

Clujul Medical

Revistă de Medicină și Farmacie

Editată de
Universitatea de Medicină și Farmacie
"Iuliu Hațieganu"
Cluj Napoca

2

Volumul LXXX
2007
ISSN 1222-2119

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

Colegiul de redacție

Redactor șef: N. Olinic

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

Secretar științific: H.D. Boloșiu

Membri:

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

Redactor: Patricia Oprea

Tehnoredactare computerizată: Nicoleta Mișan

Tiparul executat la
Tipografia
U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Manuscrisele și corespondența vor fi expediate pe adresa:

Redacția revistei Clujul Medical
str. Moșilor nr. 33
400609 Cluj Napoca
Tel/fax: 0264-596086
Email: patricia.oprea@umfcluj.ro

Clujul Medical

Nr. 2/2007

CUPRINS

Articole de orientare

DANA VASILESCU, D. COSMA, I. NEGREANU, D. VASILESCU: Osteosinteza stabilă cu tije elastice centromedulare în fracturile copilului – principii generale, indicații, tehnică operatorie	223
M. MACOVEI, M. CAZACU: Terapia ablativă în carcinomul hepato-celular	230
T. I. FILIP: Modele teoretice ale stresului ocupațional.....	237
F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU: Factorii de risc tradiționali și netradiționali pentru aterosleroza accelerată și boala coronariană la bolnavii cu hemodializă cronică.....	244
ROXANA ANDREESCU, MARIELA MILITARU: Date de epidemiologie și etiopatogenie în anomaliile cromozomiale	252
G. POP, MARIELA MILITARU, R. POPP, F. STAMATIAN: Aspectele moderne ale programelor de screening prenatal al anomaliilor cromosomiale. Concepte și metodologie	259
C. HODĂRNĂU: Testul AMES, un început al testelor de scurtă durată care utilizează celulele procariote pentru depistarea rapidă a genotoxicității	265
ANDREEA MOROȘANU, GABRIELA ROMAN, N. HÂNCU: Continuous glucose monitoring in persons with diabetes mellitas.....	272
ARGENTINA VIDRAȘCU, AL. V. GEORGESCU: Metode moderne de prevenire a leziunilor de decubit și problemele de îngrijire specifică a pacienților imobilizați la pat.....	279

Cercetare clinică

MARIA LIVIA OGNEAN, ANTONIEA POPESCU, NORA SILAGHY: Factori de risc în 118 cazuri de leucomalacie periventriculară diagnosticate prin ultrasonografie transfrontalieră în perioada neonatală.....	286
CECILIA BOBOȘ, ILEANA SPÂNU, CORNELIA DANIELA MARCU: The sensitivity to antibiotics of enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections in elderly	303
I. NEGREANU, B. FENOLL, HÉLÈNE PERRUEZ, M.-J. LEFEVRE, GISÈLE GREMMO-FEGER: Le dépistage échographique de „deuxième niveau” de la luxation congénitale de la hanche (LCH). Résultats préliminaires.....	310

C. T. MARCU, ANCA BUTNARU, ROXANA IUBU, ADRIANA SLAVCOVICI: Durata imunodepresiei, factor promotor al encefalopatiei HIV	318
B. AVRAM, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU, R. BADEA: Rolul ecografiei Doppler în aprecierea evoluției bolii Basedow	326
ELEONORA DRONCA, MARIA DRONCA, I. V. POP, DOINA COSMAN: Statusul PON1 în schizofrenie	336
ANCA FĂRCAȘ, MIRELA STOIA, ANDRADA PÂRVU, N. OLINIC: Nivelul anxietății se corelează cu evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă	342
ANDREEA MOROȘANU, CRISTINA NIȚĂ, MIHAELA GRIBOVSCI, GABRIELA ROMAN, N. HÂNCU: Evaluarea unui grup de persoane cu diabet zaharat tip 2 prin monitorizarea continuă a glucozei	353
ARGENTINA VIDRAȘCU, AL. V. GEORGESCU: Stimulări pulsatile galvanice (SPG) în tratamentul chirurgical și conservator al leziunilor de decubit gradul III-IV	364
T. ȘT. FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU, I. MĂRGINEAN, R. CÂMPEAN: Hipercolesterolemia, factor de risc în accidentele vasculare cerebrale.....	371
G. OLTEANU, L. BALAZSI, A. ANDERCOU, I. GHERMAN, ALEXANDRA CRĂCIUN, LILIANA ROGOJAN, CARMEN TOMA: Tiroidectomia totală în tireopatiile autoimune și titrul anticorpilor antitiroidieni.....	379
DANA ALEXANDRESCU: Nodulul pulmonar solitar malign-corelații diagnostice.....	384
M. C. NISTOR, CRINA NISTOR: Corelații clinice între ochiul uscat și chirurgia cataractei.....	389
Cercetări experimentale și de laborator	
A. BĂRĂCAN: Implicațiile sistemului L-arginină – oxid nitric în patogeniza dezechilibrelor metabolice din reacția postagresivă toxică indusă de tetraclorura de carbon	394
D. C. LEUCUȚA, A. ACHIMAȘ-CĂDARIU: Raportarea metodelor utilizate în sinteza informațiilor, în rezumatele meta-analizelor de date de supraviețuire, în Medline	399
B. KORY–MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO: Artera talamo-perforantă anterioară. Variante	406
B. KORY–MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO: Variante anatomice ale arterei talamice postero-mediale	414
LUCIA DICAN, IOANA BRUDAȘCĂ, ANCA GOINA, M. CUCUIANU, S. POP: Activated protein C resistance analyzed by an APTT-based assay	421

C. FLOARE: Evaluarea activității fagocitare în peritonita experimentală indusă cu Zymosan.....	430
--	-----

C. FLOARE: Evaluarea sintezei de oxid nitric în peritonita indusă prin ligaturarea cecului.....	436
---	-----

Cercetare experimentală cu aplicații practice

ILEANA MATEI, AL. GEORGESCU: Lambouri pe perforante din artera radială: considerații experimentale și clinice	442
---	-----

Cazuri clinice

SIMONA BUCERZAN, CARMENCITA LUCIA DENES, P. FLORESCU, DIANA BOLCA, PAULA GRIGORESCU-SIDO: Chist de pungă Rathke suprainfectat. Considerații pe marginea unui caz.....	450
---	-----

V. CORFARIU, GH. FUNARIU: Tratatamentul conservator în traumatismul abdominal cu ruptură de splină	456
--	-----

Medicină dentară

LOREDANA COLCERIU, SANDA CÎMPEAN, ADA DELEAN, MARIOARA MOLDOVAN, CRISTINA PREJMEREAN, AURORA COLCERIU: Conservarea vitalității pulpei dentare realizată cu două materiale de cofaj direct	461
---	-----

DOINA IULIA ROTARU: Factorii psihologici și lichenul plan oral	466
--	-----

SORANA BACIU, SORINA SAVA, ALEXANDRA ROMAN, DIANA DUDEA, VOICHIȚA SĂBĂDUȘ, MARIANA CONSTANTINIUC, IOANA GIOSAN: Studiu privind clinica și prevalența afecțiunilor parodontale la un lot de subiecți cu transplant renal	473
---	-----

Farmacie

CORINA MACAVEI, C. MAIER, M. BOJIȚĂ: Centrul de Informare asupra Medicamentului al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca	480
---	-----

