologice ale electrocardiogramei bipolare medial și lateral de linia de ablație reprezintă un criteriu robust de evaluare a blocului pe istmul cavo-tricuspidian.

Bibliografie

1. Cosio FG, Lopez-Gil M, Goicolea A, et al. **Radiofrequency** ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am J Cardiol* 1993;71:705-9.
2. Cauchemez B, Haissaguerre M, Fischer B, et al. Electrophysiological effects of catheter ablation of inferior vena cava-tricuspid annulus isthmus in common atrial flutter. *Circulation* 1996;93:84-94.
3. Shah DC, Haissaguerre M, Takahashi A, et al. **Differential** pacing for distinguishing block from persistent conduction through an ablation line. *Circulation* 2000;102:1517-22.
4. Hamdon MH, Kalman KM, Barron HV, Lesh MD. P-Wave morphology during right atrial pacing before and after atrial flutter ablation: a new marker for success. *Am J Cardiol* 1997;9:1417-20.
5. Villacastin J, Almendral J, Arenal A, et al. **Usefulness** of unipolar electrograms to detect isthmus block after radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Circulation* 2000;102:3080-5.
6. Feld GK, Green UB, Narayan S. Diagnosis and ablation of typical and reverse typical (type 1) atrial flutter. In Wilber DJ, Packer DL, Stevenson WG, eds. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*, 3-rd Ed., Blackwell Futura, 2008:72.
7. Chen J, de Chillou C, Basiouny T, et al. **Cavotricuspid isthmus** mapping to assess bidirectional block during common atrial flutter radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100(25):2507-13.
8. Andronache M, de Chillou C, Miljoen H, et al. **Correlation** between electrogram morphology and standard criteria to validate

bidirectional cavotricuspid block in common atrial flutter ablation. *Europace* 2003;5(4):335-41.

9. Feld GK, Srivatsa U, Hope B. Ablation of Isthmus-Dependent Atrial Flutters. In Huang SKS, Wood MA, eds. *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*, Saunders Elsevier, 2006:195.

10. Bui HM, Khrestian CM, Ryu K, Sahadevan J, Waldo AL. Fixed intercaval block in the setting of atrial fibrillation promotes the development of atrial flutter. *Heart Rhythm* 2008; 5(12):1745-52.

11. Tai CT, Chen SA. Cavotricuspid isthmus: Anatomy, electrophysiology, and long-term of radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; Epub.

12. Scaglione M, Riccardo R, Galo L, et al. **Typical atrial flutter** ablation: conduction across the posterior region of the inferior vena cava orifice may mimic unidirectional isthmus block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:387-95.

13. Anselme F, Savoure A, Cribier A, Saoudi N. **Catheter ablation** of typical atrial flutter. A randomized comparison of 2 methods for determining complete bidirectional isthmus block. *Circulation* 2001;103:1434-9.

14. Chang CJ, Chen SA. Slow conduction or block of the cavotricuspid isthmus- Treat or trick? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009 Epub.

15. Castellanos E, Almendral J, Puchol A et al. Assessment of clockwise cavotricuspid isthmus block based on conduction times during transient entrainment: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(6):734-44.

16. Gami AS, Edwards WP, Lachman N, et al. Electrophysiological anatomy of typical atrial flutter: the posterior boundary and causes for difficulty with ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Epub.

17. Lin YJ, Higa S, Tai CT, et al. **Role of the atrial substrate** in different types of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2009;6(5):592-8.

18. Oginosawa Y, Nogami A, Kurosaki K, et al. **Cavotricuspid** isthmus conduction split by pouch-like recesses during typical atrial flutter. *Circ J* 2009;73(1):179-82.

19. Tada H, Oral H, Ozaydin M, et al. Randomized comparison of anatomic and electrogram mapping approaches to ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(7):662-6.

20. Tada H, Oral H, Sticherling C, et al. Electrogram polarity and cavotricuspid isthmus block during ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:393-9.

EVALUAREA OBSTRUCȚIEI PULMONARE CU AJUTORUL TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE LA PACIENȚII SILICOTICI

CĂLIN B. DUMITRU¹, ARISTOTEL COCĂRLĂ², ADRIAN I. BRUMBOIU¹,
SORANA D. BOLBOACĂ³, MARIUS L. BĂIESCU¹, LUCIAN G. TEFAS²,
LORENTZ JÄNTSCHI⁴

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

²U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Catedra de Medicina Muncii

³U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Catedra de Informatică Medicală

⁴Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca

Rezumat

S-a efectuat un studiu clinic asupra a 34 pacienți internați în Clinica de Medicina Muncii Cluj-Napoca, în perioada februarie 2004 – noiembrie 2008, diagnosticați conform criteriilor ILO 2000 cu diferite categorii de silicoză. Studiul și-a propus stabilirea valorii și utilității tomografiei computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) în diagnosticarea tulburărilor funcționale din silicoza simplă și/sau complicată. Rezultatele evidențiate prin tomografia computerizată au fost corelate cu rezultatele probelor funcționale ventilatorii (PFV). Analiza rezultatelor a evidențiat că emfizemul și fenomenul de air-trapping, prezente și cuantificate prin secțiuni subțiri HRCT (la sfârșitul unui inspir profund și respectiv după expir forțat), la nivelul câmpurilor pulmonare superioare, mijlocii și inferioare corelează cu unii parametri obținuți la subiecți prin testarea funcțională, în special cu indicele Tiffneau - indice de permeabilitate bronșică (IPB). Corelarea parametrilor caracteristici ai obstrucției căilor aeriene în silicoză cu modificările HRCT a permis stabilirea unor criterii CT obiective de evaluare a gradului de reducere a capacității de muncă a persoanelor expuse profesional la pulberi de dioxid de siliciu, afectate de silicoză.

Cuvinte cheie: silicoză, tomografie computerizată de înaltă rezoluție, probe funcționale ventilatorii.

ASSESSMENT OF PULMONARY OBSTRUCTION BY USING COMPUTER TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH SILICOSIS

Abstract

A clinical study involving 34 patients admitted in the Occupational Health Clinic in Cluj-Napoca between February 2004 and November 2008, diagnosed with different degrees of silicosis was conducted. The study aimed to establish the value and utility of high-resolution computed tomography (HRCT) in diagnosing the pathological changes present in simple and complex silicosis. The results obtained by CT scanning were correlated with the results from Pulmonary Function Tests. The results of the study revealed that emphysema and the "air-trapping" phenomenon, discovered and quantified through small HRCT sections (at the end of a deep inspiration and, respectively, after forced expiration) at the upper, middle and lower pulmonary fields correlate with the same parameters obtained in subjects through functional testing, especially with the Tiffneau index. The correlation between the predictive parameters of airway obstruction in silicosis and the changes on HRCT allowed the establishing of the same objective CT criteria for evaluating the degree of work capacity reduction in people occupationally exposed to silicium dioxide powder, affected by silicosis.

Keywords: silicosis, high resolution computed tomography, pulmonary function tests.

Introducere

Deși există multiple studii privind rolul tomografiei computerizate (CT) în diagnosticul silicozei, în prezent metoda radioimagică de diagnostic agreeată de Biroul Internațional al Muncii (ILO) este radiografia pulmonară standard-RPS [1], o investigație cu specificitate crescută, accesibilă și cu costuri reduse. Totuși RPS are anumite limite legate de suprapunerea structurilor în plan sagital, dependente de tehnica realizării (constante radiologice, filme radiologice, tehnica dezvoltării) și conformația toracelui pacientului, care pot atenua sau exacerba opacitățile pneumoconiotice. De asemenea, anumite stări patologice, ca emfizemul sau pneumopatiile interstițiale, pot perturba interpretarea modificărilor din silicoză [2]. Variațiile intra și interobservator în evaluarea filmelor radiologice sunt de asemenea bine cunoscute [3,4]. Limitele RPS pot fi depășite însă cu ajutorul tehnicilor imagistice moderne, dintre care tomografia computerizată cu opțiunea sa de înaltă rezoluție (HRCT) și-a dovedit superioritatea [5].

Consecutiv expunerii la praf de silice, obstrucția căilor respiratorii apare în relație cu cantitatea de praf la care subiectul este expus, uneori chiar înainte de apariția semnelor radiologice de silicoză [6,7]. Căile aeriene mici sunt afectate precoce, realizându-se boala obstructivă a căilor respiratorii prin expunere la pulberi minerale [8]. Constituirea leziunilor silicotice micronodulare și progresiunea lor spre forme macronodulare, conglomerative, antrenează importante tulburări ventilatorii, atât obstructive cât și restrictive [9,10], primele având drept cauză combinarea efectelor citotoxice ale silicei cu obiceiul de a fuma [11-13].

Tomografia computerizată cu secțiuni subțiri după inspir profund, respectiv expir forțat (numite în continuare secțiuni inspiratorii, respectiv expiratorii) poate depista anomalii ale căilor respiratorii, evidențiind retenția aerului (air-trapping) în zonele pulmonare obstrucționate [14]. S-a dovedit că gradul fenomenului de air-trapping corelează bine cu rezultatele măsurătorilor funcționale [15,16].

În România, Legea 346/2002 cu modificările și completările ulterioare stabilește criterii și grile pe baza cărora se acordă compensații pentru bolnavi afectați de fibroză de tip pneumoconiotic, care prezintă incapacitate adaptativă de 30%-40%. Deși imaginea radiologică este un criteriu important de diagnostic și stadializare a pneumoconiozelor, în procesul de stabilire a invalidității de muncă și a compensațiilor bănești pentru atingerea integrității legate de actul muncii, radiografia are doar un rol consultativ, principalele criterii de apreciere a acestor aspecte fiind cele clinice și funcționale [17].

Scopul prezentului studiu a fost de a evalua dacă rezultatele tomografiilor computerizate prin secțiuni

subțiri inspiratorii și expiratorii la pacienții cu silicoză sunt corelabile cu rezultatele examenului funcției pulmonare și în ce mod putem folosi aceste corelații pentru stabilirea unor criterii CT obiective, care să contribuie la evaluarea cât mai exactă a pacienților silicotici în procesul de stabilire a incapacității adaptative.

Material și metodă

În perioada februarie 2004–noiembrie 2008 s-a realizat un studiu clinic care a inclus subiecți cu silicoză care s-au prezentat pentru evaluare diagnostică clinicofuncțională și tratamente la Clinica de Medicina Muncii Cluj-Napoca. Criteriile de includere în studiu au fost prezența silicozei codificată pe baza clasificării ILO 2000, cu confirmarea oficială a expunerii la pulberi silicogene și întrunirea condițiilor medicale și tehnice de investigare a funcției ventilatorii.

În situația în care rezultatele la investigațiile efectuate nu au răspuns criteriilor de calitate conform cerințelor studiului (de exemplu imagini neclare în caz de imposibilitate de menținere a respirației pe parcursul investigației), pacientul a fost exclus din studiu. De asemenea nu au fost incluși în studiu pacienții care au refuzat investigația computer tomografică sau probele funcționale respiratorii.

Radiografiile pulmonare au fost efectuate de către un singur medic radiolog pe aparatul Röntgen Combigraph Quadro (Dornier, Germania) aflat în dotarea Laboratorului de radiologie-imagistică medicală al Clinicii Medicina Muncii și au servit la încadrarea pacienților în diferite categorii de silicoză. Deoarece numărul pacienților este relativ mic, în vederea constituirii loturilor de comparat, s-a utilizat forma scurtă a clasificării ILO 2000, care a inclus în același grup categoria de mijloc și cele două alternative apropiate (spre exemplu: 1/0; 1/1; 1/2, în care categoriile 1/0 și 1/2 au fost asimilate cu categoria 1/1). Tomografiile computerizate au fost efectuate la Clinica Radiologică Cluj-Napoca cu aparatul CT spiral SeleCT Picker (Marconi) dotat cu opțiune de HRCT. Rezultatele CT au fost elaborate de către un medic primar radiolog cu atestat și experiență în investigarea CT a plămânului și au fost codificate într-un buletin de rezultate. Protocolul investigării CT a fost: realizarea inițială a tomogramei (scanarea plămânului în incidență AP), apoi secțiuni de 10 mm de la apex la baza plămânilor și apoi cel puțin 3 secțiuni pereche de investigare HRCT, cu o colimație de 1,5 mm, în inspir profund și expir forțat cel puțin la trei nivele preselectate (în dreptul crosei aortice, sub pintenele traheal și 2-3 cm deasupra hemidiafragmului drept). Două ferestre au fost utilizate pentru analiză: fereastra „pulmonară” și „mediastinală”.

Testarea funcțională s-a efectuat în Laboratorul de explorări funcționale al Clinicii Medicina Muncii Cluj-Napoca cu Spirometrul Collins DS Plus și BODYTEST Jaeger. Au fost determinate prin spirometrie Capacitatea vitală forțată (FVC), volumul expirator maxim pe secundă

Articol intrat la redacție în data de: 05.05.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 20.08.2009

Acceptat în data de: 22.09.2009

Adresa pentru corespondență: calindumitru@yahoo.com

[FEV1 (VEMS)], fluxul expirator maxim la 50% din FVC (MEF50), fluxul expirator maxim între 25% și 75% din FVC (FEF25-75), IPB (indicele de permeabilitate bronșică -Tiffneau) și fluxul expirator maxim de vârf - PEF [18].

Stadializarea silicozei s-a realizat pe radiografia pulmonară standard, în conformitate cu Clasificarea Internațională a Pneumoconiozelor ILO 2000. Emfizemul și fenomenul de air-trapping au fost evaluate pe CT. La tomografia computerizată, emfizemul a fost evaluat pe secțiunile inspiratorii, zona emfizemului a fost definită ca arii extinse și uniforme de reducere a atenuării similare atenuării aerului, asociate cu diminuarea structurilor vasculare sau bronșice.

Fenomenul de air-trapping, definit ca retenția în exces a aerului în plămân la finalul expirației, a fost evaluat pe imaginile HRCT expiratorii și a fost considerat prezent când regiunile pulmonare din imaginile tomografiei computerizate expiratorii nu au reușit să crească în atenuare și/sau să se micșoreze în volum în comparație cu imaginile inspiratorii corespondente. Gradul emfizemului, respectiv al air-trapping-ului a fost cuantificat folosind următoarea scală: scorul 0 = nu s-au evidențiat modificări pe nici o secțiune subțire; scorul 1 = emfizemul, respectiv air-trapping au fost evidențiate pe o singură secțiune; scorul 2 = modificări evidențiate pe 2 secțiuni; scorul 3 = modificări evidențiate pe toate cele 3 secțiuni subțiri HRCT. Prin cele 3 secțiuni perechi, evaluarea s-a realizat subiectiv în trei zone pulmonare pentru fiecare plămân (zona pulmonară superioară, zona pulmonară mijlocie și zona pulmonară inferioară). Limita dintre zona superioară și zona mijlocie a fost fixată la nivelul pintenului traheal, în timp ce limita dintre zona pulmonară mijlocie și zona pulmonară inferioară a fost fixată la nivelul confluenței venelor pulmonare inferioare. Emfizemul și air-trapping-ul au fost considerate prezente în acest studiu doar atunci când suprafața afectată depășea 25% din suprafața secțiunii respective. Totodată, zonele veziculoase subpleurale au fost excluse din evaluarea emfizemului, pentru că bulele subpleurale au slab efect asupra funcției pulmonare [19].

Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Clinicii Medicina Muncii Cluj-Napoca.

Analiza statistică a datelor s-a realizat cu *Statistica* 8.0. Pentru compararea mediilor variabilelor cantitative în funcție de gradul de emfizem și air-trapping s-a utilizat testul Anova, prin impunerea unui prag de semnificație de 5%. Legătura dintre parametrii funcționali, pe de-o parte și gradul de silicoză, de emfizem și air-trapping pe de altă parte a fost investigată și cuantificată cu ajutorul coeficientului de corelație al rangurilor Spearman pentru un prag de semnificație de 5%. Intervalele de confidență de 95% asociate frecvențelor relative au fost calculate pe baza unei metode care utilizează distribuția binomială [20,21].

Rezultate

În perioada derulării studiului 34 de subiecți cu

silicoză, care s-au prezentat pentru internare în Clinica Medicina Muncii Cluj-Napoca, 32 bărbați și 2 femei, au necesitat investigație computer-tomografică în evaluarea stării de sănătate. Dintre aceștia, 11 pacienți erau fumători curenți, 15 pacienți erau ex-fumători și 8 pacienți nu au fumat niciodată. Doi pacienți de sex masculin, care aveau o calitate inadecvată a imaginii la secțiunile HRCT, au fost excluși din studiu.

Treizeci și doi de pacienți au îndeplinit criteriile de includere în studiu și au fost investigați. Pacienții incluși în studiu au fost cu vârste cuprinse între 45 și 79 ani (media vârstei 62,69, intervalul de încredere de 95% al mediei [59,47-65,90]).

Măsurătorile funcției respiratorii au fost efectuate prin spirometrie, iar parametrii statistici asociați sunt prezentați în tabelul I.

Tabelul I. Parametrii statistici asociați probelor funcționale.

Parametrul	m [_{95%} IC]	StdErr	min	max	n-valid
FVC	3,04 [2,72-3,36]	0,16	1,4	5,1	32
VEMS	1,88 [1,58-2,18]	0,15	0,74	4,2	32
IPB	61,25 [55,31-67,19]	2,91	34	98	32
PEF	4,24 [3,47-5,01]	0,38	1,12	9,35	32
MEF50	1,56 [1,05-2,08]	0,25	0,35	6,76	32
FEF25-75	1,40 [1,00-1,80]	0,20	0,33	4,82	32

m = media aritmetică; [_{95%}IC] = intervalul de confidență de 95%;

StdErr = eroarea standard;

min = minimum; max = maximum;

n-valid = numărul de pacienți din eșantion

Douăzeci pacienți au prezentat o categorie de profuzie a silicozei egală sau mai mare de 3/+ (ax). Distribuția gradului de silicoză în eșantionul investigat este redată în figura 1.

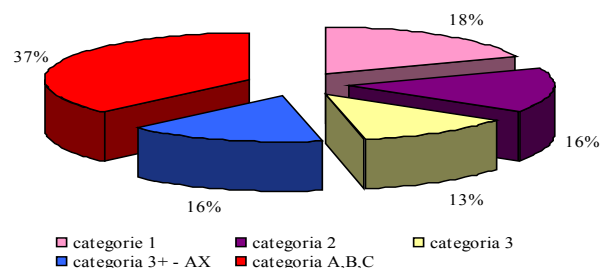


Fig. 1. Distribuția gradului de silicoză.

68,7 % din pacienții investigați au prezentat emfizem, 84% din pacienții investigați au prezentat air-trapping. Distribuția gradului de emfizem și al celui de air trapping este redată în Tabelul II.

Tabelul II. Distribuția gradului de emfizem și air-trapping.

Grad Emfizem	f _a	f _r (%) [95%IC]	Grad Air Trapping	f _a	f _r (%) [95%IC]
0	10	31,3 [16,78 – 53,22]	0	5	15,6 [6,78 – 33,22]
1	16	50,0 [33,44 – 73,22]	1	9	28,1 [13,44 – 49,89]
2	5	15,6 [6,78 – 33,22]	2	12	37,5 [23,44 – 59,89]
3	1	3,1 [0,00 – 9,89]	3	6	18,8 [6,78 – 39,89]
Total	32	100	Total	32	100

f_a = frecvența absolută;

f_r = frecvența relativă;

[95%IC] = intervalul de confidență de 95 % asociat frecvenței relative

Gradul de emfizem corelează semnificativ statistic cu gradul de air-trapping (coeficientul de corelație $\gamma = 0.5560$, $p = 0.008$) (vezi figura 2).

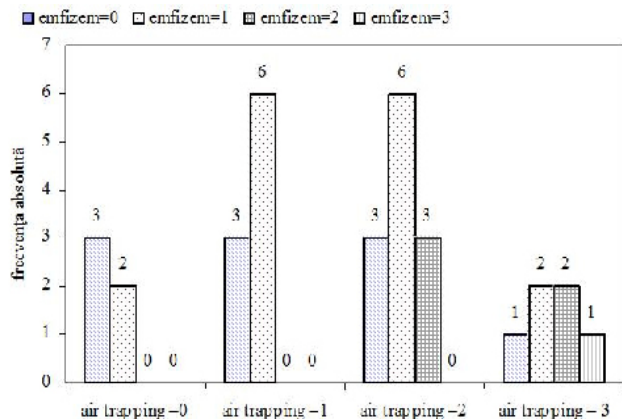


Fig. 2. Relația dintre gradul de emfizem și gradul de air-trapping.

Rezultatele relației dintre gradul silicozei, gradul de emfizem și respectiv gradul de air-trapping și parametrii funcționali respiratori, exprimați prin coeficientul de corelație al rangurilor (Spearman, ρ) sunt prezentate în tabelul III.

Tabelul III. Corelația dintre categoria silicozei, gradul de emfizem/air-trapping și parametrii spirometrici ($n = 32$).

Parametrul spirometric	Categoria silicozei ρ (p)	Grad emfizem ρ (p)	Grad air trapping ρ (p)
FVC	-0,2119 ($2,44 \cdot 10^{-1}$)	0,037 ($8,39 \cdot 10^{-1}$)	-0,136 ($4,56 \cdot 10^{-1}$)
VEMS	-0,4242 ($1,55 \cdot 10^{-2}$)	-0,412 ($1,91 \cdot 10^{-2}$)	-0,636 ($9,03 \cdot 10^{-5}$)
IPB	-0,3763 ($3,38 \cdot 10^{-2}$)	-0,655 ($4,71 \cdot 10^{-5}$)	-0,843 ($1,00 \cdot 10^{-6}$)
PEF	-0,3809 ($3,15 \cdot 10^{-2}$)	-0,386 ($2,89 \cdot 10^{-2}$)	-0,675 ($2,29 \cdot 10^{-5}$)
MEF50	-0,4892 ($4,49 \cdot 10^{-2}$)	-0,586 ($4,28 \cdot 10^{-3}$)	-0,765 ($1,00 \cdot 10^{-6}$)
FEF25-75	-0,4478 ($1,02 \cdot 10^{-2}$)	-0,525 ($2,06 \cdot 10^{-3}$)	-0,721 ($3,20 \cdot 10^{-6}$)
ρ = Coeficientul de corelație al rangurilor (Spearman)			
p = semnificație lui ρ			

A fost observată o diferență semnificativă statistic între mediile IPB în cazul evaluării gradului de emfizem (media IPB pentru grad emfizem 0 = 72,50 ($n = 10$); media IPB pentru grad emfizem 1 = 62,00 ($n = 16$); media IPB pentru grad emfizem 2 = 41,00 ($n = 5$); vezi figura 3.

Diferențe semnificative ale mediilor următorilor parametrii spirometrici au fost de asemenea identificate în investigarea fenomenului de air-trapping:

- IPB (Figura 4): media IPB pentru grad air trapping 0 = 84,20 ($n = 5$); media IPB pentru grad air-trapping 1 = 69,78 ($n = 9$); media IPB pentru air-trapping 2 = 54,42 ($n = 12$); media IPB pentru air-trapping 3 = 43,00 ($n = 6$).

- MEF50 (Figura 5): media MEF pentru grad air-trapping 0 = 3,40 ($n = 5$); media MEF50 pentru grad air-trapping 1 = 2,19 ($n = 9$); media MEF50 pentru air-trapping 2 = 0,80 ($n = 12$); media MEF50 pentru air-trapping 3 = 0,63 ($n = 6$).

- FEF25-75 (Figura 6): media FEF25-75 pentru grad air-trapping 0 = 2,79 ($n = 5$); media FEF25-75 pentru

grad air-trapping 1 = 1,99 ($n = 9$); media FEF25-75 pentru air-trapping 2 = 0,72 ($n = 12$); media FEF25-75 pentru air-trapping 3 = 0,70 ($n = 6$).

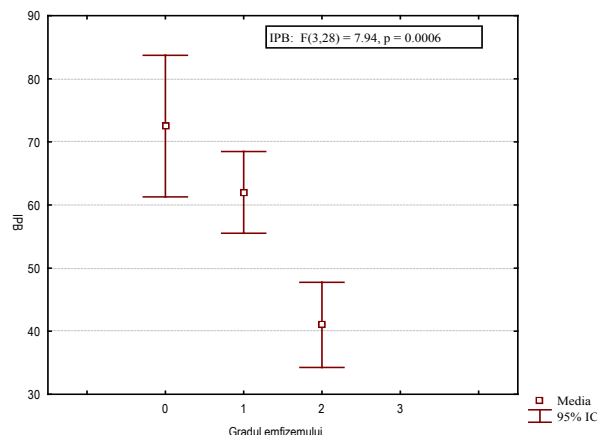


Fig. 3. Modificarea IPB în funcție de gradul de emfizem.

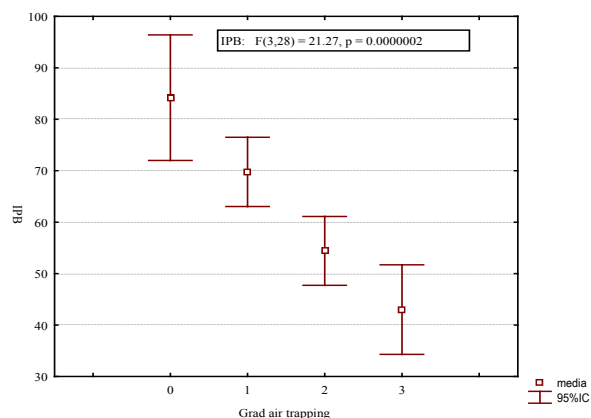


Fig. 4. Modificarea IPB în funcție de gradul de air-trapping.

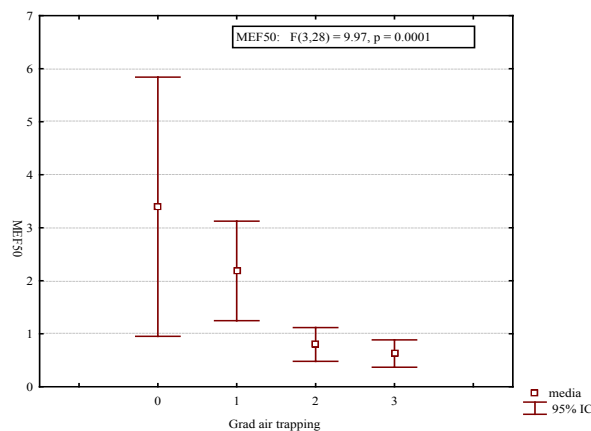


Fig. 5. Modificarea MEF50 în funcție de gradul de air-trapping.

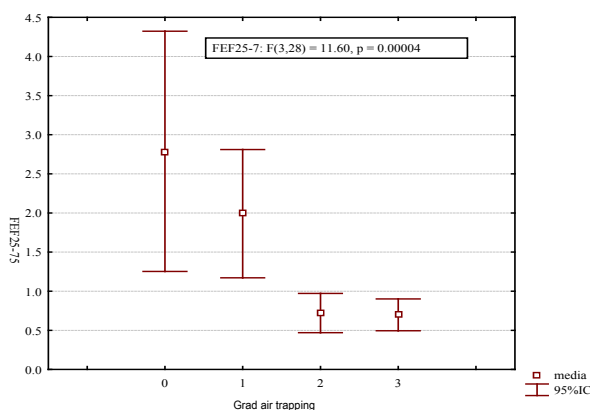


Fig. 6. Modificarea FEF25-75 în funcție de gradul de air-trapping.

Discuții

Un eșantion de 32 de pacienți cu silicoză de diferite categorii de profuzie au fost evaluați CT și funcțional ventilator, pentru a identifica legătura dintre modificările parametrilor spirometrici și apariția emfizemului și a fenomenului de air-trapping. Scorurile pentru air trapping și emfizem au fost indicatori semnificativi ai limitării fluxului de aer la pacienții investigați. Scorul de air-trapping s-a dovedit a fi mai puternic corelat cu măsurătorile spirometrice ale obstrucției, în comparație cu scorul emfizemului. Limitarea patologică a fluxului de aer la muncitorii expuși la pulberi silicogene este atribuită inflamației căilor aeriene, modificărilor de geometrie bronșică (compresiuni, cuduri, distorsiuni) și emfizemului [22]. Obstrucția căilor aeriene mici nu poate fi evaluată cu metodele imagistice obișnuite. Gradul de extindere al emfizemului poate fi evaluat cu ajutorul CT prin secțiuni subțiri obținute la sfârșitul unui inspir profund. HRCT prin secțiuni expiratorii poate depista zone de obstrucție la distanță de căile respiratorii centrale și este sensibilă la detectarea obstrucției căilor respiratorii mici [13]. Zonele emfizemului rămân de obicei radiotransparente și pe secțiunile CT expiratorii și aceste zone au fost incluse în prezentul studiu și în definiția fenomenului de air trapping. Totuși zonele de air-trapping au avut tendința de a se extinde mai mult decât zonele doar cu emfizem, creând un aspect în mozaic. Cele care nu se suprapun cu emfizemul pot fi considerate zone de boală obstructivă a căilor respiratorii mici.

În bolile căilor aeriene mici aspectul în mozaic rezultă din asocierea hipoperfuziei focale cu air-trapping.

Analiza coeficienților de corelație dintre gradul de emfizem și parametrii spirometrici, respectiv între gradul de air-trapping și parametrii spirometrici a condus la următoarele remarci (vezi tabelul III):

- Cinci parametri spirometrici corelează semnificativ statistic cu gradul silicozei. În toate cazurile corelația este slabă și negativă (coeficientul de corelație este cuprins

între -0,25 și -0,50, iar parametrii spirometrici sunt în relație inversă cu gradul silicozei).

- Cinci parametri spirometrici care corelează semnificativ cu gradul de emfizem corelează semnificativ și cu gradul de air-trapping. Semnul corelației se păstrează (corelația negativă dintre parametrul spirometric și emfizem – corelație negativă între parametrul spirometric și air-trapping). Corelația negativă indică o scădere a parametrului spirometric odată cu creșterea gradului de emfizem sau air-trapping.

- Coeficientul de corelație Sperman dintre parametrul spirometric și air-trapping este mai mare în valoare absolută decât corelația dintre parametrul spirometric și emfizem.

Într-un studiu pe o serie de plămâni rezecați de la 89 pacienți, limitarea fluxului de aer a corelat mai strâns cu zonele de air-trapping evidențiate pe secțiuni CT expiratorii, decât cu zonele patologice ale emfizemului numite RA 950-arii pulmonare cu valori ale atenuării mai mici de - 950 HU [23]. Deși scorul de air-trapping a arătat o corelație mai strânsă cu măsurătorile spirometrice, în comparație cu scorul emfizemului, diferențele nu erau atât de mari pe cât ne-am fi așteptat dacă obstrucția căilor respiratorii prin pulberi minerale ar fi principala cauză a limitării fluxului de aer în silicoză. Acest lucru s-a datorat probabil faptului că s-a utilizat spirometria pentru a evalua limitarea fluxului de aer. Spirometria nu reflectă toate anomaliile căilor respiratorii [24], în timp ce imagini sugestive de air-trapping la CT se obțin la obstrucția căilor respiratorii pe orice segment. Dereglările funcționale ale pacienților cu silicoză depind de mai mulți factori, inclusiv prezența unor opacități mari [25,26], gradul de extindere al emfizemului [26,27] și expunerea cumulativă la pulberi silicogene [5,28,29]. De exemplu, la autopsia a 706 mineri sud-africani care și-au desfășurat activitatea în mine de aur și care prezentau stadii ușoare sau moderate de silicoză, emfizemul a fost principalul factor determinant al obstrucției fluxului de aer [12]. Într-un alt studiu care a inclus 76 pacienți cu silicoză avansată (dintre care 58 prezentau opacități mari), gradele CT ale opacităților mari și ale emfizemului au fost determinanți independenți ai limitării fluxului de aer [26].

Obstrucția căilor respiratorii a fost sugerată ca fiind un factor important în dereglarea funcțională asociată cu silicoza, în special în cazurile ușoare [7,30]. În examinarea unor fragmente de țesut prelevate de la muncitorii expuși la o varietate de pulberi minerale neazbestozice, Churg și Wright [8] au raportat fibroză și pigmentare pe pereții bronhiolilor respiratorii, pe care ei le consideră markeri specifici ai expunerii subiecților la pulberi minerale. Pacienții cu aceste rezultate patologice au avut valori mai mici ale VEMS și MEF50 în comparație cu subiecții de control (fumători vârstnici), iar autorii au considerat leziunile căilor aeriene un factor mult mai important decât emfizemul pentru limitarea fluxului de aer la subiecții

expuși la praf [31].

Am găsit de asemenea corelație între profuzia nodulilor silicotici (gravitatea silicozei) și parametrii funcționali. Din punct de vedere patologic, nodulii silicotici sunt observați în jurul bronhiolilor respiratorii, arteriolelor pulmonare și interstițiul paraseptal și subpleural [32]. Leziunile silicotice macronodulare obliterează bronhiolele și arterele pulmonare și pot provoca obstrucția căilor respiratorii [32]. Cu toate acestea, corelația dintre aspectul radiografic al silicozei și gradul obstrucției este controversată [13,14,25,33]. Noi împărtășim părerea autorilor care consideră că obliterarea bronhiolilor de către nodulii silicotici nu contribuie semnificativ la dereglarea funcțională evaluată spirometric, decât în cazul în care afectarea bronhiolară este extinsă [35].

În studiul nostru scorurile radiografice pentru nodulii silicotici au corelat negativ cu scorul CT pentru emfizem și air-trapping, totuși, autorii unui alt studiu au arătat o corelație pozitivă între scorurile CT pentru emfizem obținute prin secțiuni subțiri și silicoză [25]. Relația dintre emfizem și silicoză variază pentru că expunerea la silice numai, nu produce un emfizem semnificativ [34], în timp ce profuzia silicozei și opacitățile mari depind de cantitatea totală de expunere la praf [35,36].

Studiul prezent a avut o serie de limitări. În primul rând, nu s-a măsurat capacitatea de difuziune și volumul rezidual la pacienții investigați. Capacitatea de difuziune scade în emfizem, dar nu și în boala de căi aeriene. Era, de asemenea, preferabil de corelat și scorurile de emfizem și air-trapping cu gazele sanguine, știut fiind faptul că nivelul gazelor sanguine suferă modificări importante în bolile respiratorii obstructive [37]. În al treilea rând, am obținut tomografii expiratorii la doar trei nivele preselectate, ceea ce poate nu este suficient pentru a estima gradul de extindere al fenomenului de air-trapping în întreg plămânul. Totodată, arii relativ transparente, focale pot fi identificate și pe scanările în expir ale subiecților sănătoși, mai ales în segmentele superioare ale lobilor inferiori. În al patrulea rând, un grup de studiu de 32 pacienți nu este suficient pentru a susține concluzii extensive. Trebuie menționat și aspectul că aparatura medicală evoluează și dacă la începutul cercetării beneficiam de aparatură relativ modernă, în prezent tomografele cu 8, 16 sau chiar 64 slice-uri permit examinări avansate de angiografie CT, reconstrucție tridimensională, caracterizarea nodulului pulmonar etc., care deschid noi perspective de cercetare.

În comparație cu parametrii spirometrici, gradul de extindere al fenomenului de air-trapping s-a dovedit a fi cel mai bun indicator CT în evaluarea disfuncției respiratorii obstructive la muncitorii expuși la pulberi silicogene. Clarificarea acestor aspecte este benefică atât pacientului silotic, medicilor, cât și finanțatorilor de servicii medicale și sociale.

Concluzii

1. Există o corelație semnificativă statistic între gradul silicozei, evaluată pe radiografia pulmonară standard, conform criteriilor ILO și gradul obstrucției pulmonare.

2. HRCT este o metodă modernă de evaluare a fenomenului de air-trapping, ca expresie a tulburărilor funcționale de tip obstructiv prezente în silicoză.

3. Fenomenul de air-trapping a avut cel mai bun indice de corelare între tomografia computerizată și disfuncția obstructivă la muncitorii expuși profesional la praful de silice.

Bibliografie

1. Cocărlă A. coord., *Medicina ocupațională*. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca 2009; vol.I, IV, 5, pp. 576.
2. Popescu A. Studiu comparativ al diferitelor metode de imagistica în diagnosticul silicozei. Teza de doctorat. U.M.F."Carol Davila" București 1996.
3. Hessel PA. The middling tendency in reading chest films for pneumoconiosis: An important Source of bias and variability. *American Journal of Industrial Medicine* 1985;8:43-48.
4. Castellán RM, Sanderson WT, Peterson MR. Prevalence of radiographic appearance of pneumoconiosis in an unexposed blue collar population. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:684-686.
5. Lucidarme O, Coche E, Cluzel P, Mourey-Gerosa I, Howarth N, Grenier P. Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:301-307.
6. Liou SH, Shih WY, Chen YP, Lee CC. Pneumoconiosis and pulmonary function defects in silica-exposed fire brick workers. *Arch Environ Health* 1996;51:227-233.
7. Neukirch F, Cooreman J, Korobaef M, Pariente R. Silica exposure and chronic airflow limitation in pottery workers. *Arch Environ Health* 1994;49:459-464.
8. Churg A, Wright JL. Small airways disease and mineral dust exposure. *Pathol Annu* 1983;18:233-251.
9. Weill H, Jones RN, Parkes WR. Silicosis and related diseases. In: Parkes WR, ed. *Occupational lung disorders*. 3rd ed. Oxford, England: Butterworth-Heinemann, 1994; 285-339.
10. Begin R, Ostiguy G, Cantin A, Bergeron D. Lung function in silica-exposed workers: a relationship to disease severity assessed by CT scan. *Chest* 1988;94:539-545.
11. Morgan WK. Industrial bronchitis. *Br J Ind Med* 1978;35:285-291.
12. Hnizdo E, Murray J, Davison A. Correlation between autopsy findings for chronic obstructive airways disease and in-life disability in South African gold miners. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:235-244.
13. Cowie RL, Mabena SK. Silicosis, chronic airflow limitation, and chronic bronchitis in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:80-84.
14. Stern EJ, Frank MS. Small-airway diseases of the lungs: findings at expiratory CT. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:37-41.
15. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Baskind E, Murray J. Emphysema and airway obstruction in non-smoking South African gold miners with long exposure to silica dust. *Occup Environ Med*

1994;51:557-563.

16. Arakawa H, Webb W, McCowin M, Katsou G, Lee K, Seitz R. Inhomogeneous lung attenuation at thin-section CT: diagnostic value of expiratory scans. *Radiology* 1998;206:89-94.

17. Legea 346/2002 privind asigurarea pentru accidente de muncă și boli profesionale. Textul actului publicat în M.Of. nr. 454/27 iun. 2002, cu modificările și completările ulterioare și normele de aplicare.

18. Baiescu ML, Ghid de explorari functionale ventilatorii, Editura Risoprint, Cluj-Napoca, 2, pp. 43-85.

19. Nickoladze GD. Functional results of surgery for bullous emphysema. *Chest* 1992;101:119-122.

20. Drugan T, Bolboacă SD, Jäntschi L, Achimaș Cadariu A. Binomial Distribution Sample Confidence Intervals Estimation 1. Sampling and Medical Key Parameters Calculation. *Leonardo Electronic Journal of Practices and Technologies* 2003;3:47-74.

21. Bolboacă SD, Achimaș Cadariu A. Binomial Distribution Sample Confidence Intervals Estimation 2. Proportion-like Medical Key Parameters. *Leonardo Electronic Journal of Practices and Technologies* 2003;3:75-110.

22. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:240-262.

23. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, Scillia P, et al.: JC. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology* 1996;199:825-829.

24. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:584-588.

25. Talini D, Paggiaro PL, Falaschi F, et al.: Chest radiography and high resolution computed tomography in the evaluation of workers exposed to silica dust: relation with functional findings. *Occup Environ Med* 1995;52:262-267.

26. Ooi GC, Tsang KW, Cheung TF, et al.: Silicosis in 76 men: qualitative and quantitative CT evaluation-clinical-radiologic correlation study. *Radiology* 2003;228:816-825.

27. Bergin CJ, Muller NL, Vedral S, Chan-Yeung M. CT in

silicosis: correlation with plain films and pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:477-483.

28. Cowie RL, Hay M, Thomas RG. Association of silicosis, lung dysfunction, and emphysema in gold miners. *Thorax* 1993;48:746-749.

29. Malmberg P, Hedenstrom H, Sundblad BM. Changes in lung function of granite crushers exposed to moderately high silica concentrations: a 12 year follow up. *Br J Ind Med* 1993;50:726-731.

30. Chia KS, Ng TP, Jeyaratnam J. Small airways function of silica-exposed workers. *Am J Ind Med* 1992;22:155-162.

31. Churg A, Wright JL, Wiggs B, Pare PD, Lazar N. Small airways disease and mineral dust exposure: prevalence, structure, and function. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:139-143.

32. Gibbs AR, Wagner JC. Diseases due to silica. In: Churg A, Green FHY (Eds.). *Pathology of occupational lung disease*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1998; pp. 209-234.

33. Gevenois PA, Sergeant G, De Maertelaer V, Gouat F, Yernault JC, De Vuyst P. Micronodules and emphysema in coal mine dust or silica exposure: relation with lung function. *Eur Respir J* 1998;12:1020-1024.

34. Kinsella M, Muller N, Vedral S, Staples C, Abboud RT, Chan-Yeung M. Emphysema in silicosis: a comparison of smokers with nonsmokers using pulmonary function testing and computed tomography. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1497-1500.

35. Rivers D, Wise ME, King EJ, Nagelschmidt G. Dust content, radiology, and pathology in simple pneumoconiosis of coalworkers. I. General observations. *Br J Ind Med* 1960;17:87-108.

36. Collins H P, Dick J A, Bennett J G, et al.: Irregularly shaped small shadows on chest radiographs, dust exposure, and lung function in coalworkers' pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 1988;45:43-55.

37. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Manual of Medicine*, 16th Edition, McGraw-Hill Professional.

APORTUL ECOGRAFIEI DOPPLER ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI HEPATORENAL

EDUARD CAVAȘI¹, ADRIANA CAVAȘI², MIRCEA GRIGORESCU²

¹Centrul de Diagnostic și Tratament Cluj-Napoca

²Clinica Medicală III, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Sindromul hepatorenal (SHR) este o formă de insuficiență renală acută prerenală, funcțională, potențial reversibilă, care apare la pacienții cu afecțiuni hepatice severe și avansate. Diagnosticul precoce și instituirea rapidă a unor măsuri terapeutice specifice asigură supraviețuirea pacientului până în momentul disponibilității transplantului hepatic.

Studiul de față și-a propus evaluarea rolului ecografiei Doppler în detecția disfuncției renale precoce la pacienții cu ciroză hepatică.

S-au selectat: un lot de 35 de martori sănătoși, un lot de 50 de pacienți cu ciroză hepatică nonazotemici din toate clasele Child-Pugh și un lot de 50 de pacienți cu ciroză hepatică Child-Pugh C și cu sindrom hepatorenal. Pacienții cu alte cauze de insuficiență renală decât SHR au fost excluși din studiu. S-au determinat indicii de impedanță IP - indicele de pulsilitate și IR - indicele de rezistivitate de pe ramurile interlobare ale arterelor renale. S-au obținut diferențe semnificative ale valorilor IP și IR între grupul de cirofici nonazotemici ($IP=1,18\pm0,19$; $IR=0,66\pm0,06$) și martori ($IP=1,02\pm0,21$; $IR=0,61\pm0,05$) și între grupul de cirofici nonazotemici și grupul de cirofici cu SHR ($IP=1,38\pm0,14$; $IR=0,75\pm0,06$). Valorile indicilor de impedanță cresc odată cu apariția ascitei, iar cele mai mari valori se înregistrează la pacienții cu SHR. Indicii de impedanță înregistrează o creștere progresivă cu fiecare clasă prognostică Child-Pugh.

Concluzie: Ecografia Doppler renală ar putea fi utilizată pentru identificarea pacienților cu ciroză hepatică care au un risc înalt de apariție a SHR (grupul care are indici de impedanță crescuți: $IP>1,3$ și $IR>0,71$).

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, sindrom hepatorenal, ecografie Doppler renală, indici de impedanță: de pulsilitate și rezistivitate.

THE VALUE OF RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF HEPATORENAL SYNDROME

Abstract

Hepatorenal syndrome (HRS) is the development of a functional, potentially reversible renal failure in patients with advanced and severe liver disease. Early diagnosis and specific therapy of HRS increase the survival chances until transplantation can be performed.

The objective of this study was to analyse the value of renal Doppler ultrasonography for detecting early impairment of renal function in patients with liver cirrhosis. The patients were divided into three groups: the group of 35 persons free of liver disease- the control group, the group of 50 patients with liver cirrhosis and normal renal function (from all Child-Pugh categories) and the group of 50 patients with HRS and Child C liver cirrhosis. Patients with other causes of renal failure than HRS were excluded from the study. The interlobar renal arterial impedance indexes were estimated: the pulsatility index (PI) and the resistive index (RI). Both the PI and RI were significantly higher in nonazotemic cirrhotics ($PI=1,18\pm0,19$; $RI=0,66\pm0,06$) compared to controls ($PI=1,02\pm0,21$; $RI=0,61\pm0,05$) and were significantly higher

in hepatorenal syndrome patients ($PI=1,38\pm0,14$; $RI=0,75\pm0,06$) compared to nonazotemic cirrhotic patients. The PI and RI were higher in cirrhotic patients with ascites, and the highest value was in HRS cirrhotics. Both indeces showed significant correlation with increased Child-Pugh grade.

Conclusion: Renal Doppler ultrasonography could be used for the early identification of a subgroup of patients with liver cirrhosis who are at higher risks for developing hepatorenal syndrome (those with higher impedance indeces: $PI>1,3$ and $RI>0,71$).

Keywords: hepatic cirrhosis, hepatorenal syndrome, renal Doppler ultrasonography, impedance indeces: the pulsatility index and the resistive index.

Introducere

Sindromul hepatorenal reprezintă o formă de insuficiență renală reversibilă care apare la pacienții cu ciroză hepatică, ascită și insuficiență hepatică, dar și la cei cu insuficiență hepatică fulminantă sau hepatită acută alcoolică [1]. Noile criterii de diagnostic ale SHR la pacienții cu ciroză hepatică sunt următoarele: ciroză cu ascită; creatinină serică $> 1,5$ mg/dl; neameliorarea creatininei serice după cel puțin 2 zile de sistare a terapiei cu diuretice și expansiune volemică cu albumină; absența șocului; absența terapiei cu medicamente nefrotoxice; absența unei afecțiuni parenchimatoase renale sugerate de prezența unei proteinurii > 500 mg/zi, microhematurii și/sau anomalii ecografice renale [2]. Iminența SHR este anunțată de: hipotensiune arterială, hiponatriemie de diluție, scăderea excreției urinare a sodiului, reducerea clearance-ului creatininic și creșterea indicilor de impedanță pe arterele interlobare renale [3]. Valoarea creatininei serice și a clearance-ului creatininic au o sensibilitate scăzută în diagnosticul insuficienței renale la cirofici, deoarece la această categorie de pacienți se înregistrează valori fals scăzute ale creatininei (masă musculară redusă, dietă hipoproteică, hiperbilirubinemie, scăderea biosintezei hepatice) [4].

Ecografia renală 2D este utilă în eliminarea cauzelor organice de insuficiență renală (uropatia obstructivă sau boli parenchimatoase renale intrinseci), mai ales în condițiile unui sediment urinar modificat. Deseori însă, întâlnim aspect ecografic bidimensional normal la pacienți cu disfuncție renală severă [5]. Acești pacienți au SHR și prezintă vasoconstricție renală corticală cu creșterea consecutivă a rezistenței arteriale renale, care poate fi detectată precoce și neinvaziv prin tehnica ecografică Doppler. Indicatorii Doppler ai rezistenței vasculare sunt indicii de impedanță: indicele de pulsilitate - IP și indicele de rezistivitate - IR [6].

Obiectiv

Scopul studiului a fost stabilirea importanței determinării indicilor de impedanță arteriali renali în diagnosticul iminenței de SHR. De asemenea, ne-am

propus determinarea valorilor de „cut-off” ale IP și IR cu semnificație diagnostică în SHR.

Material și metodă

S-au luat în studiu 35 de martori sănătoși cu vârstă medie de $35,6\pm14,9$ ani; 50 de pacienți cu ciroză hepatică nonazotemici cu vârstă medie de $46,4\pm12,06$ ani și 50 de pacienți cu ciroză hepatică Child C și cu SHR cu vârstă medie de $54,3\pm11,2$ ani. Etiologia cirozei a fost: virală (48%), alcoolică (38%), virală+alcoolică (6%), autoimună (4%), Boală Wilson (2%) și ciroză biliară primitivă (2%). Repartiția pe clase Child a ciroficilor nonazotemici a fost următoarea: 56% - Child A, 30% - Child B, 14% - Child C. Ascita a fost prezentă la 40 % din pacienții cu ciroză nonazotemici. Criteriile de excludere au fost: alte cauze de insuficiență renală decât SHR (depleția volemică, medicamente nefrotoxice, boli renale intrinseci, necroza tubulară acută asociată șocului și nefritele interstițiale), diabetul zaharat complicat cu nefropatie diabetică, insuficiența cardiacă și vârstă înaintată. Diagnosticul de SHR s-a făcut pe baza criteriilor elaborate de Ascites International Group în 2006, amintite mai sus. Examinarea ecografică s-a efectuat cu ecograful Acuson X300. S-a început cu examinarea bidimensională a rinichilor cu măsurarea dimensiunilor renale bilaterale, a indicilor parenchimoși și a ecogenității corticalei. Pacienții care prezentau modificări la ecografia renală 2D au fost excluși din studiu. Prin metoda ecografică Doppler s-au măsurat indicii de impedanță (indicele de pulsilitate IP și indicele de rezistivitate IR), care evaluează rezistența teritoriului arterial corespunzător și cuantifică vasoconstricția din zona respectivă. Calculul IP și IR se face după următoarele formule: $IP = V_{max} - V_{min} / V_{med}$ și $IR = V_{max} - V_{min} / V_{max}$. Aceste calcule sunt incluse în „soft-ul” echipamentului. Măsurătorile s-au efectuat pe ramurile interlobare ale arterei renale, adiacent piramidelor medulare. Insonația s-a realizat cu un „gate Doppler” de 2-4 mm și s-a utilizat PRF-ul minim pentru a se evita fenomenul de „aliasing” și pentru a obține mărimea maximă a undei Doppler. Fiecare rezultat s-a exprimat ca media a 3 măsurători efectuate în diferite sedii ale rinichiului.

Datele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul testului t-Student ($p<0,05$ semnificativ statistic).

Rezultate

S-au obținut diferențe semnificative statistic ale valorilor IP și IR între grupul de cirofici nonazotemici și martori și între grupul de cirofici cu SHR și cirofici nonazotemici (tabel I, figurile 1 și 2).

Tabel I. Valorile indicilor de impedanță la martori, cirofici nonazotemici și cirofici cu SHR.

	martori	Cirofici fără IR	SHR
IP	1,02±0,21	1,18±0,19 *p<0,001	1,38±0,14 **p<0,001
IR	0,61±0,05	0,66±0,06 *p<0,001	0,75±0,06 **p<0,001

*Comparație între grupul de cirofici nonazotemici și martori

**comparație între grupul de cirofici cu SHR și cirofici nonazotemici

INDICELE DE PULSATILITATE

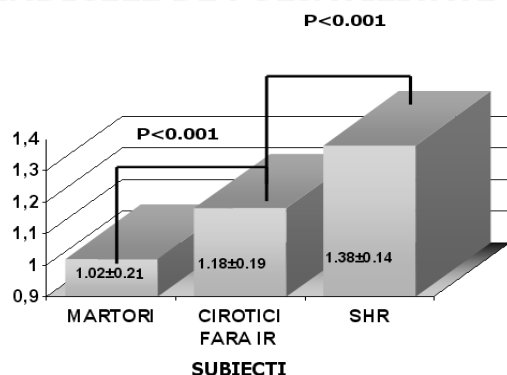


Fig. 1. Valoarea indicelui de pulsilitate la martori, cirofici nonazotemici și cirofici cu SHR.

INDICELE DE REZISTIVITATE

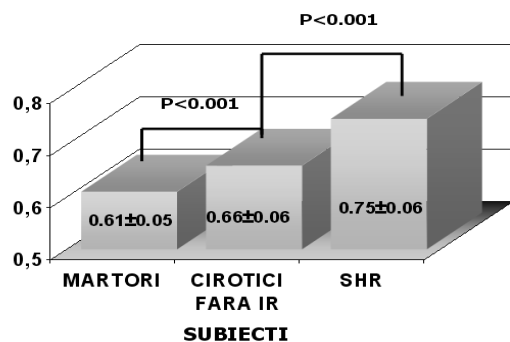


Fig. 2. Valoarea indicelui de rezistivitate la martori, cirofici nonazotemici și cirofici cu SHR.

Valorile indicilor cresc odată cu apariția ascitei, cele mai mari valori se înregistrează la pacienții cu SHR (tabelul II, figurile 3 și 4).

Tabel II. Variația indicilor de impedanță, cu apariția ascitei și a SHR.

	martori	CH fără ascită	CH cu ascită	SHR
IP	1,02±0,21	1,10±0,15 *p<0,001	1,32±0,17 **p=0,0003	1,38±0,14 ***p<0,01
IR	0,61±0,05	0,64±0,05 *p<0,001	0,70±0,04 **p=0,0002	0,75±0,06 ***p<0,01

*comparație cu martorii

**comparație cu cirofici fără ascită

***comparație cu cirofici nonazotemici cu ascită

INDICELE DE PULSATILITATE

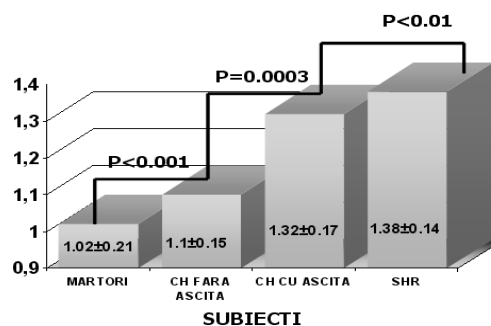


Fig. 3. Variația indicelui de pulsilitate cu apariția ascitei și a SHR.

INDICELE DE REZISTIVITATE

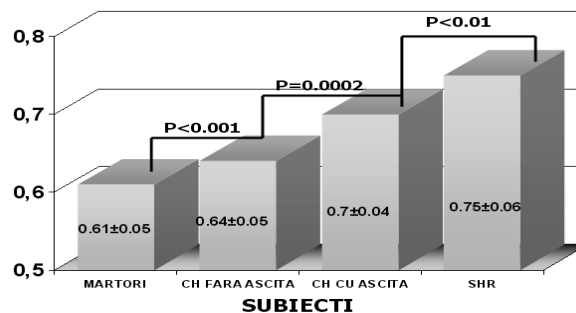


Fig. 4. Variația indicelui de rezistivitate cu apariția ascitei și a SHR.