H. MIREȘAN, V. ZAHARIA, DOINA GHIRAN, EUFEMIA ȘTEFĂNESCU: Efectele unor derivați tiazolil-tiazolo-triazolici asupra dezvoltării Midiei Albastre (<i>Mytilus Edulis</i>)	486
---	-----

SIMONA MIREL, S. LOTREAN, IOANA TIUCA, ALEXANDRA TOMA, R. SÂNDULESCU, M. TĂMAȘ: Evaluarea capacității antioxidante a unor compuși naturali utilizând voltametria ciclică.....	492
---	-----

TÜNDE HORVATH, ELENA CUREA, ILDIKO SZABO: Evaluation by atomic absorption spectroscopy with flame of the content of oligoelements in the fruit of <i>Aesculus hippocastanum L.</i>	499
--	-----

Recenzii

G. PETRESCU: “Medici și farmaciști din Maramureș” (F. Marian)..... 505

D. LUCACIU: “Fracturile diafizare ale oaselor lungi” (V. T. Turdean) 507

Clujul Medical

Nr. 2/2007

CONTENTS

General Articles

- DANA VASILESCU, D. COSMA, I. NEGREANU, D. VASILESCU:
Elastic stable intramedullary nailing for fractures in children: Principles,
indications, and surgical technique 223
- M. MACOVEI, M. CAZACU: Ablative therapy in hepatocellular carcinoma 230
- T. I. FILIP: Theoretical patterns of occupational stress 237
- F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU:
Traditional and non-traditional risk factors for accelerated atherosclerosis
and coronary artery disease in patients on maintenance haemodialysis 244
- ROXANA ANDREESCU, MARIELA MILITARU:
Epidemiological and etiopathogenic considerations regarding
chromosomal abnormalities 252
- G. POP, MARIELA MILITARU, R. POPP, F. STAMATIAN:
Modern aspects of the prenatal screening programs for chromosomal
abnormalities: Concepts and methodology 259
- C. HODĂRNĂU: The Ames Test, a starter among short time tests
using procaryote cells for the rapid detection of genotoxicity 265
- ANDREEA MOROSANU, GABRIELA ROMAN, N. HANCU:
Continuous glucose monitoring in persons with diabetes mellitas 272
- ARGENTINA VIDRAȘCU, AL. V. GEORGESCU:
Modern methods used to prevent pressure sore and specific care issues
concerning bed bounded patients 279

Clinical Investigations

- MARIA LIVIA OGNEAN, ANTONIEA POPESCU, NORA SILAGHY:
Risk factors in 118 cases of periventricular leukomalacia diagnosed
by head ultrasound during the neonatal period 286
- CECILIA BOBOȘ, ILEANA SPÂNU, CORNELIA DANIELA MARCU:
The sensitivity to antibiotics of Enterobacteriaceae isolated
from urinary tract infections in elderly 303
- I. NEGREANU, B. FENOLL, HÉLÈNE PERRUEZ, M.-J. LEFEVRE,
GISELE GREMMO-FEGER: The echographic finding of the „second stage”
of the developmental dysplasia of the hip (DDH). Preliminary results 310

C. T. MARCU, ANCA BUTNARU, ROXANA IUBU, ADRIANA SLAVCOVICI: The duration of immunodepression as a promoting factor of HIV encephalopathy	318
B. AVRAM, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU, R. BADEA: Role of Doppler sonography for the assessment of Graves' disease	326
ELEONORA DRONCA, MARIA DRONCA, I. V. POP, DOINA COSMAN: PON1 status in schizophrenia	336
ANCA FĂRCAȘ, MIRELA STOIA, ANDRADA PÂRVU, N. OLINIC: Anxiety level is correlated with the evolution under treatment of chronic heart failure.....	342
ANDREEA MOROȘANU, CRISTINA NIȚĂ, MIHAELA GRIBOVSCI, GABRIELA ROMAN, N. HÂNCU: Evaluation of a group of type 2 diabetes persons by continuous glucose monitoring.....	353
ARGENTINA VIDRAȘCU, AL. V. GEORGESCU: Pulsed galvanic stimulation (PGS) used in the surgical and conservative treatment of 3 rd and 4 th degree decubitus lesions	364
T. ȘT. FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU, I. MĂRGINEAN, R. CÂMPEAN: Hypercholesterolemia, a risk factor for stroke	371
G. OLTEANU, L. BALAZSI, A. ANDERCOU, I. GHERMAN, ALEXANDRA CRĂCIUN, LILIANA ROGOJAN, CARMEN TOMA: Total thyroidectomy in autoimmune thyroid pathology and anti-thyroid antibodies level.....	379
DANA ALEXANDRESCU: Malignant solitary pulmonary nodule: Diagnostic correlations	384
M. C. NISTOR, CRINA NISTOR: Clinical correlations between the dry eye and cataract surgery	389

Experimental and Laboratory Investigations

A. BĂRĂCAN: L-arginine – nitric oxide pathway effects on metabolic changes in the toxic stress response induced by carbon tetrachloride	394
D. C. LEUCUȚA, A. ACHIMAȘ-CĂDARIU: Reporting summarizing methods in abstracts of meta-analyses of survival data, in Medline	399
B. KORY–MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO: The anterior thalamo-perforating artery. Variants.....	406
B. KORY–MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO: The anatomic variants of the postero-medial thalamic artery	414
LUCIA DICAN, IOANA BRUDAȘCĂ, ANCA GOINA, M. CUCUIANU, S. POP: Activated protein C resistance analyzed by an APTT-based assay	421
C. FLOARE: Phagocyte activity assessment in zymosan-induced peritonitis.....	430

C. FLOARE: Nitric oxide synthesis assessment in cecal ligation peritonitis.....	436
---	-----

Experimental Investigation With Practical Applications

ILEANA MATEI, AL. GEORGESCU: Radial artery perforator flaps: Experimental and clinical considerations.....	442
---	-----

Clinical Cases

SIMONA BUCERZAN, CARMENCITA LUCIA DENES, P. FLORESCU, DIANA BOLCA, PAULA GRIGORESCU-SIDO: Infection of a Rathke's cleft cyst: Considerations on a case	450
--	-----

V. CORFARIU, GH. FUNARIU: Conservative treatment in abdominal traumatism with spleen rupture	456
---	-----

Dental Medicine

LOREDANA COLCERIU, SANDA CÎMPEAN, ADA DELEAN, MARIOARA MOLDOVAN, CRISTINA PREJMEREAN, AURORA COLCERIU: Clinical study regarding the influence of the factors affecting the success of the conservation of the pulp's vitality in case of accidental opening of the pulp chamber, realized with two types of capping materials	461
--	-----

DOINA IULIA ROTARU: Psychologic factors and oral lichen planus	466
--	-----

SORANA BACIU, SORINA SAVA, ALEXANDRA ROMAN, DIANA DUDEA, VOICHIȚA SĂBĂDUȘ, MARIANA CONSTANTINIUC, IOANA GIOSAN: Clinical study of periodontal aspects in patients with kidney transplants	473
--	-----

Pharmacy

CORINA MACAVEI, C. MAIER, M. BOJIȚĂ: Drug Information Center of the "Iuliu-Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy of Cluj-Napoca	480
--	-----