Indicii de impedanță s-au corelat pozitiv cu gradul de severitate al insuficienței hepatice (evaluat prin scorul Child-Pugh), diferențele fiind semnificative între diferitele clase Child. Indicii au crescut progresiv cu fiecare categorie Child, cele mai mari valori s-au semnalat la cei cu SHR (figurile 5 și 6).

INDICELE DE PULSATILITATE

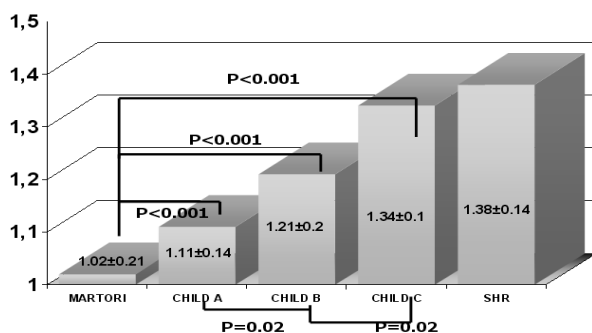


Fig. 5. Variația indicelui de pulsilitate cu clasa Child-Pugh.

INDICELE DE REZISTIVITATE

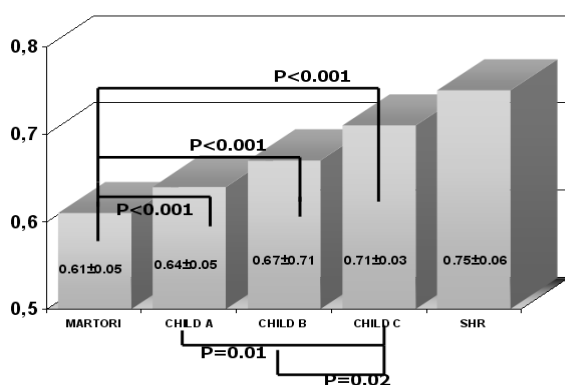


Fig. 6. Variația indicelui de rezistivitate cu clasa Child-Pugh.

Prin analiza curbei ROC s-au determinat valorile de „cut-off” utile în diagnosticul SHR: IP>1,3 Se=70%, Sp=88%; IR>0,71 Se=88%, Sp=92%.

Discuții

Vasoconstricția renală la cirofici (indusă de creșterea activității nervoase simpatice, de activarea sistemului

renină-angiotensină-aldosteron și de hipersecreția de hormon antidiuretic) determină creșterea indicilor de impedanță ai arterei renale. SHR reprezintă expresia extremă a disfuncției circulatorii a ciroticului, vasoconstricția în acest caz fiind maximă.

Datele obținute în prezentul studiu concordă cu cele raportate de alți autori (tabelul III).

Valoarea indicelui de rezistivitate este influențată de: rezistența vasculară renală, complianța vasculară (în afecțiunile interstițiale este scăzută și din acest motiv IR este mai puțin dependent de rezistența vasculară) și de presiunea pulsului (IR crește la cei cu ateroscleroză și cu hipertrofie ventriculară stângă). Bolile parenchimatose renale (tubulointerstițiale sau din compartimentul vascular) determină creșterea IR; în timp ce afecțiunile glomerulare nu influențează valoarea IR. Indicele de rezistivitate este crescut și se corelează cu severitatea afecțiunii în nefropatia diabetică, sindromul hepatorenal și în sindromul hemolitic-uremic [11,12].

La pacienții cu ciroză hepatică asociată cu SHR și ascită sub tensiune, presiunea intraabdominală contribuie la agravarea disfuncției renale. Reducerea presiunii abdominale postparacenteză și substituția cu albumină ameliorează clearance-ul creatininic, probabil prin creșterea fluxului sanguin renal - reflectată prin scăderea IR la ecografia Doppler renală [13].

Într-un studiu ecografic Doppler efectuat de către Platt și colab. s-a observat că pacienții cirofici cu valori crescute ale IR sunt predispuși la apariția SHR. Indicele de rezistivitate ar fi un predictor independent semnificativ al apariției SHR ($p<0,00005$) [6,14].

Tratamentul eficient al SHR înlătură vasospasmul renal și normalizează indicii de impedanță evaluați prin metoda ecografică Doppler [15].

Vasoconstricția renală care este prezentă la pacienții cu ciroză hepatică decompensată este complet reversibilă după transplantul hepatic. Indicele de rezistivitate evaluat ecografic Doppler se va normaliza posttransplant hepatic [16].

Tabel III. Comparația între datele obținute în studiul prezent cu datele obținute de alți autori.

Studiul		Martori	Hepatite cronice	Ciroze	Child A	Child B	Child C	SHR
Sacerdoti [7]	IP IR	0,78±0,05 0,53±0,03		1,16±0,24 0,67±0,06 $p<0,001$				
Kareemy [8]	IP IR	0,96±0,08 0,57±0,02			0,95±0,07 0,58±0,07 $P=NS$	1,26±0,06 0,66±0,01 $p<0,001$	1,48±0,06 0,72±0,02 $p<0,001$	
Koda [9]	IP IR	1,00±0,12 0,62±0,05	0,97±0,13 0,60±0,05 $P=NS$	1,29±0,37 0,69±0,07 $p<0,001$	1,12±0,18 0,65±0,06	1,36±0,21 0,71±0,05	1,74±0,60 0,77±0,09	1,98±0,67 0,80±0,08
Colli [10]	IP IR	0,94±0,11 0,59±0,04	0,95±0,09 0,59±0,03 $P=NS$		1,01±0,14 0,61±0,05 $P=NS$		1,24±0,22 0,70±0,04 $p<0,001$	
Cavași	IP IR	1,02±0,21 0,61±0,05		1,18±0,19 0,66±0,06	1,11±0,14 0,64±0,05	1,21±0,20 0,67±0,06	1,34±0,10 0,71±0,03	1,38±0,14 0,75±0,06

Concluzii

1. Ecografia Doppler renală este o tehnică neinvazivă utilă pentru evaluarea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică, deoarece aceștia au deseori valori normale ale creatininei în prezența disfuncției renale (insuficiență renală „mască”).

2. Vasoconstricția renală este prezentă încă din faza preascitică a cirozei. S-au obținut valori semnificativ crescute ale IP și IR la ciroșicii nonascitici comparativ cu martorii.

3. Indicii de impedanță vasculari cresc progresiv cu fiecare categorie Child, valorile cele mai mari apar la pacienții cu SHR.

4. Prin analiza curbei ROC s-au determinat valorile de „cut-off” pentru diagnosticul SHR:

IP > 1,3 Se = 70%, Sp = 88%

IR > 0,71 Se = 88%, Sp = 92%

5. Indicii de impedanță, mai ales IR ar putea fi utili în diagnosticul precoce al iminenței de SHR.

Bibliografie

1. Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1822
2. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318
3. Wadei H, Mai M, Ahsan N, Gonva T. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1066-1079
4. Schepke M. Hepatorenal syndrome: current diagnostic and therapeutic concepts. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 82-84
5. Bunn A, Symons J. Hepatorenal syndrome. 2006; Available from: URL: <http://www.emedicine.com/PED/topic985.htm>
6. Platt J, Ellis J, Rubin J, Merion R, Lucey M. Renal duplex

Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 362-369

7. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by Duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993; 17: 219-224

8. Al-Kareemy E, Sobh M, Muhammad A, Mostafa M, Saber R. Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex Doppler ultrasound vs scintigraphy for early identification. *Clinical Radiology* 1998; 53: 44-48

9. Koda M, Yoshikazu M, Hironaka K. Renovascular resistance assessed by color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *J Gastroenterol and Hepatol* 2000; 12: 1424-1429

10. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E. Abnormal renovascular impedance in patients with hepatic cirrhosis: Detection with Duplex US. *Radiology* 1993; 187: 561-563

11. Tublin M, Bude R, Platt J. The resistive index in renal Doppler sonography: Where do we stand? *AJR* 2003; 180: 885-892

12. Platt J, Ellis J, Rubin J, DiPietro M, Sedman A. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR* 1990; 154: 1223-1227

13. Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid R. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med*, Springer-Verlag 2008

14. Platt J, Marn C, Baliga P, Rubin J. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology* 1992; 183: 801-806

15. Caramelo C, Polo B, Urbano J, Bosch O. Recovering from hepatorenal syndrome: reversibility of renal vasospasm demonstrated by Doppler Ultrasound. *Nephron* 2002; 90: 505-506

16. Pompili M, Rapaccini G, De Luca F, et al. Doppler ultrasonographic evaluation of the early changes in renal resistive index in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1999; 7: 497-502

TULBURĂRI DE GLICOREGLARE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII OBEZI

ADRIANA POP¹, CAMELIA AL-KHZOUZ¹, ANCA ZIMMERMANN²,
ALEXANDRA CRĂCIUN³, PAULA GRIGORESCU-SIDO¹

¹Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca, România

²Clinica Medicală I, Departamentul de Endocrinologie și Boli Metabolice, Universitatea Johannes Gutenberg, Mainz, Germania

³Catedra de Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca, România

Rezumat

Introducere. Creșterea îngrijorătoare a prevalenței obezității copilului înseamnă implicit și creșterea comorbidităților asociate. Insulinorezistența, frecvent întâlnită în obezitate, este implicată în apariția tulburărilor de glicoreglare: glicemie à jeune modificată, toleranță scăzută la glucoză, diabet zaharat tip 2.

Obiectiv. Autorii și-au propus să evalueze insulinorezistența și prevalența diferitelor forme de disglicemie la copiii și adolescenții obezi din zona noastră geografică.

Material și metodă. 50 de copii și adolescenți obezi, cu vârsta cuprinsă între 3 și 19 ani și un lot martor reprezentat de 33 de subiecți normoponderali. S-au efectuat: măsurători auxologice și profilul glucidic: glicemie și insulinemie bazal și după încărcarea cu glucoză per os (TTGO), cu calculul indicilor de insulinorezistență (HOMA-IR, QUICKI, IRI, ISI) și insulino-sinteză (HOMA-B, I/GI). Interpretarea rezultatelor s-a făcut prin raportare la criteriile Asociației Americane de Diabet. S-a considerat insulinorezistență la valori ale HOMA-IR > 3,15. Rezultatele au fost prelucrate statistic utilizând SPSS.

Rezultate. Glicemia și insulinemia serică (cu excepția valorii obținute la 30 de minute în cadrul TTGO), ca și HOMA-IR, IRI și I/GI au avut valori statistic semnificativ mai mari, iar QUICKI și ISI statistic semnificativ mai mici la copiii obezi comparativ cu martorii. Copiii și adolescenții obezi au prezentat insulinorezistență, glicemie bazală crescută, toleranță scăzută la glucoză și diabet zaharat de tip 2 într-un procent de 46%; 26%; 22% și respectiv 2%.

Concluzii. Frecvența importantă a disglicemiei la copilul obez și riscul implicat de aceasta impune o abordare terapeutică adecvată și măsuri eficiente de profilaxie a obezității la copil.

Cuvinte cheie: insulinorezistență, obezitate, disglicemie.

DYSGLYCEMIC TROUBLES IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

Abstract

Introduction. The prevalence of childhood obesity is increasingly and is associated with comorbidities. Insulin resistance, common in obesity, is involved in the development of dysglycemic troubles: impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.

Objective. The aim of our study was to determine the prevalence of insulin resistance and dysglycemia in obese children in our geographic area.

Material and methods. 50 obese children aged 3-19 yrs and 33 normostenic children (control group) were screened for carbohydrate disorders. Oral glucose

tolerance test was performed, serum glucose and insulin were measured and HOMA-IR, QUICKI, IRI, ISI, HOMA-B, I/GI were calculated in order to estimate insulin resistance and beta-cell function. The diagnoses of fasting impaired glucose, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes were defined according to American Diabetes Association criteria. The cut-off for HOMA-IR was 3,15.

Results. *Serum glucose and insulin (without insulin measured at 30 min) levels and HOMA-IR, IRI and I/GI were significantly higher among the obese children, compared to control group. QUICKI and ISI were significantly lower among the obese children.*

Insulin resistance was identified in 46%, impaired fasting glucose in 26%, impaired glucose tolerance in 22% and type 2 diabetes in 2% in obese children.

Conclusions. *High frequent of dysglycemia and its intrinsic risk in obese children requires adequate therapy and prevention methods of obesity in children.*

Keywords: insulin resistance, obesity, dysglycemia.

Introducere

Obezitatea copilului a atins proporțiile unei adevărate epidemii, devenind cea mai importantă boală cronică la această vârstă [1,2]. Complicații ale obezității ca dislipidemia, DZ tip 2 – menționate în trecut numai la adult – sunt descrise astăzi, în continuă creștere și la copil [3,4].

Insulinorezistența, frecvent întâlnită în obezitate, reprezintă factorul cheie în inițierea sindromului metabolic [5]. Ulterior intervin 2 căi metabolice principale: distrugerea treptată a celulelor beta insulare – prin glucotoxicitate – cu scăderea secreției de insulină și hiperglicemie consecutivă, ducând la instalarea diabetului zaharat (DZ) tip 2, cu complicații micro și macrovasculare [5] și menținerea funcționalității celulelor beta pancreatice și hiperinsulinism compensator [6].

Studiile existente arată că obezitatea copilului este asociată cu un risc crescut pentru insulinorezistență [7], care determină apariția tulburărilor de glicoreglare cu disglucemie de gravitate variabilă, în timp: glicemie à jeune modificată, toleranță scăzută la glucoză și diabet zaharat tip 2 [2,8,9,10].

Datele din literatură sunt însă discordante în ceea ce privește prevalența tulburărilor de glicoreglare la copiii obezi în diferite studii și în diferite zone geografice. Astfel prevalența toleranței scăzute la glucoză este apreciată a fi între 5% [11] și 27% [9] sau 36% în cazul pacienților obezi care asociază și alți factori de risc pentru diabet [12]. Trebuie menționat că este posibil ca până la 25% dintre tinerii obezi cu toleranță scăzută la glucoză să dezvolte în următorii 2 ani diabet zaharat de tip 2 [13].

Scopul acestui studiu este de a evalua insulinorezistența, ca și prevalența diferitelor forme de disglucemie la copiii și adolescenții obezi din zona noastră geografică.

Material și metodă

Au fost evaluați 50 copii obezi cu vârsta cuprinsă între 3 și 20 ani, 19 fete, 31 băieți (lot A). S-au efectuat

măsurători auxologice: greutate, talie, indice de masă corporală (IMC), utilizând un taliometru Secca 702 Hamburg și s-a măsurat circumferința taliei. Criteriul includerii în lotul de studiu a fost IMC și circumferința taliei peste percentila 95 pentru vârstă și sex.

În lotul martor au fost incluși 33 de subiecți (17 fete și 16 băieți), cu vârsta între 3,5 și 20 ani, (lot B), IMC calculat fiind între percentila 25-75 pentru vârstă și sex.

La subiecții evaluați s-a recoltat sânge venos după cel puțin 12 ore de post. S-a efectuat testul de încărcare cu glucoză per os administrând glucoză 1,75 g/kgc (maxim 75 grame). S-au prelevat apoi alte patru probe de sânge venos, la intervale de 30 minute până la 2 ore. Din fiecare probă s-a determinat: **glicemia** (mg/dl) și **insulinemia** (μU/ml). Din proba bazală s-a determinat și **peptidul C bazal**.

Pentru determinarea glicemiei s-a utilizat metoda colorimetrică, kituri comerciale, aparat Vitros (SUA). Insulinemia (μU/ml) a fost măsurată printr-o metodă de electroluminescență utilizând un analizor automat Elecsys 1010 (Mannheim, Germany), sensibilitate: 0,2 μU/ml cu un coeficient de variabilitate: repetabilitate 1,6% și reproductibilitate 2,6%. Peptidul C (ng/ml) a fost măsurat printr-o metodă de electroluminescență cu același analizor automat având sensibilitate: 0,01 ng/ml cu un coeficient de variabilitate: repetabilitate 1,33% și reproductibilitate 1,85% pentru metoda respectivă.

Insulinorezistența a fost evaluată prin calculul următorilor indici: HOMA-IR, QUICKI și IRI pentru componenta bazală și ISI pentru răspunsul la încărcarea cu glucoză, utilizând următoarele formule:

HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance)

= insulinemie bazală (μU/ml) X glicemie bazală (mmol/l) / 22,5

QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index)

= 1/(log insulinemie bazală (μU/ml) + log glicemie bazală (mg/dl))

IRI (insulin resistance index) = 1/QUICKI

Articol intrat la redacție în data de: 15.09.2009

Acceptat în data de: 23.09.2009

Adresa pentru corespondență: adriana_pop_1974@yahoo.com

ISI composite (insulin sensitivity index)

= $10,000/\sqrt{(\text{glicemie bazală (mg/dl)} \times \text{insulinemie bazală (}\mu\text{U/ml)} \times \text{glicemie medie OGTT (mg/dl)} \times \text{insulinemie medie OGTT (}\mu\text{U/ml)})}$

Secreția de insulină a fost evaluată bazal prin indicele HOMA-B și după încărcarea cu glucoză prin indicii: IGI, I/GI, după formulele:

HOMA-B (homeostasis model assessment – insulin secretion β cell)

= $20 \times \text{insulinemie bazală (}\mu\text{U/ml)} / (\text{glicemie bazală (mmol/l)} - 3,5)$;

IGI (index insulinogenic)

= $(\text{insulinemie 30 min} - \text{insulinemie 0 min}) / (\text{glicemie 30 min} - \text{glic. 0 min})$;

insulinemie/glicemie 30 min = insulinemie/glicemie recoltată la 30 min după administrarea glucozei per os, la testul de încărcare cu glucoză;

I/GI (insulin/glucose index)

= aria de sub curbă (AUC) ptr insulinemie/aria de sub curbă (AUC) ptr glicemie.

Pentru încadrarea în diferitele forme de disglucemie s-au utilizat criteriile Asociației Americane de Diabet – ADA (tabel I).

Tabel I. Criteriile ADA pentru diagnosticul diferitelor forme de disglucemie [14].

Disglucemie	Glicemie			
	à jeune		la 120 min (TTGO)	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Glicemie à jeune ↑	100-126	5,6-6,9	< 140	< 7,8
Toleranța ↓ la glucoză	< 126	< 126	140-199	7,8-11,1
Diabet zaharat	≥ 126	≥ 7,0	≥ 200	≥ 11,1

S-a considerat insulinorezistență la valori ale HOMA-IR > 3,15 [15,16].

Statistică

Variabilele cantitative au fost exprimate ca medie și deviație standard. Pentru alegerea testului statistic s-a evaluat normalitatea în funcție de asimetrie, boltire, curbe cvartilă-cvartilă și histograme. Pentru testarea diferenței între eșantioanele independente s-a utilizat testul Student pentru eșantioane independente dacă datele erau normal distribuite, respectiv testul Mann Whitney U dacă datele nu erau normal distribuite. Pentru toate testele statistice s-a utilizat ca și prag de semnificație alfa 0,05. Toate testele statistice au fost bilaterale. Pentru datele normal distribuite s-a calculat ca și măsură a diferenței clinice între grupuri, diferența între medii cu intervalul de încredere asociat 95%, respectiv diferența între mediane pentru datele care nu erau normal distribuite. Pentru prelucrarea statistică a fost utilizat și testul Chi², Fisher.

Rezultate

Datele obținute la prelucrarea rezultatelor sunt prezentate în tabelul II. Glicemia și insulinemia serică (à jeune și după încărcarea cu glucoză per os) la pacienți prezintă valori semnificativ statistic mai mari față de lotul martor ($p < 0,05$), cu excepția glicemiei serice recoltate la 30 minute după administrarea de glucoză.

Toți parametrii care evaluează insulinorezistența à jeune și după încărcarea cu glucoză prezintă diferențe statistice semnificative (mai mari pentru HOMA-IR, IRI și mai mici pentru QUICKI, ISI) față de lotul martor.

HOMA-B, IGI, peptidul C nu sunt diferite statistic

Tabel II. Parametrii de insulinorezistență și insulinosensitivitate à jeune și după încărcarea cu glucoză per os la pacienți și martori.

	PACIENTI (N=50)	MARTORI (N=33)	
	Medie+/-DS	Medie+/-DS	P
Vârsta	12,232+/-4,233	13,058+/-5,265	
Glicemie a jeune	90,420+/-12,954	82,670+/-5,511	0,016*
Glicemie la 30 minute	146,440+/-31,341	137,060+/-30,679	0,182*
Glicemie la 60 minute	135,360+/-36,579	115,090+/-28,552	0,009*
Glicemie la 90 minute	122,200+/-36,303	102,120+/-18,190	0,004*
Glicemie la 120 minute	116,060+/-33,682	92,610+/-15,242	0,000**
Insulinemie a jeune	14,127+/-8,033	8,720+/-5,772	0,001***
Insulinemie la 30 minute	78,253+/-46,081	57,744+/-33,396	0,024***
Insulinemie la 60 minute	67,110+/-36,406	54,612+/-46,935	0,026***
Insulinemie la 90 minute	65,819+/-49,863	43,439+/-35,063	0,014***
Insulinemie la 120 minute	59,055+/-53,857	24,848+/-15,768	0,000**
HOMA-IR	3,118+/-1,716	1,837+/-1,369	<0,001***
QUICKI	0,334+/-0,037	0,368+/-0,048	<0,001***
IRI	3,025+/-0,286	2,755+/-0,333	<0,001***
ISI	4,470+/-2,549	8,470+/-4,806	0,000**
HOMA-B	219,403+/-176,968	183,245+/-120,542	0,88***
IGI	1,354+/-0,986	1,220+/-2,468	0,157***
AUC(glicemie)	255,375+/-53,330	221,818+/-36,053	0,001***
AUC(insulinemie)	122,519+/-54,067	84,435+/-52,950	<0,001***
I/GI	0,500+/-0,251	0,382+/-0,241	0,01***
Peptid C	1,388+/-1,149	1,279+/-0,491	0,45***

* testul Student pentru eșantioane independente cu varianțe egale

** testul Student pentru eșantioane independente cu varianțe inegale

*** testul Mann Whitney U

semnificativ față de lotul martor, însă I/GI (insulin/glucose index) care reflectă secreția de insulină după încărcarea cu glucoză este statistic semnificativ mai mare la pacienți comparativ cu martorii.

Analiza individuală a parametrilor evaluați a permis încadrarea pacienților și a martorilor în următoarele tulburări de glicoreglare (fig 1). Se remarcă frecvența crescută a acestora la copiii obezi comparativ cu cei normoponderali, cu diferențe statistic semnificative pentru insulinorezistență; toleranță scăzută la glucoză și DZ tip 2 au fost prezente numai la pacienții obezi.

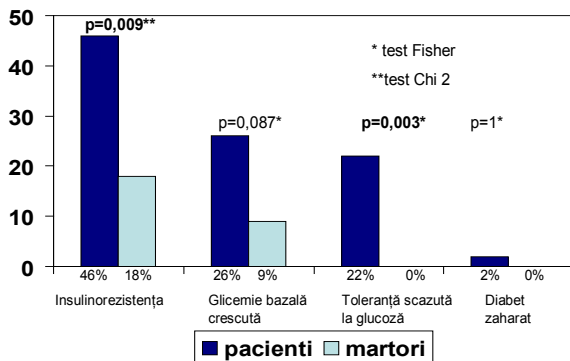


Fig.1 Frecvența comparativă a tulburărilor de glicoreglare constatate la copiii obezi și la martori

Discuții

Calculul indicilor care definesc insulinorezistența a arătat prezența acesteia la copiii și adolescenții obezi, atât bazal cât și după TTGO: HOMA-IR și IRI cu valori crescute, QUICKI cu valori scăzute în primul caz și ISI cu valori scăzute în cel de-al doilea caz la copiii obezi, diferențele înregistrate față de copiii normoponderali fiind semnificative din punct de vedere statistic.

Analiza individuală a rezultatelor a confirmat prezența insulinorezistenței la 46% dintre pacienți versus 18% la lotul martor (diferență statistic semnificativă, $p=0,009$). Această prevalență se situează între limitele intervalului de prevalențe raportat în literatura de specialitate: 39,4 în Bolivia [17] și 78% în Ungaria [18].

Insulinorezistența a fost acompaniată de creșterea secreției de insulină, ilustrată de valoarea crescută la copiii obezi a indicilor utilizați în acest sens (HOMA-B, IGI, I/GI), cu diferență statistic semnificativă față de copiii normoponderali pentru ultimul dintre acestea.

Hiperinsulinismul la pacienții obezi este evident atât bazal cât și în cadrul TTGO, prin valorile statistic semnificativ crescute pe care insulinemia le-a înregistrat la aceștia comparativ cu lotul martor (tabelul II).

Cele trei forme de disglicemie au înregistrat următoarele prevalențe: 26% pentru glicemie bazală crescută, 22% pentru toleranță scăzută la glucoză și 2% pentru diabet zaharat de tip 2, versus 9% și absența ultimelor două modificări la normoponderali.

Prevalența de 26% a glicemiei bazale crescute este

mai mare decât cea comunicată în alte studii: de la 2,4% în Ungaria [18] până la 19,3% în Canada [19].

Prevalența de 22% pentru toleranța scăzută la glucoză la pacienții obezi pe care i-am evaluat se încadrează în limitele largi raportate în literatura de specialitate: 5% în Italia [11], 6,5% în Costa Rica [20], 13,5% în Israel [21], 17% în Turcia [16] și 27% în SUA [12] și este practic similară cu cea găsită în Anglia 22,1% [9]. Alte studii raportează însă prezența toleranței scăzute la glucoză la 36% dintre copii și adolescenții obezi (Germania), dacă se asociază și alți factori de risc pentru diabet [22].

Studiile existente arată că o parte dintre acești pacienți obezi cu toleranță scăzută la glucoză vor dezvolta DZ tip 2 într-un interval de timp variabil: până la 25% în decurs de 2 ani, dacă se asociază și alți factori de risc, cum ar fi cel rasial, la afroamericani într-un studiu publicat în anul 2005 [13].

Prevalența diabetului zaharat de tip 2 la lotul de pacienți obezi a fost de 2%, comparabilă cu datele comunicate în literatura de specialitate: 2,4% în Ungaria [18], 3% în Turcia [16].

Date din literatură susțin că prezența, într-un procent crescut peste 50%, până la 96% [23], a toleranței modificate la glucoză sau chiar a diabetului zaharat de tip 2 fără glicemie a jeune modificată, s-ar putea explica prin faptul că tinerii obezi prezintă insulinorezistență la nivel periferic (muscular), fără afectarea, la această vârstă, a sensibilității hepatice la insulină [8,24].

Rezultatele noastre – 50% dintre pacienții cu toleranță scăzută la glucoză au prezentat glicemie bazală normală – se alătură observațiilor existente și argumentează pentru necesitatea efectuării sistematice a TTGO la copiii și adolescenții obezi.

Concluzii

Copiii și adolescenții obezi au prezentat insulinorezistență într-un procent de 46%. Concomitent s-a înregistrat creșterea secreției de insulină. Au fost prezente toate cele trei forme de disglicemie, cu următoarele prevalențe: glicemie bazală crescută (26%); toleranță scăzută la glucoză (22%) și diabet zaharat de tip 2 (2%).

Bibliografie

1. Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. New England Journal of Medicine 2004;350:855-857
2. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. European Journal of Endocrinology 2008;159:S67-S74
3. Nathan BM, Moran A. Metabolic complication of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008;15:21-29
4. Schwartz MS, Chadha A. Type 2 Diabetes Mellitus in Childhood: Obesity and Insulin Resistance. J Am Osteopath Assoc 2008;108:518-524
5. Tenebaum A, Fisman EZ, Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator

- activated receptors (PPAR). *Cardiovascular Diabetologia*, March 2003, 2-4
6. Shanik MH, Xu Y, Skrha J et al. **Insulin resistance and hyperinsulinemia. Is hyperinsulinemia the cart or the horse?** *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl.2):S262-S268
 7. Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:427-437
 8. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care* 2008;31(Supplement 2):S310-S316
 9. Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England Journal of Medicine* 2002;346:802-810
 10. Alberti P, Zimmet P, Shaw P et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care* 2004;27:1798-1811
 11. Grandone A, Amato A, Luongo C et al. **High-normal fasting glucose levels are associated with increased prevalence of impaired glucose tolerance in obese children.** *J Endocrinol Invest* 2008 Dec;31(12):1098-102
 12. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab Disord* 2004;4:33-42
 13. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WW et al. **Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth.** *Diabetes Care* 2005;28:902-909
 14. Type 2 Diabetes. Practical targets and treatments. Fourth edition. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/T2D_practical_tt.pdf
 15. Keskin M, Kurtoglu S, Kenderci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assesment is more reliable then the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005 April;115(4):500-503
 16. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Assesment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. *Diabetes Obes Metab* 2007 May;9(3):304-10
 17. Caceres M, Teran CG, Rodrigues S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr* 2008 Aug 12;8:31
 18. Felszeghy E, Juhasz E, Kaposzta R, Ilyes I. Alterations of glucoregulation in childhood obesity-association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008 Sep;21(9):847-53
 19. Zorzi A, Wahi G, Macnab AJ, Panagiotopoulos C. Prevalence of impaired glucose tolerance and the components of metabolic syndrome in Canadian Tsimshian nation youth. *Can J Rural Med* 2009 Spring;14(2):61-7
 20. Holst-Schumacher I, Nunez-Rivas H, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaria M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull* 2008 Jun;29(2):123-31
 21. Shaltin S, Abrahami M, Lilos P, Philip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in European children and adolescents referred to a tertiary –care center in Israel. *Int J Obes* 2005;29:571-578
 22. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O et al. T2DM and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity: a problem that is not longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004;151:199-206
 23. Dolan LM, Bean J, D'Alessio D et al. **Frequency of abnormal carbohydrate metabolism in a population-based screening of adolescents.** *J Pediatr* 2005 146:751-758
 24. Libman IM, Arslanian SA. Prevention and treatment of T2DM in youth. *Horm Res* 2006;67:22-34

RISCU DE DISLIPOPROTEINEMIE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1

OCTAVIA COSTIN¹, PAULA GRIGORESCU-SIDO¹, VICTORIA CREȚ²

¹Clinica Pediatrie I „Axente Iancu”, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

Rezumat

Prezența dislipoproteinemiei la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 reprezintă un factor major de risc cardio-vascular care influențează morbiditatea și mortalitatea pacienților diabetici ajunși la vârsta adultă.

Obiective. Obiectivele studiului au fost identificarea elementelor de dislipoproteinemie la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, aprecierea calității controlului glicemic și a relației acestuia cu parametrii metabolismului lipidic.

Material și metodă. Materialul a fost reprezentat de 53 de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1 aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj, iar metodele de lucru au inclus examen clinic complet, determinarea concentrațiilor serice ale trigliceridelor, colesterolului total, colesterolului din HDL, apoproteinei B₁₀₀, lipoperoxizilor și hemoglobinei glicate.

Rezultate. Rezultatele studiului au arătat prezența hiperlipoproteinemiei în 15,09% din cazuri, corelată fie cu calitatea nesatisfăcătoare a controlului glicemic, fie cu excesul ponderal. Pentru apoproteina B₁₀₀ și lipoperoxizii serici au fost înregistrate concentrații serice crescute într-un procent mai mare de cazuri (39,47%, respectiv 27,77%), comparativ cu ceilalți parametri ai metabolismului lipidic.

Concluzie. Dislipoproteinemie la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 este în relație directă cu calitatea controlului glicemic, fiind reprezentată în principal de modificările calitative, aspect important pentru aprecierea riscului aterogen.

Cuvinte cheie: dislipoproteinemie, diabet zaharat insulino-dependent, copii.

THE RISK OF DYSLIPOPROTEINEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Abstract

The presence of dyslipoproteinemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus represents a major risk to macrovascular complications, which constitutes the main cause of morbidity and mortality of these patients in adulthood.

Objective. Our objective was to identify the presence of lipid and lipoprotein abnormalities in these patients and the relationship between glycemic control and dyslipoproteinemia.

Material and method. Material was represented by 53 children with type 1 diabetes mellitus. Methods: clinical examination, measurement of plasma cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, apolipoprotein B₁₀₀, lipoperoxides and glycated haemoglobin (HbA_{1c}).

Results. High plasma lipid levels were presented in 15,09% of cases and a positive association between plasma cholesterol, LDL cholesterol and HbA_{1c} was found. The patients also had significantly elevated apolipoprotein B₁₀₀ levels in 39,47% of cases and increased lipoperoxide levels in 27,77% of cases, regardless of glycemic control.

Conclusions. The presence of dyslipoproteinemia in children and adolescents with type 1 diabetes is directly related to glycemic control and is dominated by qualitative changes, that is an important aspect to appreciate the atherogenic risk.

Keywords: dyslipoproteinemia, type 1 diabetes mellitus, children.

Introducere

Dislipoproteinemie, anomalie a concentrației, compoziției și metabolismului lipoproteinelor circulante poate avea caracter secundar, așa cum se întâmplă în diabetul zaharat insulino-dependent, unde reprezintă un important factor de risc cardiovascular [1]. Diabetul zaharat tip 1 dezechilibrat se asociază cu modificări cantitative ale profilului lipidic, în timp ce pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent echilibrat tind să aibă nivele plasmatice normale ale lipidelor și lipoproteinelor, la aceștia fiind mai frecvente dislipoproteinemii calitative [2,3]. Creșterea speranței de viață la pacienții diabetici este strâns legată de întârzierea momentului instalării complicațiilor macro- și microangiopatie, macroangiopatia fiind responsabilă de creșterea mortalității în rândul acestora [4]. Din această perspectivă este importantă identificarea precoce, încă de la vârsta de copil sau adolescent, a dislipoproteinemiei, factorul major de risc pentru aterogeneză, ceea ce permite aprecierea oportunității și a tipului intervenției terapeutice [5].

Obiective

Prezentul studiu și-a propus evaluarea profilului lipidic cu identificarea elementelor de dislipoproteinemie și a unor factori suplimentari de risc cardiovascular, reprezentați de stresul oxidativ și apoproteinele aterogene la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1, aprecierea calității controlului glicemic și a relației acestuia cu parametrii metabolismului lipidic.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost reprezentat de 53 de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1, 37 fete și 16 băieți, aflați în evidența Clinicii Pediatrie I Cluj. Studiul a avut caracter retrospectiv și prospectiv și s-a derulat pe o perioadă de 8 ani (2000-2008).

Metodele de lucru au inclus:

- examen clinic complet incluzând evaluarea auxologică cu măsurarea taliei, a greutății corporale și calcularea indicelui de masă corporală, cu precizarea percentilei pe care acesta se află;
- determinarea prin metode enzimactice a concentrațiilor lipidelor serice: colesterol total (CT), trigliceride (TG), colesterol din HDL (HDL-C), cu calcularea colesterolului din LDL (LDL-C) pe baza formulei lui Friedewald: $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$; rezultatele obținute au fost raportate la valorile considerate normale pe grupe de vârstă [6];
- determinarea concentrațiilor serice ale apoproteinei B₁₀₀ (apoB₁₀₀) prin metoda imunoturbidimetrică și ale lipoperoxizilor (prin metoda colorimetrică cu acid tiobarbituric) la 38 de pacienți, reprezentând 71,69%

din cazuri; valorile normale au fost pentru apoB₁₀₀ < 105 mg/dl, iar pentru lipoperoxizii serici 2,27-3,81 nmol/ml;

- determinarea concentrației hemoglobinei glicate (HbA1c) prin cromatografie pe coloane cu rășini schimbătoare de ioni și calcularea valorilor medii pentru fiecare pacient.

Datele au fost prelucrate statistic calculând media aritmetică, deviația standard, testul t-Student și coeficientul de corelație r.

Rezultate

Vârsta pacienților la momentul evaluării a fost cuprinsă între 3,6 și 19 ani, cu o medie de $14,41 \pm 4,04$ ani. Pentru evaluarea parametrilor metabolismului lipidic în dinamică, în funcție de durata de evoluție a bolii, pacienții au fost grupați în trei loturi:

- Lot I: sub 5 ani,
- Lot II: între 5 și 10 ani și
- Lot III: peste 10 ani de evoluție a diabetului zaharat.

Numărul cazurilor și distribuția pe sexe în cadrul loturilor este ilustrată în figura 1.

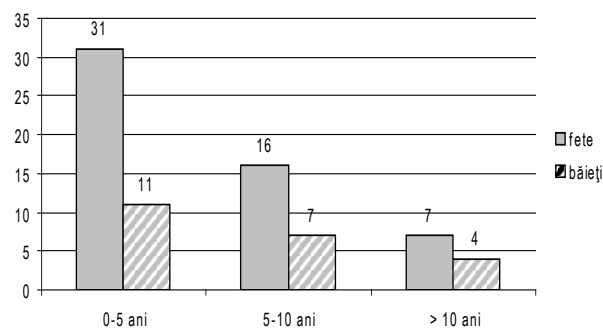


Fig.1: Distribuția subiecților în funcție de sex și de durata de evoluție a diabetului.

Fiecare dintre cele trei loturi a fost subîmpărțit în trei grupe în funcție de calitatea controlului glicemic apreciat prin valorile medii ale HbA1c:

- Grupul 1: control glicemic bun (HbA1c < 7,5 %)
- Grupul 2: control glicemic satisfăcător (HbA1c: 7,5-9%)
- Grupul 3: control glicemic nesatisfăcător (HbA1c > 9%)

Pentru parametrii metabolismului lipidic au fost calculate valorile medii ± deviația standard (DS) în cadrul fiecărui grup, diferențiat în funcție de durata de evoluție a bolii - tabel I.

Așa cum se poate observa, în primii 10 ani de evoluție a diabetului, diferențele semnificative statistic pentru mediile concentrațiilor serice ale CT și LDL-C s-au înregistrat între grupul pacienților cu control glicemic bun, respectiv nesatisfăcător. După 10 ani de evoluție, pentru LDL-C este valabilă aceeași constatare și între pacienții cu control glicemic satisfăcător, respectiv nesatisfăcător.

Articol intrat la redacție în data de: 30.04.2009

Acceptat în data de: 07.05.2009

Adresa pentru corespondență: octaviacostin@yahoo.com

Tabel I. Valorile parametrilor metabolismului lipidic în funcție de durata de evoluție a diabetului și de calitatea controlului glicemic.

		Durata de evoluție a diabetului					
		Lot I (0-5 ani)		Lot II (5-10 ani)		Lot III (peste 10 ani)	
		media±DS	p	media±DS	p	media±DS	p
TG	Grup 1	86,34±36,33	$P_{1,2} > 0,05$	76,66±26,00	$P_{1,2} > 0,05$	84,33±34,96	$P_{1,2} > 0,05$
	Grup 2	89,29±29,42	$P_{2,3} > 0,05$	86,76±16,57	$P_{2,3} > 0,05$	89,75±36,41	$P_{2,3} > 0,05$
	Grup 3	87,39±36,00	$P_{1,3} > 0,05$	99,16±33,95	$P_{1,3} > 0,05$	123,23±63,05	$P_{1,3} > 0,05$
	Total	88,21±31,89		89,76±25,02		106,53±52,31	
CT	Grup 1	157,36±22,92	$P_{1,2} > 0,05$	161,83±12,19	$P_{1,2} > 0,05$	146,33±28,26	$P_{1,2} > 0,05$
	Grup 2	169,20±23,09	$P_{2,3} > 0,05$	172,31±31,39	$P_{2,3} > 0,05$	160±2,83	$P_{2,3} > 0,05$
	Grup 3	184,36±24,88	$P_{1,3} < 0,05$	186,66±16,73	$P_{1,3} < 0,05$	174,88±34,51	$P_{1,3} > 0,05$
	Total	171,92±24,91		175,94±25,91		164,39±30,39	
HDL	Grup 1	57,59±13,13	$P_{1,2} > 0,05$	55,16±7,50	$P_{1,2} > 0,05$	66,33±17,14	$P_{1,2} > 0,05$
	Grup 2	61,73±11,98	$P_{2,3} > 0,05$	64,46±8,45	$P_{2,3} > 0,05$	58,58±4,13	$P_{2,3} > 0,05$
	Grup 3	61,42±9,31	$P_{1,3} > 0,05$	67,29±7,93	$P_{1,3} > 0,05$	53,35±15,11	$P_{1,3} > 0,05$
	Total	61,63±10,80		64,23±8,68		59,5±27,57	
LDL	Grup 1	82,55±27,06	$P_{1,2} > 0,05$	91,33±7,27	$P_{1,2} > 0,05$	63,13±12,83	$P_{1,2} > 0,05$
	Grup 2	91,74±20,72	$P_{2,3} > 0,05$	89,95±28,19	$P_{2,3} > 0,05$	68,58±27,04	$P_{2,3} < 0,05$
	Grup 3	108,48±16,22	$P_{1,3} < 0,05$	99,54±18,42	$P_{1,3} < 0,05$	99,63±19,95	$P_{1,3} < 0,05$
	Total	97,89±20,40		93,46±23,04		82,47±25,01	

$P_{1,2}$ calculat între grupul 1 și 2; $P_{2,3}$ calculat între grupul 2 și 3; $P_{1,3}$ calculat între grupul 1 și 3.

Tabel II. Distribuția cazurilor în funcție de valorile normale, respectiv patologice ale parametrilor metabolismului lipidic.

		Nr. cazuri (%)		media±DS	HbA1c media±DS	r, p
TG	Normal	49	(92,45%)	85,28±25,63	8,43±1,18	$r = 0,138$ $p > 0,05$
	Crescut	4	(7,54%)	197,08±41,60	10,34±0,72	
Col. total	Normal	48	(90,56%)	165,89±19,26	8,38±1,17	$r = 0,262$ $p < 0,05$
	Crescut	5	(9,43%)	214,68±9,31	9,66±1,07	
LDL	Normal	49	(92,45%)	89,38±16,95	8,32±1,07	$r = 0,350$ $p < 0,01$
	Crescut	4	(7,54%)	134,45±5,16	10,56±1,37	
HDL	Normal	49	(92,45%)	62,72±9,73	8,50±1,23	$r = 0,089$ $p > 0,05$
	Scăzut	4	(7,54%)	39,83±0,40	8,60±1,20	

Tabel III. Parametrii metabolismului lipidic la pacienții diabetici normoponderali și la cei cu exces ponderal.

	Trigliceride	Colesterol	HDL	LDL	HbA1c
Sublot A n = 41 (87,36%)	85,21±27,42	165,68±22,1	56,69±8,81	87,01±15,19	8,54±1,25
Sublot B n = 12 (22,64%)	113,8±47,14	185,92±22,1	61,40±14,9	101,88±14,9	8,79±1,17
p	< 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,01	> 0,05

Tabel IV. Parametrii metabolismului lipidic și hemoglobina glicată la pacienții cu valori serice normale/crescute ale lipoperoxizilor.

	Lipoperoxizi (media±DS)	CT (media±DS)	LDL-C (media±DS)	HbA1c (media±DS)
Sublot 1 n = 27 (72,23%)	3,10±0,68	177,05±27,84	97,37±24,70	8,57±1,18
Sublot 2 n = 11 (27,77%)	4,04±0,16	176,16±23,79	106,46±18,76	9,11±1,63
p	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Coeficient de corelație: r		r = 0,67 p < 0,01	r = 0,41 p < 0,05	r = 0,03 p > 0,05

Tabel V. Parametrii metabolismului lipidic și hemoglobina glicată la pacienții cu valori serice normale/crescute ale ApoB₁₀₀.

	Apo B₁₀₀ (media±DS)	CT (media±DS)	LDL-C (media±DS)	HbA1c (media±DS)
Sublot a n = 23 (60,53%)	89,59±12,22	176,74±28,75	96,20±22,28	8,62±1,54
Sublot b n = 15 (39,47%)	118,70±11,14	180,77±20,41	80,73±23,12	8,94±0,92
p	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Coeficient de corelație: r, p		r = 0,03 p > 0,05	r = 0,03 p > 0,05	r = 0,03 p > 0,05

Evaluarea pacienților în funcție de valorile normale, respectiv patologice ale parametrilor metabolismului lipidic a permis stabilirea unor corelații directe, statistic semnificative între valorile patologice ale CT, LDL-C pe de o parte și media HbA1c pe de altă parte, ceea ce arată că dislipidemia diabetică este condiționată de calitatea controlului glicemic (tabel II).

Alături de controlul glicemic inadecvat și în strânsă legătură cu acesta, excesul ponderal reprezintă un factor de risc suplimentar care contribuie la apariția dislipidemiei la pacienții cu diabet. Pornind de la această premisă subiecții din lotul de studiu au fost subîmpărțiți în sublotul A care a inclus pacienții normoponderali și sublotul B în care au intrat cei cu exces ponderal (suprapondere și/sau obezitate). S-a constatat astfel existența unor diferențe semnificative statistic între valorile medii ale TG, CT și LDL-C între cele două subloturi (tabel III).

Lipoperoxizii serici, ca markeri ai stresului oxidativ, au fost evaluați la 38 de pacienți, reprezentând 71,69% din totalul lotului de studiu. 11 dintre aceștia, reprezentând 27,77%, au prezentat concentrații serice peste limita considerată normală și au alcătuit sublotul 2, cei cu valori normale fiind incluși în sublotul 1 (tabel IV).

Între cele două subloturi nu s-au constatat diferențe statistic semnificative ale parametrilor metabolismului lipidic, dar valorile crescute ale lipoperoxizilor serici s-au corelat cu concentrațiile serice crescute ale colesterolului total și respectiv colesterolului din LDL ($r = 0,67$ cu $p < 0,01$, respectiv $r = 0,41$ cu $p < 0,05$).

Hiper-ApoB₁₀₀ a fost prezentă la 15 pacienți, reprezentând 39,47% din totalul celor 38 evaluați, care au fost incluși în sublotul b, pacienții cu valori normale ale ApoB₁₀₀ alcătuiind sublotul a. Între cele două subloturi nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic pentru

CT, LDL-C și HbA1c, iar valorile ApoB₁₀₀ peste limita considerată normală nu s-au corelat cu valorile acestor parametri (tabel V).

Discuții

Analiza parametrilor metabolismului lipidic a indicat diferențe semnificative din punct de vedere statistic pentru valorile medii ale colesterolemiei înregistrate la grupul pacienților cu control glicemic bun, comparativ cu cel al subiecților cu control glicemic nesatisfăcător. Rezultate similare au fost obținute și pentru colesterolul din LDL, ceea ce permite atribuirea valorilor serice crescute ale acestuia, dar și ale colesterolului total, controlului glicemic inadecvat. Aceste constatări, prezente și în alte studii, subliniază importanța creșterii concentrațiilor serice ale lipidelor aterogene la pacienții diabetici în relație cu calitatea controlului glicemic și direct responsabile de precocitatea apariției complicațiilor macroangiopatice [7,8]. După 10 ani de evoluție a diabetului, s-a constatat că factorul timp potențează efectul aterogen al controlului glicemic neadecvat, ducând la apariția unor diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește concentrațiile serice ale LDL-C și între grupul pacienților cu control glicemic satisfăcător, respectiv nesatisfăcător, rezultate consemnate și de alte cercetări [9,10,11].

Dislipidemia cantitativă a fost prezentă în lotul de studiu cu incidențe diferite în funcție de parametrul monitorizat, dar cu o valoare de ansamblu de 15,09%, comparabilă cu cea raportată în alte studii [12,13]. S-a constatat o diversitate a asocierii diferiților parametri patologici ai metabolismului lipidic, dominând însă modificările nivelelor serice ale colesterolului (CT, LDL-C și HDL-C), corelate în cazul primelor două cu calitatea nesatisfăcătoare a controlului glicemic ($r = 0,26$ cu $p < 0,05$

și respectiv $r = 0,35$ cu $p < 0,01$).

Procentul de 9,43% al cazurilor cu hipercolesterolemie (asociată la 4 din cei 5 subiecți și cu creșterea fracțiunii LDL-C) este comparabil cu cel înregistrat la pacienții non-diabetici, o posibilă explicație fiind ponderea mai mare a modificărilor calitative și nu a celor cantitative la copiii și adolescenții cu diabet zaharat insulino-dependent echilibrat [14]. Astfel, procentul mare de particule LDL mici și dense, asociat cu creșterea riscului aterosogen poate fi apreciat indirect prin nivelul seric al apoproteinei B_{100} , chiar și în condițiile unor concentrații serice normale ale CT, HDL-C și LDL-C [15,16]. În sprijinul acestei afirmații vine și constatarea că în lotul de studiu hiper-Apo B_{100} a fost prezentă la 15 pacienți, reprezentând 39,47% din totalul celor 38 evaluați, numărul lor fiind mai mare decât al celor cu hipercolesterolemie și/sau hiper-LDL-C-emie. În studiul nostru, valorile crescute ale Apo B_{100} nu au putut fi corelate cu concentrațiile serice ale colesterolului din LDL, rezultat consemnat și de alte cercetări [11,15,17].

Hipertrigliceridemia, necorelată cu valorile HbA1c ($r = 0,13$ cu $p > 0,05$), a fost înregistrată la pacienții cu exces ponderal (suprapondere și/sau obezitate), ceea ce pune problema ca aceasta să fie mai probabil secundară obezității și nu un element de dislipidemie indus de diabet. În schimb, valorile medii pentru TG, CT și LDL-C au fost semnificativ mai mari la acest grup de pacienți, comparativ cu cele ale pacienților normoponderali, ceea ce subliniază importanța excesului ponderal ca factor suplimentar de risc pentru macroangiopatie [18,19].

Intensitatea peroxidării lipidelor la pacienții cu diabet zaharat tip 1 este reflectată de nivelul seric al lipoperoxizilor, valorile crescute ale acestora au fost înregistrate în 27,77% din cazurile evaluate și s-au corelat cu concentrații serice crescute ale parametrilor metabolismului lipidic (pentru CT $r = 0,67$ cu $p < 0,01$; pentru LDL-C $r = 0,41$ cu $p < 0,05$), dar nu și cu calitatea controlului glicemic, constatare evidențiată și de alte cercetări [8, 20].

Concluzii

1. Anomaliile cantitative ale profilului lipidic au fost reprezentate în principal de hipercolesterolemie (9,43%), hiper-LDL-C-emie (7,54%) și de asocieri ale acestora, modificări corelate cu controlul glicemic nesatisfăcător.

2. Durata lungă de evoluție a diabetului reprezintă, alături de controlul glicemic neadecvat, un factor de risc suplimentar pentru apariția complicațiilor macroangiopatice la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1.

3. Excesul ponderal, prezent în 22,64% din cazuri, prin modificările metabolismului lipidic pe care le induce, contribuie la apariția complicațiilor macroangiopatice, ceea ce subliniază importanța măsurilor de profilaxie a obezității la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent.

4. Valorile crescute ale apo B_{100} în 39,47% din cazuri și ale lipoperoxizilor serici înregistrate la 27,77% din pacienții evaluați atestă predominanța modificărilor calitative ale metabolismului lipidic în diabetul zaharat tip 1 și importanța evaluării lor pentru aprecierea riscului aterosogen.

Bibliografie

1. Stan S., Levy E., Delvin E.E. et al: „Distribution of LDL Particle Size in a Population-Based Sample of Children and Adolescents and Relationship with Other Cardiovascular Risk Factors”, Clin. Chem., 2005, 51(7): 1192 – 1200.
2. Duell P.B.: „Secondary dyslipidaemia in diabetes mellitus”, in: Lipoproteins in health and disease, Ed. Arnold, London, 1999: 897-931.
3. Grigorescu-Sido P., Popa L.: „Dislipoproteinemii” în: Ghidul bolilor populaționale de nutriție și metabolism la copil și adolescent, Ed. I. Popa, UMF Timișoara, 1998: 30-51.
4. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D.: „Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes”, Diabetologia, 2003, 46: 760-765.
5. Fisher M.: „Vascular disease and diabetes: the change in emphasis in the last 20 years”, Pract. Diab. Int., 2004, vol. 21 (2): 73-76.
6. Grigorescu-Sido P.: „Lipoproteinele plasmatice” în: Grigorescu-Sido P., Tratat elementar de Pediatrie vol. IV, Casa Cărții de Știință, Cluj, 2000: 67-72.
7. Pettiti D.B., Imperatore G., Palla S.L. et al: „Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth study”, Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 149 (3): 159-165.
8. Shamir R., Kassis H., Kaplan M., Naveh T., Shehadeh N.: „Glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus improves lipid serum levels and oxidative stress”, Pediatric Diabetes, 2008, 9 (2): 104-109.
9. Orchard T.J., Forrest K.Y.Z., Kuller L., Becker D.J.: „Lipid and Blood Pressure Treatment Goals for Type 1 diabetes. 10-years incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study”, Diabetes Care, 2001, 24: 1053-1059.
10. The diabetes control and complications trial (DCCT) research group: „Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial”, Am. J. Cardiol., 1995, 75: 894-903.
11. Dorchy H.: „Screening for subclinical complications in young type 1 diabetic patients: experience acquired in Brussels”, Pediatr. Endocrinol. Rev., 2004, 6 (4): 380-403.
12. Perez A., Wagner A.M., Carreras G. et al: „Prevalence and Phenotypic Distribution of Dyslipidemia in Type 1 Diabetes Mellitus”, Arch Intern Med, 2000, 160: 2756-2762.
13. Chaturvedi N., Fuller J.H.: „Differing Associations of Lipid and Lipoprotein Disturbances with thw Macrovascular and Microvascular Complications of Type 1 Diabetes”, Diabetes Care, 2001, 24: 2071-2077.
14. Guy J., Ogden L., Wadwa R.P. et al: „Lipid and Lipoprotein Profiles in Youth With and Without Type 1 Diabetes”, Diabetes Care, 2009, 32: 416-420.
15. Albers J.J., Marcovina S.M., Imperatore G. et al: „Prevalence and determinants of elevated apolipoprotein B and dense LDL in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study”, J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, 93: 735 –

742.

16. Valabhji J., Donovan J., McColl A.J., Schachter M., Richmond W.: „Rates of cholesterol esterification and esterified cholesterol net mass transfer between high-density lipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoproteins in Type 1 diabetes”, *Diabet Med*, 2002, 19(5): 424-428.

17. Hernandez C., Chacon P., Pascual L.G., Simo R.: „**Differential** Influence of LDL Cholesterol and triglicerides on Lipoprotein (a) Concentrations in Diabetic Patients”, *Diabetes Care*, 2001, 24: 350-355.

18. Williams K.U., Erbey J.R., Becker D., Orchard T.J.:

„Improved glycemc control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. The Epidemiology of Diabetes Complications Study”, *Diabetes Care*, 1999, 22: 1084-1091.

19. De Block C.E.M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F.: „Impact of Overweight on Chronic Microvascular Complication in Type 1 Diabetic Patients”, *Diabetes Care*, 2005, 28: 1649-1655.