H. MIREȘAN, V. ZAHARIA, DOINA GHIRAN, EUFEMIA ȘTEFĂNESCU: Effects of some thiazolyl-thiazolo-triazoles on mussels (<i>Mytilus edulis</i>)	486
---	-----

SIMONA MIREL, S. LOTREAN, IOANA TIUCA, ALEXANDRA TOMA, R. SÂNDULESCU, M. TĂMAȘ: The use of cyclic voltammetry for the evaluation of the antioxidant capacity of natural compounds.....	492
--	-----

TÜNDE HORVATH, ELENA CUREA, ILDIKO SZABO: Evaluation by atomic absorption spectroscopy with flame of the content of oligoelements in the fruit of <i>Aesculus hippocastanum L.</i>	499
---	-----

Book Reviews

G. PETRESCU: "Physicians and Pharmacists of Maramures" (F. Marian) 505

D. LUCACIU: "Fractures of the Diaphysis of Long Bones" (V. T. Turdean) 507

OSTEOSINTEZA STABILĂ CU TIJE ELASTICE CENTROMEDULARE ÎN FRACTURILE COPILULUI – PRINCIPII GENERALE, INDICAȚII, TEHNICA OPERATORIE

DANA VASILESCU¹, D. COSMA¹, I. NEGREANU¹, D. VASILESCU²

¹Catedra de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică

²Catedra de Radiologie și Imagistică Medicală
UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Tijele elastice centromedulare, aplicate conform tehnicii minim invazive, conferă o osteosinteză elastică și stabilă în același timp. Osteosinteza stabilă cu tije centromedulare elastice (OSTEC) constă în introducerea a 2 tije elastice la nivel metafizar până în canalul medular, avansarea lor prin focarul de fractură și impactarea în metafiza opusă. Aceste tije elastice sunt modelate înaintea aplicării lor sub forma unui arc de cerc, permițând direcționarea precisă a lor și crearea unui sistem elastic care rezistă deformării.

Cuvinte cheie: fractură, copil, osteosinteză elastică, tehnică minim invazivă

Introducere

Conduita clasică în tratamentul fracturilor la copil acorda o mare importanță tratamentului ortopedic. Capacitatea de remodelare a osului la copil corectează deformările reziduale prin creștere, în timp ce osteosinteza era grevată de numeroase complicații. Dar aceste opinii nu sunt confirmate întotdeauna de fapte. Remodelarea spontană a osului se supune unor reguli, care se referă la locul fracturii, tipul și gradul deplasării și vârsta pacientului. Când aceste condiții nu sunt îndeplinite, se impune practicarea osteosintezei.

Procedeele tehnice disponibile în prezent pentru tratamentul adulților nu sunt aplicabile la copii. Osteosinteza cu placă necesită o deperiostare largă, în condițiile în care periostul joacă un rol esențial în consolidarea fracturii la copil. Osteosinteza centromedulară, cu penetrarea cartilajului de creștere, produce tulburări ale circulației endostale și probleme grave de creștere, datorită epifiziozei sau a stimulării creșterii prin obstruarea completă a canalului medular (1). Pentru a elimina aceste inconveniente au fost proiectate și apoi utilizate tijele elastice centromedulare.

Tijele elastice centromedulare, aplicate conform tehnicii minim invazive, conferă o osteosinteză elastică și stabilă în același timp. Osteosinteza stabilă cu tije centromedulare elastice (OSTEC) constă în introducerea a 2 tije elastice la nivel metafizar până în canalul medular, avansarea lor prin focarul de fractură și impactarea în metafiza opusă. Aceste tije elastice sunt modelate înaintea aplicării lor sub forma unui arc de cerc, permițând direcționarea precisă a lor și crearea unui sistem elastic care rezistă deformării.

Tehnica operatorie respectă în totalitate principiile chirurgiei minim invazive. Intervenția chirurgicală se practică fără deschiderea focarului de fractură, permițând conservarea hematomului din focarul de fractură. Având în vedere că osteosinteza se realizează prin plasarea tijelor la distanță de focarul de fractură, riscul de contaminare bacteriană este eliminat în totalitate (2).

Alegerea corectă a diametrului tijelor permite micromișcări și compresii în focarul de fractură în timpul mersului, contribuind la stimularea consolidării. Consolidarea fracturii se obține pe seama calusului de tip periostal care este fuziform și regulat.

OSTEC permite o perioadă de spitalizare scurtă și o recuperare rapidă, în condițiile în care de obicei nu mai este necesară imobilizarea gipsată. Datorită perioadei scurte de spitalizare, costurile tratamentului fracturilor la copil se reduce semnificativ (3).

În condițiile utilizării riguroase a tehnicii, cu stabilirea corectă a indicațiilor OSTEC, inegalitatea de lungime a membrilor inferioare devine, practic, absentă. Pe de altă parte, datorită caracterului minim invaziv al tehnicii, este necesară utilizarea fluoroscopului. Studiile efectuate până în prezent au demonstrat că doza de iradiere este egală sau chiar mai mică cu cea recepționată în timpul tratamentului clasic, prin tracțiune-extensie și imobilizare gipsată.

Astfel indicațiile OSTEC sunt: fracturile diafizare și metafizare la copil, care necesită stabilizare internă sau la care perioada de imobilizare în aparat gipsat ar fi prea lungă (2, 3, 4, 5).

Biomecanică

Tijele centromedulare au fost utilizate intensiv în tratamentul fracturilor diafizare, ca mijloc de aliniere. Una sau două tije drepte introduse în canalul medular nu pot avea alt rol decât de aliniere. Fără o imobilizare a fracturii, aceste tije permit angulația și translația.

Prin încurbarea tijelor elastice se creează mai multe puncte de contact între os și tije. Astfel, tijele elastice preiau rolul de menținere a reducerii (6).

Mecanica cuplului tije-os

Caracteristica principală a metalului utilizat la fabricarea tijelor elastice, în afara biocompatibilității, este elasticitatea. Dacă forța de deformare depășește limita elasticității metalului, tija va acumula o deformare reziduală care se constituie într-un nou punct de echilibru, la care va reveni în cazul unei noi deformări sub limita deformabilității. Acest fenomen permite modelarea prealabilă a tije și deformările elastice suplimentare vor permite revenirea tije la conformația dorită și modelată prealabil. Datorită încurbării prin modelare a tije se creează o situație dinamică în care tija încurbată, pentru a penetra canalul medular drept, se va îndrepta. De la această poziție tija va tinde întotdeauna să revină la poziția inițială curbă, exercitând o presiune continuă asupra osului la nivelul fiecărei extremități și la nivelul apexului curburii. Dacă există o fractură la nivelul osului, tendința tije este de a reveni la poziția curbă, producând astfel o deformare a osului. Dacă se folosesc două tije, care au apexul curburilor orientate diametral opus, tendințele de recurbare se vor anihila reciproc, determinând reducerea fracturii în poziția de echilibru (7).

Elasticitatea stabilă

Acest concept mecanic permite configurației obținute prin cele două tije elastice să se opună forțelor exterioare deformante.

Angulația în planul tijelor

Forța deformantă aplicată configurației în planul încurbării tijelor acționează în sensul creșterii forței de reacțiune elastică a uneia dintre tije. La nivelul tije a cărei curbura este paralelă cu direcția deformării, forța de reacțiune elastică se reduce prin tendința de recăpătare a poziției inițiale (încurbată). Tija care în schimb se îndreaptă, va avea forța de reacțiune elastică crescută, ajungându-se astfel la un nou punct de echilibru, într-o poziție de ușoară angulație. Când forța deformantă încetează, tija care a

fost îndreptată, prin forța de reacțiune crescută, va readuce montajul la poziția inițială de echilibru (7).

Angulația în planul perpendicular pe planul tijelor

În planul perpendicular pe planul tijelor, este valabil același concept al acțiunii și reacțiunii elastice. În acest plan ambele tije sunt drepte. În cazul acțiunii unei forțe deformante, tijele sunt încurbate înmagazinând energie elastică. Când forța deformantă încetează, această energie acumulată va produce reîndreptarea tijelor și revenirea la poziția inițială de echilibru (7).

Translația în planul tijelor

Forța elastică a tijelor exercită presiune constantă în interiorul canalului medular, la apexul curburii. Această forță se opune tendinței de translație a fragmentelor prin tendința de deformare elastică a curburii, prevenind astfel apariția unei deformări în punctul de echilibru (7).

Rotatia fragmentelor

În situația rotației fragmentelor, unul în raport cu celălalt, se produce o forță de deformare torsională la nivelul montajului. Când această forță deformantă încetează, energia elastică înmagazinată va produce revenirea montajului la poziția inițială de echilibru (7).

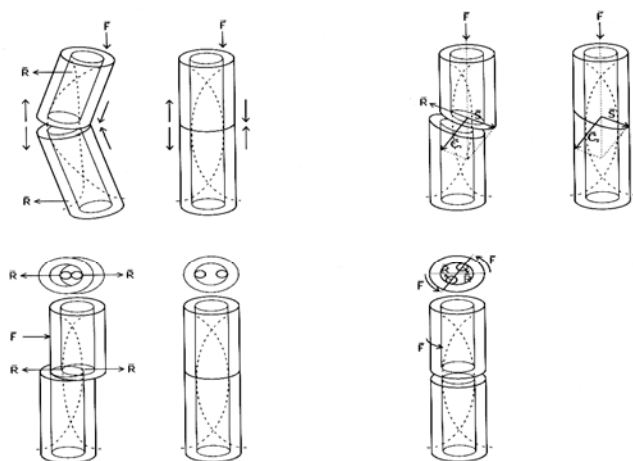


Fig. 1. Biomecanica cuplului tije-os:

a) stabilitate la angulație; b) stabilitate la translație; c) stabilitate la rotație

Variante de montaj

În situația în care montajul simplu cu două tije în arc secant nu corectează deformarea sau nu poate fi realizat din motive anatomice, se pot utiliza variante alternative de realizare a montajului.

Montajul cu una din tije modelate în forma literei „S” și una în forma literei „C” poate atinge poziția de echilibru când tijele sunt introduse din aceeași parte.

Forțele de reacțiune elastice ale celor două tije introduse paralel sunt în aceeași direcție. Dacă una din tije este rotată cu 180^0 , forța sa elastică devine opusă și o contrabalansează pe cea a primeia. Acest montaj este mai puțin stabil decât cel în arc secant, dar este suficient în cazul în care forțele deformante nu sunt de intensitate mare (în cazul humerusului).

Există situații în care în ciuda realizării unui montaj perfect, persistă o deformare reziduală la nivelul focarului de fractură, datorită forțelor exterioare

deformante care sunt mai mari decât forța elastică a tijelor. În acest caz cele două tije pot fi reorientate în așa fel încât concavitatea lor să se opună deformării reziduale.

Tijele elastice și vindecarea fracturii

Consolidarea osoasă este principalul scop al utilizării tijelor elastice. Acest deziderat se realizează rapid și se bazează pe dezvoltarea unui calus extern, care este alternativa fiziologică a consolidării. Acest calus se formează rapid și este rezistent de la început. Dezvoltarea acestui tip de calus este favorizat de mobilitatea elastică relativă la nivelul fracturii și respectarea principiilor biologice de consolidare a fracturilor.

Mobilitatea elastică la nivelul fracturii

Termenul de micro-mișcări creează confuzii dacă este folosit nediscriminativ atât în cazul osteosintezei elastice cât și rigide.

Osteosinteza rigidă necesită o imobilizare perfectă pentru a produce după câteva luni consolidarea osoasă primară. Cele mai fine mișcări în focarul de fractură determină ruperea osteoanelor cu amânarea formării calusului intern.

În cazul osteosintezei elastice, micro-mișcările permit dezvoltarea calusului extern începând cu prima săptămână. Această mobilitate trebuie să fie limitată relativ pentru a nu împiedica formarea punților osoase longitudinale între cele două fragmente. Modelele biomecanice au demonstrat posibilitatea tijelor elastice de a transforma forțele de distracție în forțe de compresiune și invers (2).

Respectarea principiilor biologice de consolidare a fracturilor

Fixarea internă a fracturilor utilizând tijele elastice previne leziunile musculare, deperiostările largi și păstrează vascularizația fragmentelor osoase. Acest tip de osteosinteză favorizează consolidarea prin păstrarea integrității tuturor țesuturilor de la nivelul focarului de fractură și conservarea hematomului post fracturar, care conține toți factorii responsabili de formarea calusului extern. Nu trebuie subestimat rolul periostului care atunci când este distrus ca urmare a acțiunii directe sau a deplasărilor masive determină întârzierea formării calusului extern.

Țesuturile moi, mușchii și tendoanele în special, contribuie la stabilitatea montajului prin 3 factori (7):

1. *stabilitatea rotațională*: mușchii și tendoanele sunt dispuse într-o manieră circulară în jurul focarului de fractură și acționează ca niște ancore în limitarea mișcărilor de angulație și rotație;
2. *rolul trofic*: musculatura crește vascularizația osului și asigură oxigenarea adecvată locală prin contracțiile postoperatorii. Acest lucru permite formarea calusului, fără a mai trece printr-o fază cartilaginoasă;
3. *rolul morfologic*: contracțiile musculare determină modelarea calusului care inițial se dezvoltă într-o manieră dezorganizată pentru ca apoi să devină fuziform, paralel cu axul osului. În acest fel se explică calitatea redusă a calusului care se formează la pacienții cu suferințe neurologice.

Materiale

Implantele sunt reprezentate de tije elastice de diametre și lungimi diferite, în funcție de osul fracturat, nivelul fracturii și preferința chirurgului.

Alegerea implantelor

Vârf ascuțit sau bont? Vârful bont este de preferat în cazul fracturilor diafizare deoarece introducerea tijelor în canalul medular este relativ facilă și nu este grevată de obstacole osoase. Tijele cu vârf ascuțit se folosesc în cazul fracturilor metafizare, datorită penetrării mai facile a osului epifizar și a ancorării superioare (5).

Titan sau oțel? Fracturile diafizare sunt stabilizate prin utilizarea montajului în arc secant, fiecare tijă având 3 puncte de contact cu osul. Presiunea este aplicată la nivelul metafizei proximale, distale și la nivelul focarului de fractură. Titaniul care are modulul de elasticitate superior oțelului este materialul de elecție în cazul fracturilor diafizare care necesită forța de reacțiune elastică superioară. Fracturile metafizare sunt

stabilizate prin 2 tije elastice care diverg în epifiză. În acest caz elasticitatea nu este factorul cel mai important și, de aceea, oțelul este de preferat în această situație (5).