20. Hsu W.T., Tsai L.Y., Lin S.K., Hsiao J.K., Chen B.H.: „Effects of Diabetes Duration and Glycemic Control on Free Radicals in Children with Type 1 Diabetes Mellitus”, *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2006, 36: 174-178.

RETINOPATIA DIABETICĂ LA POPULAȚIA DIN JUDEȚUL MARAMUREȘ: FOTOGRAFIA RETINIANĂ DIGITALĂ ÎNTRE DIABETOLOGI ȘI OFTALMOLOGI [COMPARAȚIE ÎNTRE PACIENȚII CU RETINOPATIE DIABETICĂ ȘI CEI FĂRĂ RETINOPATIE DIABETICĂ DIN JUDEȚUL MARAMUREȘ: EVALUAREA CARACTERISTICILOR DIABETULUI ȘI A BOLILOR CONCOMITENTE ASOCIATE]

MIHAELA MOCIRAN¹, CRISTIAN DRAGOȘ², NICOLAE HÂNCU¹

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

²Universitatea „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere. Scopul studiului este de a evalua caracteristicile pacienților cu retinopatie diabetică (RD), comparativ cu cei fără RD la populația cu diabet din județul Maramureș.

Material și metodă. Am urmărit datele din fișele, înregistrările, alte acte medicale la pacienții cu diabet din județul Maramureș. Am urmărit diferenți parametri: vârstă, sex, fumat, consum de alcool, mediu, condiții socio-economice. Am evaluat caracteristicile diabetului: tip, durată, complicații, medicație. Am analizat bolile concomitente asociate. Am urmărit indicii de masă corporală, circumferința abdominală. Am preluat analizele efectuate: hemoglobina glicozilată, colesterolul total, HDL-colesterol, trigliceride. Funcția renală a fost evaluată calculând rata de filtrare glomerulară GFR folosind metoda MDRD. Am analizat fotografiile retiniene digitale efectuate folosind retinofundoscopul Nidek AFC-210. Am comparat caracteristicile pacienților cu RD, respectiv ai celor fără RD.

Rezultate. Din cei 12917 pacienți înregistrați în evidențele Centrului Județean de Diabet la finalul anului 2007, doar 1269 au putut fi folosiți pentru analiză. Pacienții cu RD (în număr de 246), comparativ cu cei fără RD (în număr de 1023) prezintă hipertensiune arterială în proporție de 80,1% (95%CI; 75,1%-85,1%) comparativ cu 71,9% (95%CI; 69,1%-74,7%) ($p=0,02$). Pacienții cu RD prezintă hiperlipidemie în proporție de 79,7% (95%CI; 77,2%-82,2%), comparativ cu cei fără RD, 72,0% (95%CI; 66,4%-77,6%), ($p=0,031$). Pacienții cu RD prezintă și polineuropatie în procent de 28,5% (95%CI; 22,9%-34,1%), comparativ cu cei fără RD, 10,9% (95%CI; 9,0%-12,8%) ($p=0,000$). [Pacienții cu RD prezintă nefropatie diabetică în proporție de 11,8 % (95%CI; 9,7%-13,9%), comparativ cu cei fără RD, 5,1% (95%CI; 4,4%-5,8%) ($p=0,002$)]. Pacienții cu RD prezintă un control glicemic mai scăzut (hemoglobina glicozilată peste 7%) în proporție de 70,3% (95%CI; 64,6%-76,0%), comparativ cu cei fără RD, 51,2% (95%CI; 48,1%-54,3%) ($p=0,000$).

Concluzii. Pacienții cu RD, comparativ cu cei fără RD prezintă un control glicemic mai slab. Pacienții cu RD prezintă mai frecvent și hipertensiune arterială și hiperlipidemie, comparativ cu cei fără RD. De asemenea, cei cu RD prezintă asociat polineuropatie diabetică [și respectiv nefropatie diabetică], mult mai frecvent decât cei fără RD.

Cuvinte cheie: diabet, retinopatie, fotografie retiniană digitală.

COMPARISON BETWEEN PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY FROM MARAMUREȘ COUNTY: EVALUATION OF DIABETES CHARACTERISTICS AND CONCOMITANT DISEASES

Abstract

Aims/hypothesis. The aim of the study was to evaluate the diabetic patients

from Maramures County from diabetic retinopathy point of view.

Methods. We investigated data obtained from hospital records, medical notes in diabetic patients from Maramures County. We analyzed different parameters: age, gender, smoking, alcohol, areas, and socioeconomic conditions. We evaluated diabetes characteristics: type, duration, complications, treatment. We analyzed concomitant disease. We search for body mass index, abdominal circumference. We analyzed different laboratory measurement: HbA1c, cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides. Kidney function was assessed using glomerular filtration rate by MDRD. We interpreted digital retina photography from funduscamera Nidek AFC-210. We compared patients with and without diabetic retinopathy.

Results. From a total of 12917 patients with diabetes registered in Maramures County, only 1269 patients were available for interpretation. Patients with diabetic retinopathy (number 246), comparative with patient without diabetic retinopathy (number 1023) have significantly higher proportion of hypertension: 80.1% (95%CI; 75.1%-85.1%), comparative with 71.9% (95%CI; 69.1%-74.7%) ($p=0.02$). Patients with diabetic retinopathy, comparative with patients without diabetic retinopathy have significantly higher proportion of hyperlipidemia: 79.7% (95%CI; 77.2%-82.2%) to 72% (95%CI; 66.4%-77.6%), ($p=0.031$). Patients with diabetic retinopathy, comparative with patients without diabetic retinopathy have significantly higher proportion of polineuropathy: 28.5% (95%CI; 22.9%-34.1%) to 10.9% (95%CI; 9.0%-12.8%) ($p=0.000$). [Patients with diabetic retinopathy have also diabetic nephropathy in proportion of 11.8 % (95%CI; 9.7%-13.9%), comparative with patients without diabetic nephropathy 5.1% (95%CI; 4.4%-5.8%) ($p=0.002$)]. Patients with diabetic retinopathy, comparative with patients without diabetic retinopathy have significantly higher poor glucose control ($HbA1c > 7\%$): 70.3% (95%CI; 64.6%-76.0%), comparative to 51.2% (95%CI; 48.1%-54.3%) ($p=0.000$).

Conclusions. Patients with diabetic retinopathy comparing with patients without diabetic retinopathy have a poor glucose control. Patients with diabetic retinopathy comparing with patients without diabetic retinopathy also have more frequently hypertension and hyperlipidemia. Patients with diabetic retinopathy comparing with patients without diabetic retinopathy have also more frequently diabetic polineuropathy [and diabetic nephropathy.]

Keywords: diabetes mellitus, retinopathy, digital retina photography.

Introducere

Diabetul zaharat este o problemă majoră de sănătate în toată lumea. Cea mai frecventă complicație a diabetului zaharat este retinopatia diabetică. Screeningul retinopatiei diabetice este esențial deoarece doar astfel se poate depista boala în fazele inițiale, când este asimptomatică. Prevalența retinopatiei diabetice este foarte variabilă între diferite state. Este evident că apariția și progresia retinopatiei diabetice este strâns legată de durata diabetului, echilibrul glicemic, controlul hipertensiunii arteriale, controlul profilului lipidic, prezența sarcinii, coexistența nefropatiei. Factori mai puțin concludenți sunt: obezitatea, fumatul, consumul de alcool, activitatea fizică [1].

În România nu există un program național de screening al retinopatiei diabetice. Nu există date concludente privind caracteristicile retinopatiei diabetice

din țara noastră.

Scopul acestui studiu este de a evalua caracteristicile retinopatiei diabetice la pacienții diabetici din județul Maramureș.

Metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe înregistrări efectuate în fișele medicale. Am inclus în acest studiu toți pacienții cu diabet zaharat înregistrați în evidența Centrului Județean de Diabet la sfârșitul anului 2007. Toți pacienții și-au dat consimțământul informat în scris pentru prelucrarea datelor personale obținute din diferite înregistrări medicale. Studiul a fost efectuat respectând recomandările Declarației de la Helsinki.

Variabilele populației analizate

Demografice: vârsta, sex, fumat (prezent sau absent), consum de alcool (neconsumator, consum ocazional, consum cronic), zonă (urban sau rural), condiții socioeconomice (bune, medii, slabe). Toate acestea sunt înregistrate în fișele pacienților sau sunt obținute prin anamneză.

Articol intrat la redacție în data de: 22.04.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 22.06.2009

Acceptat în data de: 07.07.2009

Adresa pentru corespondență: mihaela.mociran@yahoo.com

Diabet: tip, durată, medicație, complicații (polineuropatie periferică – prezentă sau absentă; neuropatie autonomă – prezentă sau absentă; arteriopatie cronică obliterantă – prezentă sau absentă) înregistrate în fișa pacientului. **Boli concomitente: prezența sau absența hipertensiunii arteriale sau alte boli cardiovasculare, hiperlipidemia sau orice alte boli înregistrate în fișa pacientului sau în alte acte medicale.**

Măsurători fizice: am folosit indicele de masă corporală, IMC – greutate (kg)/înălțime (m²) și circumferința abdominală (cm). Analize de laborator: HbA1c, colesterolul total, HDL-colesterol, trigliceride determinate din probe de sânge efectuate după un repaus alimentar nocturn de minim 10 ore, analizate în laboratoarele locale. Funcția renală a fost evaluată calculând rata de filtrare glomerulară GFR folosind metoda MDRD. [Am considerat hiperlipidemie prezența a una sau mai multe din următoarele: colesterol total $\geq 200\text{mg/dl}$; LDL colesterol $\geq 100\text{mg/dl}$; trigliceride $\geq 150\text{mg/dl}$; HDL colesterol $\leq 40\text{mg/dl}$ la bărbați și $\leq 50\text{mg/dl}$ la femei].

Am efectuat fotografii retiniene digitale folosind retinofundoscopul Nidek AFC-210, aprobat în comunitatea europeană. Am folosit Standard Internal Fixation cu trei poziții, cu centrul imaginii centrat pe maculă, pe papilă și la mijloc între maculă și papilă. Fiecare din cele șase fotografii obținute au fost gradate folosind cea mai avansată modificare apărută la fiecare ochi, separat pentru maculă și retină. Am folosit clasificarea “International Clinical

Diabetic Retinopathy and Diabetic Macula Edema Disease Severity Scale” pentru fiecare pacient, analizând scorul pentru cel mai bolnav ochi: fără retinopatie, retinopatie diabetică neproliferativă (ușoară, moderată, severă) și retinopatie diabetică proliferativă. **În plus, am analizat prezența sau absența maculopatiei (fără, ușoară, moderată sau severă). În unele cazuri incerte sau cazuri avansate am trimis pacienții la un oftalmolog specializat în RD, pentru a urma un tratament adecvat.**

Am exclus pacienții care nu au avut înregistrate un minim de două vizite în 2007, care au prezentat cataractă sau alte boli care au afectat calitatea fotografiilor digitale, pacienți cu boli mentale, pacienți care au refuzat participarea în analiză, pacienți care nu s-au prezentat la control.

Analiza statistică: s-au comparat proporțiile diferitelor variabile în cele două eșantioane, pacienți cu retinopatie și respectiv fără retinopatie. Este testată ipoteza nulă de egalitate a proporțiilor din eșantioane, cu redarea valorii p a testului Student unilateral. Am folosit software STATA versiunea 9.1. și Excel Microsoft Office.

Rezultate

Dintr-un total de 12917 pacienți înregistrați în evidențele Centrului Județean de Diabet, doar 1269 au putut fi folosiți pentru analiză. Eșantionul este reprezentativ, prevalența retinopatiei are un interval de confidență de $\pm 2.1\%$ pentru o valoare a lui p de 0.05.

Tabel. Retinopatia diabetică și caracteristici clinice.

Variabila	Cu retinopatie diabetică			Fără retinopatie diabetică			Valoare p
	n	Procent (95% CI)(%)		n	Procent (95% CI)(%)		
Tipul diabetului	246			1023			
• Tip 1	11	4,5	1,9-7,1	34	3,3	2,2- 4,4	0,271
• Tip 2	234	95,1	92,4-97,8	984	96,2	95,0- 97,4	0,295
• Tip specific	1	0,4	0,0-1,2	5	0,5	0,1- 0,9	0,448
IMC	246			1023			
• Normal	21	8,5	5,0-12,0	97	9,5	7,7- 11,3	0,363
• Suprapondere	87	35,4	29,4-41,4	313	30,6	27,8- 33,4	0,144
• Obezitate	138	56,1	49,9-62,3	613	59,9	56,9- 62,9	0,208
Hipertensiune	246			1023			
• Prezentă	197	80,1	75,1- 85,1	736	71,9	69,1- 74,7	0,020
• Absentă	49	19,9	14,9- 24,9	287	28,1	25,3- 30,9	0,020
Hiperlipidemie	246			1023			
• Prezentă	177	79,7	77,2- 82,2	815	72,0	66,4- 77,6	0,031
• Absentă	69	20,3	17,8- 22,8	208	28,0	22,4- 33,6	0,031
Polineuropatie diabetică periferică	246			1023			
• Prezentă	70	28,5	22,9- 34,1	112	10,9	9,0- 12,8	0,000
• Absentă	176	71,5	65,9- 77,1	911	89,1	87,0- 2,91	0,000
HbA1c	246			1023			
• Control bun (HbA1c < 7%)	73	29,7	24,0- 35,4	461	48,8	45,7- 51,9	0,000
• Control slab (HbA1c > 7%)	173	70,3	64,6- 76,0	562	51,2	48,1- 54,3	0,000
Boli cardiovasculare	246			1023			
• Prezentă	56	22,8	17,6- 28,0	199	19,5	17,1- 21,9	0,199
• Absentă	190	77,2	72,0- 82,4	824	80,5	78,1- 82,9	0,199
Arteriopatie periferică	246			1023			
• Prezentă	10	4,1	1,6- 6,6	21	2,1	1,2- 3,0	0,119
• Absentă	236	95,9	93,4- 98,4	1002	97,9	97,0- 98,8	0,119
Nefropatie	246			1023			
• Prezentă	29	11,8	9,7- 13,9	52	5,1	4,4- 5,8	0,002
• Absentă	217	88,2	86,1- 90,3	971	94,9	94,2- 95,6	0,002

Discuții

Există două mari trialuri în diabet [La baza diabetologiei moderne stau două mari trialuri clinice de importanță excepțională]. Unul este DCCT, efectuat între 1983 și 1993 de National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease în tipul 1 de diabet. Acest studiu a arătat că scăderea valorilor glicemiei la valori cât mai apropiate de cele normale întârzie apariția și progresia complicațiilor diabetice oculare. În plus, demonstrează că orice reducere a nivelului glicemiei este importantă chiar dacă pacienții au un istoric de diabet necontrolat (tratamentul intensiv versus cel standard reduce riscul de boală oculară cu 76%; reduce riscul de progresie cu 54%) [2-6]. Lefebvre reanalizează datele din acest studiu și, folosind analize statistice variate, consideră că după ajustarea referitoare la controlul metabolic rămân evident implicate în apariția RD doar câteva: durata participării în studiu, nivelul HbA1c și al indicelui de masă corporală la intrarea în studiu, ceea ce începe să pună semne evidente de întrebare [7]. Lefebvre, bazându-se pe aceleași date, constată că la pacienții cu un bun control metabolic (HbA1c sub 6,87%), incidența RD a fost de 10% - ceea ce confirmă faptul că nici acest lucru nu poate evita complicațiile. La pacienții cu un control metabolic deficitar (HbA1c peste 9,49%) 57% au dezvoltat RD, dar 43% nu au prezentat această complicație.

Al doilea mare trial este UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study, cel mai mare studiu realizat în tipul 2 de diabet. Acesta arată că scăzând glicemia și tensiunea arterială se reduce riscul de boală cardiovasculară și chiar de moarte de cauză diabetică, ca și, de asemenea, riscul pentru complicații microvasculare (riscul scade cu aproximativ 25% la cei care primesc tratament intensiv, comparativ cu cei pe tratament standard). Pentru orice reducere cu 1% în nivelul HbA1c (de exemplu de la 8% la 7%) există o reducere cu 35% a riscului de dezvoltare a complicațiilor microvasculare [8-10]. În studiul WESDR (Wincosin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), cu o perioadă de urmărire de 14 ani, cel mai mare în domeniul RD, cu 1210 pacienți cu diabet tip 1 și 1780 pacienți cu diabet tip 2, tot HbA1c la depistare a fost un predictor semnificativ al incidenței și progresiei spre retinopatia proliferativă. Printre pacienții cu diabet tip 1 prevalența RD a fost de 8% la 3 ani, 25% la 5 ani, 60% la 10 ani și 80% la 15 ani [11-13]. Harris M.I. [14] constată că în timp ce progresia RD se corelează cu nivelul HbA1c, pacienții noi diagnosticați cu diabet cu același nivel inițial al RD prezintă o evoluție diferită. În plus, un pacient cu o durată mai mare a diabetului are un risc mai mare de progresie în următorul an (conform aceluiași studiu). Din păcate, conform observațiilor sale, rata de progresie este evident diferită între acești pacienți urmăriți anterior (europeni nordici de exemplu în UKPDS) și nu se aplică la alte grupări etnice. Africanii și hispano-americanii au o rată mai mare de progresie, fapt la care autorii nu au putut decela cauzele.

În studiul nostru se compară pacienții cu retinopatie și cei fără retinopatie din punct de vedere al echilibrului glicemic. Este evident că cei fără RD prezintă un nivel al HbA1c mai bun într-o mult mai mare proporție ($p < 0,05$) ceea ce corespunde cu datele anterioare.

De asemenea remarcăm că, la cei care prezintă retinopatie diabetică, se constată și prezența hipertensiunii arteriale într-un procent mai ridicat ($p < 0,05$). Același lucru răzbate clar și din studiile UKPDS la care, după 9 ani de urmărire, pacienții cu un strâns control hipertensiv prezintă o reducere cu 34% (99% CI, 11%-50%) a RD, 47% reducere a deteriorării acuității vizuale (99%CI, 7%-70%) și 35% reducere a fotocoagularilor laser, comparativ cu cei cu un control convențional [15]. Același lucru reiese din studiul Beijing Eye Study [16].

Există studii observaționale care arată că hiperlipidemia crește riscul de retinopatie diabetică [17,18]. În studiul nostru pacienții cu RD prezintă hiperlipidemie într-o proporție semnificativ crescută, comparativ cu cei fără retinopatie ($p < 0,05$).

Interesant este însă faptul că pacienții cu RD au și polineuropatie diabetică într-o proporție semnificativă, ceea ce confirmă experiențele din alte studii medicale [19,20].

[RD este confirmată drept factor de risc pentru dezvoltarea nefropatiei diabetice [21]. În studiul nostru se confirmă o strânsă legătură între aceste două complicații diabetice].

Ar fi interesant de urmărit în timp evoluția acestor parametri. Din păcate pacienții cu diabet nu conștientizează severitatea complicațiilor diabetice. Aderența și complianța la dietă și tratament sunt scăzute. Accesul la tratamentul optim (fotocoagularea laser) este limitat. Se impune realizarea unui program de screening național pentru retinopatia diabetică. Educația pacientului pentru efectuarea periodică a examenelor oftalmologice este un lucru ușor de realizat și cu rezultate incontestabile. Fotografiile digitale permit înregistrarea detaliilor și urmărirea acestora în dinamică, proces important în realizarea studiilor medicale.

Concluzii

Pacienții cu RD, comparativ cu cei fără RD prezintă un control glicemic mai slab. Pacienții cu RD prezintă mai frecvent și hipertensiune arterială și hiperlipidemie, comparativ cu cei fără RD. De asemenea, cei cu RD prezintă asociat polineuropatie diabetică [și respectiv nefropatie diabetică] mult mai frecvent decât cei fără RD.

Bibliografie

1. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy: a systematic review. *Jama*. 2007;298(8):902-916
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial.

Ophthalmology. 1995;102(4):647-661.

3. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381-389.

4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;44(8):968-983.

5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.

6. The Diabetes Control and Complications trial/Epidemiology of Diabetes. Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N.Engl.J Med.* 2000;342:381-389.

7. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of Developing Retinopathy in DCCT Type 1 Diabetic Patients with Good or Poor Metabolic Control. *Diabetes Care.* 2001;24:1275-1279

8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.

9. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44:156-163.

10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317(7160):703-713

11. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 1998;105:1801-

1815.

12. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008 Nov;115(11):1859-68

13. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 520-526

14. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M, Byrd-Holt DD. Is the Risk of Diabetic Retinopathy Greater in non-Hispanic black and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes?. *Arch Intern Med.* 1999; 159:2470-2475

15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317(7160):703-713.

16. Xie X, Xu L, Yang H, Wang S, Jonas JB. Frequency of diabetic retinopathy in the adult population in China: the Beijing Eye Study 2001. *Int Ophthalmol.* 2009 Feb 17 [in press].

17. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1320-1325.

18. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al; ARIC Group. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology.* 2002;109(7):1225-1234.

19. Jurado J, Ybarra J, Romeo JH, Pou JM. Clinical screening and diagnosis of diabetic polyneuropathy: the North Catalonia Diabetes Study. *Eur J Clin Invest.* 2009 Mar;39(3):183-9

20. Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, Elofsson S, von Wendt G, Hamsten A, Brismar K. Peripheral sensory neuropathy associates with micro- or macroangiopathy: results from a population-based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care.* 2009 Feb;32(2):317-22

21. Ballone E, Colangrade V, Di Nicola M, Di Mascio R, Di Mascio C, Capani F. Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat. Med.* 2003;22:3889-3897

PSYCHOLOGICAL STRESS AND ITS MODERATION BY RELAXATION: A PSYCHOPHYSIO-IMMUNOLOGICAL APPROACH

MARGIT KERESZTES¹, TIBOR RUDISCH², IMRE OCSOVSZKI¹,
JÁNOS TAJTIC³, JÁNOS GARDID⁴

¹Institute of Biochemistry

²Neuropsychiatry Rehabilitation Unit, Department of Psychiatry

³Neurology Department

⁴1st Department of Internal Medicine, Endocrinology Unit
Medical Faculty, University of Szeged, Szeged, Hungary

Abstract

Psychological stress is one of the biggest problems of the present-day “civilized society”. We looked for the effect of stress on granulocytes function. As stress models, 11 healthy (health care) college students during exam period and 15 anxious patients suffering from chronic tensional headache were employed. Four granulocyte surface activation markers: L-selectin, $\alpha_M\beta_2$ integrin, CD15s and lactoferrin were analysed by flow cytometry, using indirect immunofluorescence labelling.

Our study indicates that: a) stress response is probably associated with granulocyte activation and b) relaxed state may facilitate reduction of “excitedness” of these cells; c) some granulocyte activation markers (especially cell surface lactoferrin and ICAM-1) might be used as stress indicator.

Keywords: granulocyte activation, stress.

STRESUL PSIHOLÓGIC ȘI MODERAREA LUI PRIN RELAXARE: O ABORDARE PSIHOFIZIO-IMUNOLOGICĂ

Rezumat

Stresul psihologic este una din marile provocări ale societății civilizate. Am urmărit efectul stresului asupra funcției granulocitare. Au fost studiați 11 martori sănătoși (studenți în timpul examenelor) și 15 pacienți anxioși suferind de cefalee de tensiune. Patru markeri de activare de suprafață a granulocitelor: L-selectina, $\alpha_M\beta_2$ integrina, CD15s și lactoferina au fost analizați prin flowcitometrie, utilizând imunofluorescența indirectă.

Studiul indică faptul că: a. Răspunsul la stres este probabil asociat cu activarea granulocitelor; b. Starea de relaxare facilitează reducerea excitabilității granulocitelor; c. Unii markeri de activare a granulocitelor (în special lactoferina și ICAM-1) pot fi utilizați ca markeri ai stresului.

Cuvinte cheie: activare granulocite, stres.

Introduction

Psychological stress is one of the biggest problems of the present-day “civilized society” caused by the rushing, busy life style or by psychosocial difficulties. It is important to emphasize that stress response in itself is not

a pathological event; it is an ancient mechanism developed during the evolution that facilitates the adaptation of the organism to dangerous situations. Generally, only intense stress responses and/or chronic stress states lead to pathological consequences. It is long-known, that gross anxiety could result in „black-out” at an academic examination, and extreme stress may even lead to instant death (e.g. by constriction of the coronary arteries); chronic stress frequently gives rise to depression (a major cause of

Articol intrat la redacție în data de: 29.10.2009

Acceptat în data de: 02.11.2009

Adresa pentru corespondență: margo@biochem.szote.u-szeged.hu

morbidity nowadays).

When the ancient command „fight or flight” (i.e. attack or escape) is initiated during the alarm reaction, the whole body is retuned: functioning of vital organs is increased, while that of non-vital ones is suppressed. E.g. tension/contractility of skeletal muscles/heart and focusing capability of the brain are increased, pain tolerance is enhanced; on the contrary, intestinal digestion is reduced, and the activity of the specific, (cellular) immune system is declining. This indicates that functioning of the psycho-neuro-immuno-endocrine system is altered in the background.

In the past decades, it became evident that the whole psycho-neuro-immuno-endocrine system functions as one integrated control unit of the body; the predominant subsystems include the hypothalamic-pituitary-adrenal / HPA/ axis and the sympathetic-adrenomedullary system / SAS/. It is interesting to note that the functioning of this huge system is influenced by stressful events or inflammatory-immunogenic stimuli alike [1].

Nowadays it is relatively widely known that stressed persons are more susceptible to certain infections (e.g. viruses), more easily develop allergic and autoimmune diseases. This can be explained by the suppression of the immune system in stress, (especially in case of **intense**, prolonged stress response); the immunosuppression is characterized typically by down-regulation of the specific T-cell response [2]. In contrast, there are several data suggesting that the non-specific, innate immune protection could be enhanced in stress: increased number and ratio of neutrophil granulocytes („stress neutrophilia”) was observed after both strenuous exercise and following spaceflight [3, 4].

In stressed state, activation of the phagocyte system (neutrophils/microphages and macrophages) gives the primary protection of the organism against cells and macromolecule complexes with „foreign” antigens (e.g. bacteria, tumour cells; viruses). **Activation of the neutrophil granulocyte**, its chemotaxis and its transformation into an active microphage is probably part of an ancient survival mechanism in case of danger. It is worth noting, that the innate immune system is far older in evolutionary time than the specific system, which is present predominantly in vertebrates. The ancestors of microphages can be found already in the sponges, in the most primitive multicellular organisms [5]. Surprisingly, almost all immune cells are sensitive to stress, as they have receptors for some stress hormones: ACTH, cortisol and catecholamines, in addition to cytokine and chemokine receptors [2].

Although neutrophils are well-known to have a basic role in different inflammatory reactions, still, few investigations have dealt with the possible activation of granulocytes in stress, and especially in psychological stress. Psycho-neuro-immune investigations showed increased activation of neutrophils after a brief mental stress as well

as after watching a horror film (by the simple nitro-blue tetrazolium test) [6,7]. The mild stress of a public speaking task led not only to increased blood counts of all leukocyte types, but it resulted also in an elevated number of ICAM-1/CD54-carrier granulocytes [8].

In the last few decades, some psychological interventions (e.g. relaxation, hypnosis with immune suggestion, conditioning) were studied for their efficacy in reducing stress, and at the same time, in modulating the immune system [9,10,11,12]. However, most of these and other stress investigations focused either on routine leukocyte data and/or on the functions related to lymphocytes.

The aim of our study was to investigate whether granulocytes could be activated by psychological stress; at the same time, **we searched for new stress markers of granulocyte type**. On the other hand, we were interested to study if **this cell activation might be moderated by „psychotechniques”**: relaxation-imagery hypnosis or by relaxation training.

Methods

As stress models, 11 healthy (health care) college students during exam period and 15 anxious patients suffering from chronic tensional headache were employed. To facilitate stress reduction, participants of both groups participated in three sessions (one/week) of relaxation-imagery hypnosis. In patients, venous blood samples were drawn just before the start of the first, and at the very end of the third hypnosis session; **college students were tested three times**: 1/ before an examination period, 2/ at the onset of the examination term, before hypnosis and 3/ after hypnosis, in the middle of the examination period.

Four granulocyte surface activation markers: L-selectin, $\alpha_M\beta_2$ integrin, CD15s and lactoferrin were analysed by flow cytometry, using indirect immunofluorescence labelling. **Whole blood samples were used, because cell isolation techniques are known to activate leukocytes**. During cytometry (using a computer-assisted FACStar Plus Becton-Dickinson equipment), granulocytes were gated on the basis of their characteristic forward- and side-scatter features (average cell size: between those of lymphocytes and monocytes, by forward scatter; and a granular surface by side scatter). From the recorded results, the percentages of the labelled (activated) granulocytes (% of marker-bearing cells) are mostly presented. Plasma cortisol was determined by a radioimmunoassay using a standard kit (only students were tested). Blood counts were determined according to standard protocols using an automatic cell counter.

Psychophysiology meant surface EMG (muscle scans) to determine the tension of ten pair of muscles (head: m. frontalis, m. ant. temporalis, m. masseter; neck: m. sternocleidomast., m. cervicoparaspinalis /C4/; shoulder: m. trapezius, m. paraspinalis /Th1/; back: m.

paraspinalis /Th6, Th10/; waist: m. paraspinalis /L3/) in standing and in sitting modes employing computer-assisted evaluation. Psychological tests (Spielberger) were filled by the participants before the first and following the last hypnosis.

In an other study, 10 medical students and 9 college students were involved. Medical students participated in relaxation hypnosis, and college students performed relaxation training in exam period. Scheme of the project was similar to the previous one. From the surface granulocyte activation markers, primarily the appearance of lactoferrin and ICAM-1 were analysed on the surface of granulocytes. ACTH level in plasma was assayed by a radioimmunoassay.

The study protocol was approved in advance by the Regional Medical Ethics Committee; participants signed the informed consent form before the start of the study.

Results and conclusion

In our first study, the onset of exams resulted in enhanced ratios of labelled cells concerning all probed markers; an especially dramatic (ca. 5-fold) enhancement was observed in the proportion of lactoferrin-bearing cells relatively to the pre-examination-term value. After hypnosis, the percentage of lactoferrin-exposing cells was considerably reduced (by about half), both in students and patients. A similar drop was observed in the ratio of CD15s-carrier cells in patients. In students, plasma cortisol concentration increased significantly as the examination period started, and tended to decrease after the third hypnosis, when it was similar to the level before the examination period. In both study groups, the values for total leukocyte count and for neutrophil ratio were within the normal reference ranges, and no considerable changes were seen.

Concerning EMG, only patients showed reduction of muscle tension following hypnosis. Muscle scans showed that the ratio of muscles with normal tension increased significantly on both sides, in both positions (from about 52-64% to cca. 80%) after hypnosis. This increase resulted mainly from the considerable, significant decrease in the proportion of highly tense muscles (from about 16-26% to 3-5%).

No significant alterations could be demonstrated by the psychological test. As expected, students and patients differed in their mean values on the state and trait anxiety inventories. Students had scores in the normal range (<50) throughout the study. In contrast, values of the chronically anxious patients were in the range of mild level of anxiety (between 55-60; clinical range for mild anxiety: 50-60).

In our other study, the appearance of surface ICAM-1 showed substantial changes in both medical students and in college students: the percentages of marker-carrier granulocytes increased considerably in the two groups when the examination term started (about 3-fold elevation

in college students). In addition, gross (4-fold) enhancement was observed in the ratio of lactoferrin-bearing cells in college students during this period. In these students, the elevated percentages of lactoferrin - and/or ICAM-1-exposing granulocytes decreased significantly following relaxation training. In contrast, no changes were observed in these parameters in medical students after relaxation hypnosis. Similarly, plasma ACTH concentration was reduced significantly only in college students after relaxation.

Our study indicates that: a) stress response is probably associated with granulocyte activation, and b) relaxed state may facilitate reduction of "excitedness" of these cells; c) some granulocyte activation markers (especially cell surface lactoferrin and ICAM-1) might be used as (a) stress indicator(s).

Acknowledgements and note

We are grateful for the valuable help of Imre Földesi, for the devoted laboratory work of Zsuzsa Lajtos, and for the indispensable clinical assistance of Márta Bihari. This study was supported by grants from the Hungarian Space Office (TP178).

Our results were partially published: M. Keresztes, T. Rudisch, J. Tajti, I. Ocsovszki and J. Gardi (2007) Granulocyte activation in humans is modulated by psychological stress and relaxation *Stress* 10, 271-281.

This paper was published in Romanian version in the Proceedings of the Symposium 90 years semiology in Romania, Cluj, 23-24 Oct 2009.

References

1. Chesnokova V., Melmed S. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules. *Endocrinology* 2002, 143, 1571-1574.
2. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev. Immunol.* 2005, 5, 243- 251.
3. Gabriel H.H.W., Kindermann W. Adhesion molecules during immune response to exercise. *Can. J Physiol. Pharmacol.* 1998, 76, 512-523.
4. Stowe R.P., Sams C.F., Mehta S.K., Kaur I., Jones M.L., Feeback D.L., Pierson, D.L. Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight. *J. Leukocyte Biol.* 1999, 65, 179-186.
5. Maier S., Watkins L.R., Fleshner, M. Psychoneuroimmunology; The interface between behavior, brain and immunity *American Psychologist* 1994, 49, 1004-1017.
6. Ellard D.R., Castle P.C., Mian R. The effect of a short-term mental stressor on neutrophil activation. *Internat. J. Psychophysiol.* 2001, 41, 93-100.
7. Mian R., Shelton-Rayner G., Harkin B., Williams P. Observing a fictitious stressful event: haematological changes, including circulating leukocyte activation. *Stress* 2003, 6, 41-47.
8. Goebel M.U., Mills P.J. Acute psychological stress and exercise

and changes in peripheral leukocyte adhesion molecule expression and density. *Psychosom. Med.* 2000, 62, 664-670.

9. Gruzelier J., Smith F., Nagy A., Henderson D. Cellular and humoral immunity, mood and exam stress: the influences of self-hypnosis and personality predictors. *Internat. J. Psychophysiol.* 2001, 42, 55-71.

10. Kiecolt-Glaser J.K., Marucha P.T., Atkinson C., Glaser R. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during

acute stress. *J. Cons. Clin. Psychol.* 2001, 69, 674-682.

11. Gruzelier J.H. A review of the impact of hypnosis, relaxation, guided imagery and individual differences on aspects of immunity and health. *Stress* 2002, 5, 147-163.

12. Miller G.E., Cohen S. Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique. *Health Psychol.* 2001, 20, 47-63.

PERSONALITY IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

MLADENKA TKALČIĆ¹, GORAN HAUSER², SANDA PLETIKOSIĆ¹,
DAVOR ŠTIMAC²

¹Faculty of Arts and Sciences, University of Rijeka, Croatia

²Gastroenterology Department, Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia

Abstract

This is a comparative study of some personality factors in two chronic gastrointestinal conditions: Irritable bowel syndrome (IBS) and Inflammatory bowel disease (IBD).

A group of 150 outpatients aged 19 to 75 (Mean=45.50, SD=14.66) were investigated: 34 patients with ulcerative colitis, 30 patients with Crohn's disease, 86 patients with IBS and 122 healthy persons were investigated with Benet-Martinez and John's Big Five Inventory – which measures personality traits included in the big five model: neuroticism, extraversion, openness, conscientiousness and agreeableness and with SF-36 for the quality of life.

As expected, both disorders were associated with a lower quality of life compared to healthy persons. The results indicate that neuroticism, extraversion and openness are significant predictors for the mental component of general HRQoL in IBS patients. In IBD patients, only neuroticism was found as a significant predictor for both the physical and the mental component of general HRQoL.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Irritable bowel syndrome, Quality of life, Neuroticism, Psychological factors.

PERSONALITATEA LA PACIENȚI CU SINDROM DE INTESTIN IRITABIL ȘI BOLI INFLAMATORII INTESTINALE

Rezumat

Acesta este un studiu comparativ al unor factori de personalitate în două condiții cronice gastrointestinale: intestinul iritabil și bolile inflamatorii intestinale.

Au fost investigați un grup de 150 pacienți ambulatori de 19-70 ani (medie 45,50, DS 14,66): 33 cu rectocolită hemoragică, 30 cu boală Crohn, 86 cu intestin iritabil, comparativ cu 122 martori sănătoși. Subiecții au fost investigați cu Benet-Martinez and John's Big Five Inventory – care măsoară trăsături de personalitate incluse în așa-zisul Big Five model: neuroticism, extroversie, deschidere (openness), conștiințozitate și agreabilitate și cu SF-36 pentru calitatea vieții.

După cum era de așteptat, ambele condiții patologice s-au asociat cu calitatea vieții scăzută față de martori. Neuroticismul, extroversia și deschiderea sunt predictori semnificativi ai componentei mentale a calității vieții în intestinul iritabil. În bolile inflamatorii intestinale, doar neuroticismul este un predictor semnificativ pentru componentele mentală și fizică ale calității vieții.

Cuvinte cheie: boală inflamatorie intestinală, sindrom de intestin iritabil, calitatea vieții, neuroticism, factori psihologici.

Irritable bowel syndrome (IBS) and inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic gastrointestinal diseases that impose a considerable burden on the patients' quality of life (Jones, Bratten & Keefer, 2007). There is growing evidence that IBD and IBS patients have impaired health-

related quality of life (HRQoL) compared with healthy controls in physical, social and emotional functioning (Pace et al., 2004).

Intensive research has been directed towards identifying personality risk factors for the development and course of chronic diseases (Yousfi, Matthews & Amelang, 2004; Friedman, 2008) because emotional states and personality traits may affect the physiology of gut, the experience and perception of accompanying symptoms, the outcomes of the treatment and HRQoL (Whitehead et al., 1996). Yousfi et al. (2004) found that a variety of personality measures are confounded with neuroticism which operates as a general risk factor. Consequently, understanding the individual differences in gastrointestinal diseases is of equal importance as understanding the general causes of diseases (Friedman, 2008).

Considering the contradictory comparative results regarding personality in IBS and IBD patients (Pace et al., 2004; Kovács & Kovács, 2007; Grover, Herfarth & Drossman, 2009) and the necessity of further clarification, the primary aim of this study was to compare five personality dimensions among patients with IBS and IBD and healthy persons, while the second aim was to determine the contribution of personality variables to the physical and mental component of general HRQoL in IBS and IBD patients.

Methods

Participants

The participants of the study were 150 outpatients of the *Gastroenterology Department, Clinical Hospital Center Rijeka*, aged 19 to 75 (Mean=45.50, SD=14.66). There were 34 patients with ulcerative colitis (15 male and 19 female); 30 patients with Crohn's disease (19 male and 11 female); 86 patients with irritable bowel syndrome (30 male and 56 female) and 122 healthy persons aged 18 to 72 (Mean=42.96; SD=13.41) (49 male and 73 female).

Questionnaires

Participants completed the following questionnaires:

Benet-Martinez and John's Big Five Inventory – which measures personality traits included in the big five model: *neuroticism*, *extraversion*, *openness*, *conscientiousness* and *agreeableness*. Cronbach alpha coefficients varied from 0.63 to 0.81. *Neuroticism* refers to negative emotionality, such as feeling anxious, nervous, sad, worried and tense. *Extraversion* includes traits such as sociability, activity, assertiveness and positive emotionality. *Openness* encompasses intelligence, creativity, curiosity, unconventional values and the need for diverse experiences. *Conscientiousness* describes socially prescribed impulse control that facilitates task and goal-directed behavior, such as planning, organizing, and prioritizing tasks. *Agreeableness* refers to pro-social orientation and contains kindness, trust, modesty and the tendency for helping

others.

The Medical Outcome Study Short-Form 36 (SF-36) analyses 4 domains in the area of physical health (physical functioning, role limitation – physical, bodily pain and general health) and 4 domains in the area of mental health (role limitation – emotional, vitality, mental health and social functioning). Two comprehensive indexes of HRQoL were computed: the *physical component* summary and the *mental component* summary. Cronbach alpha was 0.90 and 0.85, respectively. Higher scores on the questionnaire reflect better HRQoL.

Procedure

After signing an informed consent form, and completing a physical examination, the participants completed the above listed questionnaires at the *Gastroenterology Department of the Clinical Hospital Center Rijeka*. The healthy participants from the control group completed the questionnaires in their homes.

Results

According to the results of analyses of variance, there were significant differences in *neuroticism* and *agreeableness* among the three groups of participants: IBD patients, IBS patients, and healthy controls (Table 1.)

Table 1. Differences in personality variables among patients with IBS and IBD and healthy controls.

	IBS	IBD	Control	F
	Mean - 1	Mean - 2	Mean - 3	(2, 267)
Neuroticism CDAI CAI UC	25.87 _{2,3}	22.64 _{1,3}	20.53 _{1,2}	23.74***
Extraversion	26.12	27.41	27.45	2.10
Openness	34.56	36.53	34.88	2.02
Conscientiousness	33.81	34.42	34.59	0.56
Agreeableness	33.01 ₂	35.19 ₁	33.62	4.54*

*p<.05; ***, p<.0001

As Table 1 shows, the post-hoc Scheffe test showed significant differences in neuroticism among all three groups of participants - IBS patients showed a significantly higher level of neuroticism compared to IBD patients and healthy controls. IBD patients showed a significantly higher level of neuroticism compared to healthy controls. Furthermore, IBS patients showed a significantly lower level of agreeableness compared to IBD patients but not to healthy persons. There were no differences in extraversion, conscientiousness and openness among these three groups of participants.

Results of analyses of variance also showed that all three groups of participants significantly differed in the physical (F=39.05, p<.0001) and mental component (F=15.49, p<.0001) of general HRQoL. IBD patients (M=50.58, SD=20.32) expressed a significantly lower level of the physical component of HRQoL compared to IBS patients (M=64.45, SD=17.97) and healthy persons (M=76.28, SD=18.49), and IBS patients expressed a

significantly lower level of the physical component of HRQoL compared to healthy persons. Both, IBD (M=52.16, SD=23.23) and IBS (M=51.91, SD=1.89) patients expressed a lower level of the mental component of HRQoL compared to healthy persons (M=66.46, SD=21.70), but these two groups of patients did not differ in the mental component of HRQoL (Figure 1).

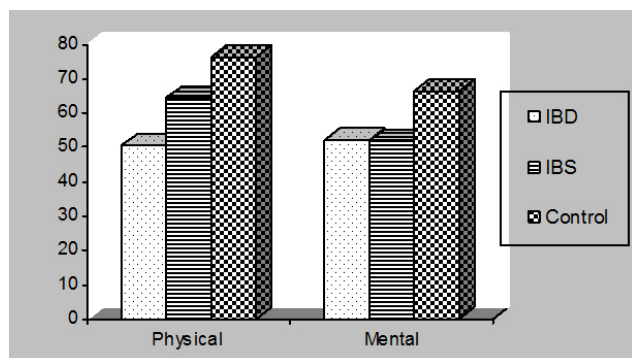


Figure 1. The level (%) of HRQoL in IBD, IBS and control.

In order to determine the contribution of personality traits (*neuroticism, conscientiousness, extraversion, agreeableness and openness*) to the physical and mental component of general HRQoL in IBS and IBD patients, two standard regression analyses were performed. The results of the analyses are presented in Table 2 and 3.

Table 2. Significant predictors for two components of general health-related quality of life in IBS patients.

beta coefficients		
Predictors	SF-36 Physical component	SF-36 Mental component
Neuroticism CDAI CAI UC	-.17	-.36***
Extraversion	.12	.31***
Openness	-.09	-.35***
Conscientiousness	.10	.16
Agreeableness	-.09	.12
R	.27	.63
R²	.08	.40
Adjusted R ²	.02	.36
F	1.28	10.35***

*p < .05; **p < .01; *** p < .001

Table 3. Significant predictors for two components of general health-related quality of life in IBD patients.

beta coefficients		
Predictors	SF-36 Physical component	SF-36 Mental component
Neuroticism CDAI CAI UC	-.38**	-.52***
Extraversion	-.04	.04
Openness	.19	.15
Conscientiousness	-.01	-.14
Agreeableness	.09	.18
R	.45	.58
R²	.20	.34
Adjusted R ²	.13	.28
F	2.97*	6.01***

*p < .05; **p < .01; *** p < .001

The results indicate that *neuroticism, extraversion and openness* are significant predictors for the mental component of general HRQoL in IBS patients. Participants who expressed a lower level of neuroticism and openness and a higher level of extraversion scored higher on mental health. Personality traits, in general, explained 40% of variance of the mental component of general HRQoL. Interestingly, personality variables did not significantly predict the physical component of general HRQoL.

In IBD patients, only *neuroticism* was found as a significant predictor for both the physical and the mental component of general HRQoL. Personality traits, in general, explained 20% of variance of the physical component and 34% of variance of the mental component of general HRQoL.

Discussion

The results of the study show that IBS and IBD patients differ in some aspects of personality characteristics. IBS patients expressed a higher level of neuroticism and a lower level of agreeableness as personality traits compared to IBD patients. Furthermore, both IBS and IBD patients differed significantly in the level of neuroticism compared to healthy persons. These results strongly support previous findings of several studies – neuroticism operates as a general risk factor in various chronic diseases, in this case, in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases. The possible explanation is that neurotic people are more likely to encounter negative events and to interpret them in a more negative manner. Also, as Crane and Martin (2004) stated, psychological stress, which emerges from negative events, might be implicated as a factor that contributes both to the emergence of gastrointestinal symptoms and to the exacerbation of an existing gastrointestinal disorder. An interesting finding is the difference in agreeableness between IBS and IBD patients where IBD patients described themselves as more agreeable (cooperative and trusting) compared to IBS patients. Farnam et al. (2008) found that IBS patients scored lower in agreeableness compared to the general population. A possible explanation lies in the different nature and definition of these two disorders – IBS is often treated as “not as real” as IBD and IBS patients may be encountering distrust from significant others.

As expected, both disorders were associated with a lower quality of life compared to healthy persons. Similar results were obtained in various other studies (Bishop et al., 2003; Whithead et al., 1996).

Neuroticism as a personality trait plays an important role as a predictor for the physical and mental component of general HRQoL in IBD patients and as a predictor for the mental component of general HRQoL in IBS patients. Furthermore, in IBS patients, extraversion and openness were found as significant predictors for the mental component of general HRQoL. What do these results point to? Neuroticism and extraversion represent

the fundamental dimensions of personality with distinct neurobiological substrates. The former reflects trait anxiety and vulnerability to affective disturbance, whereas the latter reflects sociability. It is clear that neuroticism represents a risk factor for a variety of diseases and extraversion could serve as a protective factor. The role of openness is a less clear one and deserves to receive more consideration in future research.

Most diseases are a result of interaction between various physical and psychosocial factors and the biopsychosocial model of IBS and IBD connects these factors in a meaningful and comprehensive way. It is important to identify those psychosocial factors that contribute to the severity of the disorder. This study offers additional evidence of differences and similarities between IBS and IBD patients which may help in providing a best course of treatment.

Acknowledgement

This paper is based on a presentation given at the Symposium "90 years Semiology in Romania" Cluj 23-24 October 2009 and appeared in Romanian version in the proceedings of that meeting.

References

Bishop, W.P., Lichtman, S.N., & Rosh, J.R. (2003.). Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case control study of disease impact on quality of life.

Scandinavian Journal of Gastroenterology, 38, 1031-8.

Crane, C., & Martin, M. (2004.). Social learning, affective state and passive coping in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *General Hospital Psychiatry*, 26, 50-58.

Farnam, A., Somi, M.H., Sarami, F., & Farhang, S. (2008.). Five personality dimensions in patients with irritable bowel syndrome. *Neuropsychiatry Disease and Treatment*, 4, 959-962.

Friedman, H.S. (2008.). The multiple linkages of personality and disease. *Brain, Behaviour and Immunity*, 22, 668-75.

Jones, M.P., Wessinger, S., & Crowell, M.D. (2006.). Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 4, 474-81.

Jones, M.P., Bratten, J., & Keefer, L. (2007.). Quality of life in patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome differs between subjects recruited from clinic or the internet. *American Journal of Gastroenterology*, 102, 2232-7.

Pace, F., Molteni, P., Bollani, S., Sarzi-Putini, P., Stockbrugger, R., Bianchi Porro, G., & Drossman, D.A. (2003.). Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: A hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 38, 1031-8.

Sainsbury A, & Heatley R.V. (2005.). Review article: psychosocial factors in the quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacological Therapy*, 21, 499-508.

Whitehead, W.E., Burnett, C.K. et.al. (1996.). Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Digestive Diseases and Sciences*, 41, 2248-53.

Yousfi, S., Matthews, G., Amelang, M. et al. (2004.). Personality and disease: Correlations of multiple trait scores with various illnesses. *Journal of Health Psychology*, 9, 627-647.

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ CREȘTEREA SUGARULUI ÎN PRIMUL AN DE VIAȚĂ

RADU REVNIC¹, NICOLAE MIU², TEODORA MOCAN³,
LUCIA AGOSTON-COLDEA⁴

¹Cabinet individual de medic de familie „Radu Revnic”, Cluj-Napoca

²Departamentul de Pediatrie; ³Departamentul de Fiziologie;

⁴Departamentul de Științe Medicale; Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Ne-am propus să studiem factorii care influențează modificările staturo-ponderale în primul an de viață la sugarii urmăriți în practica de ambulator.

Pacienți și metodă. Am realizat un studiu transversal în care au fost incluși 37 de sugari sănătoși, urmăriți de la naștere până la vârsta de 12 luni. Pentru fiecare sugar s-a utilizat un chestionar standard completat de părinți cu privire la datele de identificare și rangul copilului, etnia, antecedentele patologice familiale, fumatul, vârsta, înălțimea, greutatea, nivelul de instruire și situația socio-economică a părinților. Am determinat lungimea, greutatea, perimetrul cranian și perimetrul toracic al sugarilor la naștere, la vârsta de 1 lună, 2 luni, 4 luni, 6 luni, 9 luni și 12 luni.

Rezultate. S-au înregistrat creșteri ale greutății în medie cu 287% în primele 12 luni. Nu au existat predictorii independenți ai evoluției ponderale în primele 12 luni de la naștere. Singurele variabile care au prezentat un nivel de semnificație marginal au fost statusul marital al genitorilor ($p=0.086$), precum și înălțimea tatălui ($p=0.092$). Lungimea subiecților analizați a fost influențată semnificativ de prezența fumatului la genitori ($p=0.012$). Greutatea tatălui a fost singurul predictor în analiza univariată a evoluției perimetrului cranian în primul an ($p=0.026$). Factorii prezentați, semnificativ asociați evoluției perimetrului cranian au fost: tipul nașterii ($p=0.045$), luna de inițiere a diversificării ($p=0.029$), precum și nivelul educațional al părinților ($p=0.042$). Dintre acești factori, analiza multivariată a selectat ca factori de risc ai diminuării ritmului de creștere a perimetrului toracic: luna de inițiere a diversificării ($OR=1.2$, $CI95\%=1.1-1.7$, $p=0.034$) și nașterea prin cezariană ($OR=1.1$, $CI95\%=1.0-1.3$, $p=0.045$).

Concluzie. Evoluția staturo-ponderală a sugarilor în primul an de viață este determinată genetic și poate fi influențată de o serie de factori cu impact negativ: nașterea cezariană, diversificarea alimentației, fumatului în rândul părinților, nivelul parental de instruire.

Cuvinte cheie: sugar, vârsta gestațională, creștere, cezariană, fumat.

RISK FACTORS THOSE INFLUENCE THE INFANT GROWTH DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

Abstract

Aims. To investigate in the ambulatory practice the factors those influence the anthropometric parameters in infants during the first year of life.

Patients and methods. We realized a transverse survey of a 37 newborns population, followed- up in the ambulatory practice from birth until the age of 12 months. For each subject, the parents answered to a questionnaire, concerning the identity data, the gestational parity, the ethnical origin, the family history, the parents' tobacco habits, the age, weight and height of the genitors, the socioeconomic status of

the family, and the study degree of the parents. We measured the weight, the length, the head circumference and the thoracic circumference of the subjects from birth, to one month, 4 months, 6 months and 1 year of age.

Results. *We registered an average of weight gain of 287% at the end of first year of life. There were no independent predictors of weight evolution in the first 12 month from birth. The only variables that has represented a marginal level of signification were the marital status of genitors ($p=0.086$), as well as the height of the father ($p=0.092$). The length of analyzed subjects was significantly influenced of smoking at genitors ($p=0.012$). Father weight was the only predictor in univariate analysis of cranium perimeter evolution in the first year ($p=0.026$). Cranial perimeter significant predictors were: type of delivery ($p=0.045$), diversification moment ($p=0.029$) as well as educational level of parents ($p=0.042$). Among those factors, the multivariate analysis selected diversification month ($OR=1.2$, $CI95\%=1.1-1.7$, $p=0.034$) and type of delivery ($OR=1.1$, $CI95\%=1.0-1.3$, $p=0.045$) as independent predictors.*

Conclusion. *The evolution of anthropometric parameters of newborns in first year is genetically determined and can be influenced by several factors with negative impact: cesarean birth, diversification of alimentation, smoking at parents, educational level of parents.*

Keywords: infant, gestational age, growth, cesarean section, smoking.

Introducere

Creșterea somatică a sugarului și copilului mic este un proces multifactorial, determinat genetic și influențat de factori hormonal, de mediu, socio-economici și culturali. Dinamica creșterii staturo-ponderale reflectă cel mai fidel starea de sănătate a sugarului și copilului mic. Tendința creșterii în înălțime la toate vârstele urmărită în dinamică în ultimii 100 ani a creat premisele creșterii seculare [1].

Greutatea copilului la naștere este influențată de mulți factori, printre care sexul acestuia, sănătatea și alimentația mamei în timpul sarcinii, precum și constituția corporală a părinților. Greutatea mică la naștere este un important factor de risc ce influențează supraviețuirea [2], dezvoltarea [3,4] și riscul de dezvoltare a bolilor cronice în perioadă adultă [5,6].

Condițiile de mediu și socio-economice influențează statusul staturo-ponderal [7]. Modificările de creștere datorate mediului nu duc în mod necesar la modificarea înălțimii finale, chiar dacă intervine procesul de creștere-recuperatorie [8]. Mediul geografic și clima influențează deopotrivă dezvoltarea antropometrică, cu prezența un retard statural la altitudine mare și în condiții climatice cu temperaturi extreme [9].

Copiii proveniți din familii cu condiții socio-economice optime sunt mai înalți, iar cei proveniți din familii cu condiții precare prezintă un retard staturo-ponderal, tulburări comportamentale, precum și carențe electrolitice și proteice [10].

Nutriția influențează în mod particular dezvoltarea staturo-ponderală. Astfel, supra-alimentația duce la un

devans staturo-ponderal cu încheierea creșterii în înălțime mai rapidă, pe când malnutriția determină retard staturo-ponderal și afecțiuni neurologice [11]. Diferențele etnice de dezvoltare somatică au semnificație în expresia înălțimii finale, fiind condiționate de factori genetici și alimentari [10].