Dimensionarea tijelor

Diametrul tijelor depinde de diametrul canalului medular. Regula de alegere a diametrului este următoarea: $\phi \text{ tije} = \phi \text{ canalului medular} \times 0,4$

În cazul fracturilor diafizare, lungimea tijelor este egală cu distanța de la punctul de intrare până la cartilajul de creștere opus, plus 2 cm. Lungimea ideală a tijelor este egală cu distanța dintre cele două cartilaje de creștere opuse, știind că 2-3 cm din lungimea tijelor sunt lăsați în exteriorul osului pentru a permite ablația (7).

Tehnica operatorie

Prima etapă a acestui tip de osteosinteză este obținerea reducerii închise a fracturii prin manipulare externă. Membrul este apoi izolat în așa fel încât să permită menținerea reducerii obținute în timpul intervenției chirurgicale. Apoi sunt alese tije de lungimea și diametrul corespunzător și modelate în forma literei "C", în așa fel încât curbura maximă de aproximativ 30° să fie în dreptul focarului de fractură. Când se folosesc două tije pentru același os, tije trebuie modelate simetric pentru a obține un bun echilibru mecanic al reducerii și al forțelor stabilizatoare (7).

Abordul clasic este la nivelul metafizei, evitând lezarea cartilajului de creștere. La acest nivel se practică un orificiu oblic cu diametru superior celui al tijelor. În cazul în care tije se introduc de aceeași parte, este preferabilă practicarea a 2 orificii învecinate în locul unui mai mare și unic care slăbește structura osoasă. Tija este montată în mandrina de mână canulată în "T" și introdusă în canalul medular, cu vârful încurbat orientat distal. După pătrunderea în canalul medular, tija este rotată astfel încât vârful să fie orientat proximal. Progresiunea în canalul medular este facilitată de mișcările de rotație oscilantă ale piesei de mână. Avansarea trebuie să fie facilă, fără a forța pătrunderea tijelor cu ciocanul, care poate determina perforarea compactei osoase sau chiar producerea unei noi fracturi (8-10).

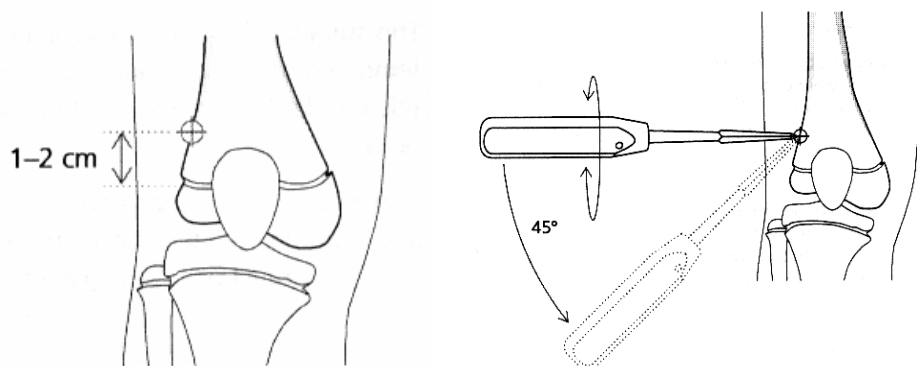


Fig. 2. Alegerea locului de inserție a tijelor și realizarea orificiilor de pătrundere în os la nivel metafizar

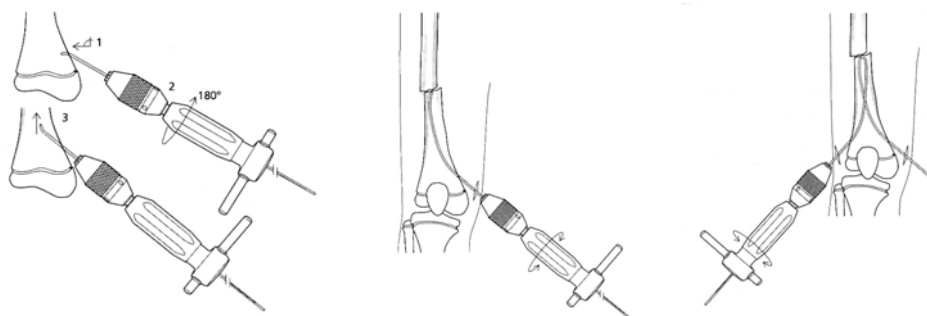


Fig. 3. Introducerea tijelor până la nivelul focarului de fractură

Cele două tije sunt avansate simetric până la nivelul focarului de fractură. În acest moment se practică reducerea fracturii, după care una dintre tije este introdusă prin focarul de fractură în fragmentul osos proximal. Se verifică fluoroscopic pătrunderea ambelor tije în fragmentul proximal, după care se continuă avansarea lor până la nivelul metafizei opuse. După fixarea tijelor se verifică reducerea și, în cazul în care există o deformare reziduală, se rotează tijele folosind piesa în "T" în așa fel încât concavitatea tijelor să se opună deformării (7).

În final, tijele sunt impactate folosind impactorul final, lăsând la exteriorul osului aproximativ 2-3 cm din fiecare tijă, în așa fel încât să nu irite tegumentul și țesutul celular subcutanat și, în același timp, să permită ablația.

La sfârșitul intervenției se mai verifică încă o dată calitatea reducerii din incidente AP și LL.

Ablația implantelor

Extremitățile tijelor aflate la exteriorul osului se reperează și se extrag cu ajutorul extractorului de tije.