Fumatul genitorilor influențează negativ creșterea staturo-ponderală [12]. Alt factor ce influențează creșterea somatică este mediul afectiv-educativ în care se dezvoltă copilul. Astfel, un mediu echilibrat cu prezența ambilor părinți duce la o dezvoltare armonioasă, pe când un mediu familial disarmonic duce la un retard statural [13].

Pornind de la aceste premise, ne-am propus să studiem în practica de ambulator, care sunt factorii ce influențează modificările staturo-ponderale la sugar.

Material și metodă

1. Pacienți

Am realizat un studiu transversal în care au fost incluși 37 de sugari sănătoși, proveniți din sarcini fiziologice, la termen, urmăriți de la naștere până la vârsta de 12 luni. Selecția pacienților s-a realizat prin randomizare dintr-un efectiv de 43 de pacienți care au îndeplinit criteriile mai sus menționate. Evaluarea sugarilor s-a făcut după obținerea acordului scris al părinților cu privire la utilizarea și publicarea datelor obținute în urma studiului. Datele au fost culese în Cabinetul de Medicină de Familie "Radu Revnic" Cluj-Napoca, între ianuarie 2007 și ianuarie 2009.

Au fost excluși din studiu sugarii care au prezentat comorbidități, cei proveniți din sarcini gemelare sau patologice, cei la care s-a dovedit existența în timpul sarcinii a unei agresiuni embriopatice toxice sau infecțioase, cei cu prezența unor eredități metabolice corelate cu intoleranțe la unele componente ale laptelui, nou-născuții prematuri

sau cu restricție de creștere intrauterină, precum și sugarii care nu au putut fi urmăriți pe o perioadă de 1 an sau a căror părinți au refuzat introducerea în studiu.

2. Parametri analizați

Pentru fiecare subiect s-a utilizat un chestionar standard completat de părinți cu privire la datele de identificare a sugarilor, rangul copilului în frătrie, etnia, tipul nașterii (pe cale naturală sau prin cezariană), greutatea la naștere și vârsta gestațională, vârsta începerii diversificării alimentației, antecedentele patologice familiale, fumatul la părinți, vârsta, înălțimea și greutatea părinților, nivelul de instruire, statusul marital și situația socio-economică a părinților.

Am determinat lungimea, greutatea, perimetrul cranian și perimetrul toracic al sugarilor la naștere, la vârsta de 1 lună, 2 luni, 4 luni, 6 luni, 9 luni și 12 luni. Greutatea a fost determinată cu balanța Sibiu, lungimea cu ajutorul pediometrului, iar perimetrul cranian și toracic s-au determinat cu panglica metrică din material plastic inextensibilă. S-a urmărit durata alimentației naturale, afecțiunile congenitale și intercurrente asociate.

3. Analiza statistică

Pentru analiza univariată a valorilor numerice a variabilelor pe diverse subgrupuri s-au utilizat, după caz, testele Mann-Whitney și respectiv Kruskal-Wallis. De asemenea, s-a utilizat metoda de regresie liniară non-parametrică, cu calculul coeficientului Spearman. Pentru analizele multivariate s-au folosit atât modele de regresie liniară multiplă, cât și de regresie logistică multiplă. Pentru aceasta din urmă s-a utilizat dichotomizarea prealabilă a variabilei numerice dependente. Pentru prelucrarea datelor s-a utilizat pachetul statistic SPSS 13.0 (Chicago, IL). Toate rezultatele au fost considerate semnificative pentru $p < 0.05$.

Rezultate

Tabelul I prezintă caracteristicile pacienților eligibili pentru studiu. S-au introdus în studiu 37 de pacienți din care fete/băieți = 20/17.

Creșterea în greutate înregistrată la sfârșitul primului an de viață a fost de 6556.7 ± 386.2 grame, iar cea în lungime de 21.1 ± 2.2 cm. Perimetrul cranian a înregistrat o creștere de 9.9 ± 1.5 cm, iar cel toracic 11.8 ± 1.7 cm.

S-au înregistrat creșteri ale greutății în medie cu 287% în primele 12 luni. Lungimea, perimetrul cranian și cel toracic au înregistrat creșteri de până la 140% față de valorile inițiale. Evoluția în dinamică a parametrilor este ilustrată în Figura 1.

Așa cum reiese din Tabelul II, nu au existat predictori independenți ai evoluției ponderale în primele 12 luni de la naștere. Singurele variabile care au prezentat un nivel de semnificație marginal au fost statusul marital al genitorilor ($p=0.086$), precum și înălțimea tatălui ($p=0.092$).

Lungimea subiecților analizați a fost influențată semnificativ de prezența fumatului la genitori ($p=0.012$, Tabelul II).

Tabelul I. Caracteristicile subiecților introduși în studiu.

Caracteristicile subiecților	Număr, n (%)
Sexul, fete/băieți	20/17
Apgar, n (%)	
10	33 (89.2%)
9	4 (10.8%)
Rangul copilului, n (%)	
Rang 1	23 (62.2%)
Rang 2	11 (29.7%)
Rang 3	2 (5.4%)
Rang 4	0 (0%)
Rang 5	1 (2.7%)
Etnia, n (%)	
română	23 (62.2%)
maghiară	10 (27.0%)
rromă	3 (8.1%)
moldovenească	1 (2.7%)
Vârsta gestațională, luni, (medie±DS)	39.6±0.7
Greutatea la naștere, g, (medie±DS)	3517.6±398.3
Lungimea la naștere, cm	54.4±2.4
Perimetrul cranian la naștere, cm	34.4±1.5
Perimetrul toracic la naștere, cm	33.5±1.5
Înălțimea mamei, cm	163.7±5.3
Înălțimea tatălui, cm	176.3±6.5
Greutatea mamei, kg	61.9±6.5
Greutatea tatălui, kg	76.1±7.3
Nivelul de instruire al părinților	
Studii gimnaziale	2 (5.4%)
Studii liceale	19 (51.4%)
Studii superioare	16 (43.2%)
Fumatul la părinți	
Fumători	25 (67.6%)
Nefumători	12 (32.4%)

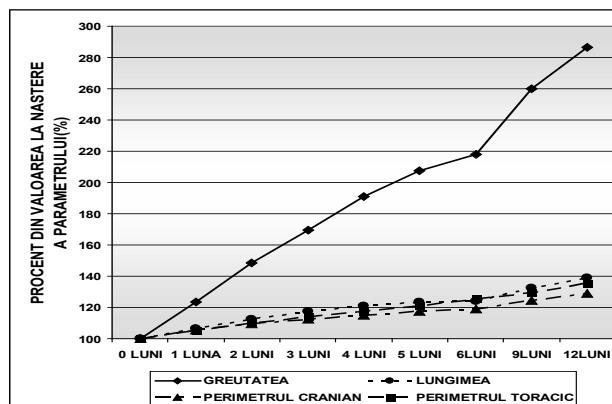


Fig. 1. Evoluția greutății, a lungimii, perimetrelor cranian și toracic în primul an de viață.

La analiza factorilor ce au influențat creșterea perimetrului cranian între momentul nașterii și 12 luni de viață s-au obținut rezultatele prezentate în Tabelul III. Astfel, greutatea tatălui a fost singurul predictor în analiza univariată a evoluției perimetrului cranian în primul an ($p=0.026$).

În mod similar, factorii prezentați în Tabelul III ca fiind semnificativ asociați evoluției perimetrului cranian au fost: tipul nașterii ($p=0.045$), luna de inițiere a diversificării ($p=0.029$), precum și nivelul educațional al părinților ($p=0.042$). Dintre acești factori, analiza multivariată a selectat ca factori de risc ai diminuării ritmului de creștere

Tabelul II. Factorii ce influențează evoluția greutateii și lungimii la copii.

Factori	Diferența în greutate între naștere și 12 luni de viață (grame)	P	Diferența în lungime între naștere și 12 luni de viață (cm)	P
Sexul (medie±DS)				
fete	6604.0±422.4	0.390	21.1±2.5	0.988
băieți	6501.2±344.1		21.2±2.0	
Rangul (medie±DS)				
I	6553.6±358.7	0.660	21.5±12	0.569
>I	6558.7±410.6		20.9±2.7	
Naștere (medie±DS)				
Normală	6566.7±402.3	0.795	21.3±2.1	0.235
Cezariană	6475.0±239.8		19.6±2.8	
Luna inițiere diversificare(r)	0.344	0.189	0.258	0.176
Fumat în cazul genitorilor				
Absent	6518.0±376.9	0.547	20.6 ±2.4	0.012
Prezent	6637.5±410.7		22.3±1.4	
Statut marital (medie±DS)				
mamă necăsătorită	6590.9±390.2	0.086	22.0±2.2	0.256
părinți căsătoriți	6275.0±225.5		22.5±2.2	
Nivelul de instruire părinți				
Studii gimnaziale	6750.0±1131.4	0.866	21.5±3.5	0.939
Studii liceale	6517.4±286.0		20.9±2.4	
Studii superioare	6579.4±409.6		21.3±2.1	
Vârsta mamei (r)	0.095	0.576	0.111	0.513
Vârsta tatălui (r)	0.014	0.936	0.034	0.843
Înălțimea mama (r)	0.053	0.756	-0.038	0.823
Înălțimea tatălui (r)	0.285	0.092	0.024	0.888
Greutatea mamei (r)	0.147	0.386	-0.003	0.986
Greutatea tatălui (r)	0.079	0.647	0.004	0.983
Vârsta gestațională (r)	-0.057	0.738	-0.075	0.660

Tabelul III. Factorii ce influențează evoluția perimetrului toracic și cranian.

Factori	Diferența perimetrului cranian între naștere și 12 luni de viață (cm)	P	Diferența perimetrului toracic între naștere și 12 luni de viață (cm)	P
Sexul (medie±DS)				
fete	9.8±1.9	0.568	11.8±2.0	0.723
băieți	10.0±1.1		11.9±1.3	
Rangul (medie±DS)				
I	9.5±1.5	0.178	11.9±1.6	0.950
>I	10.2±1.5		11.8±1.8	
Naștere (medie±DS)				
Normală	10.0±1.6	0.310	12.0±1.7	0.042
Cezariană	9.2±0.5		10.7±0.7	
Luna inițiere diversificare(r)	-0.158	0.345	-0.259	0.029
Fumat în cazul genitorilor				
Absent	9.8 ±1.3	0.869	11.8 ±1.4	0.780
Prezent	10.2±1.9		11.9±2.3	
Statut marital (medie±DS)				
mamă necăsătorită	9.8±1.5	0.373	11.8±1.7	0.863
părinți căsătoriți	10.4±1.2		11.7±1.7	
Nivelul de instruire părinți				
Studii gimnaziale	10.0±1.4	0.676	10.2±1.1	0.045
Studii liceale	10.2±1.9		12.4±1.8	
Studii superioare	9.7±1.1		11.5±1.4	
Vârsta mamei (r)	-0.208	0.217	0.099	0.560
Vârsta tatălui (r)	-0.246	0.142	0.058	0.735
Înălțimea mama (r)	-0.200	0.236	-0.021	0.904
Înălțimea tatălui (r)	-0.276	0.104	-0.147	0.393
Greutatea mamei (r)	-0.061	0.720	0.128	0.452
Greutatea tatălui (r)	-0.371	0.026	-0.184	0.283
Vârsta gestațională (r)	-0.089	0.601	-0.072	0.671

a perimetrului toracic: luna de inițiere a diversificării (OR=1.2, CI95%=1.1-1.7, p=0.034), precum și nașterea prin cezariană (OR=1.1, CI95%=1.0-1.3, p=0.045).

Discuții

La nivelul întregului lot studiat am observat o

creștere în greutate de la naștere până la vârsta de 12 luni în medie de 287%, ceea ce concordă cu afirmația cu semnificație deja de axiomă că sugarul trebuie să-și tripleze greutatea de la naștere la vârsta de 12 luni.

Din datele obținute reiese că este util ca progresia ponderală a fiecărui sugar să fie urmărită de medicul curant

folosind aceeași hartă de creștere, pentru a putea aprecia în timp alura curbei individuale de creștere. Hărțile actuale de creștere, elaborate de OMS pe populații largi de sugari alimentați la sân, aduc un suport real pentru o mai mare acuratețe în interpretarea curbelor de creștere a sugarilor alimentați natural, deoarece curbele uzuale realizate de Centre of Disease Control din Statele Unite ale Americii au fost realizate pe o populație mixtă de sugari alimentați natural și artificial. În lotul nostru nu am luat în calcul tipul alimentației (naturală sau artificială) în primele luni de viață.

De asemenea, nu este de neglijat în dezvoltarea staturo-ponderală impactul adus de tipul nașterii (pe cale naturală sau prin cezariană). În acest studiu cezariana a avut un impact negativ în dezvoltarea somatică a copilului chiar și la 1 an de la naștere. O limită a prezentului studiu este că nu a detaliat motivele realizării cezarienei la copiii din lotul studiat și nici evenimentele patologice survenite în primul an de viață la copiii născuți prin cezariană. Studiile care au analizat impactul nașterii prin cezariană asupra evoluției sugarului au evidențiat faptul că aceștia au un risc mai mare de enterocolită în primul an de viață, cu impact negativ asupra curbei ponderale [15], cunoscând faptul că nașterea prin cezariană are un impact negativ asupra reușitei realizării alimentației naturale [16].

Lungimea, perimetrul cranian și cel toracic au fost influențați de mulți factori, dintre care tipul nașterii, diversificarea alimentației și fumatul au fost factori de risc independenți cu putere de predicție în dezvoltarea staturo-ponderală.

Factorii familiali, de mediu și sociali nu sunt nici ei de neglijat. Dintre aceștia, în studiul nostru, fumatul pasiv reprezintă o îngrijorare majoră pentru viitoarea dezvoltare a copilului. Datele din literatură [17] au demonstrat că nou-născuții mamelor fumătoare au o greutate și un perimetrul cranian mai mic la naștere comparativ cu populația generală și că, deși acești copii recuperează creșterea staturală și ponderală, retardul în ceea ce privește perimetrul cranian persistă și la vârsta de 5 ani.

Concluzii

Evoluția staturo-ponderală a sugarilor în primul an de viață este determinată genetic și poate fi influențată de o serie de factori cu impact negativ: tipul nașterii, diversificarea alimentației, fumatul în rândul părinților și nivelul parental de instruire. Cezariana are impact negativ asupra dezvoltării staturo-ponderale a copilului, chiar și la vârsta de 1 an de la naștere.

Bibliografie

1. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:317-324
2. Barros FC, Huttly SR, Victora CG, Kirkwood BR, Vaughan JP. Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in southern Brazil. *Pediatrics* 1992; 90:238-244
3. Horta BL, Gigante DP, Osmond C, Barros FC, Victora CG. Intergenerational effect of weight gain in childhood on offspring birthweight. *Int J Epidemiol*. 2009; 38:724-732
4. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; 371:340-357
5. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol* 2004; 180:1-15.
6. Scrimshaw NS. The relation between fetal malnutrition and chronic disease in later life *BMJ* 1997; 315:825-826
7. Spencer NJ, Logan S, Gill L. Trends and social patterning of birthweight in Sheffield, 1985-94. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 81: F138-140
8. Hindmarsh PC. Commentary: Catch-up growth in humans—a comment on poverty, birthweight, and infant weight gain in Hertfordshire. *Int J Epidemiol* 2004; 33:1234-1235
9. Pawson IG, Huicho L, Muro M, Pacheco A. Growth of children in two economically diverse Peruvian high-altitude communities. *Am J Hum Biol* 2001; 13:323-340
10. Emanuel I, Kimpo C, Moceri V. The association of maternal growth and socio-economic measures with infant birthweight in four ethnic groups. *Int J Epidemiol* 2004; 33:1236-1242
11. Pawson IG, Huicho L, Muro M, Pacheco A.. Growth of children in two economically diverse Peruvian high-altitude communities. *Am J Hum Biol* 2001;13:323-340
12. Dejmek J, Solansky I, Podrazilova K, Sram RJ. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2002; 110:601-606
13. Magnus P, Gjessing HK, Skrandal A, Skjaerven R. Paternal contribution to birth weight. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:873-877
14. Xiong X, Wightkin J, Magnus JH, Pridjian J, Acuna J, Buekens P. Birth weight and infant growth: optimal infant weight gain versus optimal infant weight. *Matern Child Health J* 2007; 11:57-63
15. Zhou LF, Liang B, Wang BS, Zhou Y, Zhu LP, Gao XL, et al. Effects of cesarean section on infant health in China: Matched Prospective Cohort Study. *J Reprod Contracept* 2007; 18:221-230
16. Pérez-Escamilla R, Maulén-Radovan I, Dewey K. The association between cesarean delivery and breast-feeding outcomes among Mexican women. *Am J Public Health* 1996; 86:832-836
17. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's Health. *Pediatrics* 2004; 113:1007-1015

POLIMORFISMUL APOPROTEINEI E LA PACIENȚII CU BOALĂ GAUCHER TIP I

CRISTINA COLDEA¹, RADU ANGHEL POPP², ADRIAN PAVEL TRIFA², ANCA ZIMMERMANN³, CAMELIA AL-KHZOUZ¹, ALEXANDRA CRACIUN⁴, PAULA GRIGORESCU-SIDO¹

¹Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca, România

²Catedra de Genetică, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca, România

³Clinica Medicală I, Departamentul de Endocrinologie și Boli Metabolice, Universitatea Johannes Gutenberg, Mainz, Germania

⁴Catedra de Biochimie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca, România

Rezumat

Introducere. Apoproteina E are un rol crucial în patogeneza bolii Gaucher.

Scop, Metode. În acest studiu ne-am propus să identificăm variantele alelice ale genei apoproteinei E (ApoE) la pacienții români cu boala Gaucher tip I. Lotul, este constituit din 41 pacienți Gaucher, din care 31 primesc tratament de substituție enzimatică (TSE) cu Imiglucerase (lotul A) și 10 sunt netratați (lotul B). Au fost determinați următorii parametri: colesterolul total și fracțiunile HDL și LDL, trigliceridele și apoproteina E, prin metode enzimatic. Patruzeci și unu de pacienți au fost genotipați pentru polimorfismul genei ApoE prin metoda PCR-RFLP.

Rezultate. La cele două loturi au fost identificate următoarele genotipuri pentru ApoE: $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ și $\epsilon 2/\epsilon 3$ la 75.6%, 14.6% și respectiv 9.8% dintre pacienți. Nivelul seric al ApoE a fost crescut la nivelul întregului lot (A+B) la $6.20 \pm 3.86 \times \text{LSN}$, dar a înregistrat valori diferite funcție de genotip: mai scăzut la genotipul $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($3.06 \pm 1.81 \times \text{LSN}$), comparativ cu $\epsilon 3/\epsilon 3$ ($6.80 \pm 4.11 \times \text{LSN}$) și $\epsilon 2/\epsilon 3$ ($6.26 \pm 1.15 \times \text{LSN}$) ($p < 0.05$ pentru ambele). Trigliceridemia la pacienții cu genotip $\epsilon 2/\epsilon 3$: $1.15 \pm 0.39 \times \text{LSN}$ a fost mai mare față de cea înregistrată pentru genotipul $\epsilon 3/\epsilon 4$: 0.81 ± 0.26 ($p > 0.05$) și decât pentru genotipul $\epsilon 3/\epsilon 3$: $0.70 \pm 0.30 \times \text{LSN}$ ($p < 0.05$). Tendința de variație pentru trigliceride și ApoE, funcție de genotip, s-a păstrat similară și în lotul A. Nivelul ApoE crescut s-a corelat direct, semnificativ statistic, cu trigliceridemia, la toate cele 3 genotipuri: $r = 0.57$; 0.72 ; 0.85 , respectiv pentru $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ și $\epsilon 2/\epsilon 3$.

Sub tratament substitutiv, timp de 3 ani, se constată: scăderea ApoE de la $8.61 \pm 6.0 \times$ la $5.42 \pm 2.56 \times \text{LSN}$ ($p > 0.05$), (la A+B); scăderea trigliceridemie - atingând pragul de semnificație la cei cu genotip $\epsilon 3/\epsilon 3$ - de la $0.93 \pm 0.30 \times \text{LSN}$ la $0.61 \pm 0.25 \times \text{LSN}$ și creșterea HDL-colesterolului de la $0.86 \pm 0.5 \times$ la $1.31 \pm 0.32 \times \text{LIN}$ ($p < 0.05$), (la A+B).

Concluzie. Studiul raportează distribuția variantelor alelice ale Apoproteinei E la pacienții cu boala Gaucher tip I, comparativ cu populația generală. Nivelele plasmatică ale ApoE sunt semnificativ crescute și rămân crescute și după 3 ani de tratament substitutiv enzimatic, corelându-se cu trigliceridemia, indiferent de genotip. Prezența alelei polimorfe $\epsilon 4$ nu conduce la modificări dislipidemice la pacienții tratați substitutiv, însă prezența alelei $\epsilon 2$ conduce la apariția hipertrigliceridemie.

Cuvinte cheie: ApoE, boala Gaucher tip I, polimorfism.

APOLIPOPROTEIN E POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE TYPE I

Abstract

Introduction. Apolipoprotein E plays a crucial role in Gaucher disease's pathogenesis.

Materials and Methods. The aim of our study was to identify the allelic variants of apolipoprotein E (ApoE) gene in Romanian type 1 Gaucher disease patients. Forty-one patients, 31 receiving enzyme replacement therapy (group A) and 10 untreated (group B) were analyzed. Plasma levels of total cholesterol, HDL, LDL-cholesterol, triglycerides and apolipoprotein E were determined by enzymatic methods. 41 patients have been also genotyped for ApoE polymorphism by PCR-RFLP.

Results. Globally, three genotypes were identified: $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$ in 75.6%, 14.6% and respectively 9.8% of the patients. The plasma level of Apo E was increased up to $6.20 \pm 3.86 \times \text{ULN}$ (upper limit normal) globally (A+B), but values were different depending on the genotype: lower for genotype $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($3.06 \pm 1.81 \times \text{ULN}$), compared with $\epsilon 3/\epsilon 3$ ($6.80 \pm 4.11 \times \text{ULN}$) and $\epsilon 2/\epsilon 3$ ($6.26 \pm 1.15 \times \text{ULN}$) ($p < 0.05$ for each). Triglyceridemia in patients carrying genotype $\epsilon 2/\epsilon 3$: $1.15 \pm 0.39 \times \text{ULN}$ was superior than the values determined for genotype $\epsilon 3/\epsilon 4$: 0.81 ± 0.26 ($p > 0.05$) and for genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$: $0.70 \pm 0.30 \times \text{ULN}$ ($p < 0.05$). The same trend of variation for ApoE and triglycerides depending onto genotype maintained similarly within group A. Plasma level of ApoE significantly correlated with triglyceridemia for all three genotypes $r = 0.57$; 0.72 ; 0.85 , respectively for $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ and $\epsilon 2/\epsilon 3$.

ERT, for 3 years, has the following consequences: decreasing level of ApoE from $8.61 \pm 6.0 \times$ to $5.42 \pm 2.56 \times \text{ULN}$ ($p > 0.05$), globally, in A+B; decreasing triglyceridemia – reaching the significance point for carriers of $\epsilon 3/\epsilon 3$ alleles - from $0.93 \pm 0.30 \times \text{ULN}$ to $0.61 \pm 0.25 \times \text{ULN}$ and increasing HDL-cholesterol from $0.86 \pm 0.5 \times$ to $1.31 \pm 0.32 \times \text{LLN}$ (lower limit normal) ($p < 0.05$), globally, in A+B.

Conclusion. This study reports the allele distribution of ApoE gene in patients with Gaucher disease, compared with general population. Plasma levels of ApoE are significantly raised and still remain high after 3 years of ERT, correlated with triglyceridemia, for all genotypes. The presence of $\epsilon 4$ allele does not results in dyslipidemic changes in treated patients, but presence of $\epsilon 2$ allele induces hypertriglyceridemia.

Keywords: Apolipoprotein E, Gaucher disease type I, polymorphism.

Introducere

Boala Gaucher (OMIM 230800; 900; 1000) este o boala genetică autosomal recesivă, cauzată de deficitul înăscut al glucocerebrozidazei acide (GBA) [1], fapt ce conduce la alterarea hidrolizei glicozilceramidului și acumularea sa în macrofagele sistemului reticuloendotelial. Implicarea macrofagelor încărcate cu substrat lipidic nemetabolizat explică tabloul clinic multisistemic: splenomegalia, osteopatia severă (infiltrarea măduvei) cu fracturi invalidante și citopenia [2].

Accesul la diagnosticul specific: enzimatic (dozarea beta-glucocerebrozidazei) și molecular (precizarea mutației ADN) este posibil în România din anul 1997 [3]. Tratamentul substitutiv enzimatic (TSE), cu Imiglucerase, preparat obținut prin tehnica ADN recombinant, este disponibil din 2002, ameliorând mult prognosticul bolii [4].

O serie de studii - dintre care unul efectuat și în România - au aratat existența la pacienții Gaucher de modificări ale profilului lipidic [5,6,7,8,9]. De asemenea s-a demonstrat că nivelele de apoproteină E, produsă în

principal de macrofagul activat [8], sunt mult crescute la acești pacienți și întrucât aceasta servește ca și ligand pentru mai multe clase de receptori de lipoproteine, ar putea explica modificările dislipidemice [8]. Pentru Apoproteina E am analizat 3 alele: $\epsilon 3$ ($\epsilon 3$ =izoproteina normală, codată de perechea de gene $\epsilon 3/\epsilon 3$ =genotipul sălbatic) și $\epsilon 2$ și $\epsilon 4$, implicate în generarea dis-beta-lipoproteinemiei, respectiv a unei hipercolesterolemii familiale, astfel că genotipul ApoE devine definitoriu în realizarea unui anumit profil lipidic [10]. Distribuția acestor alele la pacienții cu boala Gaucher nu este cunoscută.

Studiul de față își propune de aceea evaluarea distribuției variantelor alelice ale ApoE și a profilului lipidic raportat la aceste variante, la pacienții români cu boala Gaucher tip 1, tratați și netratați.

Material și metodă

Lotul de studiu a fost constituit din 41 de pacienți cu boală Gaucher tip 1, diagnosticați specific – enzimatic și molecular [3] – aflați în evidența Centrului de Boli Genetice – Clinica Pediatrie I Cluj Napoca. Dintre aceștia 31 au primit tratament substitutiv enzimatic (TSE) cu Imiglucerase (Cerezyme[®]) – lotul A și 10 sunt netratați – lotul B.

Metoda de lucru a constat în evaluarea următorilor

parametri: colesterolul total, HDL-colesterolul și trigliceridele (mg/dl) prin metoda enzimatică; LDL-colesterolul a fost calculat conform formulei lui Friedwald: $LDL-C(mg/dl) = CT(mg/dl) - (HDL-C+TG/5)$ [2].

Variantele alelice ale genei apoproteinei E au fost determinate la 39 pacienți (29 tratați) prin analiza moleculară, respectiv tehnica PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragments Length Polymorphism). Genotiparea ApoE s-a efectuat după un protocol descris anterior [11], cu unele modificări. În vederea amplificării PCR, ADN-ul genomic a fost extras utilizând un kit comercial (Wizard Genomic DNA Purification Kit[®], Promega, Madison, SUA). Reacția PCR s-a desfășurat într-un volum de 25μl, conținând: MgCl₂ 1.5 mM, mix dNTP 0.2 mM fiecare, soluție BSA (Bovine Serum Albumine[®], Fermentas MBI, Lituania) 2 mg/ml, 1.25U de TrueStart DNA polymerase[®] (Fermentas MBI, Vilnius, Lituania), 10 pmoli din fiecare primer, forward, respectiv reverse, aproximativ 100 ng ADN genomic și apă liberă de nucleaze până la volumul final de 25 μl. Reacțiile PCR s-au desfășurat într-un thermocycler Biometra (TPersonal 48, Biometra, Germania), iar programul de amplificare a constatat în: denaturare inițială 5 min la 95°C, urmată de 40 de cicluri, fiecare conținând denaturare 1 min la 95°C, annealing 1 min la 60°C și elongare 2 min la 72°C, iar în final o elongare 5 min la 72°C. În acest fel, a fost obținut un amplicon de 244 pb, care conține ambii codoni polimorfici ai genei ApoE, 112 și respectiv 158. Ampliconii au fost supuși digestiei enzimatică cu 5U de enzimă de restricție *HhaI* (Fermentas MBI, Vilnius, Lituania), timp de 12h, la 37°C. Producții de digestie au fost separați prin migrare electroforetică în gel de agaroză de înaltă rezoluție MetaPhor[®] (Lonza, Rockland, ME, USA); gelurile au fost colorate cu bromură de etidiu și vizualizate la un transiluminator UV. Situsul de recunoaștere al enzimei *HhaI*, respectiv GCGC precum și secvența nucleotidică particulară a codonilor 112 și 158 permit obținerea genotipului corect al unui individ, prin posibilitatea evidențierii oricăreia dintre cele 3 alele ApoE, ε2, ε3 și respectiv ε4. Astfel, prezența alelei ε2 este marcată prin fragmente de 91 și 83 pb (în acest caz, *HhaI* nu recunoaște și nu taie nici la nivelul codonului 112, nici la nivelul codonului 158); alela sălbatică ε3 se certifică prin prezența fragmentelor de 91, 48 și 35 pb (în acest caz, *HhaI* recunoaște și taie la nivelul codonului 158, dar nu și al codonului 112), în vreme ce alela ε4 se caracterizează prin fragmente de 72, 48, 35 și 19 pb (în acest caz *HhaI* recunoaște și taie la nivelul ambilor codoni, 112 și respectiv 158). În acest fel, se pot obține 6 combinații (ε2/ε2; ε2/ε3; ε2/ε4; ε3/ε3; ε3/ε4 și ε4/ε4), fiecare cu o succesiune unică de fragmente de restricție, putându-se obține astfel fără echivoc genotipul ApoE, pornind de la o singură amplificare PCR.

Momentul în care s-a efectuat această determinare a reprezentat 3±1.1 ani de la inițierea terapiei de substituție enzimatică (TSE) pentru lotul A și 1,7±2,3 ani de la

stabilirea diagnosticului specific, pentru lotul B.

Nivelele serice ale apoproteinei E au fost determinate prin metoda ELISA, interpretarea valorilor făcându-se prin raportarea la valori medii, raportate în literatură [12,13]. Interpretarea valorilor pentru: colesterol, fracțiuni HDL, LDL, trigliceride s-a făcut prin raportarea acestora la intervalul de valori normale caracteristice fiecărei grupe de vârstă și sex, la copii [12], iar la adulți conform normelor NCEP [14], valorile situate peste limita superioară normală (LSN), respectiv sub limita inferioară normală (LIN) fiind considerate patologice. Pentru uniformizarea și obiectivarea valorilor s-a utilizat un raport (rație): valoarea parametrului lipidic determinată / valoarea LSN (sau LIN) [12,14].

S-au calculat media și deviația standard pentru fiecare șir de valori în parte; rezultatele au fost prelucrate cu testul *t* Student. Compararea frecvențelor valorilor aflate în afara LSN sau LIN s-a făcut cu testul *chi*² și respectiv, pentru eșantioanele cu sub 5, cu testul exact al lui Fischer. Corelațiile între șirurile de parametri s-au apreciat prin coeficientul Pearson. S-a utilizat pachetul statistic Epiinfo 2000.

Rezultate

Analiza rezultatelor obținute a permis identificarea unui genotip homozigot (ε3/ε3) și a două genotipuri heterozigote compuse ε4/ε3 și ε2/ε3. Distribuția acestora la pacienții evaluați (global și în cadrul celor 2 loturi) este prezentată în figura 1.

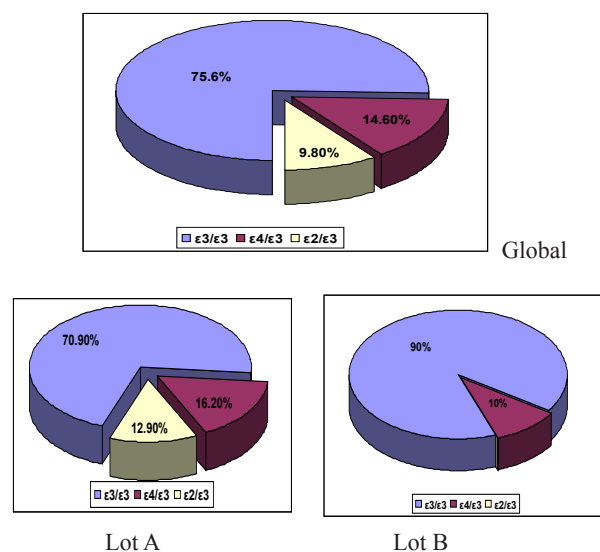


Fig. 1. Distribuția variantelor alelice ale ApoE la pacienții Gaucher.

Distribuția pacienților tratați/netratați (lot A/lot B), în cadrul celor 3 genotipuri a fost: 22/9 pentru genotipul ε3/ε3; 5/1 pentru genotipul ε3/ε4 și 4/0 pentru genotipul ε2/ε3. Având în vedere această distribuție, evaluarea parametrilor lipidici pe loturi (A,B) a fost posibilă numai pentru genotipul ε3/ε3 și pentru totalul pacienților luați în

studiu.

Deși diferența înregistrată nu a atins semnificația statistică, se remarcă faptul că nivelul seric al ApoE la lotul A a fost evident mai mic decât la lotul B ($5.42 \times \text{LSN}$ versus $8.61 \times \text{LSN}$) (figura 2).

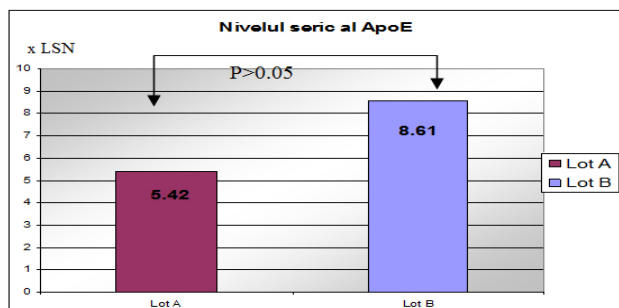


Fig. 2. Nivelul seric al ApoE la cele două loturi.

Valoarea parametrilor lipidici, grupați în funcție de genotipul ApoE, este prezentată în tabelul I.

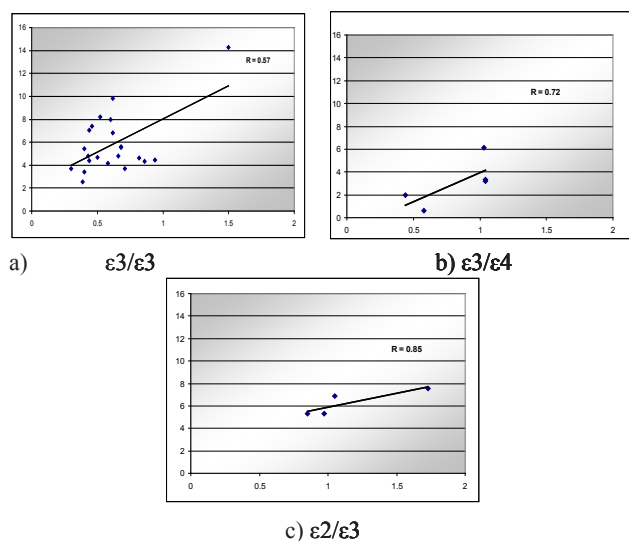


Fig. 3. Corelația Apo E cu trigliceridele, la pacienții cu boala Gaucher în cele 3 genotipuri.

La pacienții lotului A, ApoE s-a corelat direct, statistic semnificativ ($p < 0.05$) cu trigliceridele, pentru toate cele trei grupuri de genotip: $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $r=0.57$; 0.72 și respectiv 0.85 , $p < 0.05$ (vezi figura 3).

Discuții

Distribuția genotipurilor ApoE este, în general, asemănătoare cu cea înregistrată la populația generală. Astfel: frecvența de 9.8% a pacienților cu genotip $\epsilon 2/\epsilon 3$ se încadrează între limitele raportate în literatura de specialitate (5.4 – 13.3%); frecvența de 14.6% a genotipului $\epsilon 3/\epsilon 4$ se situează ușor sub limita inferioară a acestora (15 – 30.6%), iar frecvența de 75.66% a genotipului sălbatic $\epsilon 3/\epsilon 3$ este ușor crescută comparativ cu limita superioară la populația caucaziană (58.7 – 68.4%) [15].

Analiza rezultatelor la cei 41 de pacienți arată: valori modificate în raport cu cele normale pentru vârstă și sex pentru doi parametri: ApoE (valori crescute) și trigliceride (valori crescute la cei cu genotip $\epsilon 2/\epsilon 3$).

Nivelele plasmatice crescute ale ApoE, fiind o expresie a activării macrofagice în cadrul patogenzei bolii, sunt raportate crescute, în mai multe studii [5,6,7,8]. Studiul nostru se alătură acestor raportări (pacienții prezentând o valoare medie crescută a ApoE de $6.20 \pm 3.86 \text{ LSN}$), dar arată în plus că valoarea ApoE este diferită în funcție de genotip: statistic semnificativ mai mică la pacienții cu genotip $\epsilon 3/\epsilon 4$, față de cei cu genotip $\epsilon 3/\epsilon 3$ sau $\epsilon 2/\epsilon 3$.

Valoarea trigliceridelor la pacienții cu genotip $\epsilon 2/\epsilon 3$ ($1.15 \pm 0.39 \times \text{LSN}$) a fost mai mare față de cea înregistrată pentru celelalte două genotipuri: $0.81 \pm 0.26 \times$ pentru genotipul $\epsilon 3/\epsilon 4$ și $0.70 \pm 0.30 \times \text{LSN}$ pentru $\epsilon 2/\epsilon 3$, în cel de-al doilea caz diferența fiind statistic semnificativă. Același raport între valoarea trigliceridelor în funcție de genotipul ApoE se păstrează și la lotul A, al pacienților tratați (tabelul I).

Nivelul ApoE crescut s-a corelat direct, semnificativ statistic cu trigliceridemia, pentru toate cele 3 genotipuri identificate (figura 3).

Tabel I. Parametrii lipidici la pacienții Gaucher, în funcție de genotipul ApoE.

Parametri lipidici evaluați (X±DS)	PACIENȚI											
	Lot A (tratați)				Lot B (netratați)				Total			
	Genotip ApoE				Genotip ApoE				Genotip ApoE			
	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n=22)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=5)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ (n=4)	Total A (n=31)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n=9)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=1)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ -	Total B (n=10)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (n=31)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (n=6)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ (n=4)	Total A+B (n=41)
ApoE (xLSN)	5.81 ± 2.60 ¹⁾	3.05 ± 2.03 ¹⁾²⁾	6.26 ± 1.15 ²⁾	5.42 ± 2.56	8.60 ± 6.00	3.14		8.61 ± 6.00	6.80 ± 4.11 ³⁾	3.06 ± 1.81 ³⁾⁴⁾	6.26 ± 1.15 ⁴⁾	6.20 ± 3.86
Colesterol total (xLSN)	0.83 ± 0.21	0.85 ± 0.15	0.90 ± 0.38	0.84 ± 0.22	0.74 ± 0.24	0.88		0.75 ± 0.23	0.81 ± 0.22	0.85 ± 0.14	0.90 ± 0.38	0.82 ± 0.22
HDL-colesterol (xLIN)	1.31 ± 0.33	1.24 ± 0.42	1.37 ± 0.18	1.31 ± 0.32 ⁵⁾	0.88 ± 0.62	0.71		0.86 ± 0.59 ⁵⁾	1.19 ± 0.47	1.15 ± 0.43	1.37 ± 0.18	1.20 ± 0.44
LDL-colesterol (xLSN)	0.97 ± 0.30	1.01 ± 0.20	1.01 ± 0.63	0.98 ± 0.33	0.89 ± 0.32	1.27		0.93 ± 0.32	0.95 ± 0.30	1.05 ± 0.20	1.01 ± 0.63	0.97 ± 0.32
Trigliceride (xLSN)	0.61 ± 0.25 ⁶⁾⁷⁾	0.82 ± 0.29	1.15 ± 0.39 ⁶⁾	0.71 ± 0.32	0.93 ± 0.30 ⁷⁾	0.78		0.92 ± 0.29	0.70 ± 0.30 ⁸⁾	0.81 ± 0.26	1.15 ± 0.39 ⁸⁾	0.76 ± 0.32

1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) $p < 0.05$

Rezultatele înregistrate la pacienții netratați (lot B) relevă valori scăzute pentru HDL-colesterol ($0.86 \pm 0.59 \times$ LIN). Valoarea scăzută a HDL-colesterolului implică risc aterosogen, acesta fiind mai mare la pacienții $\epsilon 2/\epsilon 3$, care asociază și valori crescute peste LSN pentru trigliceride.

Analiza comparativă a celor două loturi, care oglindește evoluția sub tratament a profilului lipidic, arată trei aspecte demne de semnalat: scăderea ApoE și a trigliceridelor și creșterea HDL-colesterolului. Scăderea ApoE de la $8.6 \pm 6.0 \times$ la $5.42 \pm 2.56 \times$ LSN este evidentă, chiar dacă diferența dintre cele două valori nu atinge pragul de semnificație statistică. Scăderea valorii trigliceridelor sub tratament substitutiv este însă statistic semnificativă în grupul mare al pacienților $\epsilon 3/\epsilon 3$. Creșterea HDL-colesterolului de la $0.86 \pm 0.59 \times$ la $1.31 \pm 0.32 \times$ LIN are de asemenea semnificație statistică (tabel I).

Evoluția favorabilă sub tratament specific pentru ultimii doi parametri este oglindită și în reducerea cazurilor cu valori crescute peste LSN pentru trigliceride (de la 33.3% la 4.54%, $p=0.06$), ca și a cazurilor cu valori scăzute ale HDL-colesterolului sub LIN de la 77.7% la 9.09%, $p=0.0004$).

Concluzii

Studiul de față a identificat la pacienții cu boală Gaucher, cu caracter prioritar după cunoștința noastră, trei genotipuri distincte ale ApoE: $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ și $\epsilon 2/\epsilon 3$ cu o distribuție asemănătoare celei din populația generală. Apo E a avut valori crescute în special la pacienții cu genotip $\epsilon 2/\epsilon 3$ și $\epsilon 3/\epsilon 3$, trigliceridele la cei cu genotip $\epsilon 2/\epsilon 3$, iar HDL-colesterolul valori scăzute cu răspuns favorabil la terapia de substituție corespunzătoare.

Bibliografie

1. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F et al. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet* 1971; 23(1): 62-6
2. Grigorescu-Sido P. Tulburări genetice de metabolism și transport ale lipoproteinelor. In: Grigorescu-Sido Paula (eds)

“Tratat elementar de Pediatrie IV”, editia 1, Casa Cărții de Știință, 2000, 67-81

3. Grigorescu-Sido P, Drugan C, Jebeleanu Gh et al. Metode enzimatice și moleculare în diagnosticul de laborator al bolilor lizozomale. *Revista Română de Pediatrie* 2000; XLIX (3): 297-303
4. Grigorescu Sido P, Drugan C, Cret V, et al. Outcome of enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type I. The Romanian experience. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(5): 783-789.
5. Ginsberg H, Grabowski GA, Gibson JC et al. Reduced plasma concentrations of total, low density lipoprotein and high density lipoprotein cholesterol in patients with Gaucher type I disease. *Clin Genet* 1984; 26(2): 109-116
6. Cenarro A, Pocovi M, Giraldo P et al. Plasma lipoprotein responses to enzyme-replacement in Gaucher's disease. *Lancet* 1999; 353(9153): 642-643
7. Le NA, Gibson JC, Rubinstein A, et al. Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease. *Metabolism* 1988; 37(3): 240-245
8. Lorberboym M, Vallabhajosula S, Lipszyc H et al. Scintigraphic evaluation of Tc-99m-low-density lipoprotein (LDL) distribution in patients with Gaucher disease. *Clin Genet* 1997; 52(1): 7-11
9. C Coldea, P Grigorescu-Sido, V Cret et al. Tulburări ale metabolismului lipidic la pacienții cu boala Gaucher. *Revista de Medicina și Farmacie – Orvosi és Gyógyszertészeti Szemle* 2008; 54(Supl 3): 139-142
10. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 2009; 50 (Suppl S): 183-8.
11. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31(3): 545-548.
12. Havel RJ, Kane JP. Introduction: Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins”. In: Scriver ChR, Beaudet AL (eds) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 8th Edition, Mc Graw-Hill Inc, 1999, 2705-2716
13. Betteridge DJ, Illingworth DI, Sheperd J. *Lipoproteins in Health and Disease*. 1st edition, Arnold, 1999.
14. Talbert RL. New therapeutic options in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Am J Manag Care* 2002; 8(Suppl 12): S301-307
15. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 155 (6): 487-495.

LAMBOURILE PERFORANTE ÎN ACOPERIRILE DEFECTELOR DE PĂRȚI MOI LA NIVELUL ANTEBRAȚULUI ȘI MÂINII

COSTACHE CHERTIF¹, ALEXANDRU VASILE GEORGESCU²

¹Centrul de chirurgie plastică microchirurgie reconstructivă, SOS – chirurgia mâinii, Clinica Cosmedica, Baia Mare, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Spitalul de Recuperare, Clinica de chirurgie plastică, microchirurgie reconstructivă, Cluj Napoca, România

Rezumat

Chirurgia defectelor tisulare a reprezentat o piatră unghiulară pentru chirurghi, ducând la dezvoltarea celor mai diverse metode pentru rezolvarea lor. Ultimele descoperiri au fost bine cunoscutele lambouri perforante utilizate ca lambouri regionale, locale sau libere. Lucrarea demonstrează avantajele utilizării lambourilor perforante în cazuri bine selectate, atât ca lambouri loco-regionale pentru acoperirea defectelor tisulare mici și medii, cât și ca lambouri perforante libere pentru acoperirea defectelor extinse la nivelul zonelor funcționale ale antebrațului și mâinii.

Autorii prezintă o serie de 100 de pacienți cu defecte ale antebrațului și mâinii care au fost tratați între ian.2003-dec.2008. Mărimea defectului a fost în medie 16 / 10 cm. Lambourile perforante utilizate au fost: 76 cazuri lambouri perforante regionale pediculate sau locale de transpoziție (76%) și 24 lambouri perforante libere (24%). Durata operației a fost între 4 ore și 7 ore și jumătate pentru transferurile libere și 2 ore pentru lambourile loco-regionale. O acoperire adecvată a fost obținută în toate cazurile.

Urmărirea postoperatorie a pacienților a fost între 6 luni și 3 ani.

În cazurile în care s-au folosit lambouri perforante regionale pediculate sau locale de transpoziție, rezultatele au fost foarte bune în 70 de cazuri (92,1%), în 6 cazuri (7,9%) au apărut complicații minore cu congestie și necroze minime, dar cu vindecare prin tratament conservator. În 24 (24%) cazuri cu defecte întinse a fost necesară utilizarea unor transferuri perforante libere; evoluția a fost bună în 18 cazuri (75%), dar 6 cazuri s-au complicat, la 8 ore postoperator, cu o tromboză venoasă, necesitând reintervenții cu evoluție bună în 5 cazuri (95,8 %) și cu necroză completă într-un caz.

În concluzie, lambourile perforante loco-regionale pot fi folosite cu succes pentru acoperirea defectelor mici și medii, cu reducerea morbidității zonei donatoare, utilizarea aceluiași câmp operator, înlocuirea țesuturilor distruse cu țesuturi asemănătoare de vecinătate, evitarea utilizării axelor vasculare principale. Lambourile libere perforante oferă o mare suprafață tisulară, fiind indicate în defectele extinse ale antebrațului și mâinii, mai ales pe zone funcționale.

Cuvinte cheie: defecte simple și complexe de părți moi; lambouri perforante loco-regionale; lambouri perforante libere.

PERFORATOR FLAPS FOR COVERING TISSUE DEFECTS AT THE LEVEL OF THE FOREARM AND HAND

Abstract

The surgery of the tissue defects represented a cornerstone for the surgeons, leading to the development of the most diverse methods for solving them. The last discoveries have been the well-known perforator flaps used as local, regional or free

flaps. The paper demonstrates the advantages of the perforator flaps in well-selected cases, both as local/regional flaps for covering small and medium-sized tissue defects and free perforator flaps for covering the extended defects at the level of the functional zones of the forearm and hand.

The authors present 100 patients with defects of the forearm and hand who have been treated between January 2003 – December 2008. The size of the defect was as on the average 16/10 cm. The perforator flaps used have been: 76 cases of regional pedicled or local transposition perforator flaps (76%) and 24 free perforator flaps (24%). The duration of the operation was between 4 and 7:30 hours for the free transfers and 2 hours for the local/regional flaps. An adequate covering was achieved in all cases.

The postoperative follow-up was between 6 months and 3 years.

In the cases in which regional pedicled or local transposition perforator flaps were used, the results were very good in 70 cases (92,1 %); in 6 cases (7,9%) minor complications appeared, with congestions and minimum necroses, but with healing by conservatory treatment. Regarding the free perforator flaps, the evolution was good in 18 cases (75%); in 6 cases (25%), a venous thrombosis occurred 8 hours post-surgery, which required a new intervention with a good evolution in 5 cases, but with a complete necrose in one case (4,2%). So, the general success rate in free perforator flaps was 95,8% (23 out of 24 flaps).

In conclusion, the local/regional perforator flaps can be successfully used to cover the small and medium-sized defects by reducing the morbidity of the donor site, using the same operative field, replacing the destroyed tissue with similar tissue, avoiding the use of the main vascular axes. The free perforator flaps offer a larger amount of tissue, being indicated in larger defects of the forearm or of the hand, and especially on functional zones.

Keywords: simple and complex soft tissue defects; local/regional perforator flaps; free perforator flaps.

Introducere

Leziunile traumatice ale extremității superioare constituie o morbiditate specifică, care afectează calitatea vieții pacienților și are un impact economic major.

Cele mai multe traumatisme ale extremității superioare sunt complexe, cu interesarea elementelor anatomice cutanate, musculo-tendinoase, vasculare, osoase și nervoase. Ele sunt rezultatul accidentelor de circulație, accidentelor de muncă (fierastrău circular, electrocuție) și infecțiilor extensive și, din start, sunt susceptibile de contaminare; în plus, de cele mai multe ori, ele recunosc mecanisme multiple de producere și anume avulsii-decolări, sindroame acute de compartiment, torsiuni [1-6].

Datorită condițiilor locale în astfel de traumatisme cu distrucții extensive ale elementelor anatomice funcționale la nivelul extremității superioare, până nu demult era unanim acceptat că cea mai bună metodă de acoperire este transferul liber tisular [7-10]. Mai mult, în cazurile cu defecte tisulare extinse și distrugerea elementelor vasculare principale ale antebrăului pot fi utilizate lambouri libere axiale de interpoziție (flow-through flaps), care permit atât acoperirea defectului de substanță, cât și revascularizarea

segmentului distal în același timp [10-12].

Opțiunile reconstructive ale membrului superior au devenit foarte numeroase în ultimii ani. Forma geometrică a lambourilor utilizate pentru reconstrucția mâinii a evoluat pe baza cunoștințelor anatomiei vasculare cutanate [1,2].

Reconstrucția trebuie optimizată ținând cont de condițiile pacientului, traumatismului și chirurgului. Cel mai important aspect al oricărei reconstrucții pare a fi judecata chirurgului [10-15].

Principalele scopuri ale reconstrucției în defectele de părți moi la nivelul membrului superior sunt: salvarea extremității, restaurarea funcțională precoce, individualizarea procesului reconstructiv, aspectul estetic al reconstrucției și costul efectiv al tratamentului [13-20]. Noile descoperiri în chirurgia lambourilor, cu apariția și dezvoltarea lambourilor perforante, au creat posibilitatea de reducere a dezavantajelor lambourilor libere tisulare în special în ceea ce privește morbiditatea zonei donatoare [10-21]. Îmbunătățirea rezultatelor prin folosirea pentru reconstrucție a țesuturilor cât mai asemănătoare cu țesuturile distruse de traumatism, a determinat pe unii chirurghi în ultimii ani să folosească din ce în ce mai mult lambouri regionale sau locale pe perforante [15-20]. Bineînțeles că aceste lambouri nu pot fi folosite în cazurile cu leziuni extinse sau în sindroamele de compresiune, care necesită fasciotomie întinse [6-10]. Indicația principală a acestor

lambouri rămâne în cazurile cu leziuni tisulare limitate și în special pentru cele localizate în treimea inferioară a antebrațului.

În serviciul nostru, în ultimii 5 ani, s-a câștigat o largă experiență cu lambourile perforante. În opinia noastră lambourile musculare trebuiesc limitate la indicații speciale și cantitatea de mușchi necesară trebuie restricționată la maximum pentru a reduce morbiditatea zonei donatoare. Lambourile perforante libere toracice sau abdominale pot avea o mare suprafață, iar morbiditatea zonei donatoare este de regulă minimă; ele pot fi utilizate ca lambouri himerice, ele pot include mai multe elemente anatomice, inclusiv mușchi sau os, devenind astfel foarte indicate în reconstrucția unor defecte complexe [8-14].

Pacienți și metode

În perioada 2003-2008 au fost internați și operați 100 de pacienți cu defecte extinse la nivelul extremității superioare (Tabel 1). Localizarea defectelor a fost: braț – 15 cazuri (15%), antebraț și cot 60 cazuri (60%), mână 25 cazuri (25%). Suprafața medie a defectului a fost de 16/10cm. Cauzele traumatismelor au fost: accidente rutiere cu striviri extinse – 50 pacienți (50%), leziuni prin fierăstrău circular 20 de pacienți (20%), arsuri și electrocuții 20 de pacienți (20%), infecții extensive 10 pacienți (10%). Vârsta medie a fost de 38 de ani (între 15 – 62 ani), repartitia pe sexe 75% bărbați, 25% femei. Intervenția s-a efectuat în primele 4 zile de la traumatism în cazurile acute și în primele 3 săptămâni în cazuri de electrocuții și infecții extensive, când condiția biologică a pacientului s-a stabilizat. O singură echipă chirurgicală

a efectuat atât recoltarea, cât și aplicarea lamboului. La cazurile cu electrocuție, debridarea s-a efectuat fără bandă hemostatică, pentru a permite evaluarea directă a țesuturilor devitalizate și efectuarea imediată a hemostazei. În 12 cazuri s-au efectuat lambouri perforante regionale bazate pe pedicul fasciosubcutanat vascularizat prin ramuri din artera radială și artera interosoasă posterioară, iar în restul de 64 de cazuri s-au efectuat lambouri perforante locale: lambouri perforante interosoase posterioare în 21 de cazuri (Fig. 1); lambouri perforante radiale în 39 de cazuri (Fig. 2); lambouri perforante ulnare în 4 cazuri (Fig. 3). Lambourile locale au fost utilizate sub formă de lambouri de avansare în V-Y în 6 cazuri și sub formă de lambouri de transpoziție în 58 de cazuri.