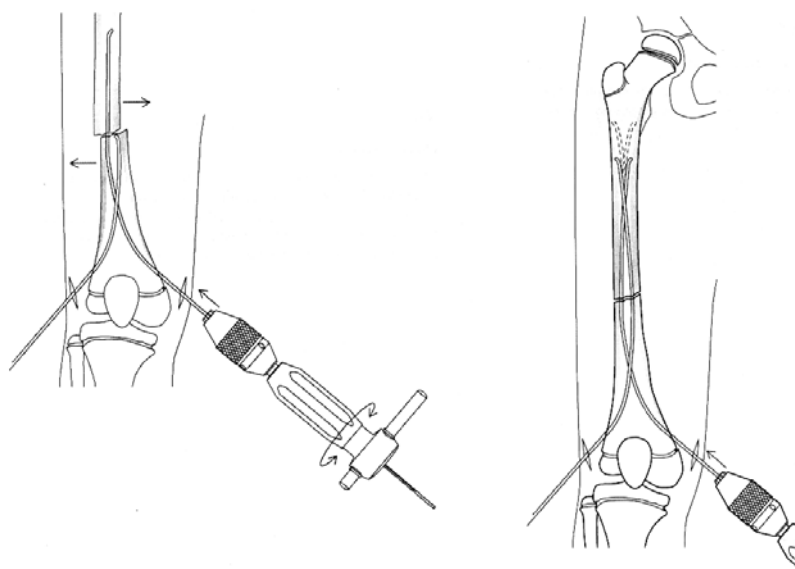


Fig. 4. Reducerea fracturii și avansarea tijelor elastice în fragmentul proximal

Bibliografie

1. PAPAKOSTIDIS C., GROTZ M. R., PAPADOKOSTAKIS G., DIMITRIOU R., GIANNOUDIS P. V.: Femoral Biologic Plate Fixation. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 193-202.
2. HUNTER J. B.: The principles of elastic stable intramedullary nailing in children. *Injury*, 2005, 36, 20-24.
3. BADER M., SANZ L., WASEEM M.: Forearm fractures in children: Single bone fixation with elastic stable intramedullary nailing in 20 cases. *Injury*, 2006, 37 (9), 923-924.
4. SALEM K. H., LINDEMANN I., KEPPLER P.: Flexible intramedullary nailing in pediatric lower limb fractures. *J Pediatr Orthop*, 2006, 26 (4), 505-509.
5. BERGER P., DE GRAAF J. S., LEEMANS R.: The use of elastic intramedullary nailing in the stabilisation of paediatric fractures. *Injury*, 2005, 36 (10), 1217-1220.
6. KUBIAK E. N., EGOL K. A., SCHER D., WASSERMAN B., FELDMAN D., KOVAL K. J.: Operative treatment of tibial fractures in children: are elastic stable intramedullary nails an improvement over external fixation? *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87 (8), 1761-1768.
7. METAIZEAU J. P.: Stable elastic intramedullary nailing for fractures of the femur in children. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86 (7), 954-957.
8. FIRICĂ A.: Elastic intramedullary osteosynthesis for the treatment of metaphysodiaphyseal non-union of the femur and tibia. *Chir Organi Mov*, 1991, 76 (4), 347-353.
9. FIRICĂ A., TROIANESCU O., PETRE M.: *Osteosynthesis of fractures of the femur with flexible metallic intramedullary nails*, Ital J Orthop Traumatol, 1978, 4 (1), 23-29.
10. VASILESCU D., COSMA D., VASILESCU D.: *Particular applications of elastic stable intramedullary nailing (ESIN) for femoral fractures in children*, Jurnalul Pediatriei, 2005, 8 (31), 51-55.

Elastic stable intramedullary nailing for fractures in children: Principles, indications, and surgical technique

DANA VASILESCU, D. COSMA, I. NEGREANU, D. VASILESCU

Summary

Elastic stable intramedullary nailing (ESIN) is a minimal invasive technique. According to this technique, two elastic nails are introduced through the metaphysis into the medullary canal, through the fracture site and are impacted into the other metaphysis. These nails are premolded in a "C" shape manner for precise direction and for creating an elastic system that resists deformation.

Key words: fracture, children, elastic nailing, minimal invasive

TERAPIA ABLATIVĂ ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

M. MACOVEI¹, M. CAZACU²

¹Clinica Ortopedie Traumatologie, Cluj-Napoca

²Clinica Chirurgie IV, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

Rezumat

Carcinomul hepatocelular reprezintă o formă relativ frecventă de neoplazie, a cărei tratament cu intenție de radicalitate este reprezentat de rezecție sau transplantul ortotopic hepatic iar în imposibilitatea efectuării acestora se utilizează terapiile ablativă tumorale: injectarea percutană de etanol, criochirurgia, ablația prin radiofrecvență, embolizarea și chemoembolizarea arterială hepatică.

Cuvinte cheie: *carcinom hepatocelular, tratament, injectarea percutană de etanol, criochirurgia, ablația prin radiofrecvență, embolizarea și chemoembolizarea arterială hepatică.*

Introducere

În cadrul afecțiunilor neoplazice hepatice carcinomul hepatocelular ocupă un loc aparte fiind unul din cele mai răspândite cancere din lume, cauzând aproximativ un milion de decese anual [1]. La ora actuală există o paletă largă de posibilități terapeutice în cazul carcinomului hepatocelular, cu intenție de radicalitate fiind doar rezecția sau transplantul ortotopic hepatic. Totuși, un număr mare de pacienți cu carcinom hepatocelular nu mai pot fi tratați prin hepatectomie parțială, dacă procesul neoplazic afectează larg ficatul, în acest caz putându-se aplica terapia ablativă tumorală locală care realizează un control bun al afecțiunii [1, 2].

Injectarea percutană de etanol

Utilizată prima dată de Sugiura pentru ablația tumorilor hepatice, această tehnică s-a impus în ultimii ani ca o metodă eficientă, sigură și ieftină în tratamentul carcinomului hepatocelular. Metoda are la bază necrozarea completă a tumorii cu extensie la țesutul perineoplazic prin combinarea deshidratării celulare, a necrozei de coagulare și a trombozei vasculare. Se injectează alcool absolut (99,5%) sau alcool 95% , aproximativ 10-15 ml de etanol pentru fiecare leziune, intratumoral sub ghidaj ecografic intraoperator, în timpul intervenției chirurgicale deschise sau a laparoscopiei. [1,2] Ablația completă a tumorii este importantă pentru a obține un efect terapeutic bun, fiind necesare în acest scop mai multe injectări de alcool (2-3 aplicări pe săptămână, fiind necesare 6-8 aplicări pentru fiecare leziune) [3].

Se consideră că injectarea percutană de alcool este indicată în următoarele situații: diametrul tumoral sub 3 cm, prezența capsulei fibroase și margini tumorale bine delimitate. Actualmente se utilizează injectarea percutană cu alcool ca metodă ablativă pentru carcinoamele cu dimensiuni mici (sub 3 cm) și număr limitat de tumori (sub 3 tumori) pentru clasele Pugh-Child A și B, când rezecția nu este posibilă.

Studiile efectuate în cazul pacienților cu carcinom hepatocelular și ciroză au încercat stabilirea factorilor care indică un prognostic bun precum și rata de recurență asociată metodei. Supraviețuirea a fost peste 80% la 1 an, peste 60% la 2 ani și peste 40% la 3 ani; rezultatele pentru clasa Child-Pugh A fiind superioare celor ale pacienților clasa Child-Pugh B. Totuși, la 3 ani de la efectuarea terapiei, rata de recurență a fost de 43% respectiv 35% pentru cele două clase Child-Pugh, studiile concluzionând că principalul dezavantaj al metodei îl constituie rata de recurență crescută [3].

Când nu există contraindicații pentru utilizare, rezultatele sunt foarte bune, studiile nerandomizate dovedind că supraviețuirea la 3 ani este de 55-75% după utilizarea injectării percutane de alcool. Studiile efectuate au evidențiat o eficiență comparabilă cu rezecția hepatică, ratele de supraviețuire la 1 și 4 ani fiind comparabile, deși injectarea percutană de alcool asociază o rată mai crescută a recurenței [2].

Metoda este în general bine tolerată de pacienți, totuși pot apărea efecte adverse ca: durere, febră, creștere tranzitorie a enzimelor hepatice și mai rar infarct hepatic, necroză de duct biliar, sângerare, ruptura tumorii și chiar decesul. Există rețineri în utilizarea metodei pentru tumorile localizate în porțiunea superioară a ficatului datorită riscului de afectare a plămânilor și de apariție a pneumotoraxului iar în cazul pacienților cu ascită riscul de sîngerare este foarte crescut [3].

Ablația poate fi asociată cu injectarea altor agenți, în acest scop utilizându-se acidul acetic, microsferile conținând 90Y și alți agenți chimioterapici. Distrucția parțială sau completă a tumorilor a fost studiată pentru fiecare din această variantă, fără a se demonstra vreun avantaj al acestor agenți față de etanol. Totuși, unele studii au comparat rezultatele administrării de acid acetic cu cea de etanol, pe modele animale experimentale, dovedind că injectarea de acid acetic 50% față de cea de etanol 100% are avantajul unei mai bune difuzii [2, 3].