Defectele de părți moi au fost simple – numai cu expunerea osului sau tendonului – în 7 cazuri (7%) și complexe - incluzând leziuni vasculonervoase și osteotendinoase - în 93 de cazuri (93%) (Tabel 1).

În 24 de cazuri s-au efectuat lambouri perforante libere și anume: lambou perforant toraco-dorsal combinat cu o porțiune din mușchiul latissimus dorsi în 18 cazuri (18%) (Fig. 4 și 5); lambou perforant epigastric inferior în 6 cazuri (6%). Transferurile libere au fost efectuate în general pe zonele funcționale ale membrului superior și anume cot și fosa antecubitală.

Rezultate

Urmărirea postoperatorie a pacienților a fost între 6 luni și 3 ani. În toate cazurile membrul superior a fost recuperat funcțional. În cazul lambourilor loco-regionale s-a înregistrat o evoluție postoperatorie bună cu supraviețuirea

Tabel 1. Pacienți: caracteristicile și etiologia defectelor.

Nr. pacienți	Vârsta	Etiologie	Localizare defect	Mărimea defectului	Leziuni asociate
1-20	15-62 ani	Fierăstrău circular	Cot, antebraț, mâna volar și dorsal	12/8cm	Tendoane, vase, nervi
21-40	20-35 ani	Infecție extensive	Mâna, antebraț	10/14 cm	Tendoane, mușchi
41-50	15-45 ani	Arsuri - electrocuție	Mâna, braț, antebraț	12/10 cm	Tendoane, vase, nervi
51-100	15-60 ani	Striviri - acc. circulație	Mâna, antebraț, braț	10/12 cm	Tenoane, nervi, vase, oase

Tabel 2. Rezultate și complicații.

Nr. pacienți	Lambouri libere	Lambou reinervat	Vase receptoare	Durata operației	Complicații	Reintervenții operatorii
1	TAP(2 cazuri)	Da	a și v brahială	7h	Nu	Nu
2	TAP (2 cazuri)	Da	a ulnară + v cefalică	5h	Tromboză venoasă+ dehiscența plăgii	Reconstrucție tendoane flexoare
3.	TAP+ scapular (2 cazuri)	Nu	a și vv ulnare	7,30h	Nu	Reconstrucție tendon flexor
4	TAP + LD (2 cazuri)	Da	a și vv radiale	6h	Tromboză venoasă	Transfer tendinos
5	TAP +LD (2 cazuri)	Nu	a și v brahială	5 h	Nu	Nu
6	DIEP (2 cazuri)	Nu	a recurentă ulnara, v cefalică	5h	Nu	Nu
7	TAP+ LD (2 cazuri)	Nu	a recurentă radială, v.v comunicante	5h	Un lambou cu necroză completă	Da
8	TAP+ LD (2 cazuri)	Nu	a. și v. brahială	6h	Nu	Necroză cutanată parțială - grefă cutanată
9	TAP (2 cazuri)	Nu	a. și v. brahială	5 h	Nu	Nu
10	DIEP (2 cazuri)	Nu	a. și v. brahială	7h	Nu	Cicatrice retractilă
11	TAP (2 cazuri)	Da	a. și vv. radiale	4h	Nu	Nu
12	DIEP (2 cazuri)	Nu	a. și vv. radiale	5h	Nu	Nu

TAP – lambou perforant arterial toraco-dorsal; LD – mușchiul latissimus dorsi; DIEP – lambou perforant arterial epigastric inferior profund; a - arteră; v - venă; vv - vene; h - oră

completă a lambourilor în 70 de cazuri (92,1%) și o evoluție marcată de necroza parțială superficială distală, care s-a vindecat prin epitelizare dirijată, în 6 cazuri (7,9%). Dintre cele 24 cazuri cu defecte extinse la care au fost utilizate lambouri perforante libere, 6 cazuri s-au complicat, la 8 ore postoperator, cu o tromboză venoasă, necesitând reintervenții cu evoluție bună în 5 cazuri (95,8 %) și cu necroză completă într-un caz (Tabel 2).

Cazuri

Cazul 1 (Fig. 1)

Pacient în vârstă de 50 de ani cu traumatism complex al 1/3 inferioare a antebrațului drept, incluzând dilacerarea arterei radiale și ramului senzitiv al nervului radial, tendoanelor abductor lung al policelui, flexor radial al carpului și extensor scurt al policelui. După reconstrucția arterei radiale cu grefon venos și a tendoanelor lezate cu grefe tendinoase din palmarul lung și extensorul propriu al degetului 2, defectul cutanat a fost acoperit cu un lambou perforator pediculat interosos posterior. Mobilizarea a fost inițiată la 10 zile postoperator și a permis reinserția socio-profesională la două luni postoperator. La 3 ani postoperator, grefa venoasă pe artera radială este funcțională, iar funcționalitatea și aspectul estetic sunt excelente.

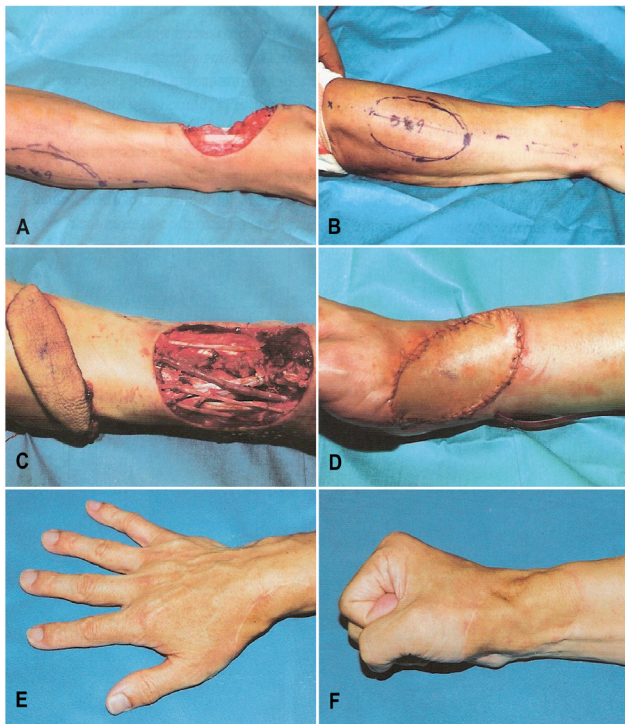


Fig. 1. Lambou perforant interosos posterior pediculat: A – aspect preoperator după debridare excizională; B – aspect preoperator – desenarea lamboului; C – aspect intraoperator – disecția lamboului; D – aspect postoperator imediat; E și F – aspect postoperator la 6 luni.

Cazul 2 (Fig. 2)

Pacient în vârstă de 32 de ani, cu traumatism

complex la nivelul feței dorsale a mâinii drepte și pumnului, cu leziuni ale tendoanelor extensoare și denudare osoasă. Defectul cutanat a fost acoperit cu un lambou pediculat perforant radial revers de 12/9 cm. Zona donatoare a fost acoperită cu piele liberă despicată. Lamboul a supraviețuit complet. Evoluția postoperatorie a fost foarte bună, cu reluarea precoce a mișcărilor pasive și active și recuperare completă în 6 săptămâni.

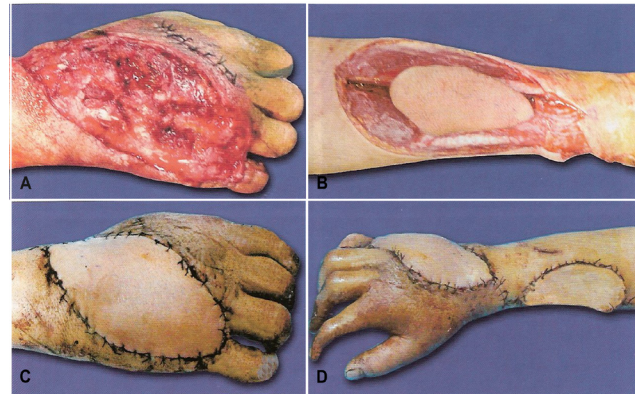


Fig. 2. Lambou perforant radial pediculat revers: A – aspect intraoperator după debridare excizională; B – disecția lamboului; C – aspect postoperator imediat; D – aspect postoperator la 7 zile.

Cazul 3 (Fig. 3)

Pacient în vârstă de 38 de ani, cu electrocuție a feței dorsale a mâinii drepte. Necroza tisulară (marca de intrare) pe dosul mâinii a fost evidentă când s-a prezentat în serviciul nostru la 5 zile după accident. După debridare excizională, un lambou perforant revers ulnar pediculat vascularizat din arcu carpian dorsal prin ramura dorsală a arterei ulnare a fost folosit pentru acoperirea defectului de 15/6 cm. Lamboul a fost transferat pe dosul mâinii printr-un tunel subcutanat. Evoluție postoperatorie foarte bună, cu reluarea activității după 14 zile.

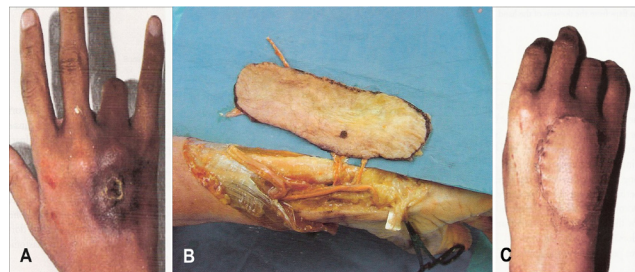


Fig. 3. Lambou perforant ulnar pediculat revers: A – aspect preoperator; B – aspect intraoperator cu disecția lamboului; C – aspect postoperator la o lună.

Cazul 4 (Fig. 4)

Bărbat în vârstă de 37 de ani, internat de urgență cu electrocuție la nivelul antebrațului drept. S-a efectuat transfer liber al unui lambou toraco-dorsal perforant reinervat. Cei doi nervi intercostali s-au suturat la nervii cutanați antebrahiali (medial și lateral). S-a obținut o acoperire

adecvată a defectului de 11/25 cm și vindecare per primam a zonei donatoare. Lamboul s-a integrat complet și a permis începerea programului de recuperare funcțională la 3 zile postoperator prin mișcări pasive și active ale cotului, cu o bună reintegrare socială a pacientului după 3 luni.

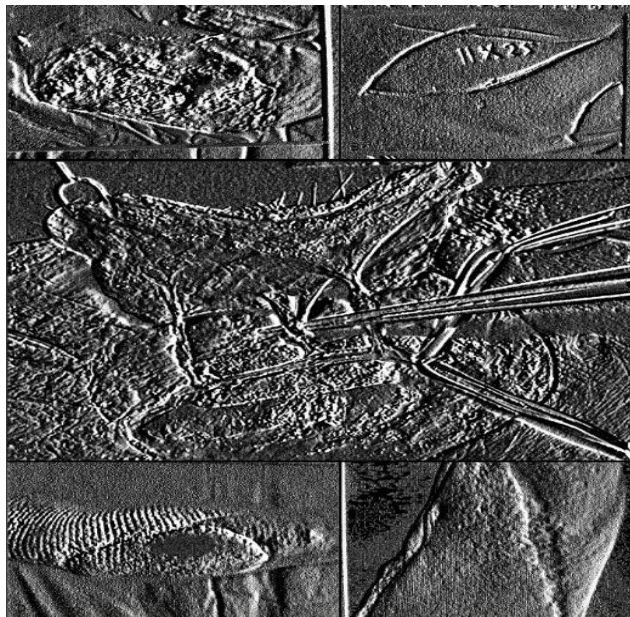


Fig. 4. Lambou perforant toraco-dorsal liber: A – aspect preoperator; B – desenarea lamboului; C – disecția lamboului; D – aspect postoperator la 6 luni; E – închiderea primară a patului donator. Aspect la 6 luni.

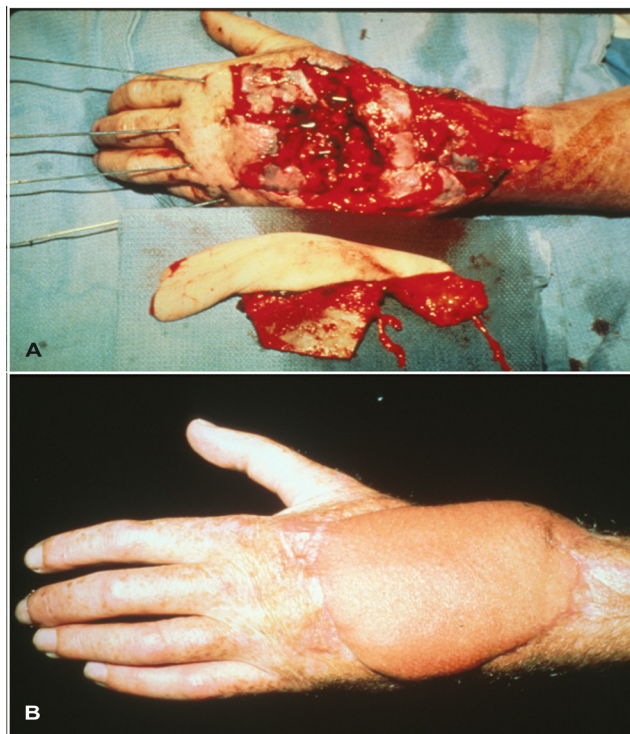


Fig. 5. Lambou perforant toraco-dorsal liber, incluzând și un segment din latissimus dorsi: A – aspect intraoperator; B – aspect postoperator la 6 luni.

Cazul 5 (Fig. 5)

Pacient în vârstă de 44 ani cu traumatism al membrului superior cu avulsie-decolare a părților moi, dilacerarea musculaturii extensoare și a tendoanelor extensoare ale antebrațului și denudarea cubitusului. S-a folosit un lambou compozit toraco-dorsal perforant de 10/20 cm, incluzând un segment muscular de 12/3 cm din latissimus dorsi. Segmentul muscular a fost încorporat pentru acoperirea defectului muscular deasupra cubitusului expus, iar porțiunea cutanată a lamboului a acoperit defectul dorso-lateral al antebrațului și fața dorsală a mâinii. Mobilizarea pasivă și activă a început la 10 zile postoperator și a continuat 3 luni cu reintegrare socio-profesională completă la 4 luni.

Discuții

Acoperirea adecvată a defectelor de părți moi la nivelul membrului superior este foarte importantă datorită complexității sale funcționale. Lambourile sunt necesare atunci când structurile vasculare, nervoase, tendinoase și osoase sunt expuse [8,21,22]. Datorită frecvenței mari și gravității deosebite, traumatismele extremității superioare au un impact social deosebit. Mecanismul lezional este în general mixt și foarte agresiv (strivire, avulsie, torsiune) [1-4], determinând leziuni extinse ale elementelor morfo-funcționale. Reiese deci foarte clar necesitatea acoperirii și reconstrucției funcționale cu țesuturi de bună calitate. Clasicul lambou abdominal pediculat este utilizat în zilele noastre numai în situații speciale, rămânând ca metodă de salvare a extremității atunci când condițiile pacientului și traumatismului nu permit alte metode de reconstrucție [23-33]. Până nu demult era admis faptul că în traumatismele cu defecte tisulare extinse singura metodă de acoperire și reconstrucție a elementelor anatomo-funcționale distruse era transferul liber microchirurgical [3-12]. Utilizarea lambourilor perforante în ultimii 15-20 ani a îmbunătățit foarte mult rezultatele în transferurile libere tisulare, în special în ceea ce privește morbiditatea zonei donatoare [14-22], dar poate necesita sacrificarea pediculului vascular principal la nivelul zonei receptoare și, în plus, aceste lambouri nu permit acoperirea cu țesuturi asemănătoare celor distruse de traumatism [25-26]. Din acest punct de vedere, resursele regionale și locale răspund cel mai bine acestor necesități, mai ales dacă sunt folosite ca lambouri perforante, deci fără a se sacrifica o arteră principală [26]. Când sunt folosite ca lambouri locale de transpoziție sau avansare, ele necesită o disecție microchirurgicală minuțioasă, dar nu necesită suturi microchirurgicale, așa că ele pot fi denumite lambouri microchirurgicale non-microvasculare [13]. Vascularizația acestor lambouri este asigurată de perforante septale (directe sau septocutanate) [21,27-36] și perforante musculare (indirecte sau musculocutanate). La nivelul extremității superioare, vascularizația cutanată este în principal prin vase cutanate directe care pot fi considerate sinonime cu vasele septocutanate [36]. Perforantele

arteriale sunt însoțite de una sau două vene comitante, care comunică prin numeroase ramuri între ele, realizând un plex venos care drenează atât în sistemul venos superficial, cât și în cel profund [27-29,31,32,36-38].

În ultimii ani a fost dovedit faptul că utilizarea lambourilor perforante bazate pe ramuri din cele 4 surse arteriale ale antebrațului pot fi folosite ca lambouri de transpoziție sau avansare pentru acoperirea defectelor antebrațiale [24,26,34,36], dar în același timp și pentru acoperirea defectelor la nivelul mâinii [34-37] și cotului [25,33]. Actualmente este cunoscut faptul că aceste perforante nu vascularizează numai tegumentul, dar și spațiul anatomic dintre piele și os cunoscut ca angiosom [39] sau angiotom [40], ceea ce permite utilizarea unor lambouri composite în reconstrucția defectelor complexe.

Întrebarea care se pune este dacă putem utiliza lambourile perforante loco-regionale în cazurile cu traumatisme complexe prin strivire și care necesită fasciotomie. Din experiența noastră considerăm că în leziuni limitate la nivelul treimii inferioare a antebrațului, un lambou local perforant poate fi utilizat, incizia cutanată și fasciotomia fiind efectuate în concordanță cu planificarea viitorului lambou perforant.

O altă problemă importantă este variabilitatea poziției și mărimii perforantelor și rolul evidențierii lor preoperatorii. Au fost utilizate numeroase metode ca: Doppler-ul cu ultrasunete [41-45], Doppler-fluorometrie, rezonanța magnetică etc., dar la nivelul extremității superioare datorită localizării superficiale a vaselor principale, rezultatele sunt uneori fals pozitive sau fals negative. Având în vedere că majoritatea traumatismelor complexe ale extremității superioare sunt deschise, este mult mai ușor să identificăm perforantele prin disecție decât să efectuăm aceste investigații care necesită timp, aparatură performantă și costuri ridicate [46].

Concluzii

Lambourile perforante reprezintă, atât în variantă regională, cât și locală, o metodă foarte bună și sigură de acoperire a defectelor de substanță de dimensiune mică sau medie, în timp ce lambourile perforante libere rămân cea mai bună soluție în cazul defectelor de mare suprafață. Principalele avantaje ale utilizării lambourilor perforante sunt: utilizarea aceleiași câmp operator, înlocuirea țesuturilor distruse cu țesuturi asemănătoare de vecinătate, evitarea utilizării axelor vasculare principale, diminuarea morbidității zonei donatoare, posibilitatea inițierii precoce a activității de recuperare funcțională.

Bibliografie

- Peterson, WC. Upper extremity microsurgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1524-1537
- Hallock, GC. The utility of both muscle and fascia flaps in severe upper extremity trauma. *J Trauma* 2002; 53: 61-65
- Koshima, I., Moriguchi, T., Soeda, S., Tanaka, H., Umeda, N.

Free thin paraumbilical perforator-based flaps. *Ann Plast Surg* 1992; 29: 12-17

4. Angrigiani, C., Grilli, D., Siebert, J. Latissimus dorsi musculocutaneous flap without muscle. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1608-1614

5. Hamdi, M., Weiler-Mithoff, EM, Webster, MHC. Deep inferior epigastric perforator flap in breast reconstruction: Experience with the first 50 flaps. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 86-95

6. Blondeel, PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: A personal experience. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 104-111

7. Georgescu AV, Ivan O. Emergency free flaps. *Microsurg* 2003; 23:206-216

8. Koshima, I, Yamamoto, H, Hosoda, M, Moriguchi, T, Orita, Y, Nagayama, H. Free combined composite flaps using the lateral circumflex femoral systems for repair of massive defects of the head and neck regions: An introduction to the chimeric flap principle. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 411-420

9. Blondeel, PN, Arnstein, M, Verstraete, K, Depuidt, K, Van Landuyt, K, Monstrey S, Kroll S. Venous congestion and blood flow in the transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1295-1299

10. Jones, NF, Lister, GD. Free skin composite flaps. In Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC (eds.), *Operative Hand Surgery*, 4th Edition, Churchill Livingstone, 1999, 592-603

11. Horch, RE, Stark, GB. The rectus abdominis free flaps as an emergency procedure in extensive upper extremity soft-tissue defects. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 1421-1427

12. Rao, VK, Baertsch, A. Microvascular reconstruction of the upper extremity with the rectus abdominis muscle. *Microsurgery* 1994; 15: 746-750

13. Georgescu A, Matei I, Ardelean F, Capota I. Microsurgical nonmicrovascular flaps in forearm and hand reconstruction. *Microsurg* 2007; 27:384-394.

14. Salmi, A, Suominen, R, Tukiainen, E, Asko-Seljavaara, S. Morbidity of donor and recipient sites after free flap surgery: A prospective study. *Scand. J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995; 29: 337-342

15. Clough, KB, Louis-Sylvestre, C, Fitoussi, A, Couturaud, B, Nos C. Donor site sequelae after autologous breast reconstruction with an extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1904-1911

16. Blondeel, P, Vanderstraeten, G, Monstrey, S, Van Landuyt, K, Tonnard, P, Lysens, R, Boeckx, W, Matton, G. The donor site morbidity of free DIEP and the TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997; 50: 322-330

17. Georgescu AV, Ivan O, Oancea A. The concept of "flow-through flap": its contribution in solving complex trauma of the upper limb. In: Venkataswami R, Balakrishnan G (eds). *Scientific transaction of the Combined Congress of the Asian Pacific Federations of Societies for Surgery of the Hand, Indian Society for Surgery of the Hand and Indian Society for Reconstructive Microsurgery*, Chennai, India, 2000

18. Schwagerl, A, Ninkovic, M, Brenner, E, Anderl, H. Seroma as a common donor site morbidity after harvesting the latissimus dorsi flap: Observation on cause and prevention. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 594-598

19. Lin, CH, Wei, FC, Levin, LS, Chen, MC. Donor-site morbidity comparison between endoscopically assisted and traditional harvest of free latissimus dorsi muscle flap. *Plast Reconstr Surg*

1999; 104: 1070-1077

20. Schwabegger, AH, Harpf, C, Rainer, C. Muscle-sparing latissimus dorsi myocutaneous flap with maintenance of muscle innervation, function, and aesthetic appearance of the donor site. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1407-1411

21. Calderon, W, Chang, N, Mathes, SJ. Comparison of the effect of bacterial inoculation in musculocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 785-794

22. Kostakoglu, N, Kecik, A. Deep inferior epigastric artery (DIEA) skin flap: Clinical experience of 15 cases. *Br J Plast Surg* 1998; 51: 25-31

23. Kim, DY, Jeong, EC, Kim, KS, Lee, SY, Cho, BH. Thinning of the thoracodorsal perforator based cutaneous flap for axillary burn scar contracture. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1372-1377

24. Georgescu AV, Ivan O. Lambeau radial antebrahial en ilot base sur des perforates distales. A propos d'un cas clinique. *Ann Chir Plast Esthet* 2000; 45: 58-61.

25. Giunta R, Geisweid A, Lukas B, et al. Perforator flap plasty and application to hand surgery. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2000; 32: 399-403.

26. Kim KS. Distally based dorsal forearm fasciosubcutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 389-396

27. Chang S-M, Hou C-L, Zhang F, Lineaweaver, WC, Chen, Z-W, Gu, Y-D. Distally based radial forearm flap with preservation of the radial artery: Anatomic, experimental, and clinical studies. *Microsurg* 2003; 23: 328-337.

28. Weinzwieg N, Chen L, Chen Z-W. The distally based radial forearm fasciosubcutaneous flap with preservation of the radial artery: An anatomic and clinical approach. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 675-680.

29. Koshima I, Moriguchi T, Etoh, H, Kuniyoshi, T, Hitoshi, T. The radial artery perforator based adipofascial flap for dorsal hand coverage. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 474-479.

30. Hamdy EK, Zeidan M. Island adipofascial flap based on distal perforators of the radial artery: An anatomic and clinical investigation. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1762-1766.

31. Jeng SF, Wei FC. The distal based forearm island flap in hand reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 400-440.

32. Tzeng YS, YU, Dai NT. The abdominohypogastric flap as a salvage flap for composite wound coverage of the forearm end elbow. *J Med Sci* 2007; 27: 185-188.

33. Hsieh CH, Kuo YR, Yao SF, Liang, C-C; Jeng, S-F. Primary closure of radial forearm flap donor defects with a bilobed flap based on fasciocutaneous perforator of the ulnar artery. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1355-1360.

34. Lamberty BGH, Cormack GC. The antecubital fasciocutaneous flap. *Br J Plast Surg* 1983; 36: 428-433

35. Taylor GJ. Discussion: The Gent consensus on perforator flap terminology: preliminary definitions. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1384-1387.

36. Timmons MJ. The vascular basis of the radial forearm flap. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77: 80-89.

37. Gumener R, Montadon D. Discussin: Distally based forearm fasciocubcutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 397-399.

38. Lamberty BGH, Cormack GC. The forearm angiotomes. *Br J Plast Surg* 1982; 35: 420-429

39. Inoue Y, Taylor GI. The angiosomes of the forearm: Anatomic study and clinical implications. *Plast reconstr Surg* 1996; 98: 195-210.

40. Taylor GI, Doyle M, McCarten G. The Doppler probe for planning flaps: anatomical study and clinical application. *Br J Plast Surg* 1990; 43: 1-16.

41. Blondeel PN, Beyens G, Verhaeghe R, Van Landuyt, K, Tonnard, P., Monstrey, S, Matton, G.. Doppler flowmetry in the planning of perforator flaps. *Br J Plast Surg* 1998; 51: 202-209.

42. Ahn CY, Narayanan K, Shaw WW. In vivo anatomic study of cutaneous perforator in free flaps using magnetic resonance imaging. *J Reconstr Microsurg* 1994; 10: 157-163.

43. Zetterman E, Salmi A, Suominen S, et al. Effect of cooling and warming on thermographic imaging of the perforating vessels of the abdomen. *Eur J Plast Surg* 1999; 22: 58-61

44. Rand RP, Cramer MM, Strandness DE Jr. Colorflow duplex scanning in the preoperative assessment of TRAM flap perforators: a report of 32 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 453-459.

45. Komuro Y, Iwata H, Inoue M, Yanai, Y. Versatility of scanning laser Doppler imaging to detect cutaneous perforators. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 613-616

46. Matei, I, Georgescu AI, Chiroiu B, Capotă I, Ardelean F. Harvesting of the forearm perforator flaps based on intraoperative vascular exploration: clinical experiences and literature review. *Microsurg* 2008; 28: 321-330.

EFECTELE FUMATULUI ASUPRA VINDECĂRII PLĂGILOR

EMIL CEZAR POP, LUCIAN FODOR, COSMIN CRIȘAN,
BOGDAN STAN-IUGA, CONSTANTIN CIUCE

Clinica Chirurgicală I, UMF „Iuliu-Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Fumatul rămâne un flagel al omenirii și o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în zilele noastre. Din cele circa 4000 de componente ale fumului de țigară, două sunt analizate și anume nicotina și oxidul de carbon, ale căror principale efecte sunt descrise. Degradarea collagenului și agenții care determină acest fenomen sunt de asemenea menționați. Se face o prezentare sintetică a efectelor fumatului asupra plăgilor operatorii în cazul lambourilor de drept abdominal și în general al lambourilor pediculate și libere. Sunt prezentate 3 observații clinice ale unor pacienți care au prezentat o evoluție nefavorabilă a unor plăgi ale extremităților. Este vorba de o întârziere în vindecare din cauza hipovascularizației, de o vindecare foarte lentă după debridare corectă a unei plăgi și de o necroză după replantare de deget. Pentru ameliorarea acestor situații sunt prezentate propunerile de întrerupere a fumatului făcute pacienților pentru a reduce riscul de complicații ale plăgilor sau vindecări dificile.

Cuvinte cheie: fumat, vindecarea plăgilor, hipovascularizație, necroză.

SMOKING EFFECTS ON WOUND HEALING

Abstract

Cigarette smoking remains a major source of morbidity and death in humans nowadays. From the about 4000 components of cigarette smoke two are analyzed and some details of their action are mentioned. The collagen disruption in smokers is also mentioned. A short presentation of wound healing problems in patients with different kind of flaps is done. We also present three cases of bad evolution in smokers; the first one is a delayed healing because of the lack of vessels at the level of the wound, the second one is also a delayed healing even after performing procedures in order to improve the quality of blood supplies, the third case is a total necrosis after a finger replantation. Some propositions of smoking cessation before surgery are also presented.

Keywords: smoking, wound healing, lack of vessels, necrosis.

Fumatul a fost și continuă să fie considerat un flagel al omenirii. El s-a extins ca fenomen în statele cele mai dezvoltate, unde reprezintă și astăzi o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Dacă ar fi să luăm exemplul SUA, atunci ar trebui să constatăm că circa 48 de milioane de americani fumează și dintre aceștia jumătate vor muri de o cauză corelată cu fumatul. În orice caz se apreciază că 20% din fumătorii acestei țări vor suferi consecințe letale. Tot pentru SUA, rata anuală a mortalității legată de tutun este cifrată în valori absolute la 430.000 de subiecți. În sfârșit costurile sociale pentru tratarea consecințelor fumatului sunt exorbitante, ele ridicându-se la aproximativ

100 miliarde de dolari pe an în SUA.

Fenomenul fumatului este corelat cu instalarea unor afecțiuni majore precum suferința obstructivă pulmonară, cea coronariană cu consecințe de ischemie miocardică, cu boli cerebrovasculare, cu afectarea arterială periferică și cu diferite alte cancere.

Începând cu sfârșitul anilor '70 ai secolului trecut a început să se contureze ideea că există o relație între fumat și încetinirea vindecării plăgilor. Ulterior această relație avea să fie confirmată de constatările făcute de chirurgii plasticieni, care au realizat primii că fumatul deteriorează calitatea rezultatelor operatorii.

Fumul de țigară este un ansamblu de particule, acizi volatili și gaze. Numărul componentelor fumului de țigară este estimat la circa 4000, acestea fiind din punct de vedere

Articol intrat la redacție în data de: 20.10.2009

Acceptat în data de: 27.10.2009

Adresa pentru corespondență: dr_cesar_pop@yahoo.com

farmacologic active, toxice, mutagene și carcinogenetice. Dintre acestea cele mai active sunt considerate nicotina, oxidul de carbon, amoniul, arsenicul, butanul, cianiddehidrogenul, toluenul, diclorodifenilcroetanul, acetona, cadmiul, metilalcolul, naftalina și chiar poloniul.

Efectul nicotinei se exercită direct sau indirect. Acest alcaloid fără culoare și miros poate exercita, așa cum bine se știe, un efect toxic asupra cililor sau poate depăși bariera ciliară, efect care ne interesează în chirurgie deoarece produce în mod direct sau indirect vasoconstricție, cu consecințele sale de diminuare a perfuziei tisulare. În verigile indirecte de intervenție se include creșterea tromboxanului A_2 și stimularea eliberării de catecolamine din medulosuprarenală, ganglionii simpatici, terminațiile nervoase și țesutul cardiac cromafin. Nicotina are și un efect trombogenetic prin interferența sa cu prostaciclina. În felul acesta activitatea prostaciclina este diminuată și implicit acțiunea sa vasodilatatoare și inhibitoare a agregării plachetare. Consecutiv crește adezivitatea plachetară și potențialul trombotic la nivel microvascular [1,2].

Monoxidul de carbon ca și hidrogencianida, care se găsesc în fracțiunea gazoasă a fumului de țigară, exercită și ele un efect toxic care poate fi caracterizat în final drept o hipoxie tisulară.

Un alt efect este cel asupra endoteliului vaselor de calibru mic, asupra cărora efectul lezional este reprezentat de detașarea celulelor endoteliale.

Fumul de țigară a mai fost implicat și în degradarea oxidului de azot, mediată pe calea superoxid anionilor având drept consecință finală o vasoplegie.

Degradarea endoteliului duce la perturbarea anticoagularii naturale și la pierderea funcției endoteliului de relaxare vasculară cu efect de stimulare a vasoconstricției. La acest endoteliu degradat aderă trombocitele eliberând trombotonina și tromboxanul A_2 , care ulterior vor concura la producerea vasoconstricției [3].

Oxidul de carbon reduce capacitatea sângelui de a transporta oxigenul prin legarea competitivă de hemoglobină, nivelele crescute de carboxihemoglobină reducând eliberarea de oxigen în țesuturi și implicit diminuă procesele de reparație specifice vindecărilor de plagă.

Ca urmare a acestei hipoxii este stimulată eritropoeza, agregarea trombocitelor și producția de fibrinogen care la rândul lor cresc vâscozitatea sângelui, creând condiții de augmentare a trombozelor. O altă modificare cu efecte în același sens este reducerea deformabilității eritrocitelor. Durata alterărilor generate de legarea oxidului de carbon de hemoglobină poate să se extindă până la 48 de ore [4].

Rezultă că practic diferitele componente ale tutunului exercită efectul lor nociv în două direcții: unul toxic direct asupra celulelor și altul de alterare a calității vascularizației.

Este cunoscut faptul că vindecarea unei plăgi are nevoie de un răspuns inflamator al organismului care să influențeze la nivel local celularitatea, ori tocmai aceste

familii de celule necesare vindecării sunt inhibitate în dezvoltarea lor sau alterate la nivelul activității enzimatică. La acest binom se mai adaugă producerea unor hormoni care întârzie epitelizarea.

Mai recent au fost puse în evidență și modificări ale collagenului, implicit alterări ale tramei conjunctive care va trebui să adopte celulele necesare procesului de vindecare.

Într-un studiu din 2004, Raveendran și colab. au arătat că o componentă a fumului de țigară, benzo(a)pirena, alterează enzima P_4H responsabilă la rândul ei de formarea 4-hidroxi-prolinei în collagenul matur. Acest efect se regăsește în plan lezional în diminuarea tunicii fibroase a vaselor, scăderea elasticității arteriale și predispoziție la formarea de anevrisme [5,6].

Un studiu experimental efectuat in vitro a stabilit deasemenea o relație între fumat și modificarea nitritului nonenzimatic (NEN) din proteinele țesutului conjunctiv. Concluzia este că acesta determină alterări ale structurii biochimice a collagenului, atât în ceea ce privește remodelarea tipului I de collagen, cât și în ceea ce privește deformabilitatea acestuia.

Efectul vasoconstrictor al fumatului a fost evaluat și din perspectiva relației dintre vasoconstricție și numărul de țigarete fumate. S-a putut dovedi că o singură țigară fumată menține vasoconstricția cutanată până la 90 minute. Ei i se adaugă și o hipooxygenare a țesutului celular subcutanat timp de 30-50 de minute. În continuarea acestui calcul s-a stabilit că un fumător de 20 țigarete pe zi stă în hipoxie între 15 și 20 ore.

În ultima vreme au fost publicate studii care arată un efect neoangiogenetic al nicotinei. Aceste studii conchid însă că numai un tratament local cu nicotină este recomandabil la nivelul plăgilor cu vindecare întârziată și nicidecum unul sistemic [7].

Modele experimentale pe animal au confirmat faptul că fumul de tutun și cu deosebire nicotina au ca efect întârzierea vindecării plăgilor.

Observațiile clinice arată prezența unei vindecări întârziate a plăgilor la fumători, frecvența mai mare a dehiscentelor de plagă și infecțiilor postoperatorii și calitatea mai slabă a cicatricilor. Aceste observații rămân însă în perimetrul nivelului 3 de evidență. Studii mult mai riguroase au fost făcute plecând de la observațiile acumulate în chirurgia plastică, legate de faptul că lambourile cutanate largi, cum sunt cele după liftinguri, reconstrucțiile mamare și abdominoplastiile aveau rezultate mai slabe la fumători.

Un studiu retrospectiv de la Cleveland Clinic Foundation arată fără echivoc rata mai mare de necroză a lambourilor de drept abdominal de reconstrucție post mastectomie la fumători. Ex-fumătorii se comportă mai degrabă ca nefumătorii din această perspectivă. Este de menționat și criteriul de încadrare în ex-fumător, acesta presupunând abandonarea fumatului cu cel puțin 12 luni înaintea operației. Din această perspectivă cei care abandonează fumatul cu câteva săptămâni înaintea operației

sunt considerați tot fumători, dar au șanse mai bune decât cei care continuă să fumeze în perioada perioperatorie. Există chiar echipe care refuză să practice acest tip de chirurgie la fumători. În afara necrozei, care poate fi totală sau parțială (cutanată sau adipoasă) mai pot surveni cu frecvență mai mare la fumători decât la nefumători, seroame sau supurații de plagă [8].

Evoluții nefavorabile mai frecvente au fost înregistrate și la fumătorii la care soluția reconstructivă post-mastectomie a fost reconstrucția protectică (implantul). În ambele grupe complicația cea mai frecventă la fumători a fost necroza parțială a lamboului, fie că era vorba de lambou musculocutanat, fie că era vorba de un lambou croit din tegumentul regiunii mamare. Evoluții similare (de tip necroză și dehiscență) au fost înregistrate și la nivelul zonei donatoare pentru lambourile TRAM [5].

Instalarea unor astfel de complicații poate întârzia și calendarul tratamentelor adjuvante cum sunt radio și chimioterapia.

Într-un studiu al lui Scott și colab. se dovedește că odds ratio este de 5:1 pentru fumătorii activi în raport de nefumători și de 4:9 pentru ex-fumători [6].

Una din consecințele practice ale acestor studii este că însăși prepararea lambourilor pediculate și libere, care este una laborioasă trebuie să fie mult mai meticuloasă la fumători, mai ales în ceea ce privește pediculul vascular al lamboului.

O rată mai mare de complicații este înregistrată și la nivelul lambourilor de lifting ale fumătorilor.

Și alte operații, precum transferurile libere de lambouri sau replantarile de membre, precum și cele care presupun grefe osoase sunt influențate negativ de fumat.

Mai puțin dovedit este efectul nociv al fumatului asupra abdominoplastiilor [8].

Ilustrăm cele de mai sus prin patru imagini, dintre care primele trei prezintă dificultăți de vindecare ale unor plăgi la fumători (fig.1-3), iar ultima o necroză digitală precoce după replantare survenită la un mare fumător (fig. 4).



Fig. 1. Sângerare slabă și troficitate precară a unei plăgi granulare la un fumător.



Fig. 2. Necroza extensivă a unei plăgi a piciorului.



Fig. 3. Troficitate precară și lipsa semnelor de granulare după debridarea plăgii din fig. 2.



Fig. 4. Necroza precoce după replantare de deget la un mare fumător.

Întrebarea care se pune este care trebuie să fie conduita chirurgicală în fața unor fumători care solicită operații cu potențiale riscuri de operație legate de tabagism? Dincolo de atitudinea intolerantă a unor chirurghi care refuză

categoric să practice aceste operații la fumători s-a conturat în ultimul timp o atitudine mai eclectică, care se bazează pe recomandarea opririi fumatului cu anumit timp înaintea operației și deasemenea un anume interval postoperator. Cât de lung trebuie să fie acest interval? Marea majoritate a chirurgilor sunt de acord că 2-3 săptămâni de abținere sunt absolut necesare, dar există și unii care acceptă oprirea fumatului doar în prețuia operației. Mult mai categorică este indicația de oprire a fumatului după intervenția chirurgicală și aici intervalele variază între minimum 5 zile și 3-4 săptămâni [9,10,11].

Problema care trebuie rezolvată este aceea a confidenței în pacient; aceasta, cu atât mai mult cu cât în anumite situații, din cauza unor anumitor complicații, relația medic-pacient poate căpăta conotații litigioase. Două sunt opțiunile posibile: controlul prin mijloace tehnice, respectiv acordarea de credit spuselor pacientului. Între aceste două atitudini a fost și este greu încă să se adopte o atitudine uniformă. În orice caz, fiecare chirurg are obligația să își identifice pacienții fumători, să-i consilieze asupra necesității de a opri fumatul și în special să militeze pentru această oprire înaintea intervenției chirurgicale [12,13].

Bibliografie

1. Jeffery, K., Rohrich, R.J. Clearing the Smoke: The Scientific Rationale for Tobacco Abstinence with Plastic Surgery, Tobacco abstinence with plastic surgery, Dallas, Texas Vol. 108, No. 4.
2. Jae Sook Koh, Hoon Kang, Sung Woo Choi, Hyung Ok Kim, Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. International Journal of Dermatology 2002, 41, 21–27.
3. Padubidri A., Yetman R., Browne E. Lucas A, Complications of Postmastectomy Breast Reconstructions in Smokers, Ex-smokers, and Nonsmokers. 68th Annual Meeting of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, New Orleans, October of 1999.
4. Lahmann C., Bergemann J, Harrison G, Antony R Young, Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. The Lancet, Vol. 357, March 24, 2001.
5. Muthuswamy, R., Duraisamy, S., Donald, D. Cigarette suppresses the expression of P4Ha and vascular collagen production. Biochemical & Biophysical Research Communications; Oct 2004, Vol. 323 Issue 2, p592-598, 7p.
6. Knuutinen, A., Kokkonen, N., Risteli, J. Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. British Journal of Dermatology; Apr 2002, Vol. 146 Issue 4, p588-594, 7p.
7. Martin J., Mousa S., Shaker O.; Multiple faces of nicotine and its implications in tissue and wound repair; Experimental Dermatology, 18, 497-505
8. Momeni A., Heier M., Bannasch H.; Complications in abdomioplasty: a risk factor analysis; Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2009) 62, 1250-1254.
9. David W. Chang, Gregory P. Reece, Baoguang Wang, Effect of Smoking on Complications in Patients Undergoing Free TRAM Flap Breast Reconstruction. American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons 68th Annual Scientific Meeting, in New Orleans, Louisiana, October 24 through 27, 1999.
10. Sorensen L., Zillmer R., Agren M.; Effect of smoking, abstinence, and nicotine patch on epidermal healing and collagenase in skin transudate, Wound Rep Reg (2009) 17, 347-353.
11. Scott L. Spear, Ivica Dacic, Frank Cuoco, Catherine Hannan, The Effect of Smoking on Flap and Donor-Site Complications in Pedicled TRAM Breast Reconstruction. Plastic and reconstructive surgery, December 2005.
12. Shifmann M, Smokers and Cosmetic Surgery. International journal of cosmetic surgery and aesthetic dermatology Volume 3, Number 3, 2001.
13. Wein R.; Preoperative Smoking Cessation; Arch Otolaryngol Head Neck Surg, vol. 135, 597-601.

MODALITĂȚI RADIOLOGICE DE CREȘTERE A GRADULUI DE INDIVIDUALIZARE A PLANULUI PROTETIC

RADU-ANDREI MOGA

Catedra de Odontologie, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Succesul lucrărilor protetice fixe, respectiv al punților dentare, depinde de conceperea unui plan protetic fix având un grad ridicat de individualizare. Acest deziderat se poate realiza prin utilizarea cantității mari de informație oferite de imaginea radiologică digitală, în special datorită posibilităților crescute de analiză oferite de software. Informațiile astfel obținute, apoi analizate și prelucrate pe baza unor metode matematice de calcul, pot contribui la sporirea gradului de individualizare al conceperii planului protetic fix.

Acest studiu face parte dintr-o lucrare mai amplă care tratează modalitatea de creștere a gradului de individualizare al conceperii planului protetic fix cu ajutorul informațiilor oferite de radiologia digitală și apoi analizate și prelucrate matematic.

Cuvinte cheie: radiologie digitală, concepere, plan protetic, individualizare, comparație.

RADIOLOGICAL WAYS OF RISING THE LEVEL OF PERSONALIZATION OF PROSTHETIC PLAN

Abstract

The succes of fixed prosthetic bridges depends on conceiving a highly degree of personalized level in the prosthetic plan. This aim can be achieved using a large amount of dental digital radiological data, especially due to the high possibility of analyze offered by the software. The data obtained in this way, analysed and processed through mathematical methods, can contribute to the rising of the level of personalization in conceiving the prosthetic plan.

This study is part of a larger study, which subject is the way of rising the level of personalization in the conceiving the prosthetic plan, with the help of dental digital radiological data and that analysed and processed through mathematical methods.

Keywords: digital radiology, conceiving, prosthetic plan, personalize, comparison.

Introducere

Ipoteza de la care s-a plecat în realizarea acestui studiu este reprezentată de faptul că modificările radiologice observate în urma examenelor radiologice de control la 3, 6, 9 și 12 luni, asupra suportului osos al dinților stâlpi, comparativ cu rezultatele examinării radiologice inițiale, sunt mai reduse/absente în cazul lucrărilor protetice a căror concepere s-a realizat cu ajutorul metodei matematice de alegere a dinților stâlpi, bazată pe informațiile oferite de radiologia digitală, precum și pe o serie de calcule matematice, respectiv metoda clasică îmbunătățită, decât

în cazul celor a căror concepere s-a realizat prin metoda clasică [2,3], ceea ce denotă o îmbunătățire a gradului de individualizare a conceperii planului protetic fix.

Obiectivul acestui studiu a fost reprezentat de evaluarea modificărilor radiologice observate în urma examenelor radiologice de control la 3, 6, 9 și 12 luni, asupra suportului osos al dinților stâlpi, comparativ cu rezultatele examinării radiologice inițiale.

Material și metodă

Eșantionul de studiu este reprezentat de 10 cazuri clinice, care prezintă edentații unidentare parțiale asimetrice, neprotezate, în cadranele I-IV și care s-au prezentat pentru tratament protetic în cabinetul stomatologic.

Articol intrat la redacție în data de: 30.05.2008.

Acceptat în data de: 20.10.2008.

Adresa pentru corespondență: randreimoga@yahoo.com

Pacienții cuprinși în acest studiu au fost pe deplin informați, au semnat un acord de participare și se supun criteriilor de eligibilitate.

Criteriile de incluziune și excluziune a pacienților sunt:

- criterii de incluziune: localizarea topografică a edentației, cadranele I-IV; edentații parțiale asimetrice neprotezate; vârsta cuprinsă între 20-65 ani, indiferent de sexul pacientului; dinți stâlpi fără procese periapicale; tipul de lucrare aleasă punți metalo-ceramice; pacienți care acceptă clauza ambivalenței;

- criterii de excluziune: vârstă până la 20 ani; protezate anterior; dinți stâlpi tratați endodontic în cadrul tratamentelor anterioare; edentații parțiale cu spațiu micșorat sau închis; pacienți cu mare mobilitate; dinți stâlpi cu procese periapicale; pacienți care nu acceptă clauza ambivalenței.

În cadrul definirii tratamentului administrat, în cadrul lotului de pacienți urmărit, s-a identificat o grupă martor, de 5 cazuri, care a fost tratată prin metoda clasică, a cărei eficacitate a fost dovedită pe parcursul timpului și o grupă de 5 cazuri, tratată prin metoda clasică îmbunătățită.

Reabilitarea breșelor edentate unidentare s-a realizat cu ajutorul unor punți dentare metalo-ceramice, din de aliajele de Cr-Co și mase ceramice Vita-Omega. Modalitatea de preparare a dinților stâlpi a fost prin devitalizare și șlefuire tangențială. **Materialul de amprentare** a fost reprezentat de Silaplast Futur și Silasoft N (Detax-Germany), amprentarea s-a realizat prin metoda Wash technique în trei timpi.

Înainte de conceperea planului de tratament s-au realizat pentru fiecare caz în parte câte o examinare radiologică digitală de tipul C.T. dentar și radiografii periapicale intraorale digitale ale osului și dinților vecini bresei edentate (fig.1.). Pe baza analizei imaginilor radiologice digitale, prin intermediul măsurătorilor realizate cu ajutorul instrumentelor digitale oferite de software, se

obțin dimensiunile reale ale bazelor poliedrice de suport. Pe baza acestora, și prin intermediul analizei și prelucrării matematice, se vor alege în mod justificat numărul de dinți stâlpi necesari, prin metoda clasică de calcul a coeficienților de rezistență parodontală.

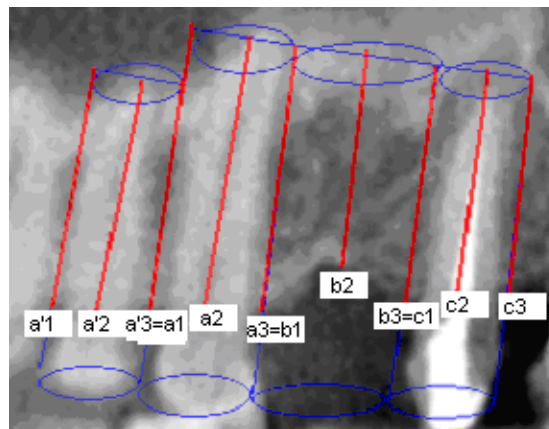


Fig. 1.

Examinările radiologice digitale de evaluare a înălțimii osoase se repetă la intervale regulate de 3, 6, 9 și 12 luni, prin tehnica paralelă. Radiografiile retroalveolare periapicale digitale au fost realizate cu sistemul digital Kodak digital system, iar software-ul cu ajutorul căruia s-au realizat măsurătorile digitale a fost Kodak Dental Imaging Software.

Lotul studiat, cuprinzând un număr de 10 cazuri și având o edentație unidentară, localizată în zona laterală, la nivelul Pm I, s-a împărțit astfel: 5 cazuri cu edentație maxilară și 5 cu edentație mandibulară. Cele 3 puncte sunt notate cu a_1 , a_2 , a_3 pentru dintele stâlp mezial, respectiv caninul; b_1 , b_2 , b_3 pentru breșa edentată și c_1 , c_2 , c_3 pentru dintele stâlp distal, respectiv al doilea premolar.

Criteriul principal de evaluare este reprezentat de evaluarea modificării înălțimii osoase în cele trei puncte

Tabel 1. Diferența exprimată în milimetri între nivelul osos inițial și cel la 12 luni în cele nouă puncte măsurate.

caz nr. - tip metodă - zona topografică	a1	a2	a3	b1	b2	b3	c1	c2	c3
caz I - cercetată-maxilară	0	0	0	0	0	0	0	0	0
caz II - cercetată-maxilară	0	0	0	0	0,05	0	0	0	0
caz III - clasică-maxilară	0	0	0,05	0,05	0,1	0,05	0,05	0	0
caz IV - clasică-maxilară	0	0	0	0	0	0	0	0	0
caz V - cercetată-maxilară	0	0	0	0	0	0	0	0	0
caz VI - clasică-mandibulă	0	0,1	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0	0
caz VII - cercetată-mandibulă	0	0	0	0	0	0	0	0	0
caz VIII - clasică-mandibulă	0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0	0
caz IX - clasică-mandibulă	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0
caz X - cercetată-mandibulă	0	0	0	0	0,05	0	0	0	0

Tabel 2. Raportul valorilor numerice reale ale mediilor gradului de atrofie osoasă în punctele a1-c3 pe parcursul celor 12 luni.

Tip metodă- medie valori -puncte	a1	a2	a3	b1	b2	b3	c1	c2	c3
metoda cercetată - media valorilor înălțimii	0	0	0	0	0,02	0	0	0	0
metoda clasică - media valorilor înălțimii	0	0,04	0,09	0,09	0,11	0,09	0,09	0	0

alocate fiecărei unități dentare prezente/absente, pe parcursul perioadei de urmărire de 12 luni.

S-a realizat o analiză statistică descriptivă și simplă, care a confirmat omogenitatea celor trei grupuri, singura diferență fiind reprezentată de tipul de tratament aplicat.

În a doua etapă s-a realizat o analiză statistică complexă: respectiv testul t(Student), valoarea obținută, respectiv „p” fiind mai mică de 0.05, ceea ce arată o diferență statistic semnificativă între diferența de resorbție osoasă măsurată pe parcursul intervalului de 12 luni, în punctul b2, între grupul tratat cu ajutorul metodei clasice și cel reabilitat cu ajutorul metodei cercetate, respectiv a metodei clasice îmbunătățite.

Rezultate

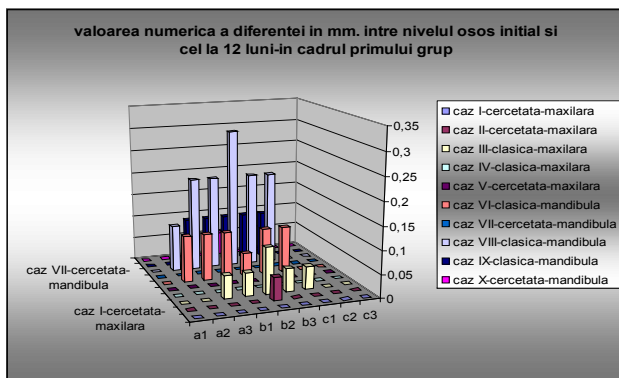


Fig.2.

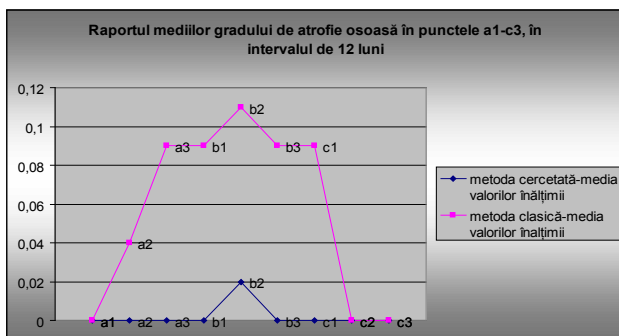


Fig.3.

Discuții

Pe baza rezultatelor prezentate anterior, s-a arătat că aceste modificări, exprimate în milimetri, ale înălțimilor osoase măsurate, sunt mai reduse sau chiar absente în cazul lucrărilor protetice a căror concepere s-a realizat cu ajutorul metodei cercetate, respectiv metoda clasică îmbunătățită, decât în cazul celor a căror concepere s-a realizat prin metoda clasică, ceea ce denotă o îmbunătățire a gradului de individualizare al concepării planului protetic fix (tabelul 1. și fig 2.).

Metoda cercetată, respectiv metoda clasică îmbun-

ătătită cu ajutorul modelelor matematice, se bazează pe utilizarea unor valori numerice reale ale dimensiunilor câmpului protetic, neutilizate în practică în mod curent, și oferite de examenul radiologic digital, prin intermediul instrumentelor digitale de măsurat ale software-ului.

Evaluarea gradului de îmbunătățire a individualizării lucrării protetice fixe, prin metoda cercetată este prezentat în cadrul tabelului 2. și mai sugestiv în cadrul fig.3. Această evaluare s-a realizat prin intermediul unei analize statistice simple și descriptive pe baza valorilor numerice ale rapoartelor mediilor diferențelor înălțimilor osoase, între metoda clasică și metoda cercetată, reprezentând de câte ori modificările osoase sunt mai reduse prin metoda cercetată comparativ cu cea clasică. Astfel gradul de succes al metodei cercetate, potrivit analizei statistice simple, este de 5,5 ori mai ridicat comparativ cu metoda clasică.

Aprecieri calității și validității rezultatelor s-a realizat prin intermediul analizei statistice descriptive, simple și complexe, confirmându-se omogenitatea celor două grupe în toate privințele (stare generală de sănătate, sex, tip edentație, localizare topografică, grad de relativă integritate a câmpului protetic, stare de igienă orală), singura diferență fiind reprezentată de tipul de tratament aplicat. S-a realizat o analiză statistică complexă: respectiv testul t(Student), valoarea obținută, respectiv „p”, fiind mai mică de 0,05, ceea ce arată o diferență statistic semnificativă între diferența de resorbție osoasă măsurată pe parcursul intervalului de 12 luni, în punctul b2, între grupul tratat cu ajutorul metodei clasice și cel reabilitat cu ajutorul metodei cercetate.

Există posibilitatea ca în cazul în care se reabilitează prin metoda cercetată câmpuri protetice, care au un grad ridicat de distrucție ale diferitelor elemente componente, să apară o modificare a valorilor medii ale gradului de succes, comparativ cu metoda clasică. Acest lucru se datorează faptului că acest studiu, precum și analiza statistică s-au realizat pe o serie de cazuri clinice care prezentau un grad redus de distrucție a elementelor componente ale câmpului protetic, precum și o stare generală bună. Această alegere s-a făcut pentru a elimina din start eventuale influențe pe care le-ar fi putut induce modificările distructive majore ale câmpului protetic, anterioare reabilitării protetice, precum și starea generală având un grad variabil de alterare, asupra evoluției ulterioare a cazurilor.

În literatura de specialitate sunt prezentate o serie de metode de realizare a concepării unui plan protetic fix cu ajutorul metodei elementului finit [5,6]. Sunt prezentate o serie de sisteme de tipul CAD/CAM, care au ca obiectiv principal obținerea unei amprente optice a câmpului protetic, urmând ca mai apoi prin intermediul unui strung să fie frezat fie scheletul viitoarei lucrări protetice fixe, fie chiar lucrarea protetică, fără însă a se interveni asupra modalității de individualizare a viitoarei lucrări protetice fixe.

Metodele actuale de alegere a numărului dinților

stâlpi necesare pentru realizarea conceperii unui plan protetic fix au un grad mai redus de individualizare [3,4]. În cursul unora dintre acestea, alegerea este realizată în mod aleator de către medic, pe baza experienței sale [3], în altele computerul realizând în final pe baza unor software-uri calcularea forțelor funcționale și alegerea tipurilor de material necesare, precum și conceperea planului protetic [5].

Modelele de software bazate pe metoda elementului finit, respectiv Ansys sau Pro/ Engineer 2000, alocă valori aleatorii forțelor active, în marja prezentată în literatura de specialitate, din acest motiv valoarea reală calculului efectuate este redusă, la fel și gradul de individualizare. Prin această metodă nu s-a tratat până în prezent ansamblul reprezentat de baza poliedrică de suport.

În cadrul metodei cercetate, pentru alegerea numărului de dinți stâlpi, necesare pentru realizarea conceperii unui plan protetic fix, având un grad crescut de individualizare a lucrării protetice fixe, se utilizează informațiile despre bazele poliedrice de suport oferite de examenul radiologic digital. Tocmai această utilizare a informațiilor oferite de bazele poliedrice de suport asigură creșterea gradului de succes al metodei cercetate, comparativ cu metoda clasică.

Concluzii

În contextul celor prezentate anterior se pot trage o serie de concluzii referitoare la îmbunătățirea metodei clasice de alegere a dinților stâlpi, a forțelor funcționale pe baza informațiilor oferite de radiologia digitală, având scopul de a crește gradul de individualizare al conceperii

planului protetic fix.

1. Metoda cercetată, respectiv metoda clasică îmbunătățită are un grad de succes mai ridicat decât metoda clasică, de aproximativ 5,5 ori, potrivit analizei statistice simple.

2. Metoda cercetată este viabilă și superioară metodei clasice.

3. Există posibilitatea ca în cazul în care se reabilitează, prin metoda cercetată, câmpuri protetice care au un grad ridicat de distrucție ale diferitelor elemente componente să apară o modificare a valorilor medii ale gradului de succes, comparativ cu metoda clasică.

4. Este posibilă și viabilă utilizarea informațiilor oferite de examenul radiologic digital pentru îmbunătățirea vechii metode clasice de individualizare a planului protetic fix.

Bibliografie

1. Bratu D, Nussbaum R. - Bazele clinice și tehnice ale protezării fixe, Edit Signata, Timisoara, 2001, 50-800
2. Popa S. - Protetica dentară, vol I, Ed. Medicală, Cluj-Napoca, 2001, 29-180
3. Bratu D., Leretter M., Românu M., Negrutiu M., Fabricky M. - Coroana mixtă, Editura Helicon, Timișoara, 1998, 140-345
4. Dreucean M. - Raport de cercetare grant - Modelarea, proiectarea și realizarea practică a unui sistem de implanturi medicale destinat chirurgiei maxilo-faciale și ortopedice. Universitatea Politehnică din Timișoara, 157A237, www.google.com - 14.02.2008
5. Holmes D.C., Diaz-Arnold A.M., Leary J.M. - Influence of post dimension on stress distribution in dentin, Journal of Prosthetic Dentistry, 1996, nr.75, 140-147

EVALUAREA MORFOFUNCȚIONALĂ A REGIUNII MAXILARE POSTERIOARE ÎN VEDEREA EFECTUĂRII SINUS LIFTING-ULUI ȘI INSERĂRII IMPLANTURILOR DENTARE

FLORIN ONIȘOR-GLIGOR¹, ALEXANDRU ROTARU²

¹Catedra de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială I, Facultatea de Medicină Dentară, U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Catedra de Chirurgie Cranio-Maxilo-Facială, Centrul de Diformități Cranio-Faciale, U.M.F. „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Planul de tratament pentru regiunea maxilară posterioară poate fi influențat de o serie de factori, cum sunt: cauza edentației, extinderea edentației, gradul de atrofie al crestei edentate, prezența septului antral. Prin acest studiu s-a dorit realizarea unei evaluări a acestor factori și evidențierea existenței unei corelații între modul de apariție al edentației și gradul de atrofie osoasă, între gradul de atrofie osoasă și indicațiile de sinus lifting, între numărul de implanturi și tipul de sinus lifting.

Material și metodă. În acest studiu au fost incluși un număr de 197 de pacienți cu edentații în regiunea maxilară posterioară, iar pentru colectarea datelor au fost studiate foile de observație, OPT-urile și CT-urile pacienților.

Rezultate. Atrofia osoasă este influențată de etiologia edentației, s-au inserat în medie 4 implanturi, protezarea realizându-se în majoritatea cazurilor prin punți pe implanturi, la 69,04 % din pacienți a fost necesară elevarea mucoasei sinuzale. Prezența septurilor antrale reprezintă o variație anatomică de luat în seamă, atât datorită procentului găsit de noi (23,85), cât și datorită dificultăților de tehnică pe care le implică.

Concluzii. Datorită particularităților anatomice și rezorbției osoase de la nivelul zonei de sprijin maxilare, în majoritatea cazurilor incluse în studiul nostru a fost nevoie să se efectueze sinus lifting, pentru a putea insera implanturile în această regiune.

Cuvinte cheie: elevarea mucoasei sinusale, implant dentar, grefă endosinusală, sept antral.

THE MORPHOFUNCTIONAL EVALUATION OF THE POSTERIOR MAXILLARY REGION FOR SINUS LIFTING AND IMPLANT INSERTION

Abstract

Aim. The treatment plan for the posterior maxillary region can be influenced by several factors that can jeopardize implant insertion at this level, such as bone atrophy, the type of edentation, and the presence of antral septa. The aim of this study is to evaluate these factors and to ascertain whether there is a relation between the cause of edentation and the degree of bone atrophy, between the bone atrophy and the indications for sinus lift, between the number of implants and the type of sinus lift.

Material and methods. 197 patients with edentulous posterior maxilla were included in our study. For data gathering we used patients' charts, panoramic radiographs and CT scans.

Results. The cause of teeth loss influences the degree of bone atrophy. We have inserted an average of 4 implants, in most of the cases using fixed partial dentures

on the implants. In 69,04% of the cases a sinus lift was necessary. The presence of the antral septa represents an important anatomical variation, due both to technical difficulties, and also to the high percent of the patients presenting it (23,85%).

Conclusions. *On account of the anatomical particularities and of bone resorption of the posterior maxilla, in most of the cases presented in our study the sinus lift was necessary before implant insertion.*

Keywords: sinus lifting, dental implant, sinus graft, antral septa.

Introducere

Reabilitarea crestei edentate din regiunea maxilară posterioară cu ajutorul implanturilor dentare, reprezintă adesea o provocare pentru clinician, datorită disponibilității osoase subantrale, de multe ori insuficientă, rezultată din pneumatizarea sinusurilor maxilare și rezorbția crestei alveolare. Dificultățile protezării la acest nivel țin de forțele pe care structurile protetice trebuie să le suporte pe de o parte, iar pe de altă parte țin de structurile anatomice din vecinătate [1,2]. Cunoașterea în detaliu a anatomiei regiunii posterioare a maxilarului este esențială pentru managementul chirurgical în acest teritoriu. Densitatea osoasă din zona laterală maxilară este frecvent diminuată, corticala fiind subțire, osul spongios și puțin trabeculat. Pneumatizarea pronunțată a sinusurilor maxilare face ca oferta osoasă în această regiune să fie limitată. Limita anterioară a sinusului maxilar este considerată fosa canină, în cazul edentațiilor localizate distal de aceasta trebuie obligatoriu să ținem cont de conformația acestuia. Prin intermediul unui orificiu (ostium) situat în regiunea tractului nazal mijlociu și care se termină la nivelul hiatusului semilunaris, sinusul maxilar comunică cu fosele nazale. Această comunicare se află în mod normal deasupra nivelului până la care se face augmentarea [1].

Atrofia câmpului protetic care apare după extracția unităților dentare, ca urmare a dispariției solicitărilor funcționale, ridică probleme în vederea protezării. Până nu demult, dificultățile protezării zonei de sprijin maxilare, erau corelate cu inserția elementelor din vecinătatea câmpului protetic [3]. Actualmente prin dezvoltarea tehnicilor de protezare pe implanturi, dificultățile protezării sunt corelate mai mult cu apropierea podelei sinusale de coama crestei alveolare edentate. Rezolvarea acestor cazuri clinice, se face prin elevarea mucoasei sinusului maxilar. Procedura implică crearea unei cavități subperiostale pe podeaua sinusului maxilar, elevarea mucoasei sinusale și aplicarea unor biomateriale sau grefe. Există două căi de acces pentru sinus lifting: internă și externă [4]. Calea externă permite augmentarea crestei alveolare pe o suprafață mai mare și este folosită în atrofiile marcate, dar necesită un abord chirurgical mai larg. Calea internă este mai puțin invazivă, dar și suprafața pe care se realizează augmentarea este mai mică (Tidwell, 1992; Misch, 1987) [5].

Underwood (1910), citat de Betts (1994), a publicat o descriere detaliată a anatomiei sinusului maxilar, în care pentru prima dată a descris prezența septului antral, descriind variate forme anatomice, ca dimensiune și formă [6].

Scopul cercetării

Prin lucrarea de față s-a dorit efectuarea unei evaluări exhaustive a modului în care apar și evoluează edentațiile de la nivelul zonei de sprijin maxilare. Mai mulți factori (cauza edentației, extinderea edentației, gradul de atrofie a crestei edentate, prezența septului antral) pot influența planul de tratament în vederea utilizării cu succes a implanturilor la acest nivel. Scopul acestui studiu a constat în evaluarea acestor factori și determinarea în funcție de gradul de atrofie osoasă a necesității elevării podelei sinusale și a metodei de acces, luând în considerare vârsta și sexul pacienților. De asemenea, s-a încercat determinarea numărului de implanturi necesare, în medie, pentru a restaura morfofuncțional regiunea maxilară posterioară și evaluarea importanței prezenței septului endosinusal în alegerea metodei de tratament la nivelul zonei de sprijin maxilare.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 3 ani, în cadrul CMI Dr. Onișor din Turda. În acest studiu au fost incluși un număr de 197 de pacienți cu edentații în regiunea maxilară posterioară și care au beneficiat în acest interval de timp de tratamentul prin implanturi. Pentru colectarea datelor au fost studiate foile de observație, OPT-urile și CT-urile pacienților. Determinarea disponibilității osoase subantrale s-a realizat în cazul pacienților cu OPT, prin măsurarea cu hârtie milimetrică, prin transparență, ținând cont de faptul că aparatul la care s-au efectuat OPT-urile avea o scală de mărire a radiografiei de 1,25:1.

Prezența septului la nivelul sinusului maxilar a fost stabilită pe OPT, CT și în unele cazuri prin examinarea clinică intraoperatorie. Pentru efectuarea tabelelor de contingență am utilizat programul Microsoft Excel, iar pentru validarea statistică a rezultatelor am utilizat testele student. Pentru determinarea corelațiilor s-a utilizat o matrice de corelație, iar pentru testarea relevanței la potențialii pacienți s-a folosit testul Fisher.

Rezultate

Împărțirea pe sexe a pacienților incluși în studiu

Articol intrat la redacție în data de: 23.05.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 14.09.2009

Acceptat în data de: 13.10.2009

Adresa pentru corespondență: dr_onisor@yahoo.com

nostru a evidențiat un echilibru între cele două sexe, cu o ușoară dominare a sexului masculin, dar fără o relevanță statistică (fig. 1). Vârsta pacienților incluși în studiu variază între 21 și 75 de ani, cu incidența maximă în decada a V-a de viață (fig. 2).

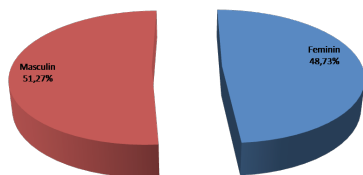


Fig. 1. Distribuția pe sexe a pacienților incluși în studiu.

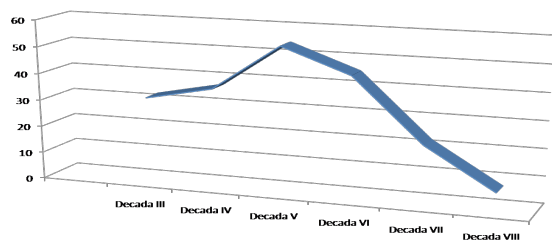


Fig. 2. Distribuția pe decade de vârstă.

Cauza care a dus la pierderea dinților, conform anamnezei pe care am efectuat-o pacienților, a fost în majoritatea cazurilor reprezentată de leziunile carioase complicate. Cu toate acestea, diferența față de parodontopatie (care a fost a doua cauză de edentație), este de sub 2%. În paralel s-a studiat și gradul de atrofie osoasă pe baza clasificării realizate de Misch, observându-se o pondere relativ echilibrată a fiecărei clase (fig. 3). S-a încercat determinarea unei corelații între gradul de atrofie osoasă a pacienților incluși în studiu și modul prin care a apărut edentația, concluzia fiind că legătura este semnificativă, cu Fcalc de 76,67.

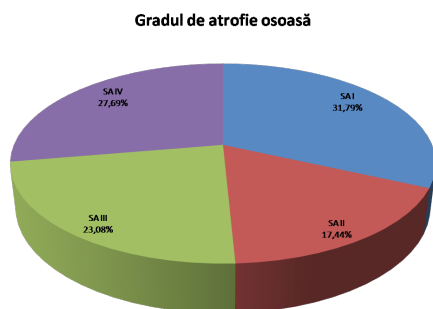


Fig. 3. Distribuția pacienților în funcție de gradul de atrofie osoasă.

La 44,67% din pacienții incluși în studiu erau prezente edentații extinse (fig. 4), care prin celelalte metode

utilizate în medicina dentară anterior utilizării implanturilor, puteau fi protezate doar prin proteze adjuante. Cel mai frecvent s-au inserat o medie de 2 – 3 implanturi și de 4 – 6 implanturi (fig. 5) ($p \ll 0,01$). Cu toate că edentațiile erau extinse, cu indicație evidentă de a introduce un număr mare de implanturi, s-au inserat un număr mai mic de implanturi, evident în limitele acceptate ca fiind funcționale, din motive care țin de capacitatea financiară a pacienților.

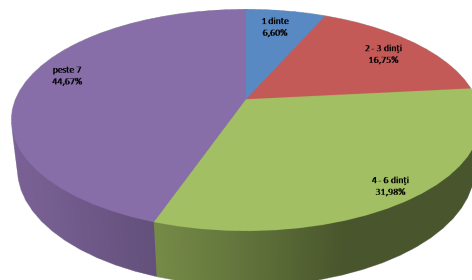


Fig. 4. Extinderea edentației.

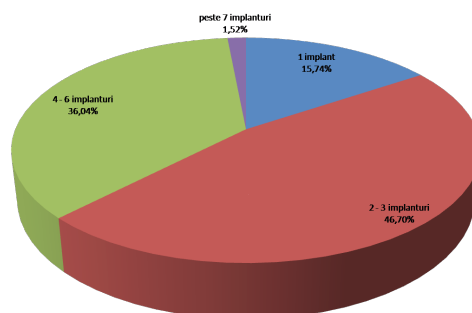


Fig. 5. Numărul de implanturi necesare.

Prezența septului la nivelul sinusului maxilar a fost evidențiată la 47 de pacienți (23,85%) (fig. 6). La pacienții care aveau ca explorare paraclinică computer tomograful, imaginile extrase au fost în concordanță cu realitatea intraoperatorie și, mai mult, s-au putut recolta date despre morfologia septului intrasinusal: sept complet, incomplet, peretele sinus al de pe care se desprinde septul (fig. 7).

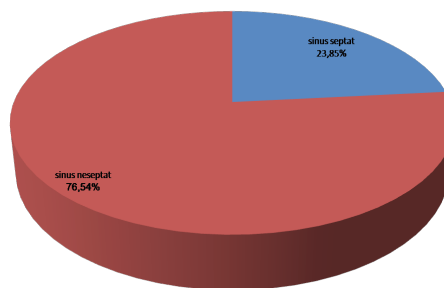


Fig. 6. Ponderea septului endosinusal.



Fig. 7. Evidențierea septului endosinusal drept - imagine CT secțiune axială.

Din pacienții incluși în studiul nostru, 136 (69,04%) prezentau indicația fermă de elevare a podelei sinusale, după cum se poate observa și în figura 8. În selectarea pacienților la care este necesară efectuarea intervenției de sinus lifting, s-a ținut cont de clasificarea lui Misch (1987) [4]. S-a încercat determinarea existenței unei corelații la nivelul eșantionului, între gradul de atrofie osoasă și indicația de elevare a podelei sinusale, obținându-se un grad de corelare foarte strâns, cu aplicabilitate statistică $F_{calc} = 393,87$.

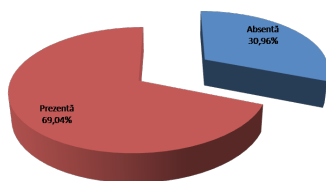


Fig. 8. Necesitatea elevării podelei sinusale.

Pentru elevarea podelei sinusale, s-a recurs la practicarea ei prin abord intern sau extern, în funcție de mai mulți factori. În 75% din cazuri, s-a practicat elevarea podelei sinusale prin abord extern (fig. 9), datorită gradului de atrofie osoasă și extinderii edentației, descoperindu-se o legătură între numărul de implanturi utilizat și tipul de elevare a podelei sinusale, dată cu aplicabilitate statistică $F_{calc} = 34,71$, dar după cum se poate observa cu un indice de corelare mai mic.

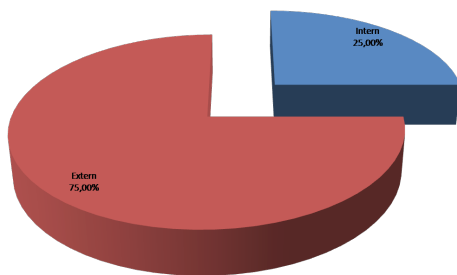


Fig. 9. Mecanismul de elevare a podelei sinusale.

S-a decelat o corelație strânsă între tipul de elevare a podelei sinusale și gradul de atrofie osoasă ($p = 0,0023$).

Discuții

Pentru inserarea implanturilor în regiunea maxilară posterioară trebuie să se aibă în vedere următorii factori: forțele ocluzale, dimensiunea, numărul, designul implanturilor. Forțele ocluzale mari din această regiune impun alegerea unor implanturi cu dimensiune corespunzătoare. Un studiu retrospectiv efectuat de Misch, pe o perioadă de 12 ani (1982-1994), care cuprinde un număr de 653 pacienți, a relevat evoluția nefavorabilă în cazul a 14 implanturi. În cazul a 8 implanturi, eșecul s-a datorat fracturii la nivelul colului implanturilor cu diametre scăzute [4].

Prin inserarea unui număr mai mare de implanturi, în regiunea maxilară posterioară, scad solicitările la nivelul crestei alveolare. Ca principiu general, în această regiune este bine să inserăm un implant pentru fiecare unitate dentară absentă. Dacă forțele sunt crescute, se impune utilizarea a două implanturi pentru fiecare molar [7]. Din studiul efectuat rezultă faptul că nu s-a inserat câte un implant pentru fiecare unitate dentară absentă, protezarea realizându-se în majoritatea cazurilor prin punți pe implanturi (în 46,70% din cazuri s-au inserat 2-3 implanturi).

În ceea ce privește mecanismul de elevare a mucoasei sinusului maxilar, s-a optat pentru abordul extern (75%), riscul de perforare a mucoasei sinusale fiind mai mic, iar zona pe care se realizează creșterea dimensiunii subantrale, este mai mare. Ferigno a obținut o rată de succes a implanturilor ITI după efectuarea sinus liftingului intern de 90%, el optând pentru folosirea unor implanturi mai scurte și sinus lifting intern, evitând astfel abordarea unei tehnici mai invazive.

Underwood a găsit în studiul său 30 de septuri antrale incomplete, în 90 de sinusuri maxilare, rezultând un procent de 33%. Ulm a găsit o incidență asemănătoare 31,7% septuri antrale prezente. În acest studiu, prezența septului antral a fost evidențiată în procent de 23,85%. Ca etiologie, septurile antrale pot fi congenitale sau dobândite. După Chanavaz (1990), septul congenital mai este numit și sept primar și se poate dezvolta în toate regiunile sinusului [8]. Vinter (1993) a observat prezența septurilor antrale secundare pornite de la nivelul podelei sinusale și le consideră rezultatul edentațiilor și atrofie osoase consecutive. Din punct de vedere clinic, prezența acestor septuri osoase antrale produce apariția unor dificultăți intraoperator. În intervențiile endoscopice pentru sinuzite maxilare, prezența septului îngreunează intervenția (Stammberger, 1986) [9].

În cazul în care se practică elevarea mucoasei sinusale și grefarea pentru creșterea dimensiunii subantrale, prezența acestor septuri produce dificultăți în timpul intervenției, atât în abordul intern cât și în cel extern (Tidwell, 1992; Sailer, 1989) [5]. În unele cazuri, datorită acestor septuri pot apărea complicații, ca perforarea mucoasei sinusale, având ca rezultat ulterior apariția

sinuzitei maxilare, dacă zona de perforație nu a fost obținută corespunzător cu o membrană de collagen (Ueda, Kaneda 1992). Tocmai din aceste considerente a fost și este necesar să modificăm tehnica operatorie [10].

Concluzii

Cu toate că edentațiile au fost extinse, nu s-a inserat câte un implant pentru fiecare unitate dentară absentă, protezarea realizându-se în majoritatea cazurilor prin punți pe implanturi, alegerea fiind influențată de considerentele financiare.

Prezența septurilor antrale reprezintă o variație anatomică de luat în considerare, atât datorită frecvenței (23,85), cât și datorită dificultăților de tehnică pe care le implică.

Pentru a putea plasa implanturi la nivelul zonei de sprijin maxilar, la majoritatea pacienților este nevoie să recurgem la elevarea podelei sinusale.

La 75% din pacienți s-a impus elevarea membranei sinusale pe cale externă, tipul de sinus lifting care a fost efectuat depinzând de gradul de atrofie osoasă și de numărul de implanturi necesare. De fapt, în cazul în care a fost necesară elevarea membranei sinusale pe mai mult de 2 mm, s-a optat pentru abordul extern.

Nu există o pondere marcată a unuia dintre cele două sexe la pacienții cuprinși în studiul efectuat.

Cele mai multe implanturi s-au inserat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 50-60 ani, cu posibile conotații psihologice, deoarece pacienților le este greu să accepte proteze adjuncte.

Bibliografie

1. Sethi A, Kaus T: Zona posterioară a maxilei. În: Sethi A, Kaus T. *Implantologie Practică*, Q Med Publishing, Bucuresti, 2008, 207-230.
2. Băciuț Mihaela: Examinarea și diagnosticul în implantologia orală. Indicații și contraindicații. În: Băciuț Mihaela, Băciuț Gr, Takacs G, Albu S., Balog Cristiana, Bran S., Dinu C., Hedeșiu Mihaela, Rotaru H. *Implantologie Orală*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, Cluj Napoca, 2007, 19-46.
3. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson P.: Retrospective analysis of one stage maxillary sinus augmentation with endosseous implants, *Int J Oral Maxillofacial Implants*, 1996; 11: 512-521.
4. Misch C.E: Treatment planning for edentulous posterior maxilla. In: Misch CE, editor: *Contemporary Implant Dentistry*, Third Edition, Mosby Elsevier, Missouri, USA, 2008, 389-405.
5. Tidwell, J.K., Blijdorp P.A, Stoelinga P.J, Brouns J.B, Hinderk S: Composite grafting of the maxillary sinus for placement of endosteal implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1992; 21: 204-209
6. Betts N.J, Miloro M.: Modification of the sinus lift procedure for septa in the maxillary antrum. *J.Oral Maxillofac. Surg.* 1994; 52: 323-333.
7. Misch C.E. Maxillary posterior treatment plans for implant dentistry, *Implantologie* 1995; 19: 7-24.
8. Chanavaz M.: Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology—eleven years of surgical experience (1979-1990). *J. Maxillofac. Surg.* 1990; 16: 199-209.
9. Reiser G.M, Rabinovitz Z, Bruno J.: Evaluation of maxillary sinus membrane response following evaluation with the crestal osteotome technique in human cadavers, *Int J oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 833-840.
10. Fugazzotto P.A, Vlassis J: Long term success of sinus augmentation using various surgical approaches and grafting materials, *Int J Oral Maxillofacial Implants* 1998; 18: 529-543.

STUDIU PRIVIND EVALUAREA SERVICIILOR OFERITE DE SISTEMUL ASIGURĂRILOR SOCIALE DE SĂNĂTATE ÎN CADRUL TRATAMENTULUI AMBULATORIU, ÎN JUDEȚUL SĂLAJ, ROMÂNIA

OLGA STANA, CONSTANTIN POLINICENCU

Facultatea de Farmacie, Universitatea „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea analizează gradul de satisfacție și nemulțumirile legate de serviciile medicale și farmaceutice oferite de sistemul asigurărilor sociale de sănătate din județul Sălaj, în cadrul tratamentului ambulatoriu. Ca metodă de lucru s-a utilizat chestionarul, eșantionul ales pentru studiu fiind de 420 subiecți. S-au aflat părerile celor care beneficiază de asigurări sociale de sănătate sau lucrează în sistem: asigurați, medici, farmaciști și reprezentanți ai Casei de Asigurări de Sănătate, identificându-se, în special, nemulțumirile acestora. Cunoașterea deficiențelor sistemului reprezintă un prim pas spre corectarea sau eliminarea lor.

Cuvinte cheie: asigurați, medici, farmaciști, reprezentanți ai Casei de Asigurări de Sănătate, medicamente, satisfacții, nemulțumiri.

STUDY REGARDING THE EVALUATION OF SERVICES OFFERED BY SYSTEM OF SOCIAL INSURANCE WITHIN SERVICES OFFERED BY SĂLAJ COUNTY SYSTEM OF SOCIAL INSURANCE IN SĂLAJ COUNTY, ROMANIA

Abstract

The study analyses the degree of satisfaction and dissatisfaction regarding the medical and pharmaceutic services offered by Sălaj county system of social insurance, within the ambulatory treatment. The survey was used as method, the chosen pattern being of 420 subjects. It presents the opinion of those persons who take benefit of the social insurances or work in the system: insurants, doctors, apothecaries and representants of the Health Insurance House, identifying especially their discontents. Knowing the deficiencies of the system is a first step to correct and eliminate them.

Keywords: insurants, doctors, apothecaries, representants of the Health Insurance House, medicaments, satisfactions, discontents.

Introducere

De la implementarea sistemului asigurărilor sociale de sănătate în România în 1997 [1], există foarte puține lucrări care și-au propus să studieze mulțumirile și nemulțumirile legate de serviciile medicale și farmaceutice oferite de asigurările sociale de sănătate, în tratamentul ambulatoriu [2]. Foarte importantă este cunoașterea părerii celor implicați direct în sistem: asigurați, medici, farmaciști, reprezentanți ai Casei de Asigurări de Sănătate. Identificarea deficiențelor sistemului reprezintă un prim pas în lupta pentru corectarea și eliminarea acestora.

Ipoteza de lucru

Lucrarea de față și-a propus o analiză, la nivelul județului Sălaj, a calității serviciilor oferite de sistemul de asigurări sociale de sănătate, bolnavilor care se tratează ambulatoriu. Pentru a avea o privire completă asupra mulțumirilor și nemulțumirilor oferite de funcționarea asigurărilor sociale de sănătate, studiul a cuprins toți actorii implicați în sistem: asigurații (în calitate de pacienți), medicii, farmaciștii și reprezentanții Casei de Asigurări de Sănătate.

Material și metode

Metoda utilizată a constat în ancheta pe baza chestionarelor [3], iar analiza statistică descriptivă a

Articol intrat la redacție în data de: 07.10.2009

Acceptat în data de: 13.10.2009

Adresa pentru corespondență: olga_stana@hotmail.com

rezultatelor s-a realizat cu programul Microsoft Excel.

Au fost concepute patru tipuri de chestionare adresate celor care beneficiază sau sunt implicați în sistem: asigurați, medici, farmaciști și reprezentanți ai Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj.

Eșantionul ales pentru anchetă a fost constituit din 420 subiecți, astfel: 250 asigurați, 100 de medici, 50 de farmaciști și 20 reprezentanți ai Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj.

Chestionarele au fost distribuite la sediile furnizorilor de servicii: cabinetele medicilor de familie și farmacii, la domiciliul asiguraților, la sediul Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj. Difuzarea chestionarelor s-a făcut în perioada: 1 noiembrie - 15 decembrie 2008. Rezultatele obținute, deși se referă la județul Sălaj, pot fi extrapolate la nivel național. Întrebările din chestionare au fost de tip deschis (cu răspuns la alegere), închis (cu răspunsuri impuse) sau mixte (cu răspunsuri impuse și la alegere).

Rezultate și discuții

S-au analizat chestionarele primite de la fiecare categorie în parte.

I. ASIGURAȚI

Au fost distribuite 250 de chestionare, cu o rată de răspuns de 95%, ceea ce arată o cooperare foarte bună a celor care se bucură de beneficiile oferite de sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Au fost cercetate aspecte ce privesc partea socială (vârstă, sex, mediul de proveniență, ocupație), categoria de asigurat în care se încadrează (sănătos, bolnav cronic, bolnav cu boli cronice speciale [4] sau incluse în programe de sănătate), medicamente folosite, tipul de compensare a medicamentelor, frecvența procurării medicamentelor, ponderea cheltuielilor cu medicamente din venitul lunar, nemulțumiri în legătură cu procurarea medicamentelor și asistența medicală acordată.

În urma prelucrării chestionarelor au rezultat următoarele aspecte sociale:

- o 50% dintre asigurații chestionați sunt pensionari; această categorie se adresează cel mai mult medicilor, majoritatea fiind bolnavi cronici;

- o 37% au un venit lunar foarte mic (venitul minim pe economie, 540 lei și chiar sub venitul minim pe economie);

- o 41% au între 540-1000 lei pe lună;
- o 13% au venitul cuprins între 1000 și 1500 lei;
- o 9% au venituri de peste 1500 lei lunar.

Ponderea cheltuielilor cu medicamentele din venitul lunar al asiguraților este următoarea:

- o 20% se bucură de gratuitate;
- o 64% consumă doar o mică parte din venitul lor lunar pe medicamente;
- o 12% consumă circa jumătate din venit lunar pe plata medicamentelor;
- o 4% nu-și pot acoperi cheltuielile cu medica-

mente din venitul lunar, acesta fiind de 540 și sub 540 lei lunar.

La întrebarea **“Ce nemulțumiri aveți în legătură cu procurarea medicamentelor?”** 81% au declarat că nu au nemulțumiri în legătură cu procurarea medicamentelor, iar 19% au fost nemulțumiți.

Dintre **nemulțumirile indicate** de asigurați menționăm:

- medicamentele prea scumpe (35%);
- discontinuități în aprovizionarea cu medicamente a farmaciilor (30%);
- lipsa farmaciilor din zonă, distanța mare până la farmacie, cost ridicat al transportului din mediul rural și localități izolate pentru procurarea medicamentelor, limitarea fondului de medicamente la farmacii, timp de așteptare prea mare și aglomerație în farmacii, mai ales în primele zile ale lunii, prea multe formalități pentru obținerea medicamentelor, procedură greoaie la inițierea tratamentului, lipsa unor medicamente de pe lista de compensare: vitamine, OTC-uri, protectoare hepatice (35%).

La întrebarea **“Ce nemulțumiri aveți în legătură cu asistența medicală (medic de familie, medic specialist)?”**

- 11% au fost foarte mulțumiți (părere bună, foarte bună, excepțională, menționând atenția și bunăvoința cu care au fost tratați și având aprecieri deosebite asupra activității medicului);

- 83% au declarat că nu au nemulțumiri;

- 6% s-au declarat nemulțumiți.

Nemulțumirile asiguraților se pot grupa astfel:

- 52% au menționat accesul greu la medicul specialist, perioada lungă pe listele de așteptare la recuperare, controale prea dese la diabetolog;

- 36% au reclamat supraaglomerația din cabinete;

- 8% au considerat că se pierde prea mult timp din cauza birocrăției;

- 4% doresc o mai bună informare cu privire la boală și modul ei de evoluție.

II. MEDICI

Au fost distribuite 100 de chestionare medicilor aflați în relații contractuale cu Casa de Asigurări de Sănătate Sălaj, medici de familie și medici specialiști, din mediul rural și urban. **Rata de răspuns a fost de 72%. În momentul distribuirii chestionarelor se aflau în relație contractuală cu CAS Sălaj: 116 medici de familie și 76 medici specialiști.**

Au fost solicitate părerile medicilor în legătură cu listele de medicamente [5], cu timpul consumat cu prescrierea rețetei în cadrul unei consultații medicale, relația cu personalul din farmacii și cu Casa de Asigurări de Sănătate, nemulțumiri în legătură cu asistența cu medicamente.

Referitor la listele de medicamente:

- 65% dintre medici au apreciat că sunt incomplete, lipsind unele medicamente uzuale;

- 15% au considerat că sunt prea puține medicamentele românești;

- 12% au apreciat că listele sunt bune, adică cuprind majoritatea medicamentelor de care au nevoie în ambulatoriu sau pentru specialitatea lor;

- 8% au considerat listele prea extinse.

Cei mai mulți medici, 53%, au considerat timpul consumat cu prescrierea rețetei, în cadrul consultației medicale, prea mare, 44% au considerat timpul consumat cu prescrierea rețetei, mediu, iar abia 3% dintre medici au considerat nesemnificativă ponderea prescrierii rețetei în cadrul timpului afectat unei consultații medicale.

În ceea ce privește relația cu farmaciștii, 86% dintre medici au o relație bună și foarte bună cu personalul din farmacii, 11% au o relație satisfăcătoare, iar 3% sunt nesatisfăcuți de relația cu personalul din farmacii. Chestionarele au arătat că medicii specialiști au o relație satisfăcătoare și chiar nesatisfăcătoare, atât cu farmaciștii, cât și cu Casa de Asigurări, în timp ce medicii de familie au relații bune și foarte bune, atât cu farmaciștii, cât și cu Casa de Asigurări. Explicația acestei comportări ar fi că în perioada realizării chestionarelor și, de fapt, în ultimii ani, asistența medicală primară și medicii de familie s-au bucurat de o atenție deosebită, de un cadru legal favorabil, în care serviciile prestate de aceștia au fost cuantificate corespunzător.

La întrebarea **“Ce nemulțumiri aveți în legătură cu asistența cu medicamente?”**, 69% dintre medicii chestionați nu au sau nu și-au exprimat nemulțumiri, în timp ce 31% au avut nemulțumiri în legătură cu asistența cu medicamente.

Aceste nemulțumiri pot fi grupate astfel:

1. nemulțumiri ce țin de aprovizionarea farmaciilor (73%): lipsa anumitor medicamente din farmacii, discontinuități și incoerență în aprovizionarea cu medicamente uzuale, prezența în farmacii doar a medicamentelor dorite de farmaciști;

2. nemulțumiri generate de cadrul legislativ (27%): existența plafoanelor pe rețetă (la lista B de medicamente), imposibilitatea eliberării produselor similare, fără semnătura de confirmare a medicului prescriptor - dacă medicamentul prescris nu există în farmacie, modificarea mult prea frecventă a listelor de medicamente și gama limitată de medicamente aflate pe listă, prescrierea medicamentelor după denumirea comercială și absența unor specialități farmaceutice din farmacii.

III. FARMACIȘTI

Au fost distribuite 50 de chestionare farmaciștilor din județul Sălaj, un număr egal cu numărul farmaciilor aflate în relații contractuale cu CAS Sălaj, la data realizării chestionarului. **Rata de răspuns a fost de 100%. La nivelul întregului județ își desfășoară activitatea un număr de 83 de farmaciști, astfel că eșantionul ales reprezintă 60,24%, fiind un eșantion reprezentativ pentru județul Sălaj.**

La întrebarea **“Cum apreciați listele de**

medicamente?” 60% dintre cei chestionați au răspuns că listele sunt incomplete, că lipsesc medicamente frecvent folosite în practica medicală, 12% au considerat că sunt prea largi, 10% au considerat că sunt bune, 6% au afirmat că din liste lipsesc medicamentele românești, mai ieftine, iar 12% au avut alte comentarii referitoare la listele de medicamente. Aceste comentarii se referă la lipsa medicamentelor noi, a vitaminelor, a produselor OTC pentru copii și la mult prea frecventa schimbare a listelor de medicamente.

La întrebarea **“Ce nemulțumiri aveți în legătură cu prescrierea medicamentelor destinate asiguraților?”** 52% din cei intervievați au declarat că nu au nemulțumiri, în timp ce 48% au fost nemulțumiți în legătură cu prescrierea medicamentelor de către medici.

Aceste nemulțumiri se referă la următoarele aspecte: medicii nu cunosc suficient listele de medicamente, nu cunosc regulile de prescriere a medicamentelor, există greșeli privind listele de compensare, medicii nu scriu cantitatea de medicament prescrisă cu cifre și litere, există neconcordanțe între numărul de zile și cantitatea de medicament prescrisă, medicamente prescrise greșit, medicamente prescrise inexistente pe piață, prescrieri incomplete, nemulțumiri ale pacienților atunci când aceștia preferă un alt medicament, mai ieftin decât cel prescris iar eliberarea lui necesită deplasarea la medic pentru confirmare.

În privința gradului în care farmaciile au avut posibilitatea de a onora prescripțiile medicale, 82% din farmaciile din județul Sălaj au avut posibilitatea de a onora prescripția medicală imediat, în proporție de 90 și peste 90%.

Referitor la relația cu personalul medical (medici și asistenți medicali), 41% dintre farmaciști consideră această relație foarte bună, 40% bună, 13% satisfăcătoare, doar 6% declarându-se nesatisfăcuți de relația cu personalul medical.

La întrebarea **“Ce nemulțumiri aveți în legătură cu asistența cu medicamente?”** 66% din cei chestionați au fost mulțumiți, în timp ce 34% s-au declarat nemulțumiți.

Aceste nemulțumiri pot fi grupate în funcție de sursa lor în:

1. nemulțumiri generate de furnizorii de medicamente: lipsa unor medicamente la furnizori, blocaje apărute în farmacii din cauza grevelor furnizorilor, intermitențe în aprovizionare, livrare insuficient de promptă din partea depozitelor;

2. nemulțumiri ce țin de partea legislativă: instabilitatea prețurilor la medicamente, frecventa schimbare a listelor de medicamente, prea multe sortimente la același DCI, termenul legal de aprovizionare de 48 ore este insuficient pentru mediul rural, adaos comercial mic la medicamentele destinate programelor naționale de sănătate.

Referitor la relația cu Casa de Asigurări de Sănătate, 72% dintre farmaciști o consideră ca fiind foarte

bună, 26% bună, iar 2% consideră această relație ca fiind satisfăcătoare.

IV. REPREZENTANȚI AI CASEI DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Au fost distribuite 20 de chestionare reprezentanților Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj, selecțate după nivelul de cunoaștere, implicare și responsabilitate în problemele medicamentului.

La întrebarea **“Cum apreciați listele de medicamente?”**, 70% dintre cei chestionați au apreciat că listele sunt incomplete, că lipsesc medicamentele frecvent folosite în practica medicală, 20% au considerat că lipsesc medicamentele românești, iar 10% au apreciat aceste liste ca fiind prea extinse, cu prea multe sinonime.

Alte comentarii referitoare la listele de medicamente au fost: listele să poată fi modificate periodic în funcție de resursele financiare disponibile și de priorități în strategia de guvernare privind sănătatea; listele ar trebui să cuprindă o gamă mai largă de medicamente pentru persoanele defavorizate; ar fi necesară reanalizarea încadrării medicamentelor în grupele de compensare 50-90%; listele ar trebui să cuprindă medicamentele cele mai frecvent prescrise. Dacă unii au cerut modificarea periodică a listelor de medicamente, alții au considerat că listele se schimbă mult prea des, ceea ce generează probleme în aprovizionare, dificultăți și întârzieri în onorarea prescripțiilor medicale.

În ceea ce privește relația cu furnizorii de servicii medicale, 60% consideră ca fiind bună și 40% foarte bună.

Referitor la relația cu furnizorii de servicii farmaceutice, 90% consideră o relație bună și 10% ca fiind foarte bună.

Faptul că personalul Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj declară că au relații bune și foarte bune cu furnizorii este confirmat de lipsa în contencios administrativ a conflictelor cu aceștia; reclamațiile s-au rezolvat pe cale amiabilă, iar decontarea serviciilor s-a făcut la termenele stabilite și în totalitate.

La întrebarea **“Ce nemulțumiri aveți în legătură cu asistența cu medicamente?”**, 60% s-au declarat mulțumiți, în timp ce 40% nemulțumiți.

Aceste nemulțumiri se referă la faptul că gratuitatea induce un consum exagerat de fonduri (ceea ce s-ar putea evita prin introducerea “coplății”, în variantă mică sau de la o anumită valoare a pensiei), nu există protocoale terapeutice pentru toate medicamentele de pe listă, numărul de modificări pe zona de complementaritate/an este prea mare, lipsește valoarea de contract la farmacii. Se aștepta ca în momentul eliminării plafoanelor la farmacii [6], să dispară nemulțumirile, dar, între timp, a apărut lipsa de medicamente.

Referitor la introducerea plafoanelor la medicii de familie, 95% dintre angajații CAS Sălaj sunt rezervați, având argumente ce țin de activitatea Casei de Asigurări, de cea a medicilor prescriptori și a asiguraților.

Argumentele care au fost aduse se referă la:

1. nemulțumiri ce țin de activitatea CAS (37%): neconcordanța existentă între buget și necesitățile reale de medicamente ale populației, fluctuația asiguraților de la un medic la altul, fapt ce ar determina dificultăți în stabilirea plafoanelor la medici, dificultăți în urmărirea consumului și menținerea acestuia în limitele bugetului;

2. aspecte ce țin de activitatea medicilor prescriptori (38%): afluență crescută a asiguraților cu boli cronice în primele zile ale lunii, dificultăți în respectarea bugetului de către medici (în condițiile unei prescrieri justificate pe baza recomandărilor primite prin scrisoare medicală de la specialiști), dificultăți în urmărirea și respectarea bugetului (ar trebui ca medicii să cunoască prețul medicamentelor, să contabilizeze fiecare prescripție medicală, fapt imposibil de realizat, în lipsa unui program informatic corespunzător);

3. nemulțumiri ale asiguraților (25%): subiectivism în prescrierea medicamentelor, aglomerații la cabinetele medicale.

Concluzii

1. În anul 2008, în județul Sălaj, s-a început un studiu de evaluare a serviciilor oferite de sistemul asigurărilor sociale de sănătate, în cadrul tratamentului ambulatoriu.

2. Ca metodă de lucru s-a utilizat ancheta pe baza chestionarelor, iar analiza statistică descriptivă s-a realizat cu programul Microsoft Excel.

3. Au fost concepute patru tipuri de chestionare adresate celor implicați în sistemul asigurărilor sociale de sănătate: asigurați, medici, farmaciști și reprezentanți ai Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj. În total, s-au cercetat 420 subiecți.

4. Atenția cea mai mare a fost acordată asiguraților. Aceștia au primit 250 de chestionare. Au răspuns 95% dintre cei chestionați. Rezultatele obținute sunt următoarele: 50% dintre asigurați sunt pensionari; 37% dintre cei chestionați au venituri lunare mici și foarte mici (venitul minim pe economie sau chiar mai puțin); 12% dintre asigurați dau circa jumătate din venitul lunar pe medicamente, iar 4% nu-și pot acoperi cheltuielile cu medicamentele, din venitul lunar.

5. Cele mai importante nemulțumiri ale asiguraților legate de medicamente sunt: prețul mare al unor medicamente, aprovizionarea inconstantă a farmaciilor, aglomerația din farmacii, lipsa farmaciilor în zonele rurale și costul mare al transportului pentru procurarea medicamentelor de la oraș, lipsa unor medicamente de pe listele de compensare, considerate de ei importante, precum: vitamine, protectoare hepatice, OTC-uri.

6. Nemulțumirile asiguraților legate de asistența medicală se referă la accesul greu la medicul specialist, aglomerația din cabinete și o informare insuficientă asupra bolii din partea medicului.

7. Medicii au răspuns la chestionare în proporție de 72%. La întrebarea privind listele de medicamente, 65%

au afirmat că sunt incomplete, 8% au considerat că sunt prea extinse, iar 15% au considerat că sunt prea puține medicamente românești. 53% dintre medici au considerat că se pierde prea mult timp cu prescrierea rețetei pentru bolnav. În privința relațiilor cu ceilalți profesioniști din cadrul sistemului de asigurări de sănătate, medicii specialiști au relații nesatisfăcătoare atât cu farmaciștii, cât și cu reprezentanții Casei de Asigurări de Sănătate, iar medicii de familie au relații foarte bune atât cu farmaciștii, cât și cu reprezentanții Casei de Asigurări de Sănătate.

8. Nemulțumirile medicilor legate de asistența cu medicamente se referă la aprovizionarea inconstantă a farmaciilor (73%) și la aspectele legislative privind prescrierea medicamentelor gratuite și compensate (27%).

9. Chestionarele adresate farmaciștilor au indicat faptul că și farmaciștii consideră listele de medicamente compensate și gratuite incomplete (60%). În legătură cu prescrierea medicamentelor de către medici, nemulțumirile farmaciștilor sunt legate de prescrierile incomplete și greșite (nu se scriu cantitățile în cifre și litere, există neconcordanțe între numărul de zile și cantitatea prescrisă, se prescriu medicamente din afara listelor etc.). În privința asistenței cu medicamente, nemulțumirile farmaciștilor se referă la lipsa unor medicamente la furnizori, la blocajele apărute din cauza grevelor frecvente ale furnizorilor, livrarea insuficient de promptă din partea depozitelor, frecvența schimbare a listelor de medicamente, prea multe sortimente pentru același DCI și adaos comercial mic la medicamentele destinate programelor de sănătate.

10. Chestionarele adresate reprezentanților Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj au indicat faptul că

majoritatea celor care lucrează în sistem (70%) consideră listele de medicamente compensate și gratuite incomplete, că gratuitatea induce un consum exagerat de fonduri, dar introducerea plafoanelor la medicii de familie nu este recomandată și nici posibilă în prezent, din cauza lipsei unui program informatic special pentru medici, care să indice prețul medicamentelor prescrise și să contabilizeze fiecare prescripție.

Bibliografie

1. Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, titlul VIII Asigurările sociale de sănătate, Monitorul Oficial al României, partea I nr.372/28.04.2006
2. Blaga, E: Configurația socială a asigurărilor de sănătate, Ed.Pinguin Book, București 2005 pag. 246-298
3. Morgovan, C: Marketingul medicamentelor antidiabetice, Teză de doctorat, Cluj-Napoca 2008, 204
4. Hotărârea nr. 720/09.07.2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Monitorul Oficial al României, Partea I, nr.523/10.07.2009
5. Stana Olga, Polinicencu C: Strategii manageriale ale Casei de Asigurări de Sănătate Sălaj, în anul 2005-2007, pentru finanțarea tratamentului poliartritei reumatoide, hepatitei virale cronice și stărilor postranplant, Clujul Medical, nr.4/2008, pag.566
6. Hotărârea nr.1225/01.10.2008 pentru modificarea contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anul 2008, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.324/2008, Monitorul Oficial al României, partea I, nr.680/03.10.2008

DEZVOLTAREA PORTALULUI EDUCAȚIONAL EDOCTORAL-CAMPUS. TEHNOLOGIA ÎN SPRIJINUL ACTIVITĂȚILOR DE PREDARE ȘI ÎNVĂȚARE ÎN CADRUL PROGRAMELOR DOCTORALE

CODRUȚA D. PIȚIȘ¹, PETRU A. MIRCEA², RADU I. BADEA²,
ANCA D. BUZOIANU², DANIELA IONESCU²

¹Departamentul pentru Cercetare-Dezvoltare, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Școala Doctorală, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

“It is through education that the daughter of a peasant can become a doctor,
that the son of a mineworker can become the head of the mine,
that the child of farm workers can become the president of a great nation”
(Nelson Mandela, 1994)

Rezumat

În ultimii ani conceptul Information Technology (IT) a devenit un factor dinamizant în diferite domenii de activitate, inclusiv cel educațional și medical. În acest context, implementarea portalului eDoctoral-campus răspunde modificării de paradigmă cu privire la modalitățile de predare și învățare în cadrul programelor de doctorat. Portalul reprezintă un ansamblu coeziv format din module de eLearning, eAssesment, Content Management System (CMS), videoconferință și forum.

Cuvinte cheie: Tehnologia Informației și Comunicațiilor (TIC), eLearning, educație medicală, programe doctorale.

DEVELOPMENT OF EDUCATIONAL PORTAL EDOCTORAL- CAMPUS – TECHNOLOGY AS A SUPPORT OF TEACHING AND LEARNING ACTIVITIES WITHIN DOCTORAL PROGRAMS

Abstract

In the last few years the concept Information Technology (IT) became a catalyst in different areas of activities, including those of education in the field of medicine. In this context, the implementation of eDoctoral-campus portal reflects the change of paradigm regarding the teaching and learning methods within the doctoral programs. The portal represents a cohesive assembly of eLearning, eAssessment, Content Management System (CMS), videoconference and forum models.

Keywords: Information and Communication Technologies (ICT), eLearning, medical education, doctoral programs.

Introducere

„Studiile doctorale sunt o prioritate majoră pentru universitățile europene și pentru European University Association (EUA)”, a afirmat Prof. Georg Winckler, Președintele EUA. Întărirea rolului crucial pe care îl dețin programele doctorale pentru Europa se realizează prin accentuarea rolului universităților ca furnizori de programe

doctorale, având responsabilitatea de a crea un mediu unic în care tinerii cercetători să fie educați prin și pentru cercetare [1]. Universitățile includ diferitele structuri organizaționale cadru pentru programele de doctorat. Ele decid durata și gradul de internaționalizare al studiilor doctorale, influențează statutul doctoranzilor și cariera cercetătorilor. **Autonomia universitară le permite să dezvolte și să implementeze strategii instituționale referitoare la programele doctorale în diferite arii de cunoaștere [1].**

Școala doctorală reprezintă, alături de programele

Articol intrat la redacție în data de: 21.10.2009

Acceptat în data de: 26.10.2009

Adresa pentru corespondență: cpitis@umfcluj.ro

tematice structurate (“deschise”) și cele individuale (“închise”), o formă de organizare a programelor doctorale. Poate include (așa cum este cazul modelului francez de instruire) unități destinate instruirii practice (laboratoare, seminarii) și teoretice (cursuri).

Dezvoltarea școlilor doctorale și, în relație directă cu aceasta, crearea resursei umane specializate prin formarea tinerilor pentru cariera de cercetător științific, reprezintă unul dintre obiectivele-cheie în strategia pe care universitățile trebuie să o urmeze pentru a deveni principalii actori în procesul CDI. În acest scop și în contextul unei adevărate “revoluții informaționale” [2], proiectul “Dezvoltarea școlilor doctorale din medicină și științele vieții printr-un sistem eLearning pentru cercetare - eCercDoc”¹ își propune să creeze condițiile necesare pentru creșterea eficienței și performanței învățământului și a activității de cercetare în școlile doctorale din România. Acest deziderat se dorește a fi atins prin dezvoltarea unui sistem informatic avansat - portalul eDoctoral-campus - care să permită realizarea centrului unic de comunicare, prin intermediul Internetului, între școlile doctorale din România.

Conform descrierii AMEE² [3], portalul integrează un set de cazuri de utilizare specifice, un CMS, funcționalități de videoconferință și un sistem software avansat de eLearning. Sistemul informatic propus prezintă un mediu de integrare a multiplelor noțiuni care formează sistemul informațional al educației pentru cercetare în științele medicale. Platforma va permite, pe de o parte, învățământul la distanță, comun pentru toți doctoranzii din universitățile partenere (armonizare curriculară), iar pe de altă parte, evaluarea performanței doctoranzilor în cadrul anului de pregătire doctorală avansată printr-un sistem de evaluare standardizat, bazat pe criterii obiective precise (program de evaluare a performanței în școlile doctorale medicale din consorțiu). Asocierea autoevaluării cu evaluarea externă stimulează activitățile de învățare și dobândirea aptitudinilor practice [4]. În plus, portalul va permite realizarea următoarelor obiective specifice: *up-gradarea sistemului de învățământ în școlile doctorale prin centrarea activităților pe student, *creșterea calității activității de cercetare desfășurate de doctoranzi prin dezvoltarea standardelor înalte de instruire în cercetare de-a lungul formării doctorale, *crearea unui sistem unic, eficient, de promovare și susținere a doctoranzilor cu calități de cercetători, *crearea unui consorțiu virtual de școli doctorale. Comunitățile virtuale sunt considerate, alături de e-portofolii, simularea virtuală și animația 3D, unelte cu un impact în creștere în domeniul educației și practicii medicale [4].