Criochirurgia

Metoda se bazează pe înghețarea și dezghețarea repetată a țesuturilor care duce la distrugerea acestora prin utilizarea de sonde conectate la un aparat care permite trecerea de nitrogen lichid sau argon la -217 °C. Sondele se introduc în centrul tumorii iar înghețarea este făcută sub ghidare cu ultrasunete până când "sfera de gheață" este la 2 cm de marginea tumorii, crioablația făcându-se prin înghețare și dezghețarea repetată a acesteia precum și a marginilor de țesut normal. Se realizează astfel o cristalizare celulară, distrugerea membranelor și micșorarea celulelor [2, 4].

Metoda are ca principală indicație imposibilitatea realizării intervenției chirurgicale datorită vârstei înaintate sau a altor afecțiuni asociate. Avantajul major al acestei metode îl constituie, față de injectarea de alcool, aplicarea și pentru tumori de dimensiuni mai mari, precum și faptul că reprezintă o metodă mai puțin invazivă, mai ieftină și asociază o recuperare rapidă. Utilizând sonde cu diametrul de 2-3 mm poate fi produsă o "sferă de gheață" de 5-6 cm iar prin plasarea de sonde multiple în apropiere una de cealaltă poate fi produsă o "sferă de gheață" de 10 cm. Dezavantajul major îl constituie necesitatea realizării anesteziei generale, laparoscopiei sau laparotomiei [2, 5]. Rata de mortalitate după crio-chirurgie este cuprinsă între 0% și 4% iar complicații majore au fost raportate la 0-23% din pacienți. Rata de recurență după aplicarea acestei metode se consideră a fi cuprinsă între 5% și 44%, valori explicabile prin insuficienta monitorizare a procedurilor prin ultrasonografie sau CT. Cele mai frecvente efecte adverse sunt reprezentate de creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice, coagulopatii, leucocitoză, febră înaltă, hipotermie, durere și sângerare. Alte complicații mai rare sunt reprezentate de: injuria structurilor alăturate, embolism gazos, aritmie cardiacă, trombocitopenia, insuficiență renală acută, ascită, insuficiență hepatică și sindromul de crioșoc (trombocitopenie, CID, insuficiență renală și hepatică, SDRA) [2, 6]. S-a comparat în cadrul unui studiu, crioterapia cu injectarea percutană de etanol și cu injectarea de acid acetic. Rezultatele au evidențiat pentru crioterapie o rată de inhibare a creșterii tumorale de 93,2%, și o necrozare tumorală de 100% valori net superioare celor determinate de injectarea de acid acetic (85,3% respectiv 60%) precum și față de

injectarea percutană de etanol (72,8 și respectiv de 40%). Studiile au arătat că ratele de supraviețuire după criochirurgie sunt la un an de 56-60%, la 2 ani de 24-36% iar la 3 ani de 10-23% [1, 5].

Ablația prin radiofrecvență (RFA)

Ablația prin radiofrecvență este aplicată în general leziunilor limitate la nivelul ficatului, în cazul extinderii extrahepatice metoda determinând doar reducerea simptomatologiei. Aceasta reprezintă o tehnică de ablație care se bazează pe căldura generată de electrod pentru a distruge tumora. Procedura poate fi realizată percutan, laparoscopic sau prin intervenție deschisă [2, 7]. Electrocul este instalat sub ghidaj radiologic, ecografic sau CT în tumoră efectuându-se ablația prin generare de energie termică la 113 grade F, timp de 10-15 minute, cu producerea coagulării și necrozării țesutului tumoral fără lezarea țesutului normal [2, 8].

Avantajul major al acestei metode rezultă din diametrul mic al electrozilor ceea ce permite utilizarea căii percutane și ablația laparoscopică. Echipamentul RFA este mult mai ieftin decât cel pentru crioterapie, este portabil și mai ușor de întreținut, totuși metoda este limitată de dimensiunile tumorii, doar cele cu dimensiuni mici (de 3 cm sau mai mici) putând fi tratate prin radiofrecvență, de numărul acestora precum și de localizarea formațiunii [9, 10]. În contrast cu crioablația leziunile date de RFA sunt mai dificil de urmărit radiografic dar metoda este mai bine tolerată de pacienți iar riscul de sîngerare mai mic [2]. Este posibilă apariția febrei în zilele următoare efectuării și mai rar de dezvoltare a infecțiilor, a tulburărilor de ritm cardiac și a arsurilor la nivelul pielii. În literatură este prezentat un singur caz de diseminare tumorală în urma aplicării ablației prin radiofrecvență, posibil prin apariția unei fistule arterio-venoase ce a facilitat migrarea celulelor tumorale. Recurența după utilizarea acestei metode este destul de redusă, studiile evidențiind o recurență de 12% la 6 luni [11, 12]. Tumorile tratabile prin radiofrecvență se pot trata și prin injectare percutană de alcool, fiind necesară efectuarea unui trial comparativ între cele două metode. Un studiu comparativ între injectarea de alcool percutană și ablația prin radiofrecvență în cazul carcinoamelor hepatice cu dimensiuni sub 5 cm, a evidențiat că injectarea de alcool este asociată cu o rată de supraviețuire de 50% la 5 ani dar și de o recurență crescută (33-43%). Spre deosebire de aceasta, radiofrecvența s-a dovedit că are un control mult mai bun asupra tumorii, o recurență mai mică precum și o rată de supraviețuire mai mare [10, 13]. Un alt studiu a încercat efectuarea comparației între rata complicațiilor și a recurenței în cazul ablației prin radiofrecvență și crioterapie, evidențiind în cazul crioterapiei asocierea complicațiilor în 29% din cazuri iar pentru radiofrecvență în 24%, recurența locală fiind de 53% pentru crioterapie față de 18% în cazul radiofrecvenței [2, 8].

Într-un studiu efectuat pe un lot de pacienți care asociau carcinom hepatic și ciroză, s-a aplicat ablația prin radiofrecvență. Necroza completă după un tratament sau multiple aplicări a fost de 100% pentru carcinoamele sub 3 cm; 87,7% pentru cele cu dimensiuni între 3-5 cm și 57,1% pentru cele de peste 5 cm. Studiul precizează că pentru carcinoamele de sub 5 cm metoda are eficiență, dar în cazul pacienților cu valori crescute ale AFP și cu tumori situate în apropierea bifurcației portale principale este semnalat riscul de progresie rapidă a carcinomului. Studiul a evidențiat faptul că în ciuda succesului inițial postterapeutic, au apărut complicații locale și recurența tumorală totuși într-un procent mai mic pentru radiofrecvență, dovedind superioritatea metodei [9, 14].

Embolizarea și chemoembolizarea arterială hepatică

Embolizarea arterială hepatică selectivă percutană este o modalitate mai sigură pentru tratarea tumorilor hepatice când este dorită întreruperea vascularizării și a înlocuit ligaturarea chirurgicală arterială. Metoda constă în introducerea unui cateter percutan pînă în artera hepatică iar ramura care irigă tumora poate fi obstruată cu particule degradabile sau nedegradabile. Această embolizare selectivă menține artera hepatică principală asigurând vascularizația parenchimului funcțional hepatic [2, 15].