Material și metode

Portalul este gândit ca o soluție complexă și unitară, fiind compus din mai multe module integrate:

- *Modul 1: Sistem eLearning AeL cu sistem de videoconferință - instrument modern de instruire asistată de calculator* (Computer Assisted Learning), management și monitorizare, instruire la distanță/ne-asistată (Computer Based Learning);

- *Modul 2: Sistem de comunicare și lucru în comun pentru școlile doctorale* - centru unic de comunicare (secțiune de forumuri publice și private, forumuri ce vor fi grupate pe categorii și arii tematice; secțiune de Noutăți - vor fi menținute actualizate date de interes general și cu caracter public) și zone de publicare materiale de cercetare cu acces public sau privat (gestionarea în portal a resurselor de informare, materialelor electronice de studiu etc.);

- *Modul 3: Sistem de gestiune și evaluare online a articolelor și resurselor de documentare* utilizate în cadrul cercetărilor din programele de doctorate - doctorandul va avea posibilitatea să publice într-o zonă securizată din portal articolele și resursele de documentare. Publicarea de rezultate intermediare, care pot fi evaluate de către profesori și pot fi adnotate cu feedback de către profesorii și colegii din școala doctorală va permite creșterea calității materialelor propuse și direcționarea corectă a cercetării inițiate. Procesul de colectare de feedback va fi controlat de către doctorandul solicitant;

- *Modul 4: Sistem de asistare online pentru deciziile ale căror rezultat se stabilește prin vot sau prin punctaj* - eficientizarea luării de decizii în comun (adoptarea curriculei comune, armonizarea aspectelor administrative și științifice din cadrul școlilor doctorale); evaluarea online a unor lucrări de cercetare, prin stabilirea unor calificative prin punctaj sau prin evaluarea de tip admins/respins.

Accesul utilizatorilor în portal se va face pe baza de înregistrare în sistem, urmat de validare și autentificare.

Dezvoltate inițial în condiții de laborator, modulele au fost ulterior integrate, fiind creat un portal unitar și gata de a fi lansat spre testare de laborator, apoi testare în condiții reale de utilizare. Portalul beneficiază de un design adecvat – designul interfeței grafice, ușurință în utilizare și aliniere ridicată la domeniul medical. Partenerii din universitățile de medicină și farmacie vor implementa timp de 2 ani portalul dezvoltat și, pe baza experienței în psihopedagogie a partenerului UBB Cluj-Napoca, vor evalua eficiența acestui sistem informatic.

Rezultate

În primele patru etape ale proiectului eCercDoc au fost implementate activități ale căror rezultate sunt percepute de cadrele didactice implicate în activitatea școlilor doctorale partenere ca puncte pozitive ale dezvoltării, testării și instalării portalului. **Aceste rezultate sunt:**

¹ Proiect finanțat în cadrul competiției “Parteneriate în domenii prioritare” 2007, nr. contract 11046/2007, director proiect Prof.dr.Petru-Adrian Mîrcea, Coordonator UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Parteneri UMF Craiova, UMF Târgu-Mureș, UBB Cluj-Napoca, SIVCO România

² AMEE - The Association for Medical Education in Europe

1. Întocmirea unui raport analitic privind curriculumele Școlilor Doctorale de medicină și științele vieții din România și Europa. Prezentarea raportului și elaborarea Acordului privind Curricula armonizată în Școala Doctorală Medicală cu ocazia organizării unei mese rotunde cu participare națională.

2. Definirea de comun acord și în concordanță cu recomandările EUA a unui sistem standard de evaluare a doctoranzilor. Elaborarea Acordului privind Noul Sistem de Evaluare și Promovare în Școala Doctorală Medicală.

3. Analiza cerințelor specifice domeniului pentru care se crează portalul. Elaborarea specificațiilor. Realizarea și instalarea unui prototip (versiunea 1) pentru sistemul informatic al Școlilor Doctorale Medicale. Evaluarea concordanței între funcțiile oferite în portal și cerințele de satisfăcut în domeniul programelor doctorale.

În decursul anului 2010, în etapa finală a proiectului eCercDoc, urmează să se deruleze un studiu de impact care va evalua feed-back-ul doctoranzilor înmatriculați în programele doctorale ale universităților partenere. Ulterior, recomandările studiului vor fi analizate și implementate ca îmbunătățiri ale sistemului. Portalul revizuit va intra apoi într-o nouă etapă de evaluare. Va fi organizată o conferință națională și vor fi trimise spre publicare articole în vederea diseminării pe scară largă a rezultatelor implementării noului sistem de predare și comunicare pentru Școlile Doctorale.

Centrul unic de comunicare eDoctoral-campus, prin intermediul sistemului informatic avansat de eLearning și a celorlalte module dezvoltate permite:

- integrarea ICT în sistemul de învățământ superior din România;
- armonizarea și eficientizarea sistemului de învățământ superior la nivelul ciclului terțiar de formare profesională (studii doctorale și post-doctorale);
- formare și perfecționare profesională pentru doctoranzi și pentru tinerii cercetători în vederea creării unei resurse umane înalt calificate și creșterii calității cercetării științifice;
- reducerea disparităților dintre România și celelalte state membre ale Uniunii Europene, în ceea ce privește sistemul educațional terțiar și capitalul uman din cercetare, contribuind astfel la implementarea Strategiei de la Lisabona.

Discuția rezultatelor

Datorită caracteristicilor (creativitate, adaptabilitate, flexibilitate) și funcționalităților sale, portalul eDoctoral-campus corespunde exigențelor unei aplicații IT de succes - înlătură limitările de timp și spațiu [3]; permite desfășurarea unor activități de rutină mai rapid și mai eficient [2]; susține noi modalități de gândire și muncă [2]; permite diseminarea informației către un număr mai mare de persoane în cadrul programelor de educație medicală și dezvoltare profesională, fără a aduce prejudicii

calității predării [2].

Portalul eDoctoral-campus reprezintă o inovație pedagogică și tehnică de remarcă, utilă și foarte apreciată în mediul academic pentru care a fost creată. Îmbunătățirile care vor fi evidențiate în urma utilizării în condiții reale (activitatea școlilor doctorale și instruirea pentru cercetare pe parcursul întregului program doctoral, până la elaborarea tezei de doctorat) vor conduce în mod cert la ameliorarea eficacității aplicației. Fără a nega superioritatea blended-learning față de eLearning sau abordările integral online [5,6], autorii subliniază necesitatea motivării studenților și cadrelor universitare în utilizarea tehnologiilor IT pentru informare, studiu, dezvoltare, comunicare [4,7].

Dificultățile de realizare raportate în etapele de proiect deja parcurse au constat în efortul de timp și resursă umană angajată pentru implementarea unei aplicații care să conțină oportunități de învățare de înaltă calitate, acuratețe pedagogică, de notorietate și cu un caracter colaborativ [7]. Riscul de nereușită din punct de vedere tehnic a fost redus prin achiziționarea de aparatură performantă, prin implicarea unor parteneri competenți, colectivul având experiență considerabilă privind problematica abordată. **Aceste dificultăți merită și trebuie înlăturate atâta timp cât se urmărește crearea unei oferte educaționale de calitate – “empower the students with appropriate educational opportunities to soar like the eagle” [7].**

Perspective

Sistemul informatic dedicat formării pentru cercetarea științifică prin educație performantă, transparentă și avansată va avea aplicabilitate inițială la nivelul școlilor doctorale medicale. În timp, acesta va putea fi extins și la nivelul celorlalte școli doctorale din țară, ceea ce va permite armonizarea curriculară, concentrarea activităților și creșterea eficienței la nivelul întregului sistem de învățământ terțiar din România. Totodată, platforma eDoctoral-campus va putea deveni nucleul în jurul căruia să se coaguleze învățământul doctoral și din alte universități, existând posibilitatea largirii consorțiului doctoral, cu crearea în viitor a unui pol pentru cercetarea doctorală medicală de excelență [8]. **Aplicabilitatea largă a aplicațiilor IT și a modulelor de eLearning este recunoscută și în ghidul AMEE – “anywhere can become a classroom” [3].**

În termeni economici, **impactul realizării portalului** va consta în scăderea cheltuielilor de deplasare și a timpului necesar a fi alocat de către doctoranzi, având în vedere implementarea învățământului la distanță. De asemenea, prin sincronizarea activităților, timpul necesar desfășurării acestora va fi optimizat, ameliorându-se net raportul calitate/preț. Studiul după o curiculă armonizată, adaptată necesităților dezvoltării unei cariere în cercetare va permite îmbunătățirea abilităților de cercetător ale

doctoranzilor, cu beneficii atât imediate, cât și pe termen lung în activitățile lor ulterioare. Evaluarea doctoranzilor prin sistemul elaborat în cadrul acestui program va avea un caracter unitar, obiectiv care, de asemenea, va duce la un câștig semnificativ de timp și ameliorarea indicatorilor economici. Din punct de vedere social vor fi deschise noi oportunități de perfecționare pentru tinerii cercetători din domeniu și este de așteptat o creștere a aderenței tinerilor pentru alegerea carierei de cercetător, facilitarea obținerii unui loc de muncă pentru tinerii doctoranzi și creșterea atractivității acestora în fața angajatorilor. Metodele și modelele elaborate pot fi subiect al transferului cercetării fundamentale în practica clinică, cu câștig semnificativ pentru pacienți.

Pe termen mediu și lung, nu numai doctoranzii și tinerii cercetători sunt beneficiari ai acestui proiect, dar și Școlile Doctorale, respectiv universitățile membre ale consorțiului. Platforma IT dezvoltată poate fi utilizată ca suport în organizarea de studii doctorale cu un grad de performanță ridicat, cu o curriculă adaptată cererii existente la ora actuală la nivel european, atât în cercetare, cât și la nivel de angajatori. Adaptarea curriculei la necesitățile formării unui cercetător performant este esențială pentru creșterea nivelului și a valorii cercetării desfășurate în universități, constituind, în același timp, un factor de creștere a competitivității instituțiilor organizatoare de studii de doctorat în context național și internațional, crescând șansele universităților membre ale consorțiului în atragerea de doctoranzi. Prin realizarea acestui proiect se dorește creșterea valorii și îmbunătățirea vizibilității întregului proces de cercetare medicală din țara noastră,

cu posibilitatea inserării în aria europeană a cercetării, creșterea vizibilității și a prestigiului cercetării medicale românești.

Bibliografie

1. European University Association. Doctoral Programmes in Europe's Universities - Achievements and Challenges, Report prepared for European Universities and Ministers of Higher Education, EUA Publication 2007: 1-43.
2. Ellaway R., Masters K. AMEE Guide 32, e-Learning in medical education, Part 1: Learning, teaching and assessment. *Medical Teacher* 2008; 30: 455-473.
3. Ellaway R, Masters K. AMEE Guide 32, e-Learning in medical education, Part 2: Technology, management and design. *Medical Teacher* 2008; 30: 474-489.
4. Karsenti T, Charlin B. Information and Communication Technologies in Medical Education and Practice: The Major Challenges. *Revue internationale des technologies en pédagogie universitaire* 2008; 5(2): 68-81.
5. Dory V, de Foy T, Degryse J. L'auto-évaluation: postulat préalable, finalité de la mission éducative ou utopie pédagogique? *Pédagogie médicale* 2009; 10(1): 41-53.
6. Miclea M. Sistemele actuale de evaluare. Oportunități de dezvoltare. Seminar de prezentare a sistemului standard de evaluare a doctoranzilor. Elaborarea Acordului privind Noul Sistem de Evaluare și Promovare în Școala Doctorală Medicală - Craiova, 6-7 iunie, 2008.
7. Harden RM. E-learning – Caged bird or soaring eagle? *Medical Teacher* 2008; 30: 1-4.
8. Badea IR, Buzoianu AD, Mircea PA, Bojita MT. Development of doctoral schools in medicine and life sciences through an eLearning system for research. ORPHEUS 4th European Conference - Setting Standards for PhD Education in Biomedicine and Health Sciences - Aarhus, 2009.

REPERE ALE COOPERĂRII FRANCO-ROMÂNE LA FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN CLUJ ÎN PERIOADA 1919-1930

CRISTIAN BÂRSU

Catedra Istoria Medicinii, U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Cooperarea franco-română a fost unul dintre factorii importanți care au asigurat progresul învățământului superior românesc în perioada interbelică. Aceasta a fost rezultatul unor relații fructuoase dintre cele două țări, care s-au conturat în secolul al XVIII-lea, când franceza a devenit limba diplomației și a culturii în Muntenia și Moldova. Cea mai veche colaborare este considerată a fi avut loc în 1396, când Jean de Nevers (1371-1420) – viitorul duce de Bourgogne – a luptat la Nicopole, alături de domnitorul Mircea cel Bătrân. În 1762, diplomatul Charles de Peyssonnel (1727-1790)¹ a propus crearea unei reprezentanțe diplomatice în Principatele Române, ceea ce s-a realizat în abia în 1789, prin deschiderea unui consulat general la București și a unui vice-consulat la Iași [I].

Deși nu dorim să facem o panoramare a datelor istorice privind legăturile politice, culturale și științifice dintre Franța și Țările Române, totuși este util să fie punctate câteva momente ale evoluției cooperării franco-române. În 1797 Republica Franceză i-a trimis pe primii săi consuli la București și la Iași. La începutul veacului al XIX-lea mulți fii de boieri și-au făcut studiile în Franța. Un alt moment remarcabil a fost publicarea la Iași, a celui dintâi cotidian bilingv româno-francez. Inițiativa și punerea ei în practică i-a aparținut, în 1829, lui Gheorghe Asachi (1788-1869)². A urmat, în 1835, tot la Iași, întemeierea celebrei instituții culturale și de învățământ – Academia Mihăileană³ –, la care studiul limbii franceze a fost obligatoriu.

În Muntenia, Școala Națională de Medicină și Farmacie a fost înființată de Carol Davila (1828-1884)⁴,

la București, în anul 1857. Diplomele acestei școli au fost rapid recunoscute în Franța și Italia, ceea ce a permis ca cei mai buni absolvenți să poată să fie trimiși în străinătate, pentru a efectua studii de doctorat [II].

Pe aceeași direcție s-a situat Universitatea din Iași, ctitorită în 1860. Aici, cea dintâi limbă străină studiată a fost franceza [III].

Au existat și alte importante preocupări pentru ancorarea învățământului românesc în contextul progresist european al vremii, dintre care menționăm doar remarcabila lucrare „Studii asupra instrucțiunii publice în unele din statele cele mai înaintate ale Europei” (1860), scrisă de Gheorghe Costa-Foru (1820-1876)⁵. Materialul a fost adunat în timpul unor călătorii efectuate în Franța, Germania, Belgia și Elveția [IV].

După recunoașterea Independenței și a suveranității României, în urma Tratatului de la Berlin din 1 iulie 1878 și prin Legea nr. 2 din 1879, au fost create misiuni diplomatice românești în numeroase capitale europene, printre primele fiind misiunea diplomatică de la Paris [V].

În primul război mondial, Misiunea militară franceză – condusă de generalul Henri-Mathias Berthelot (1861-1931)⁶ – a adus un sprijin important României. O parte dintre medicii acestei misiuni au murit, îngrijind bolnavii

Școala de felceri, care s-a transformat, în anul următor, într-o școală secundară de chirurgie. Aceasta a fost pe punctul de a fi închisă din lipsa fondurilor și datorită adversarilor filoruși ai lui Davila. Pentru a salva continuitatea învățământului din această școală, Davila a cerut sprijinul guvernului Franței, care a acceptat să o finanțeze. Ulterior, domnitorul Alexandru Dimitrie Ghica a emis un opus, prin care se accepta existența acestei instituții. Davila a transformat-o la scurt timp în „Școala Națională de Medicină și Farmacie”. În 1860 Davila a fost avansat general. A fondat la București Azilul de orfane (1861), pe care l-a numit „Elena Doamna”. În 1869 a pus bazele Facultății de Medicină din București. De asemenea, lui Davila i se datorează întemeierea învățământului farmaceutic românesc. O altă realizare a fost înființarea învățământului de medicină veterinară din București. A organizat serviciul românesc de ambulanțe, care s-a distins în timpul Războiului de Independență.

5 Gheorghe Costa-Foru – numele său este scris în diverse tratate și sub forma de Costaforu – jurist, profesor și om politic român. A fost primul rector al Universității din București (1864). Ulterior, din 1871 până în 1873, a fost ministru de externe al României.

6 Henri-Mathias Berthelot, general francez, șef al Misiunii militare franceze în România, în timpul primului război mondial. Pentru meritele sale și ajutorul dat armatei Române, Parlamentul României l-a declarat cetățean de onoare al României, i-a oferit un teren în comuna Fărcădinu de Jos (azi redenumită General Berthelot), din județul Hunedoara și o locuință. În 1926 Academia Română l-a ales membru de onoare. Berthelot a lăsat prin testament întreaga sa avere din România Academiei Române.

1 Charles de Peyssonnel - diplomat și scriitor francez, care a îndeplinit timp de 20 de ani funcția de consul general la Smyrna (Izmir).

2 Gheorghe Asachi – cărturar umanist și profesor la Iași. A întemeiat învățământul în limba română din Moldova (1813) și a fost unul dintre fondatorii Academiei Mihăileene. A organizat primele reprezentări teatrale în limba română din Moldova (1816) și Conservatorul filarmonic dramatic din Iași (1836).

3 Academia Mihăileană a avut patru facultăți: Drept, Teologie, Medicină și Filozofie.

4 Carol Davila, medic și farmacist român, de origine italiană, ctitorul învățământului medical superior din România. La o lună după absolvirea Facultății de Medicină din Paris, în 1853, a sosit în București, invitat de domnitorul Barbu Știrbei, pentru a organiza, timp de trei ani, serviciul sanitar. A rămas definitiv în România. În 1855 a întemeiat la București

de tifos exantematic la Iași, în primele luni ale anului 1917. Aunci s-a evidențiat în mod special faptul, consemnat de mulți istorici și politicieni, că „Franța făcea tot ce putea pentru depărtata [n. n. – din punct de vedere geografic] și nenorocita ei aliată” [n. n. – adică România, al cărei teritoriu era parțial sub ocupație străină] [VI].

La începutul perioadei interbelice – în 1920 – a fost elaborată Legea privind înființarea școlilor române de la Paris și Roma [VII].

Unii istorici au considerat că se crease un „mit francez”. Această părere a fost infirmată de Ioan-Aurel Pop, care a argumentat faptul că Franța, dând cel mai consistent sprijin Principatelor Române și României în realizarea unirii și în alte momente importante, „era, deci, firesc ca influența Franței să fie cea mai puternică și că imaginea acestei influențe să aibă un loc privilegiat, unic, în mentalul colectiv românesc” [VIII]. Denumirea de mit nu este potrivită, mitul având o conotație de iluzie.

Scopul lucrării noastre este prezentarea unor repere ale colaborării dintre Franța și România, așa cum au avut loc în învățământul medical din Clujul interbelic. Lucrarea se dorește a fi un omagiu la împlinirea a 90 de ani de la înființarea Facultății românești de Medicină din Cluj. Ne vom referi la perioada 1919-1930, deoarece în 1919 a debutat cooperarea și apoi s-a derulat cu o valoare și o semnificație aparte. În 1930 și-au încetat cariera didactică și științifică la Cluj profesorii francezi Jules Guiart și René Jeannel. Considerăm că timpul scurs din 1930 până în prezent este suficient pentru a avea o perspectivă istorică adecvată pentru evaluarea corectă a realităților din primul deceniu interbelic, sub aspectul reflectării cooperării franco-române în activitatea Școlii Medicale Clujene. Referitor la perspectiva istorică, este sugestiv ceea ce afirma în 1934 Eugeniu Speranța (1888-1972)⁷: „realitatea istorică, fără puțin «nimb» istoric nu poate fi integral «înțeleasă», dar și «nimbul» istoric, fără puțină realitate, nu se mai poate proiecta decât în vid” [IX].

În vara anului 1919, membrii Comisiunii Universitare – care i-au ales pe cei mai valoroși candidați pentru a fi încadrați profesori sau conferențieri la Universitatea „Daciei Superioare” din Cluj – au făcut apel la remarcabili savanți francezi pentru ocuparea catedrelor la care nu se prezentaseră sau nu fuseseră admiși candidați. Sextil Pușcariu (1877-1948) – în calitate de Comisar general al Comisiunii – a dorit mult să aducă Universității clujene prestigioase cadre didactice, care își desfășurau cariera în țară sau peste hotare. În acest scop, a luat exemplul Universității din Strasbourg și a ținut cont de faptul că la Cluj urma să fie mai dificilă formarea unui corp de cărturari români de elită, față de situația similară de la Universitatea din Strasbourg [X]. De asemenea, Pușcariu plănuia invitarea unor profesori francezi la Universitatea românească din Cluj. La inițiativa lui S. Pușcariu au aderat rapid mulți

membri ai Consiliului Dirigent, în primul rând Onisifor Ghibu (1883-1972), care avea funcția de Secretar general al Resortului de Instrucțiune [XI]. S. Pușcariu urma astfel modelul aplicat în martie 1919 de un grup de profesori ai Universității din Iași – membri ai „Asociației Profesorilor Universitari Români” – care invitaseră câteva personalități academice din țările aliate României în primul război mondial – în mod special din Franța –, pentru a deveni lectori de franceză sau engleză și pentru a ține conferințe [XII].

Este util să fie subliniată disponibilitatea deosebită a autorităților franceze pentru a acorda, încă din 1919, un sprijin consistent învățământului românesc clujean. Un exemplu este propunerea pe care atașatul Legației franceze la București – Farge – i-a făcut-o lui S. Pușcariu, de a trimite doi specialiști francezi cu un proiect de înființare a unei Școli Superioare de Mine și Metalurgie la Cluj. Această Școală ar fi fost parte componentă a Facultății de Științe [XIII]. Practic, această școală nu a mai fost creată.

În 9 septembrie 1919, S. Pușcariu a primit accepțiunea Consiliului Dirigent pentru a-i comunica Ministrului Instrucțiunii din București – Constantin Angelescu (1869-1948)⁸ – catedrele la care urmau să fie ocupate de oameni de știință francezi. Acestea erau următoarele: la Facultatea de Litere – Limba și literatura franceză și Istoria artei universale, la Facultatea de Drept – Drept roman și Pandecte, la Facultatea de Științe – Fizica generală, Chimia tehnologică și Chimia fizică. Pentru Medicină erau selectate catedrele: Anatomia descriptivă și topografică, Fiziologia și Farmacodinamia. Trebuie de menționat faptul că Sextil Pușcariu nu a dorit să fie încadrați ca profesori tineri români fără experiență didactică suficientă, optând pentru angajarea unor savanți francezi. La Anatomie se înscrieseră Victor Papilian, care avea 31 de ani. La Fiziologie candida Ioan Nițescu, care avea 35 de ani. La aceste două catedre, Sextil Pușcariu insistă să fie angajați profesorii francezi, pentru o perioadă de cinci ani. Contractul lor de angajare putea să fie reziliat după unul sau trei ani, în funcție de momentul în care Papilian și Nițescu ar fi fost deplin pregătiți pentru a susține pe cont propriu activitatea didactică [XIV].

Din păcate, birocrăția din structurile ministeriale a dus la întârzierea punerii în aplicare a propunerilor Comisiunii Universitare. De aceea, a trebuit ca pe parcursul desfășurării primului an universitar (1919/1920) sugestiile Comisiunii să fie modificate. Astfel, în 13 decembrie 1919 Senatul Universității din Cluj, condus de rectorul

⁸ Constantin Angelescu – chirurg și om politic. În 1903 a devenit profesor și director al Clinicii de Chirurgie de la Spitalul Filantropia din București. A fost ministru al Lucrărilor Publice (1914-1916), ministru plenipotențiar al României în S.U.A. (1917-1918), vicepreședinte al Consiliului Național al Unității Române de la Paris (1918), membru al Delegației României la Conferința de Pace de la Paris (1919-1920), ministru al Cultelor și Instrucțiunii Publice (1918-1919, 1922-1926, 1927), ministru al Instrucțiunii Publice, Cultelor și Artelor (1934-1937), președinte al Consiliului de Miniștri (1933-1934) etc. De asemenea a fost președintele Academiei de Medicină din București (1936-1948) și membru de onoare al Academiei Române (1934).

⁷ Eugeniu Speranța – sociolog, profesor la Universitatea „Regele Ferdinand I” din Cluj.

S. Pușcariu, a stabilit din nou lista catedrelor la care era preconizată invitarea unor profesori francezi. La facultățile de Litere și Științe au fost făcute aceleași propuneri. La Drept au fost menționate cu totul alte catedre: Filozofie și enciclopedie legislativă și Economie politică. La Medicină au fost făcute cele mai multe modificări față de propunerile precedente: Istoria medicinei, Histologie și embriologie, Biochimie și Medicină legală. Cu aceeași ocazie, Senatul a alcătuit o echipă de personalități academice, care a fost împuternicită să asiste negocierile Guvernului României pentru selecționarea profesorilor francezi, care urmau să fie angajați la Cluj. Membrii acestei echipe au fost: Emil Racoviță (1868-1947)⁹, Ioan Cantacuzino (1863-1934)¹⁰, Constantin Levaditi (1874-1953)¹¹ și Dimitrie Pompeiu (1873-1954)¹². Cel mai activ membru a fost Racoviță. El a plecat în Franța pentru a rezolva rapid și eficient invitarea savanților francezi. În concepția sa, prezența acestora în rândul cadrelor didactice ale nou înființatei Universități din Cluj îi asigura un sprijin de mare valoare necesar organizării sale și un prestigiu academic deosebit pe plan internațional [XV]. Deși efortul său a fost considerabil, totuși greutățile pe care le-a întâmpinat au întârziat și au limitat parțial realizarea proiectelor sale în domeniul cooperării franco-române. Conștient de această situație, în ianuarie 1920 Racoviță i-a scris lui I. Cantacuzino despre necesitatea de

9 Emil Racoviță – biolog: zoolog, taxonomist și anatomist. A devenit de tânăr celebru prin participarea la expediția întreprinsă în Antarctica (1897-1899). A înființat, în premieră mondială, biospeologia și Institutul de Speologie al Universității din Cluj (1920). A fost profesor al Universității din Cluj (1920-1947) și rector al acestei Universități (1929/1930). A editat “Buletinul Societății de Științe din Cluj” (1921-1933) și “Travaux de l’Institut de Spéologie de Cluj” (1920-1941). Membru titular (1920) și președinte al Academiei Române (1926-1930).

10 Ioan Cantacuzino – medic și bacteriolog, întemeietorul școlii românești de patologie experimentală și imunologie. A fost profesor de medicină experimentală la Facultatea de Medicină din București (1901-1934), director general al Serviciului Sanitar Român (1907-1910) și șef al Directoratului Sănătății Publice Civile și Militare (1917-1918). A înființat și condus Institutul de Seruri și Vaccinuri din București (1921-1934). Ca Ministru al Sănătății și Ocrotirilor Sociale (1931-1932) a elaborat Legea reglementării muncii în porturi și a finanțării luptei contra tuberculozei. A fost unul dintre cei mai activi militanți pentru reîntregirea țării: membru în Comitetul Național Român din Paris și delegat al Conferinței de Pace de la Paris (1920). Membru titular al Academiei Române (1925).

11 Constantin Levaditi – medic și inframicrobiolog român, naturalizat francez. A fost unul dintre fondatorii virusologiei pe plan mondial. A fost promotor al chimioterapiei și sifilografiei. A fost profesor de patologie generală la Cluj (1920/1921), apoi cercetător și șef de secție la Institutul Pasteur din Paris. Membru de onoare străin al Academiei Române (1948).

12 Dimitrie Pompeiu – matematician și om politic. A fost profesor de mecanică la Universitatea din Iași (1907-1914), profesor de mecanică rațională (1914-1930) și de teoria funcțiilor la Universitatea din București (1930-1940). A organizat Seminarul de matematică al Universității din Cluj (1919-1940). A fost profesor agregat la Sorbona (1926-1929 și 1931). Codirector, împreună cu Gh. Țițeica, al revistei “Matematica” din Cluj (1929). A fost președinte al Consiliului permanent al Ministerului Instrucțiunii Publice (1917-1918) și președintele Adunării Deputaților (1931). Membru titular al Academiei Române (1948).

a avea o „politică» [n. n. – strategie] fermă pentru a ne descurca cu greutățile foarte serioase pe care le întâmpină» [XVI].

Racoviță i-a cerut personal celebrului parazitolog și iatro-istoric francez – Jules Guiart (1870-1965)¹³ – să devină profesor la Cluj. Fiind angajat profesor la Cluj, Guiart a înființat prima Catedră de Istoria Medicinii din România. Despre el, Valeriu Bologa a notat următoarele: „parazitolog cu renume mondial, membru a numeroase academii și societăți științifice celebre, acest mare savant, al cărui Précis de Parazitologie a servit la numeroase generații de studenți drept un manual clasic, încă din tinerețe s-a ocupat cu o deosebită competență de istoria medicinei, ajungând și în acest domeniu să fie deosebit de apreciat dincolo de hotarele patriei sale” [XVII]. La Cluj, Guiart „care nu era numai un istoric al medicinei, ci și un antropolog și etnograf de seamă, a studiat, metodic și meticulos, cu afecțiune și înțelegere, țara și poporul al cărei oaspete a fost” [XVIII].

De asemenea Emil Racoviță a venit la Cluj însoțit de colaboratorul său – René Jeannel (1879-1965)¹⁴ –, care a predat aici cursurile de biologie pentru medicinisti.

Activitatea lui Constantin Levaditi ca profesor de Patologie generală la Facultatea de Medicină din Cluj a contribuit la statornicirea prestigiului instituției. Cel care l-a determinat pe Levaditi să accepte postul de profesor la Cluj a fost Alexandru Vaida-Voevod (1872-1950)¹⁵, reprezentant al Consiliului Dirigent la Paris. Ținând cont că cercetările lui Levaditi la Institutul Pasteur nu puteau fi abandonate, s-a convenit ca în primii 2-3 ani savantul să-și împartă activitatea între Facultatea de Medicină din Cluj și Institutul Pasteur din Paris [XIX]. Prima dată când Levaditi s-a prezentat la o întrunire a Consiliului Profesoral al Facultății a fost în 11 octombrie 1920 [XX]. Levaditi l-a recomandat pe Pierre Thomas (1876-1963)¹⁶ pentru

13 Jules Guiart – parazitolog și iatro-istoric francez. A fost profesor titular la Catedra de Parazitologie și Istoria Medicinii din Lyon. În perioada 1921-1930 a înființat, organizat și condus Catedra de Istoria Medicinii și Farmaciei de la Facultatea de Medicină din Cluj. Aceasta a marcat o premieră în învățământul medical românesc. A efectuat lucrări privind medicina populară românească. A fost membru corespondent străin al Academiei Române (1924).

14 René Jeannel – zoolog francez. În 1908 a obținut licența în științe naturale și a fost încadrat preparator la Laboratorul «Arago», de la Stațiunea Banyuls-sur-Mer, unde s-a format sub îndrumarea lui Emil Racoviță. În 1919 a fost numit conferențiar de zoologie la Facultatea de Științe din Toulouse. În 1920 s-a stabilit la Cluj, unde a devenit director adjunct al Institutului de Speologie, ctitorit și condus de Racoviță. În paralel, Jeannel a fost profesor titular de biologie generală la Facultatea clujeană de Științe. A elaborat primul curs de biologie generală din învățământul românesc. În 1930 s-a întors la Paris și în anul următor a preluat conducerea Catedrei de Entomologie din cadrul Muzeului de Istorie Naturală din capitala Franței. A fost membru corespondent străin al Academiei Române (1928).

15 Alexandru Vaida-Voevod – medic, om politic și publicist. A participat la Marea Unire din 1 Decembrie 1918. A fost de două ori prim ministru al României: între 1 decembrie 1919 și 20 martie 1920 și în perioada 14 ianuarie 1933-14 noiembrie 1934.

16 Pierre Thomas – chimist francez. A fost asistent la Institutul Pasteur din Paris (1910-1914), director al Laboratorului de Bacteriologie din

ocuparea postului de profesor la Catedra Chimie Biologică. În argumentarea sa a specificat faptul că P. Thomas era conferențiar la Facultatea de Științe din Paris, lucrase în laboratorul profesorului Gabriel Bertrand (1867-1962)¹⁷ de la Institutul Pasteur din Paris și realizase contribuții novatoare în biochimie [XXI]. Din păcate durata prezenței lui Levaditi a fost de numai de patru luni, în anul universitar 1920/1921. Ulterior, Levaditi nu a mai putut să-și continue activitatea didactică și științifică la Cluj.

Pentru Secția Farmacie s-a propus ca Fizica generală și Chimia fizică să fie predate în cadrul Facultății de Științe. Deoarece pentru catedrele menționate nu se găsiseră cadre didactice corespunzătoare, Universitatea clujeană s-a adresat Ministerului Instrucțiunii publice pentru a apela la oferta unor facultăți din străinătate. În acest context, Ministerul a expediat adresa Legației Franceze din București.

Invitarea profesorilor francezi la Cluj a fost precedată de un demers similar, făcut la București. În iunie 1919, o delegație academică franceză, condusă de Lucien Poincaré (1862-1920)¹⁸, a făcut o vizită la Universitatea din București. Cu acea ocazie, L. Poincaré – în calitate de rector al Academiei din Paris și delegat al ministrului Instrucției Publice din Franța – și C. Angelescu (1869-1948) – ministrul Instrucțiunii Publice din Regatul României – au semnat Convenția relativă la recrutarea, statutul și tratamentul personalului universitar pus de Guvernul Francez la dispoziția Guvernului Român [XXII]. Fiecare contract era încheiat pentru un interval de cinci ani. Rezilierea putea fi făcută de fiecare parte la expirarea primului sau al celui de-al treilea an. Decizia trebuia anunțată cu minim trei luni înainte de a fi aplicată. Momentul ales urma să fie atunci când profesorii români deveneau capabili să preia toate atribuțiile profesorilor francezi. Deși era posibil să fie încadrați doi profesori (unul francez și celălalt român) la unele catedre, ceea ce ar fi dus la o augmentare a cheltuielilor didactice, totuși S. Pușcariu a militat pentru aplicarea acestui proiect de cooperare academică franco-română.

Pentru Fiziologie se dorea invitarea unui savant care să accepte să-și desfășoare la Cluj o parte din activitatea sa. În privința Anatomiei se avea în vedere atât importanța formativă pentru medicii, cât mai ales amploarea sa deosebită, de aceea activitatea simultană a doi profesori – dintre care unul francez – nu era considerată un lux.

Calvados (1917-1919), redactor al Buletinului Institutului Pasteur (1903-1914), fondator și secretar general al Societății de Chimie Biologică din Paris (1914-1919) etc. A fost profesor de Chimie biologică la Facultatea de Medicină din Cluj (1922-1937).

17 Gabriel Bertrand – chimist și biolog francez. A fost profesor la Facultatea de Științe a Universității din Paris, unul din fondatorii Buletinului Institutului Pasteur din Paris. Membru al Academiei Franceze de Științe (1923)

18 Lucien Poincaré – fizician francez. A fost rector al Academiei din Chambéry, inspector general al Instrucțiunii publice pentru Științele fizice și naturale, director pentru învățământul superior în Ministerul Instrucțiunii publice din Franța și rector al Academiei din Paris.

Deși strategia aceasta se dorea aplicată integral, totuși a intervenit o modificare, Consiliul Profesoral de la Medicină renunțând la sprijinul francezilor pentru Anatomie – unde deja V. Papilian începea să se impună – și pentru Fiziologie, unde activitatea se desfășura în condiții bune sub conducerea lui I. I. Nițescu. Referitor la Farmacodinamie, aceasta a fost comasată cu Farmacologia. La propunerea lui Victor Babeș (1854-1926) a fost desemnat ca titular Petru Niculescu (1884-1944).

Rectoratul Universității din Cluj a trimis Facultății de Științe o circulară în care se punea întrebarea dacă va fi posibil ca studenții să înțeleagă cursurile de Fizică generală, Chimie tehnică și Chimie fizică, predate în franceză. Consiliul a aprobat ca Prof. Dan Rădulescu (1881-1969) să fie numit suplinitor la „Chimie fizică”. De subliniat că această materie – care era obligatorie pentru studenții de la Secția Fizico-Chimie – era predată și studenților farmaciști.

Decanul Iuliu Hațieganu (1885-1959) a fost mandat de profesori să ia legătura cu rectorul S. Pușcariu pentru a cere de la Comisiunea din Paris lista celor care acceptau să fie angajați la Cluj și titlurile lucrărilor lor, plus informații generale „din sursă franceză” despre prestigiul lor¹⁹.

Dintre savanții francezi invitați, numai cinci și-au desfășurat o parte a carierei la Cluj. Aceștia au fost: Ives Auger – la Litere, R. Jeannel și E. de Martonne – la Științe, P. Thomas și J. Guiart – la Medicină.

Un aspect dificil de soluționat a fost nepotrivirea inițială între punctul de vedere al Consiliului profesoral de la Medicină și comisia pentru recomandarea profesorilor francezi. În ședința Consiliului Profesoral din 12 decembrie 1919 decanul I. Hațieganu a arătat că deoarece marea majoritate a catedrelor sunt complete și doar puțini studenți cunosc limba franceză nu era necesară invitarea unor profesori străini. Comisia însă împărțase dorința autorităților franceze de a extinde autoritatea cultural-științifică franceză în Transilvania, unde până atunci fusese majoră influența austro-germană. În acest sens refuzul Facultății de Medicină din Cluj de a primi colaborarea franceză ar fi avut un impact negativ asupra relațiilor tradiționale dintre România și Franța.

Rezolvarea situației i-a aparținut Profesorului Titu Gane (1883-1955), care a evidențiat catedrele care rămăseseră neocupate și astfel ar fi putut face obiectul angajării unor savanți străini. Aceste institute erau următoarele: Istologia și embriologia, Fizica medicală, Biochimia, Medicina legală și Istoria Medicinei. Sugestia sa a fost aprobată de Prof. Iacob Iacobovici (1879-1959) și doar parțial acceptată de I. Hațieganu, care a pretextat că la Medicină nu existau atunci laboratoare de Fizică și Chimie și deci nu puteau fi încadrați profesori de aceste specialități. Gane a cerut ca profesorii de fizică și chimie să-și desfășoare activitatea în laboratoarele de profil de

19 Informație consemnată de V. Bologa, într-un manuscris păstrat în arhiva Catedrei de Istoria Medicinei din Cluj.

la Facultatea de Științe. Din păcate, acest pas nu putea fi făcut pentru că nu era „în spiritul legii”, așa cum a subliniat Hațieganu.

Finalul discuțiilor a fost chemarea unor profesori din Franța pentru patru discipline: Istologie și Embriologie, Medicină legală, Biochimie și Istoria Medicinii.

În timpul primului deceniu interbelic s-au evidențiat multiple rezultate ale cooperării franco-române la Facultatea de Medicină din Cluj. Așa cum era firesc, nu numai savanții francezi au fost apreciați în România, ci și o parte din savanții români – inclusiv marea majoritate a profesorilor din Școala Medicală Clujeană – au fost apreciați în Franța. Pentru a manifesta aprecierea deosebită pe care Guvernul Franței o avea pentru activitatea rodnică a unor profesori ai Facultății clujene de Medicină, acestora li s-au conferit importante distincții ca „Médaille des épidémies” și “Légion d’honneur”. De asemenea, o parte a profesorilor au fost aleși în prestigioase societăți științifice franceze. Dintre aceștia ar fi de menționat Iuliu Hațieganu, Iacob Iacobovici, Jules Guiart, Victor Papilian (1888-1956), Titu Vasiliu (1885-1961), Valeriu Bologa (1892-1971) și alții.

Un aspect aparte al cooperării franco-române a fost invitarea unor savanți francezi pentru a ține prelegeri la Facultatea de Medicină din Cluj. Printre ei trebuie de amintit: profesorul de histologie din Lyon - Albert Policard (1881-1972)²⁰ – care a vizitat Clujul în 1924, profesorul de medicină internă din Paris – Emile Sergent (1867-1943) – care a fost oaspetele Universității clujene în 1926, profesorul de patologie și terapeutică generală din Paris – Marcel Labbé (1870-1939) și chirurgul Emil Sorrel, care au fost la Cluj în 1928. De asemenea, în 1930 profesorul Léon Bernard din Paris (1872-1934) a vizitat Clujul universitar.

Bibliografie

I. Zăpârțanu D.-P., *Ambassade*, în: *Dictionnaire des relations franco-roumaines Culture et francophonie*. Căpușan, Maria Vodă,

20 Albert Policard – general în Departamentul Sănătății din Armed Forces și profesor de histologie la Universitatea din Lyon (1912-1944). A fost unul dintre ctitorii (1927-1930) Școlii de Medicină „Lyon-Grange-Blanche” și unul dintre fondatorii centrului de cercetări în domeniul pneumoconiozelor din Lyon. Membru al Academiei de Științe din Franța.

Mureșanu-Ionescu Marina, Malița L. (coord.), Ed. Fundației pentru Studii Europene, Cluj-Napoca, 2003, 5

II. Vătămanu N., *Învățământul medical*, în: C.C. Giurescu, I. Iagnov și col. (red.) *Istoria învățământului din România*. Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1971, 193-194

III. <http://www.ccf.tuiasi.ro/francais/iasi.htm>

IV. Bordeianu M., Vladcovschi P., *Epoca contemporană*, în: *Învățământul românesc în date*. Ed. Junimea, Iași, 1979, 189

V. *** *Dictionnaire des relations franco-roumaines*. Idem, 5

VI. Duca I.G., 1917 – primele luni. *Tifosul exantematic*, în: *Memorii*. Vol. III. Războiul. Partea I (1916-1917), Ed. Machiavelli, București, 1994, 157

VII. Bordeianu M., Vladcovschi P., Idem, 329

VIII. Pop I.-A., *Mitul francez*, în: *Istoria, adevărul și miturile* (Note de lectură). Ed. Enciclopedică, București, 2002, 201-202

IX. Speranția E., *Rolul pedagogic al «perspectivei istorice»*, în: *Perspectiva istorică în viața socială, în cultură și în educație* (Studiu psiho-sociologic). [Ed.] Monitorul Oficial și Imprimeriile Statului. Imprimeria Națională, București, 1934, 63

X. Pușcaș V., *The Selection of the First Professors for the Cluj University* (1919), în: Pușcaș V. (ed.) *University and Society. A History of the Cluj Higher Education in the 20th Century*. Cluj University Press, 1999, 96

XI. Ghibu O., *Sextil Pușcariu*, în: *Amintiri despre oameni pe care i-am cunoscut*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1974, 239

XII. Idem, 99

XIII. Neagoe S., *Datoria vieții noastre*, în: *Viața universitară clujeană interbelică*, vol. I. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1980, 81-82

XIV. Idem, 72-73

XV. Ibid. 99-100

XVI. Racoviță Gh., Stan Ana-Maria, *Memoria documentelor*. Cooperarea franco-română la Universitatea din Cluj, oglindită în arhiva lui Emil Racoviță. Ed. Presa Universitară Clujeană, 2007, 53

XVII. Bologa V.L., *Profesorul Jules Guiart (1870-1965)*, în: *Rememorări sentimentale*. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1995, 78

XVIII. Idem, 80

XIX. Nicolau Șt. S., Iftimovici R., *Încercări nereușite de întoarcere în patrie*, în: Constantin Levaditi. Ed. Științifică, București, 1968, 172

XX. Bârsu C., *Întrunirea din 11 octombrie 1920*, în: *Pagini din Hronicul Școlii Clujene de Medicină și Farmacie*. Dezbateri ale Consiliului profesoral al Facultății de Medicină în anul universitar 1920/1921. U.T. Press, Cluj-Napoca, 2008, 13

XXI. Pușcaș V., *Ibidem*, 101

XXII. Act aflat în arhiva Catedrei Istoria Medicinii Cluj

Evocare la 50 de ani IULIU HAȚIEGANU (1885-1959) Fondatorul Școlii Medicale din Cluj

GEORGE PETRESCU



Conceput în stilul modernității continentale învățământul superior de expresie română instituit la Facultatea de Medicină din Cluj a luat naștere odată cu fondarea Universității „Regele Ferdinand I”, din care face parte, în primul semestru de după actul istoric al mării Uniri de la 1 decembrie 1918.

Această primă „Alma Mater” a Transilvaniei a întruchipat visul secular al zecilor de generații de cărturari ardeleni însetați de o emancipare polivalentă ai celor chemați fii ai neamului în propria lor limbă.

Strălucind în aureola de știință, umanism și democrație a noii Universități, Facultății de Medicină i se conferă suflul proșpețimii, marcat de saltul calitativ al tehnicității și experienței sale. După cumularea celor 414 de ani de viață universitară și 219 ani de învățământ medical în această străveche urbe, în care s-a născut cel mai mare rege, de viță română, Matei Corvin (1458-1490), inițiator și protector al unor astfel de așezăminte în Ungaria, și unde a predat oftalmologia primul profesor universitar român Ioan Piuariu Molnar (1749-1815), Clinicile universitare din Cluj își recapătă o faimă comparabilă cu a celor vieneze.

Aici și-a încheiat studiile, susținându-și în mod strălucit doctoratul (1910) și Iuliu Hațieganu „unul din cei șapte copii din casa unui părinte duhovnicesc sătesc de pe malul Someșului, înnobilit prin distinsa educație din familie și vasta cultură dobândită la Școlile Blajului”. Tânărul medic se anunțase încă de pe băncile facultății ca un „primus inter pares”, stimat de colegii săi de studiu, maghiari în majoritate și susținut apoi de marele său maestru internist. Profesorul Zs. Purjesz, al cărui asistent era și care-l desemnase deja succesor la catedră, fapt pentru

care tânărul elev i-a cultivat cu reverență memoria.

Cunoscut în literatura de specialitate încă din 1914 prin studiul întreprins – al galactuzuriei alimentare, publicat în jurnalul medical din Budapesta și tot mai popular în opinia publică a întregii populații din Ardeal pentru competența și cordiala sa omenie, Iuliu Hațieganu cumulează tot mai multă experiență în lupta cu vasta cazuistică clinică și cu deprimantul peisaj al sănătății publice, oferite de vitregiile Primului Război Mondial.

Delegat al tineretului universitar la Adunarea Națională de la Alba Iulia, Iuliu Hațieganu susține cu fervoare necesitatea înființării Universității din Cluj, argumentând magistral această cauză, luată în considerare de Consiliul Dirigent al Transilvaniei (1918-1922), alături de atâtea probleme postbelice arzătoare. La câteva săptămâni, îl regăsim pe Iuliu Hațieganu la Sibiu (26. I.1918), prezidând primul mare congres al medicilor, unde prietenul său, distinsul medic militar Iuliu Moldovan (1882-1966), recent numit de același consiliu, secretar cu probleme ale sănătății publice (15.XII.1918), prezintă raportul general despre situația ocrotirii sănătății populației din Transilvania, inclusiv necesitatea reluării activității Facultății de Medicină din Cluj, pentru formarea de medici competenți. În curând și împreună cei doi inimoși precursori ai acestei înălțătoare opere, aveau să devină marii stâlpi ai concepției medico-sanitare și a învățământului de profil din Ardeal.

Ramură a mării universități la temelia căreia și-au adus contribuții decisive Sextil Pușcariu, Onisifor Ghibu, Vasile Pârvan și alte magnifice figuri ale trecutului nostru cultural, Facultatea de Medicină ia ființă având linia de profil asigurată în personalitatea lui Iuliu Hațieganu, devenit decan și entuziastul său grup academic – Ion Goia, Coriolan Tătaru, Gheorghe Bilașcu, proiectul detaliat al acestuia fiind elaborat și publicat de D. Negru. Se adăuga acestor adepți ai gândirii germane despre medicină, dominată de sobrietatea și ordinea introdusă de Rudolf Virchow (1821-1902), marea pleiadă de reputați profesori prezenți la apel, din celelalte centre universitare, îndeosebi din București – Victor Babeș, C. Levaditti, Șt. Nicolau, Iacob Iacobovici, Victor Papilian, Titu Vasiliu ș.a.m.d., formați în spiritul francez al dialecticii fiziopatologice, atât de convingător demonstrată de Calude Bernard (1813-1878). Cele două concepții au găsit la Cluj un teren fertil îmbinării lor armonioase, devenind treptat o tradiție ce și azi se regăsește în orientarea acestei școli medicale.

La 7 noiembrie 1919, sub cupola celei dintâi clinici medicale, Iuliu Hațieganu rostește prima sa lecție inaugurală

asupra icterelor în care opina pentru caracterul contagios al celui cataral - hepatica epidemică de azi.

Ne imaginăm, din relatările celor atunci prezenți, azi puțini mai rămași în viață, satisfacția tânărului șef de clinică, orator neîntrecut și a auditorului de largă componență când noul magistrul, format în aceeași clinică, a prezentat cu această ocazie, înaripatul legământ al său și al întregului corp didactic pentru susținerea nobilei meniri ce le era încredințată în dezvoltarea acestei prime Facultăți de Medicină din Ardeal: „Vivat, crescat, floreat!”.

Și într-adevăr, încă din primii ani de existență a acesteia, grație promovării principale a tinerilor specialiști, a căror personalitate a fost intuită și susținută de Iuliu Hațieganu, numele acestora fiind înșirate pe frontispiciul celor trei volume de „Tratat elementar de semiologie și patologie medicală”, prestigiul noii facultăți a cunoscut o impetuoasă ascensiune. Astfel că marile somități ale învățământului medical din Capitală s-au putut întoarce la catedrele lor, convinse fiind că startul, de un an, la care au participat are continuitatea asigurată în toate domeniile. Ceea ce s-a dovedit cu prisosință și în perioada de refugiu la Sibiu, impus de „Diktatul” de la Viena (1940-1945), când facultatea și-a continuat misiunea în cadrul aceleiași Universități, în fruntea căreia Iuliu Hațieganu reunea și înălța mereu conștiința și inimile marii comunități academice, în calitate de *Rector magnificus*.

Nu putem insista aici asupra vastei contribuții științifice aduse de marele savant în cunoașterea patologiei clinice, care a umplut multe goluri ale literaturii de profil, rod al experienței unui sagace observator, dimensiunile acesteia, apanaj al istoriografilor medicali, necesitând o vastă sistematizare. Dar trebuie să subliniem modul clar și limpede în care își valorifica pe plan didactic cazuistica clinică, într-o manieră în care talentul pedagogic se întrecă cu frumusețea expresiei, cu demonstrația logică, într-o prezentare cu adevărat artistică a prelegerilor de la catedră, sau a reflecțiilor făcute în cursul vizitelor în saloanele de bolnavi.

Ambianța Școlii lui Iuliu Hațieganu este admirabil sintetizată de elevul său Leon Daniello, care ne-a transmis-o cu fidelitate în relatări publicate ce merită a fi reamintite:

„Prof. Hațieganu a izbutit într-adevăr să creeze o școală de medicină internă, să introducă un spirit nou în medicina românească, fiindcă pe lângă cunoștințele pe care le-a transmis elevilor săi, el s-a preocupat și de educația

morală a acestora. I-a învățat să respecte suferința umană, să vadă în bolnavi nu „cazuri” interesante și instructive, ci semeni în suferință de care medicul trebuie să se apropie sufletește, să-i trateze cu dragoste și blândețe. Raporturile prof. Hațieganu cu elevii săi au fost bazate pe stimă reciprocă și bună înțelegere. El și-a considerat colaboratorii din clinică ca marea sa familie și a vegheat – pe cât a fost posibil – ca în ea să nu intre dușmănie și intrigă. Armonia ce a domnit în clinica medicală a devenit proverbială și succesele pe care le-a înregistrat în curs de 40 de ani se datorează în bună parte spiritului de echipă și colaborare prietenoasă ce au domnit acolo.

În relațiile sale cu studenții Acad. Hațieganu a fost unul dintre acei profesori care au știut să și-i apropie, să se împrietenească cu ei, să le fie sfetnic și un îndrumător. Nu este de mirare că studențimea l-a înconjurat până la urmă cu dragostea ei fierbinte.”

Despre patriotismul său democratic ne vorbesc faptele sale, atât din domeniul medical, în cadrul Societății ASTRA, care prezenta o pârgie a extensiunii universitare în păturile populației cu sute de conferințe rostite sau editate, cu descinderile duminicale în mijlocul țăranilor din Munții Apuseni, cât și în promovarea sănătății pe scară largă în mediul rural, în organizarea de mari ansambluri (cultură fizică, dansuri, coruri, ce alcătuiau Asociația „Șoimii Patriei”, laureată și peste hotare), în organizarea clubului sportiv al Universității, cu neînvinsurile sale echipe „U” și distinsul „Touring Club”. Cu sacrificii materiale personale a construit Parcul universitar de antrenament și agrement ce-i poartă numele, pe a cărui poartă strălucea inscripția „Pro Patria este ludere dum viderum” (Deși pare o joacă, în fond ne antrenăm pentru Patrie).

Azi, când pe cerul actualei epoci se vânzolesc încă norii trecutului, în care a avut de suferit, luminoasa figură a marelui medic, ctitor al Universității clujene de profil, Universitatea de Medicină și Farmacie, ce-i poartă numele, prinde tot mai multă trăire postumă prin opera pe care succesorii elevilor săi i-o continuă în cele cinci clinici medicale și în toate așezămintele clujene de învățământ și asistență, pentru care preceptele sale au devenit o tradiție; mesajele lui Iuliu Hațieganu reprezintă peste puntea vremii, apa vie a formării noilor generații de profesori și studenți. Încheiem amintind doar două dintre acestea: **„Medicina este știință și conștiință”** - **„Salus patriae, sumprime lex.”**

TUBERCULOZA PULMONARĂ CLINICĂ, TRATAMENT, EPIDEMIOLOGIE, CONTROL ȘI PREVENȚIE (ediția a V-a)

George Petrescu

370 pag., 100 figuri în text,
www.trimpress.ro, Cluj-Napoca, 2008
ISBN: 978-973-0-05137-7

Se cunoaște faptul că evoluția tuberculozei în țara noastră a prezentat un nivel mai ridicat decât în țările nord și vest europene, ceea ce a impus în anul 1995 instituirea unui “program național pe termen lung de prevenire și combatere a ei”, în cadrul Ministerului Sănătății.

Scăderi în evoluția sa au avut loc în continuare și după această dată. Însă în anii din urmă indicatorii epidemiologici, în special incidența și prevalența baciliferilor au început să stagneze și până la urmă chiar să crească într-un număr mare de județe, dând din nou un semnal de alarmă. În consecință, au fost foarte necesare măsurile de intensificare a principalelor acțiuni antituberculoase – depistarea mai precoce a cazurilor noi, chimioterapia lor sterilizantă, vaccinarea cu BCG la un grad mai eficient, chimioprofilaxia grupelor de risc crescut de îmbolnăvire, care reprezintă acțiuni de largă aplicare în populație. Dar aceste acțiuni ample și complexe nu pot să fie acoperite de un număr restrâns de specialiști, ci impun integrarea lor în rețeaua sanitară generală și anume: în primul rând în dispensarele medicale de circumscripție, în special în mediul rural, cât și în spitalele și policlinicile de medicină internă, pediatrie etc. Aceasta presupune o largă informare și antrenare în programul de combatere a tuberculozei, a tuturor medicilor de medicină generală și a specialiștilor, cărora li se adresează bolnavii în primă instanță.

Cartea extrem de importantă ca temă este scrisă cu înaltă competență, dăruire și pasiune de Prof. dr. George Petrescu, de la Clinica Pneumologică “Leon Daniello” din Cluj-Napoca, conținând într-o formă clară datele esențiale despre epidemiologia, patogenia, diagnosticul, clinica, terapia și profilaxia actuală, la nivelul necesității de informare și cunoaștere a medicilor nespecialiști, care prin natura profesiei și activității lor sunt angrenați în una sau

mai multe din acțiunile antituberculoase amintite anterior.

Autorul este bine cunoscut ca un vechi luptător în combaterea tuberculozei, fost cadru de răspundere cu o mare experiență didactică și practic-organizatorică, un remarcabil erudit în domeniul pneumologiei și un pasionat al problematicii tuberculozei, pe lângă talentul de grafician cu care ilustrează volumul.

Prefațată de Academician Constantin Anastasatu, încă la prima ediție (1992), cuprinde: cronologia cunoașterii și combaterii tuberculozei, dezvoltarea fiziologiei spre pneumologie, patologia generală a tuberculozei, tuberculoza primară, tuberculoza secundară, tratamentul tuberculozei, epidemiologia tuberculozei, metodologia de control a tuberculozei, organizarea luptei antituberculoase în țara noastră, iar ultimul capitol se referă la “Ghidul metodologic de implementare a programului național de control al tuberculozei 2007-2011”, insistând asupra tuberculozei într-o țară în curs de dezvoltare.

În încheiere sunt evocate figurile reprezentative ale școlii românești de fiziologie, începând cu marele maestru Iuliu Hațieganu și elevul acestuia Leon Daniello, apoi M. Nasta și mulți alții.

Prin această valoroasă lucrare științifică, de mare utilitate practică, s-a realizat o operă foarte utilă, menită să înarmeze medicii generaliști și de alte specialități, cu cunoștințele de actualitate necesare în scopul antrenării lor eficiente în sarcinile de mare urgență și răspundere a combaterii endemiei tuberculoase.

Ștefania Kory Calomfirescu
Catedra de Neurologie adulți,
U.M.F. “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

CHIRURGIE TORACICĂ

Teodor Horvat

2008

877 pag., ISBN: 978-973-27-1579-6

Pe parcursul ultimilor 150 de ani de dezvoltare a chirurgiei românești, în cadență cu cuceririle medicinei europene, toracele a fost o țintă a procedurilor mai mult pasrieto-periferice, pătrunderea în interior nefiind posibilă decât după descoperirea anesteziei în baro-narcoză, începând cu jumătatea secolului XX. Este impresionant cum acest cardinal segment al organismului uman, atât de afectat de suferințele cele mai diverse, atât în timp de pace, dar mai ales de traumatismele dramatice din vremuri de război, a fost cunoscut pas cu pas și treptat tot mai stăpânit în întreaga sa patologie medicală și chirurgicală. Toate aceste cunoștințe sunt pe larg menționate în lucrare, evoluția chirurgiei toracice reprezentând un exemplu de progres al cărui istoric deschide volumul.

Vitrină a trecutului laborios de domeniu, plin de realizări în ritm continental, începând cu secolul al XIX-lea, acest pletoric capitol este bogat ilustrat de radioase figuri și curajoase inițiative aduse în memorie chiar de coordonatorul lucrării, Prof. dr. T. Horvat.

Este o minuțioasă trecere în revistă a acestei specialități, apelând la o documentație bine întocmită de chirurghi cu preocupări de iatroistorie scrisă în perioada postbelică, în care odată cu dezvoltarea mijloacelor de anestezie și reanimare se succed metode de abordare tot mai inspirate de către pionierii acesteia (L. Daniello, I. Câmpeanu ș.a.), ai căror elevi (C. Cărpinișan ș.a.) devin adevărații fondatori ai specialității, lăsând în urmă succesori ce au edificat-o la nivel contemporan (E. Zitti, Tr. Oancea, L. Hica, Șt. Ivașcu ș.a.), ascensiunea fiind asigurată în continuare de actuala gardă (T. Horvat, I. Nicodin ș.a.).

Anestezia în chirurgia toracică (R.T. Stoica), metodă de valoare incommensurabilă, grație căreia procedurile sângărânde s-au dezvoltat dată fiind contrabalansarea presiunii atmosferice la deschiderea pleurei prin baronarcoză de intubație traheală (de care profită și organele extratoracice abordate chirurgical), este prezentată în cele mai scrupuloase detalii începând cu trecerea în revistă a evoluției tehnicilor (ventilație, monitorizare, farmacologie), până la actualele metode speciale (intubația unui singur plămân, circulație extracorporeală ș.a.) și indicațiile acestora repartizate pe afecțiuni.

O importanță deosebită se acordă aprecierii riscului anestezico-chirurgical, pentru a cărui evaluare se practică investigația complexă clinică și paraclinică (respiratorie, cardio-vasculară etc.), cu specificare în funcția de zona de abord (torace, trahee, esofag, transplant etc.). Pregătirea

preoperatorie a pacientului și gestionarea stării postoperatorii (cu noi valori fiziopatologice, inclusiv apariția durerii etc.) sunt expuse în toate variantele posibile, spre atingerea în timp cât mai scurt a vindecării chirurgicale cu reabilitarea funcției respiratorii.

Patologia clinică (T. Horvat și colab.) începe cu traumatismele toracice și toraco-abdominale, ale cărui management diagnostic și terapeutic este expus sistematic și ierarhizat, evocând pe scurt și istoricul acestui capitol (plăgi, rupturi, obstrucții etc.), în care intră și chirurgia mini-invazivă (A. Nicodin și col.), patologia traumatică a diafragmului (L. Alecu) și sechelele posttraumatice (A. Nicodin și col.).

Urmează patologia chirurgicală a peretelui toracic cu anatomia sa, malformațiile congenitale, tumori, infecții (A. Nicodin) și sindromul de apertură superioară (T. Horvat și colab.). Seroasele intratoracice sunt abordate sub raport anatomic (A. Ciuche și col.) și patologic chirurgical: pneumotoracele spontan (C. Nistor și colab.), empiemele, pleurezii maligne, chilotoracele, tumori fibroase, mezoteliomul și pericardite maligne (T. Horvat și col.).

Afecțiunile traheale și bronhopulmonare apar în miezul conținutului acestei tratat, începând cu anatomia chirurgicală (C. Nistor și col.). Rând pe rând sunt expuse stenozele bronșice (T. Horvat și colab.), malformațiile congenitale și supurațiile (P. Boțianu), chistul hidatic (T. Horvat și col.), micozele (C. Motaș și al.), tuberculoza pulmonară (A. Aldea), nodulul solitar (I. Cordoș și col.), tumorile benigne (C. Nistor și al.), carcinoidul bronșic (C. Nistor și col.), cancerul și metastazele pulmonare (T. Horvat) și două capitole prezentate prin grija Prof. Klepetko (Viena) tratând transplantul pulmonar și endarterectomia pulmonară pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolică.

Aspectele anatomice chirurgicale ale mediastinului, tumorile acestuia și sindromul de venă cavă superioară (T. Horvat și col.), miastenia gravis (V. Tomulescu și col.), afecțiunile pseudotumorale (C. Nistor) constituie conținutul chirurgiei spațiului dintre cei doi plămâni, după care tratatul se încheie cu patologia diafragmului: anatomia chirurgicală (L. Alecu), relaxarea (A. Ciuche și col.), herniile congenitale și retroxifoidiană (L. Alecu), tumori și chiste (C. Paleru și col.), diafragmul poros (C. Motaș și col.).

Această vastă operă de patologie clinică chirurgicală toracică completă se înscrie în enciclopedia tratat

românesc de chirurgie compus din 10 volume, sub redacția Prof. Dr. I. Popescu. Volumul reprezintă, fără a fi un tratat de tehnică chirurgicală, un instrument de documentare la zi pentru toți cei interesați în însușirea acestor noțiuni (medici rezidenți, tineri specialiști, chirurghi din alte domenii ș.a.), fiind prin claritate și elocvență o bună și foarte accesibilă sursă de informare și pentru personalul mediu implicat în îngrijiri pre-trans și post-operatorii toracice.

Fiind un corolar al întregii evoluții a chirurgiei toracice românești, tratatul se definește în același timp ca un omagiu postum adus cu devotată dăruire marilor noștri antecesorii, care prin neobosita lor trudă au făcut posibilă impetuoasa ascensiune de azi a acestei specialități de vârf.

George Petrescu

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.

A

Achimaș-Cadariu, Andrei (1,114)
 Agoșton-Coldea, Lucia (2,181), (4,581)
 Al-Khzouz, Camelia (3,437), (4,557), (4,586)
 Alb, Camelia (4,509)
 Alexandrescu, Dana (1,66), (1,105)
 Alexescu, Teodora (3,353)
 Andronache, Marius (4,541)
 Anghel, Ion (1,139)
 Antonesei, Miruna (2,237)

B

Badea, Mândra (1,123)
 Badea, Radu I. (4,616)
 Bako, Gabriel (2,217), (3,325)
 Baltă, Nicolae (3,309)
 Bancu, Șerban (1,61)
 Barbu, Elena (1,66), (1,105)
 Barnert, Juerger (2,161), (3,314)
 Băban, Adriana (2,192)
 Băiescu, Marius L. (4,545)
 Bălescu, Alexandru (1,66)
 Bârsu, Cristian (4,620)
 Benga, Ileana (4,484)
 Beudean, Maria (1,51)
 Boboș, Cecilia (1,79), (4,514)
 Bodisz, Gyorgy (1,51)
 Bogdan, Emil (1,51)
 Bojiță, Marius (4,493), (4,520)
 Bolboacă, Sorana (1,91), (2,253), (4,545)
 Bologa, R. (4,475)
 Bondor, Cosmina (4,541)
 Borzan, Cristina (1,69)
 Brudașcă, Ioana (1,35)
 Brugos, Boglarka (1,55)
 Brumboiu, Adrian I. (4,545)
 Buzoianu, Anca D. (4,616)

C

Cavași, Adriana (4,552)
 Cavași, Eduard (3,320), (4,552)
 Cătană, Cristina (2,177)
 Cârșina, Dumitru (3,347)
 Centea, Alexandru (2,222)
 Chertif, Costache (4,591)
 Chindriș, Ana-Maria (1,74)
 Chiorean, Angelica (1,91), (2,253)
 Chiorean, Erica (2,167)
 Chirilă, Ana-Maria (2,278)
 Chiș, Amalia-Andreea (1,118)
 Chiș, Mihaela (1,118)
 Ciortea, Răzvan (3,403)
 Ciovescu, Felix (2,201), (3,378)
 Ciuce, Constantin (4,598)
 Ciutică, Ionel (1,128)

Cocârlă, Aristotel (2,259), (4,545)
 Cocârlă, Elvira (1,118), (2,275)
 Cocârlă, Toma (3,415), (3,425)
 Coldea, Cristina (4,586)
 Colosi, Ioana (1,30)
 Corpodean, Corina (2,171)
 Costache, Carmen (1,30)
 Costin, Nicolae (3,333), (3,403)
 Costin, Octavia (2,270), (4,562)
 Craciun, Alexandra (4,557), (4,586)
 Crăciun, Constantin (2,212), (3,333)
 Creț, Victoria (2,270), (4,562)
 Cristea, Anca (2,212)
 Cristea, Victor (1,86), (2,177), (2,167), (3,343), (4,475)
 Crișan, Cătălina (1,109)
 Crișan, Cătălina Angela (4,480)
 Crișan, Cosmin (4,598)
 Crișan, Ofelia (3,368), (4,523)
 Crișan, Sorin (2,201), (3,378), (4,534)
 Cucuianu, Mircea (1,35)
 Culic, Bogdan (4,509)
 Culic, Carina (4,509)

D

Daicoviciu, Doina (3,398)
 Darvasi, Eugen (4,509)
 Decea, Nicoleta (2,192), (2,197)
 Denes, Carmencita Lucia (3,437)
 Dejica, Doru (3,339)
 Delean, Ada (4,505)
 Derevenco, Petru (2,297)
 Dîngă, Maria-M. (2,259)
 Dobre, Cristina (2,227)
 Domnița, Sorina (2,237)
 Donca, Valer (1,10), (3,385), (4,529), (4,534)
 Dorneanu, Vasile (3,429)
 Dragomir, Iasmina (3,433)
 Dragomir, Ovidiu (3,407)
 Dragoș, Cristian (4,568)
 Drașoveanu, Anca (3,425)
 Drăgătoiu, Gheorghe (2,278)
 Dudea, Diana (1,123), (4,509)
 Dudea, Sorin (1,91), (2,253)
 Duma, Magda (1,91), (2,253)
 Dumitrașcu, Dan L. (1,143), (3,442)
 Dumitrașcu, Dumitru (1,142)
 Dumitru, Călin B. (4,545)
 Duncea, Caius (1,55), (2,201), (3,378)
 Duncea, Ileana (2,278)

F

Fărcaș, Anca (2,206)
 Feștilă, Dana (3,425)
 Feticu, Lucia (1,79), (4,514)
 Fischer, Teodor Ștefan (2,222)

Flonta, Mirela (1,128)
 Florea, Adrian (1,123)
 Florescu, Petre (2,212)
 Fodor, Lucian (4,598)
 Fodoreanu, Liana (1,109)

G

Gardid, János (4,573)
 Gârbuleț, Daniela (3,429)
 Georgescu, Alexandru Vasile (4,591)
 Gheban, Dan (1,74)
 Gheorghiu, Liliana (1,51)
 Gherman-Căprioară, Mirela (2,212)
 Gherman-Ionica, N. (4,475)
 Ghidrai, Olimpia (1,10), (3,385), (4,529), (4,534)
 Giurgea, Natalia (1,51)
 Giurgiu, Gabriela (4,501)
 Gligor, Elena (1,51)
 Goron, Monica (1,105)
 Gozariu, Liviu (3,398)
 Grama, Alina (2,171)
 Grigorescu, Mircea (4,552)
 Grigorescu-Sido, Francisc (4,496)
 Grigorescu-Sido, Paula (2,270), (3,437), (4,557), (4,562), (4,586)
 Groza, Daria (3,403)
 Gușetu, Gabriel (4,541)

H

Hagau, N. (4,475)
 Hauser, Goran (4,577)
 Hazi, Georgeta (2,278)
 Hâncu, Nicolae (4,568)
 Herescu, Andrea (1,24), (1,69)
 Hinț, Simona (2,217)
 Hodârnău, Alina (1,79), (4,514)
 Hodârnău, Cristian (1,79), (4,514)

I

Ieremia, Lucian (3,390), (3,394)
 Ilea, Maria (1,51), (4,541)
 Ilieș, Petru (1,105)
 Ionaș, Mona (4,505)
 Ionaș, Tiberiu (4,505)
 Ionescu, Daniela (4,616)
 Ionescu, Nicu George (2,296)
 Iordache, Simona (2,192)

J

Jäntschi, Lorentz (4,545)
 Jimborean, Ovidiu Vasile (1,61)
 Jude, Claudia (3,339)
 Junie, Monica (1,30), (1,41)

K

Kacso, Ina Maria (2,212)
 Keresztes, Margit (4,573)
 Kory-Calomfirescu, Ștefania (2,222), (4,627)
 Kovacs, Tünde (1,83)

L

Laslo, Maria (3,394)
 Lazea, Cecilia (3,437)
 Lencu, Codruța Claudia (3,398)
 Lencu, Monica (3,353), (4,469)
 Leucuța, Daniel-Corneliu (1,114)
 Leucuța, Sorin Emilian (2,298)
 Login, Cezar Cristian (2,192)
 Login, Dorina (2,192)
 Lucaciu, Dorian (2,201), (3,378)
 Lucan, Mihai (2,217), (3,325)

M

Macarie, Antonia (1,10), (3,385), (4,529), (4,534)
 Macrea, Rodica (4,480)
 Maier, Nicolae (2,232), (3,411)
 Man, Milena (1,66), (1,105)
 Manasia, Rodica (1,19)
 Marc, Mariana (2,171)
 Marian, Felix (2,287), (3,451)
 Marin, Florea (1,135), (2,289)
 Marin, Horia (2,246)
 Matei, Adela (4,496)
 Mălai, Adina (4,541)
 Mărginean, Corina (3,433)
 Mărușter, Marius (3,425)
 Medrea, Răzvan (2,222)
 Mermeze, Ana Maria (4,493)
 Mihu, Carmen Mihaela (3,333)
 Mihu, Dan (3,333), (3,403)
 Milea, Viorica (1,86)
 Militaru, Mariela (1,83)
 Mircea, Petru A. (3,442), (4,616)
 Miron, Mirela (1,86), (3,343)
 Miron, Nicolae (1,86), (2,167), (3,343)
 Miu, Nicolae (2,181), (4,581)
 Mocan, Teodora (4,581)
 Mocanu, Aurel (2,259)
 Mocanu, Corina Mihaela (2,232), (3,411)
 Mociran, Mihaela (4,568)
 Moga, Radu-Andrei (1,45), (2,187), (3,364), (4,602)
 Moldovan, Mărioara (1,123), (4,505)
 Moldovan, Remus (2,192), (2,197)
 Motocu, Marius (3,353)
 Muntean, Maria-Lucia (3,329)
 Mureșan, Adriana (2,192), (2,197)
 Mureșan, Lucian (4,541)
 Mureșan, Mihaela (4,496)

N

Nanulescu, Mircea (1,74)
Neagoe, Natalia (1,24)
Neamțu, Sabina (1,123)
Nedelea, Cristina (3,437)
Negrean, Vasile (3,353)
Negru, Ancamaria (4,520)
Nicola, Codruța (1,123), (3,360)

O

Ocsovszki, Imre (4,573)
Olinic, Nour (2,206)
Olteanu, Ileana (1,109), (2,242)
Onișor-Gligor, Florin (4,606)
Oprițoiu, Maria (4,488)
Orbai, Pavel (2,278)
Ormenișan, Alina (3,390), (3,394)
Ossian, Aurel (4,488)
Ossian, Victoria (1,51)

P

Pall, Eموke (3,403)
Pascu, Oliviu (1,14), (3,374), (4,463), (4,469)
Paltinean, Bogdan (1,69)
Părăian, Ioan (1,101)
Păstrav, Mihaela (2,275), (2,282), (3,415), (3,420)
Păstrav, Ovidiu (2,275), (2,282), (3,415), (3,420)
Păunescu, Ramona (3,433)
Pârvu, Andrada (1,97), (2,266)
Perju-Dumbravă, Laura (3,329)
Perju Dumbravă, Lăcramioara (2,222)
Petrescu, George (4,625), (4,629)
Petrov, Ljubomir (1,97), (2,266)
Pitariu, Horea (2,259)
Pițuș, Codruța D. (4,616)
Pleșca Manea, Luminița (3,407)
Pletikosić, Sanda (4,577)
Polinicencu, Constantin (3,368), (4,523), (4,611)
Pop, Adriana (4,557)
Pop, Angela (2,282), (3,420)
Pop, Cristian (1,105)
Pop, Dana (1,51), (4,549)
Pop, Emil Cezar (4,598)
Pop, George Victor (1,83)
Pop, Ioan Victor (2,237)
Pop, Monica (1,105)
Pop, Victor (4,501)
Popescu, Honorius (2,286), (3,444)
Popp, Radu Anghel (4,586)
Portincasa, Piero (2,157)
Predescu, Dumitru (1,51)
Procopciuc, Lucia Maria (1,109), (2,242)

R

Rațiu, Ioana Adela (2,217), (3,325)

Rațiu-Duma, Bogdan (1,66)
Raus, Cătălin (2,197)
Râjnoveanu, Ruxandra (1,105)
Rădulescu, Amanda (1,128)
Rădulescu, Dan (1,55), (2,201), (3,378)
Revnice, Radu (2,181), (4,581)
Roman, Raluca (1,91), (2,253)
Roșca, Cosmin (4,520)
Roșca, Loredana (1,24), (1,69)
Roșu, Radu (1,51), (4,541)
Rotaru, Alexandru (3,448), (4,606)
Rudisch, Tibor (4,573)
Rusu, Georgeta (1,91)

S

Sabău, Radu (3,368), (4,523)
Săraci, George (3,374), (4,463)
Secoleanu, Radu (4,509)
Sfrângeu, Silviu (1,91), (2,253)
Silaghi Dumitrescu, Laura (1,123)
Simon, Laura (1,41)
Soulen, Michael C. (2,246)
Spănu, Costel (2,212)
Spănu, Silvia (2,212)
Stamatian, Florin (1,83)
Stan-Iuga, Bogdan (4,598)
Stana, Olga (4,611)
Știmac, Davor (4,577)
Stoicescu, Laurențiu (2,201), (3,378)
Stroe, Mariana (2,278)
Suătean, Diana (1,14)
Suciu, Șoimița (3,398)
Suruianu, Gina (1,61)

Ș

Șpac, Adrian (3,429)

T

Tache, Simona (2,197)
Tajtic, János (4,573)
Tanțău, Alina (4,469)
Tefas, Lucian Gabriel (4,488), (4,545)
Terec, Doina (1,79), (4,514)
Tkalcic, Mladenka (4,577)
Todea, Doina (1,24), (1,69)
Toma, Carmen (2,278)
Tomescu, Ermil (2,197)
Tomescu, Șerban (3,347)
Trifa, Adrian Pavel (4,586)
Tuka, Laszlo (1,132)

Ț

Țărmure, Simina (3,353)
Țărmure, Viorica (2,275), (3,415)
Țățulescu, Doina (1,128)

Țigan, Ștefan (2,259)

V

Vesa, Ștefan (1,10), (3,385), (4,529), (4,534)

Vezean, Remus N. (1,101)

Vincze, Zoltan (1,55)

Vlad, Cristina (1,51)

Z

Zanc, Virginia (1,128)

Zachariou, Zacharias (1,101)

Zdrenghea, Dumitru (1,51), (4,541)

Zimmermann, Anca (4,557), (4,586)

Zsigmond, Major Zoltán (4,484)

0-9

1936 (1,132)

A

ablație (4,541)
accidentul vascular cerebral (2,222)
acid uric (1,10), (4,529)
acidoza tubulară renală (3,437)
activare granulocite (4,573)
adaptare psihologică (1,97)
adeziune (3,360)
ADHD (4,484)
agenezie premaxilară (4,496)
agenți vasoconstrictori (3,320)
alergie la antibiotice (4,475)
alergie (1,66)
anemie (1,10), (2,237), (3,385)
anemie Biermer (2,278)
anomalii cromosomiale (1,83)
anomalii dento-maxilare (3,415)
antibiotice (1,79)
anticorpi monoclonali antiTNF α (1,35)
antioxidant (2,197)
Apo E (4,586)
apoptoza (2,177)
artere ombilicale (3,333)
artrita reumatoidă (3,339)
ascită refractară (3,320)
asigurați (4,611)
astm bronșic (1,66)
autorizare de punere pe piață (APP) (4,493), (4,523)
auxologie (2,181)

B

bacterii (4,515)
benign (1,91), (2,253)
beta-talasemie (2,237)
biofilme (1,41)
biomateriale compozite (3,420)
biopsie renală (2,212)
bloc istmic (4,541)
boala Gaucher tip I (4,586)
boala Parkinson (3,329)
boală inflamatorie intestinală (4,577)
boală renală (1,10)
boală renală cronică (3,385)
boli cu substrat disimunitar (2,227)
bronhopneumopatie cronică obstructivă (1,24)
bruxism (3,394)
bypass extraanatomic (1,61)

C

C.T.-dentar (2,187)
calculi biliari (2,157)
calitatea redactării (1,114)

calitatea vieții (2,206), (2,217), (4,577)
cancer colorectal (4,469)
cancer hepatocelular (2,247)
cancer pancreatic (1,86)
Candida (1,30)
cebocefalie (4,496)
cefalee exocraniană (3,390)
celule stem (3,404), (4,501)
cezariană (4,581)
chestionar (2,260)
chimioprofilaxie (3,374)
chimioterapice (1,41)
chirurgie (1,101)
ciclopie (4,496)
CIE Lab. (4,509)
circumferința abdominală (1,69)
ciroză hepatică (4,552)
citokine (2,177)
citokine proinflamatoare (3,339)
clorhidrat de dopamină (4,520)
colesterol membranar (3,309)
colesterol total (3,407)
colonoscopie (4,469)
comorbidități (1,24)
comparație (4,602)
complicații oculare specifice (2,227)
concepere (4,602)
consiliere psihologică (2,266)
control imagistic (2,247)
copii (2,270), (4,515), (4,562)
copil (1,19), (1,74)
cordon ombilical (3,333)
creștere (4,581)
criterii USPHS (3,420)
cromoendoscopie cu magnificație (4,469)
CT-dentar (3,364)
cuantificare (1,118)
culoare (4,509)
cultură (1,101)
CVID (2,171)

D

defecte simple și complexe de părți moi (4,591)
deficit imun umoral (3,343)
definire (3,368)
depresie (2,206), (2,217), (3,398)
determinanți antigenici (4,475)
diabet (4,568)
diabet zaharat insulino-dependent (2,270), (4,562)
diagnostic (2,237), (3,437)
diagnostic precoce (4,469)
dinamica imunității (1,128)
disfuncție ventilatorie (1,66)
disglucemie (4,557)
dislipoproteinemie (4,562)

dispensarizare (2,275)
durere neodontogenă (3,390)

E

E-caderina (1,86)
ecografie Doppler renală (4,552)
EC-SOD3 (2,242)
educație sanitară (2,275)
educație medicală (4,616)
efecte sistemice (1,24)
efort (1,51)
eLearning (4,616)
electroforeza hemoglobinei (2,237)
electrograme (4,541)
elevarea mucoasei sinusale (4,606)
encefalopatie (2,260)
endomicroscopia confocală (4,469)
Enterobacteriaceae (1,79)
epidemiologie (2,212), (3,353)
episod depresiv (3,433)
esofag Barrett (3,374), (4,463)
esofagita de reflux (3,374), (4,463)
estetică (2,282)
etiologie (2,212)
etiopatogeneză (3,353)
etiopatogenie (4,463)
Euroquest (2,260)
evaluarea creșterii (2,181)
evaziune imună (2,167)
evoluție (1,74), (3,437)
experiment (3,374)

F

FABPs (1,35)
factori de patogenitate (1,30)
factori de prognostic (1,105)
factori de risc (1,30), (1,56)
factori de risc cardiovasculari (4,534)
factori obstetricali (3,404)
factori psihologici (4,577)
farmaciști (4,611)
farmacoterapie (3,433)
Fibrați (1,35)
ficat explantat (2,247)
finisare (2,282)
fiziologie gastrointestinală (3,314)
fiziopatologie (3,347)
flutter atrial (4,541)
fotografie retiniană digitală (4,568)
fumat (4,581), (4,598)
funcție (3,314)

G

ghidul ATP III (NCEP) (2,222)
grefă endosinusală (4,606)

grefe vasculare autologe (1,61)
grup de suport (2,266)

H

HDL colesterol (3,407)
hemangiom (1,101)
hemodializă (2,201), (2,217), (3,378)
hepatita ischemică (1,14)
hepatita virală C (3,325)
hepatită acută B severă (1,128)
hepatopatia congestivă (1,14)
hipercolesterolemie (3,309)
hiperparatiroidie (2,278)
hiperreactivitate bronșică (1,66)
hipertensiune arterială (4,488)
hipertensiune arterială pulmonară (1,19), (3,378)
hipertensiune portală (3,320)
hipertiroidie (2,278)
hipogamaglobulinemie (2,171)
hipogonadism (2,278)
hipotelorism (4,496)
hipovascularizație (4,598)
hipoxie (2,192)
histopatologie (3,411)
holoproencefalie (4,496)
HPLC (3,429), (4,520)

I

imagine în bandă îngustă (4,469)
imagini digitale (4,509)
implant dentar (4,606)
imunodeficiența comună variabilă (2,171), (3,343)
imunodeficiența primară (2,171)
imunosenescența (2,177)
imunosupresie (1,128), (3,325)
in vitro (1,101)
indicatori bioumoral (2,232)
indice (1,118)
indice de apnee/hipopnee (1,69)
indici de impedanță: de pulsilitate și rezistivitate (4,552)
individualizare (4,602)
infarct miocardic acut (1,56)
infecție cu virus hepatitic C (2,217)
infecție de proteze vasculare (1,61)
infecții (1,79), (3,343)
infecții fungice (1,30)
inflamație (1,10)
inflamație pulmonară (1,24)
inflamație sistemică (1,24)
insight (4,480)
insight cognitiv (4,480)
insuficiență cardiacă (1,51), (2,206)
insuficiență cardiacă cronică (1,10), (3,385), (4,529)
insuficiență renală (3,320)
insuficiență renală cronică (2,201), (3,378)

insulinorezistență (4,557)
intestin subțire (2,161)
IRM (1,91)
ischemie miocardică (2,201)
Isoniazidă (3,429)
istoria medicinei (3,442)

Î

îmbătrânirea (2,177)
încărcăturii virale (1,128)
învățare spațială (2,192)

J

joc de noroc patologic (3,433)

L

lambouri perforante libere (4,591)
lambouri perforante loco-regionale (4,591)
lamivudină (1,128)
LDL colesterol (2,222), (3,407)
legislație (3,368), (4,523)
leucemie acută (1,97), (2,266)
leziune (4,463)
limfom cutanat (2,232), (3,411)
lipid fosfataza (1,35)

M

malign (1,91), (2,253)
malignizare (4,463)
mamografie (2,253)
manometrie (3,314)
markeri imunologici (2,227)
medicamente (4,493), (4,611)
medicamente noi (1,19)
medici (4,611)
membrana timpanică (2,197)
meningite (3,347)
menopauză (3,398)
metaanalize de date de supraviețuire (1,114)
metaplazie (4,463)
metastază (1,105)
microscopie electronică (3,333)
microscopie electronică de baleiaj (1,123)
microscopie optică (3,333)
MIP-3 α (1,86)
miringotomie (2,197)
Mn- SOD2 (2,242)
model BRGE (3,374)
molar de 6 ani (2,275)
mortalitate (4,529)
mortalitate intraspitalicească (1,56)
motilitate (2,157), (2,161), (3,314)
motilitate intestinală (2,161)
mutații genetice (3,343)
mycosis fungoides (2,232), (3,411)

N

necesitate de tratament (1,118)
necroza hepatocitelor zonei 3 centrolobulare (1,14)
necroză (4,598)
nefrita tubulo-interstițială (1,74)
nefropatii glomerulare (1,74)
nemulțumiri (4,611)
neuroblaști migratori (4,501)
neurogeneză (4,501)
neuroticism (4,577)
neutralizarea terapeutică a citokinelor proinflamatoare (3,339)
NT-proBNP (4,529)
numărul farmaciilor (1,132)

O

obezitate (3,353), (4,557)
osteoartrita genunchiului (3,407)
osteoporoza (2,278)

P

pancreatită cronică (1,86)
panoramic (2,187)
patogenie (3,347)
PCR-RFLP (1,109), (2,242)
peptide cardiace (1,51)
perioada silențioasă corticală (3,329)
permeabilitatea membranei eritrocitare pentru apă (PMEA) (3,309)
peroxid de carbamidă (1,123)
plan protetic (1,45)
plan protetic (2,187), (3,364), (4,602)
polifenoli (2,192)
polimerizare (3,360)
polimorfism (2,242), (4,586)
polipi colonici (4,469)
ponderea naționalităților (1,132)
preparate injectabile (4,520)
probe funcționale ventilatorii (4,545)
procedură simplificată (4,493)
prognostic (1,10)
programe doctorale (4,616)
proteine virale (2,167)

Q

QUOROM (1,114)

R

radiologie digitală (1,45), (2,187), (3,364), (4,602)
rată de supraviețuire (1,105)
rășini diacrilice compozite (3,360)
reacțiile adverse medicamentoase (RAM) (4,475)
receptorul 5HT-2A (1,109)
reconstrucții arteriale secundare (1,61)
regenerare (4,463)

reinternare (3,385)
 rejet acut (3,325)
 reprezentanți ai Casei de Asigurări de Sănătate (4,611)
 respirație orală (3,425)
 retard și exces statural (2,181)
 retinopatie (4,568)
 Rifampicină (3,429)
 Rimonabant (1,35)
 rinichi unic congenital (2,278)
 risc cardiovascular (1,69)
 România (1,109)

S

sân (1,91), (2,253)
 sânge placentar (3,404)
 sarcom (1,105)
 satisfacție în viață (2,217)
 satisfacții (4,611)
 scala de insight cognitiv Beck (4,480)
 schizofrenie (1,109), (4,480)
 SEM (4,505)
 sensibilitate (4,515)
 sensor PSP (1,45)
 sensor RVG (1,45)
 sept antral (4,606)
 silicoză (4,545)
 sindrom de apnee în somn de tip obstructiv (1,69)
 sindrom de intestin iritabil (4,577)
 sindrom disfuncțional (3,394)
 sindrom Down (1,83)
 sindrom hepatorenal (3,320), (4,552)
 sindrom metabolic (1,69), (3,353)
 sindrom nefrotic (2,212)
 sistem nervos central (2,217)
 sistem radiologic 3D (3,364)
 smalț (1,123)
 software imagistic (1,45), (2,187), (3,364)
 solvenți organici (2,260)
 spațiu respirator nazofaringian (3,425)
 spectrofotometru (4,509)
 spirometrie (1,66)
 Staphylococcus aureus (1,41)
 stare de bine (2,217)
 status funcțional miocardic (3,378)
 status odontal molar prim permanent (3,415)
 stimulanți SNC (4,484)
 stimularea magnetică transcraniană (3,329)
 strat hibrid (3,360), (4,505)
 stratificare anatomică (2,282)
 stres (4,573)
 stres nervos (3,394)
 stres oxidativ (2,192), (3,398)
 structura penicilinelor (4,475)
 sugar (4,581)
 suplimente alimentare (3,368), (4,523)

Ș

șoarece Wistar (3,374)
 șobolan (2,197)

T

T102/C (1,109)
 Tehnologia Informației și Comunicațiilor (TIC) (4,616)
 teleradiografie de profil (3,425)
 tensiune neuromusculară (3,390)
 terapie non-stimulantă (4,484)
 terapie antivirală posttransplant (3,325)
 terapie intervențională radiologică (2,247)
 teste RMN (3,309)
 teze doctorat (3,442)
 tineri (4,515)
 tiroidită autoimună (2,270)
 tomografie computerizată de înaltă rezoluție (4,545)
 Torcetrapib (1,35)
 transaminaze serice (1,14)
 transducere (4,501)
 transfer genic (4,501)
 transplant de celule stem (3,404)
 transplant renal (2,217), (3,325)
 tranzit intestinal (2,161)
 tratament (3,437)
 tratamente de albire dentară (1,123)
 trigliceride (3,407)
 trisomie 21 în mozaic (1,83)
 trisomie 21 omogenă (1,83)
 tromboza venoasă profundă (4,534)
 tulburări de ritm cardiac (2,201)
 tumoră (1,91), (2,253)
 tumori colonice ulcerate (4,469)
 tumori cu extindere laterală (4,469)

U

urină (1,79), (4,515)

V

validare (3,429), (4,520)
 variabilitate ischemică (2,201)
 vârsta gestațională (4,581)
 vârstnici (1,10), (3,385), (4,529), (4,534)
 vectori lentivirali (4,501)
 vegetații adenoide (3,425)
 veziculă biliară (2,157)
 vindecarea plăgilor (4,598)
 virusul citomegalic (2,167)
 vitamina A și C (2,197)
 viteză de creștere (2,181)
 vitiligo (2,242)

Z

zgomot (4,488)
 zonă subventriculară (4,501)

0-9

1936 (1,132)
3D digital radiological sistem (3,364)
5HT-2A receptor (1,110)

A

ablation (4,541)
acute leukemia (1,97), (2,266)
acute myocardial infarction (1,55)
acute rejection (3,325)
adenoids (3,426)
ADHD (4,484)
adhesion (3,360)
adverse drug reactions (ADRs) (4,475)
aging (2,177)
allergy (1,66)
anatomic layering (2,282)
anemia (1,10), (2,237), (3,385)
antibiotics (1,79)
antibiotics allergy (4,475)
antigenic determinants (4,475)
antioxidant (2,198)
antiviral post-transplant therapy (3,325)
antral septa (4,607)
Apolipoprotein E (4,587)
apoptosis (2,177)
apothecaries (4,611)
arterial secondary reconstructions (1,62)
ATP III (NCEP) guidelines (2,223)
atrial flutter (4,541)
autogenous grafts (1,62)
autoimmune diseases (2,228)
autoimmune thyroiditis (2,271)
auxology (2,181)

B

bacteria (4,514)
Barrett's oesophagus (3,374), (4,463)
Beck Cognitive Insight Scale (4,480)
benign (1,92), (2,254)
beta-thalassemia (2,237)
Biermer anemia (2,278)
biofilms (1,41)
bio-umoral indicators (2,232)
bleaching (1,123)
breast (1,92), (2,254)
bronchial asthma (1,66)
bronchial hiperresponsiveness (1,66)
bruxism (3,394)

C

Candida species (1,31)
carbamide peroxide (1,123)
cardiac peptide (1,52)
cardiovascular risk (1,70)

cardiovascular risk factors (4,534)
cebocephaly (4,496)
central nervous system (2,217)
cesarean section (4,582)
chemoembolization (2,246)
child (1,19)
children (1,74), (2,271), (4,514), (4,562)
chimioprophylaxy (3,374)
chemiotherapies (1,41)
chronic heart failure (1,10), (3,385), (4,529)
chronic obstructive pulmonary disease (1,24)
chronic pancreatitis (1,86)
chronic renal disease (3,385)
chronic renal insufficiency (2,201), (3,379)
CIE Lab. (4,510)
CNS stimulants (4,484)
cognitive insight (4,480)
colonic polyps (4,469)
colonoscopy (4,469)
color (4,510)
colorectal cancer (4,469)
common variable immunodeficiency (2,172), (3,343)
comorbidities (1,24)
comparison (4,602)
composite resins (3,420)
conceiving (4,602)
confocal endoscopy (4,469)
congestive hepatopathy (1,14)
cortical silent period (3,330)
cromosomal abnormalities (1,83)
culture (1,101)
curing (3,360)
cutaneous lymphoma (2,232), (3,411)
CVID (2,172)
cyclopia (4,496)
cytokines (2,177)
cytomegalovirus (2,167)

D

deep vein thrombosis (4,534)
definition (3,369)
dental C.T. (2,187), (3,364)
dental implant (4,607)
dento-maxillary anomalies (3,415)
depressed colonic tumors (4,469)
depression (2,207), (2,217), (3,399)
depressive episode (3,433)
diabetes mellitus (4,569)
diagnose (3,438)
diagnosis (2,237)
dialysis (2,217)
digital images (4,510)
digital radiology (1,45), (2,187), (3,364), (4,602)
digital retina photography (4,569)
discontents (4,611)

doctoral programs (4,616)
 doctors (4,611)
 dopamine hydrochloride (DH) (4,520)
 Down syndrome (1,83)
 dysfunctional syndromes (3,394)
 dysglycemia (4,558)
 dyslipoproteinemia (4,562)

E

early diagnosis (4,469)
 E-cadherin (1,86)
 EC-SOD3 (2,243)
 effort (1,52)
 elderly (1,10), (3,385), (4,529), (4,534)
 eLearning (4,616)
 electrograms (4,541)
 electron microscopy (3,333)
 enamel (1,123)
 encephalopathy (2,260)
 Enterobacteriaceae (1,79)
 epidemiology (3,353), (3,451)
 erythrocytes (3,309)
 esthetics (2,282)
 ethiopathology (4,463)
 etiology (3,451)
 etiopathogeny (3,353)
 Euroquest (2,260)
 evaluation programs (2,275)
 evolution (1,74), (3,438)
 exocranium headaches (3,390)
 experiment (3,374)
 extraanatomic bypass (1,62)

F

FABPs (1,36)
 fibrates (1,36)
 first permanent molar (2,275)
 food supplements (3,369), (4,524)
 free perforator flaps (4,592)
 function (3,314)
 fungal infections (1,31)

G

gall bladder (2,157)
 gallstones (2,157)
 gastrointestinal physiology (3,314)
 Gaucher disease type I (4,587)
 gene transfer (4,501)
 genetic mutations (3,343)
 GERD model (3,374)
 gestational age (4,582)
 glomerular nephropathies (1,74)
 granulocyte activation (4,573)
 growth (4,582)
 growth assessment (2,181)

H

haemodialysis (2,201), (3,379)
 HCV infection (2,217)
 HDL cholesterol (3,408)
 heart failure (1,52), (2,207)
 heart rhythm disturbances (2,201)
 height velocity (2,181)
 hemangioma (1,101)
 hemoglobin electrophoresis (2,237)
 hepatic cirrhosis (4,553)
 hepatocellular carcinoma (2,246)
 hepatorenal syndrom (3,320), (4,553)
 high blood pressure (4,488)
 high resolution computed tomography (4,545)
 histopathology (3,411)
 history of medicine (3,442)
 holoprosencephaly (4,496)
 HPLC (3,429), (4,520)
 humoral immunity defect (3,343)
 hybrid layer (3,360), (4,505)
 hypercholesterolemia (3,309)
 hyperparathyroidism (2,278)
 hypertiroidism (2,278)
 hypogammaglobulinemia (2,172)
 hypogonadism (2,278)
 hypotelorism (4,496)
 hypoxia (2,193)

I

imaging software (1,45), (2,187), (3,364)
 immune evasion (2,167)
 immune markers (2,228)
 immune status (1,128)
 immunosenescence (2,177)
 immunosuppression (3,325), (1,128)
 impedance indeces: the pulsatility index and the resistive index (4,553)
 in hospital mortality (1,55)
 in vitro (1,101)
 index (1,119)
 infant (4,582)
 infections (1,79), (3,343)
 inflammation (1,10)
 inflammatory bowel disease (4,577)
 Information and Communication Technologies (ICT) (4,616)
 injectable preparations (4,520)
 insight (4,480)
 insulin resistance (4,568)
 insurants (4,611)
 interventional radiological treatments (2,246)
 intestinal motility (2,161)
 intestinal transit (2,161)
 irritable bowel syndrom (4,577)
 ischaemic variability (2,201)

ischemic hepatitis (1,14)
Isoniazid (3,429)
isthmus block (4,541)

K

kidney transplant (3,325)
knee osteoarthritis (3,408)

L

lack of vessels (4,598)
lamivudine (1,128)
lateral cephalometric radiographs (3,426)
laterally spreading tumors (4,469)
LDL cholesterol (2,223), (3,408)
legislation (3,369), (4,524)
lentiviral vectors (4,501)
lesion (4,463)
life quality (2,217)
lipid phosphatases (1,36)
local/regional perforator flaps (4,592)

M

magnification chromoendoscopy (4,469)
malignancy (4,463)
malignant (1,92), (2,254)
mammography (2,254)
manometry (3,314)
marketing authorisation (4,524), (4,493)
MD thesis (3,442)
medical education (4,616)
medicaments (4,611)
medicinal products (4,493)
membranar cholesterol (3,309)
membrane permeability for water (3,309)
meningitis (3,347)
menopause (3,399)
meta-analysis of survival data (1,115)
metabolic syndrome (1,70), (3,353)
metaplasia (4,463)
metastasy (1,105)
migratory neuroblasts (4,501)
MIP-3 α (1,86)
Mn- SOD2 (2,243)
monoclonal antibodies against TNF α (1,36)
mortality (4,529)
mosaic trisomy 21 (1,83)
motility (2,157), (2,161), (3,314)
mouth breathing (3,426)
MRI (1,92)
mycosis fungoides (2,232), (3,411)
myocardial function (3,379)
myocardial ischaemia (2,201)
myringotomy (2,198)

N

narrow-band imaging (4,469)

nasopharyngeal airway space (3,426)
necrosis (4,598)
necrosis of zone 3 hepatocytes (1,14)
neodontogen pain (3,390)
nephrotic syndrome (3,451)
nervous stress (3,394)
neurogenesis (4,501)
neuromuscular tensions (3,390)
neuroticism (4,577)
new medication (1,19)
NMR tests (3,309)
noise (4,488)
non-stimulant therapy (4,484)
NT-proBNP (4,529)
number of pharmacies (1,132)

O

obesity (3,353), (4,558)
obstetric factors (3,403)
obstructive sleep apnoea syndrome (1,70)
optical microscopy (3,333)
organic solvents (2,260)
osteoporosis (2,278)
oxidative stress (2,193), (3,399)

P

pancreatic cancer (1,86)
panoramic (2,187)
Parkinson's disease (3,330)
pathogenesis (3,347)
pathogenicity factors (1,31)
pathological gambling (3,433)
pathology of the first permanent molar (3,415)
pathophysiology (3,347)
PCR-RFLP (1,110), (2,243)
penicillin structure (4,475)
personalize (4,602)
pharmacotherapy (3,433)
polishing (2,282)
polymorphism (2,243), (4,587)
polyphenols (2,193)
portal hypertension (3,320)
premaxillary agenesis (4,496)
primary immunodeficiency disease (2,172)
prognostic (1,10)
prognostic factors (1,105)
prosthetic plan (1,45), (2,187), (3,364), (4,602)
PSP sensor (1,45)
psychological adjustment (1,97)
psychological conciliation (2,266)
psychological factors (4,577)
pulmonary arterial hypertension (1,19), (3,379)
pulmonary function tests (4,545)
pulmonary inflammation (1,24)

Q

quality of life (2,207), (4,577)
 quality of reporting (1,115)
 questionnaire (2,260)
 quantification (1,119)
 QUOROM (1,115)

R

radiofrequency ablation (2,246)
 rat (2,198)
 rate of Nationalities (1,132)
 readmissions (3,385)
 reflux oesophagitis (3,374), (4,463)
 refractory ascites (3,320)
 regeneration (4,463)
 renal biopsy (3,451)
 renal disease (1,10)
 renal Doppler ultrasonography (4,553)
 renal failure (3,320)
 renal transplant (2,217)
 renal tubular acidosis (3,438)
 representants of the Health Insurance House (4,611)
 resin based composites (3,360)
 retinopathy (4,569)
 rheumatoid arthritis (3,340)
 Rifampicin (3,429)
 Rimonabant (1,36)
 risk factors (1,31), (1,55)
 Romania (1,110)
 RVG sensor (1,45)

S

sanitary care (2,275)
 sarcoma (1,105)
 satisfaction with life (2,217)
 satisfactions (4,611)
 schizophrenia (1,110), (4,480)
 SEM, scanning electron microscopy (1,123), (4,505)
 serum aminotransferase (1,14)
 severe acute viral hepatitis B (1,128)
 short and tall stature (2,181)
 silicosis (4,545)
 simple and complex soft tissue defects (4,592)
 simplified procedure (4,493)
 sinus graft (4,607)
 sinus lifting (4,607)
 small bowel (2,161)
 smoking (4,582), (4,598)
 spatial learning (2,193)
 specific eye complications (2,228)
 spectrophotometers (4,510)
 spirometry (1,66)
 Staphylococcus aureus (1,41)

stem cell transplantation (3,403)
 stem cells (3,403), (4,501)
 stress (4,573)
 stroke (2,223)
 subventricular zone (4,501)
 support group (2,266)
 surgery (1,101)
 survival rate (1,105)
 susceptibility (4,514)
 systemic effects (1,24)
 systemic inflammation (1,24)

T

T102/C (1,110)
 teenagers (4,514)
 therapeutic neutralization of proinflammatory cytokines (3,340)
 therapy (3,438)
 Torcetrapib (1,36)
 total cholesterol (3,408)
 transcranial magnetic stimulation (3,330)
 transduction (4,501)
 treatment need (1,119)
 triglycerides (3,408)
 tubulointerstitial lesion (1,74)
 tumor (1,92), (2,254)
 tympanic membrane (2,198)
 type 1 diabetes mellitus (2,271), (4,562)

U

umbilical arteries (3,333)
 umbilical cord (3,333)
 umbilical cord blood (3,403)
 uniform trisomy 21 (1,83)
 unilateral renal agenesis (2,278)
 uric acid (1,10), (4,529)
 urine (1,79), (4,514)
 USPHS criteria (3,420)

V

validation (3,429), (4,520)
 vascular prosthesis infections (1,62)
 vasoconstrictors (3,320)
 ventilatory dysfunction (1,66)
 VHC infection (3,325)
 viral load (1,128)
 viral proteins (2,167)
 vitamin, A and C (2,198)
 vitiligo (2,243)

W

wellness (2,217)
 Wistar rat (3,374)
 wound healing (4,598)

REFERENȚI

Clujul Medical - numerele 3/2008, 4/2008, 1/2009, 2/2009, 3/2009 și 4/2009

Acalovschi Monica	Dejica Doru
Achim Marcela	Delean Ada
Achimaș Andrei	Donca Valer
Alb Camelia	Dronca Maria
Albu Adriana	Dudea Diana
Albu Silviu	Dudea Sorin
Andercou Aurel	Dumitrașcu Dan Lucian
Anderica Mariana	Dumitrașcu Diana
Baciu Sorana	Duncea Caius
Badea Mîndra	Duncea Ileana
Banias-Plaghiță Letiția	Fadgyas Stănculete Mihaela
Băciuț Mihaela	Farcău Dorin
Băican Adrian Lucian	Fazakas Elisabeta
Bârsu Cristian	Feștilă Dana Gabriela
Bedeleanu Daniela	Fildan Floarea
Bizo Aurel	Florescu Petre
Blaga Sorin Nicu	Fodor Daniela
Blidaru Mihai	Fodoreanu Liana
Bocșan Ioan	Georgescu Alexandru
Bocșan Corina	Gheban Dan
Bojan Anca Simona	Gherman-Căprioara Mirela
Borzea Dorin	Gherman Ionel
Bran Simion	Gherman Madeleine
Brudașcă Ioana	Ghervan Cristina
Bujor Ioana Adriana	Ghirdai Olimpia
Bulboacă Angelo	Goșa Dana
Butnariu Angela	Grigorescu Mircea
Buzoianu Anca	Grigorescu-Sido Paula
Câmpian Radu Septimiu	Hâncu Nicolae
Cârștina Dumitru	Hoțoleanu Cristina
Ciutică Ionel	Iancu Adrian
Clichici Simona	Iancu Cornel
Cloțan Eufemia Doina	Ionescu Corina
Cocârlă Aristotel	Irimie Alexandru
Cocârlă Elvira	Junie Monica Lia
Colceriu Loredana	Lascu Liana
Coman Horia George	Leucuța Sorin Emilian
Condor Daniela	Loghin Felicia
Constantea Nicolae	Lucaciu Doriana
Constantiniuc Mariana	Lung Teofil
Coprean Dina	Lupu Delia
Corega Claudia	Lupu Iustin
Costache Carmen	Lupu Viorel
Costin Simona	Man Sorin
Covalcic Mihai	Manasia Rodica
Cozman Doina	Marc Mariana
Cristea Victor	Matinca Doinița Adela
Crișan Doinița	Mărginean Ioan
Crișan Gianina	Mesaroș Michaela
Crișan Ofelia	Miere Doina
Crișan Sorin	Mihăescu Traian
Cucuianu Andrei	Mihu Dan

Mirel Simona	Rădulescu Amanda
Mironiuc Aurel	Rădulescu Dan
Moldovan Mirela	Rădulescu Șerban
Muntean Valentin	Rednic Simona
Mureșan Adriana Viorica	Roman Alexandra
Mureșan Ana	Roman Gabriela
Mureșan Daniel	Roșca Marius
Mureșanu Fior Dafin	Rotaru Alexandru
Mureșanu Liviu	Rusu M. Lucian
Nedelcu Laurențiu	Săndulescu Robert Valentin
Nicola Codruța	Schmidt Nadia
Nicula Cristina	Secleanu Andreea
Oargă Marilena	Sfrângeu Silviu
Olinic Dan	Silaghi Horațiu
Olinic Nour	Slăvescu Livia Lucia
Olteanu Ileana	Suciu Șoimița
Ona Dan	Szabo Bianca
Onac Ioan	Szanto G. Paula
Oniga Iliora	Șandor Vlaicu
Oniga Ovidiu	Șerbănescu Alin
Oprea Sabin	Tache Simona
Oprean Radu	Tanțău Marcel
Orășan Remus	Tămaș Mircea
Pais Raluca	Todea Doina Adina
Pascu Laurențiu	Tomoaia Gheorghe
Pârvu Alina	Tătaru Alexandru Dumitru
Perju-Dumbravă Lăcrămioara	Țărmure Viorica
Perju-Dumbravă Dan	Țățulescu Doina
Petcu Stelian	Țigan Ștefan
Petrov Ljubomir	Vartic-Iftene Felicia
Pleşca Manea Luminița	Vălean Simona
Poantă Laura	Văleanu Aurel
Polinicencu Constantin	Vereșiu Ioan Andrei
Pop Cezar Emil	Vida-Simiti Luminița
Pop Dana	Vlad Liviu
Pop Ioan Victor	Vlăduțiu Cristina
Pop Liviu	Vlăduțiu Dan Ștefan
Pop Monica Carmen	Zaharia Valentin
Pop Sorina Livia	Zaharie Gabriela
Popa Monica	Zamora Caius
Popescu Honorius	Zanc Virginia
Portincasa Piero	Zdrenghea Dumitru
Prodan Augustin	

ERATĂ

La articolul apărut în numărul 3/2009 , în pag. 378-384, din rubrica Cercetare clinică, Patologie cardiovasculară, intitulat: „Efectele hemodializei asupra presiunii arteriale pulmonare”

autori: FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA, DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIȘAN;

a apărut la baza paginii 381 un tabel în plus, care nu aparține acestui articol:

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%)

Tabelul aparține unui alt articol, publicat de aceiași autori, în nr. 2/2009, pag. 201-205:

„Efectele hemodializei asupra perfuziei miocardice și activității electrice cardiace”

FELIX CIOVICESCU, LAURENȚIU STOICESCU, CAIUS DUNCEA, DAN RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU, SORIN CRIȘAN

Redacția își cere scuze pentru neplăcerile create.