Embolizarea arterială hepatică nu se poate realiza dacă tumora implică mai mult de 75% din ficat, dacă este prezentă insuficiența hepatică, hipertensiunea portală semnificativă, ocluzia venei porte sau sindromul hepatorenal. *Keith Stuart*, a stabilit criteriile pentru efectuarea chemoembolizării precum și factorii care influențează supraviețuirea. Astfel, este necesară o funcție renală și hematologică adecvată precum și o funcție hepatică păstrată (bilirubina peste 3 mg/dl și albumina sub 2,8 mg/dl fiind asociate cu o mortalitate crescută). De asemenea, a stabilit factorii anteriori terapiei, predictorii pentru supraviețuire: AFP > 400 ng/dl (risc relativ de 2,8), volum tumoral > 50% din volumul hepatic (risc relativ 2,6), scor Child-Pugh crescut (risc relativ 1,3). Pe baza acestor criterii, anterioare aplicării terapiei, s-a stabilit că supraviețuirea este de 70% pentru pacienții cu valori inferioare celor prezentate față de o supraviețuire de 20% pentru ceilalți [2, 16, 17].

Efectele adverse posibile includ durerea, febra peste 39 grade, creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice și mai rar insuficiența hepatică și infectarea tumorilor necrozate, aceste complicații fiind în strânsă legătură cu disfuncția hepatică. Alte complicații mai rare sunt reprezentate de: anorexie, diaree, insuficiență renală acută tranzitorie (aparitia acesteia este direct corelată cu doza și severitatea cirozei, pacienții cu diabet zaharat sau cei clasa Child-Pugh B dezvoltând mai frecvent insuficiență renală acută), insuficiență hepatică, necroză biliară și abcese hepatice. Tratamentul este asociat cu o mortalitate de 30% la pacienții de clasă C Pugh-Child, motiv pentru care se aplică doar celor de clasă A sau B Pugh-Child [18, 19].

Pacienții cu ocluzie de venă portă nu tolerează întreruperile arteriale de aceea prezența trombilor tumorali în venă este considerată contraindicație relativă a embolizării (risc relativ 2,7). Pentru pacienții cu tumori nerezecabile și dureroase, embolizarea este o terapie utilizabilă, cu rol chiar salvator în unele cazuri [10]. Pentru a îmbunătăți efectul embolizării s-a încercat combinarea particulelor embolizante ca Gelfoam cu agenți chimioterapici. În cadrul a două studii randomizate, comparative, între eficacitatea embolizării și a chemoembolizării, rezultatele au dovedit că nu există nici o diferență între cele două metode în ceea ce privește supraviețuirea [20, 21]. S-a încercat utilizarea de Lipiodol sau Ethiodol, pentru transportul și concentrarea de agenți chimioterapici emulsia rezultată putând fi administrată intraarterial cu producerea Lipiodol-chemoembolizării [22]. Tipul tumorii, dimensiunea acesteia precum și gradul cirozei hepatice au un impact important la pacienții tratați prin această metodă. Un studiu efectuat pe 91 de pacienți la care s-a administrat Epirubicin (40-60mg) și Ethiodol (8-20ml) a evidențiat că pacienții cu formă nodulară au avut, după chemoembolizare, o perioadă de supraviețuire mult mai lungă comparativ cu forma infiltrativă; de asemenea pacienții Okuda I au prezentat la 1, 2 și 3 ani o supraviețuire mult mai bună comparativ cu cei Okuda II și III ceea ce implică o selectare mult mai atentă a pacienților [22, 23].

Studiile au demonstrat un răspuns semnificativ al tumorii după administrarea de Lipiodol și Doxorubicin mai ales în cazul pacienților cu carcinoame mici comparativ cu cei cu dimensiuni crescute. *Yoshikawa et al* au urmărit evoluția pacienților care au primit Lipiodol-Epirubicin comparativ cu administrarea doar de Epirubicin prin artera hepatică, dovedind că evoluția primului grup a fost mult mai bună [19]. *Madden et al* contrazic aceste rezultate prin efectuarea unui studiu la un lot de pacienți cu carcinom hepatocelular la care administrarea de Lipiodol-Epirubicin comparativ cu îngrijirea suportivă nu s-a dovedit superioară [2, 24].

O modificare importantă a metodei a constituit-o administrarea intraarterială a medicamentelor hidrofili cu Lipiodol sub formă de emulsie urmată de ocluzia temporară sau permanentă a arterei hepatice prin embolizarea cu particule Gelfoam, particule Ivalon sau particule de amidon. *Okuda și colaboratorii* au aplicat la un lot de 52 de pacienți cu carcinom hepatocelular 5-FU și Cisplatin prin infuzare arterială urmată de embolizare cu Lipiodol având o rată de răspuns de 71% și o supraviețuire la 5 ani de 46%. Un alt studiu comparativ între embolizarea cu Lipiodol și Epirubicin față de

chimioterapie singură la 38 de pacienți a evidențiat o supraviețuire la 1 an și respectiv 2 ani de 73% și 35% pentru prima metodă și 43% și 0% pentru a doua metodă [18].

Într-un studiu comparativ, efectuat pe un număr de 310 pacienți cu carcinom hepatocelular nerezecabil cu dimensiuni de până la 6 cm, între chemoembolizarea transarterială și injectarea percutană de acid acetic, a arătat că supraviețuirea, după chemoembolizarea realizată la 195 de pacienți comparativ cu injectarea de acid acetic la 115 pacienți, nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri. Totuși, la pacienții cu tumori cu dimensiuni mari (între 3,1 și 6 cm) precum și la cei clasa Child-Pugh B chemoembolizarea a fost mult mai eficientă, iar în cazul carcinoamelor cu dimensiuni mici (de până la 3 cm) cele două metode au fost comparabile [25, 26].

Datorită extinderii mici a studiilor realizate, a eșuat încercarea de a evidenția existența unui beneficiu prin utilizarea chemoembolizării intraarteriale față de lipsa unui tratament. Particulele embolizate produc în mod clar un răspuns la majoritatea tumorilor, uneori răspunsul fiind atât de puternic încât este urmat de accentuarea simptomelor [21]. Tratamentul poate fi util pacienților cu tumori simptomatice prin durere sau prin asocierea unui sindrom paraneoplazic. La ora actuală metoda este mult utilizată în diferite zone ale lumii la pacienții cu tumori nerezecabile; totuși rezultatele raportate diferă mult, probabil în funcție de agenții utilizați în chemoembolizare, tratamentul efectuându-se mai mult în cazul tumorilor simptomatice cu folosirea de particule simple [23].

Concluzii

Când nu este posibilă efectuarea rezecției chirurgicale a formațiunii tumorale, aplicarea terapiilor ablativă oferă rezultate satisfăcătoare, fiecare dintre metodele prezentate dovedindu-se eficientă raportat la anumite criterii clinice și paraclinice, pe viitor fiind necesară comparea metodelor și stabilirea limitelor indicațiilor de efectuare a acestora.

Bibliografie

1. ANGELESCU N. – *Tratat de patologie chirurgicală* - 1848-1870; 1881-1898
2. DE VITTA V. JR., HELLMAN S., ROSENBRG S. A. - *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, chapter 33.5
3. HUANG GT, LIANG JD, SHEU JC. Current role of local ablative treatments for hepatocellular carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2004 Jun;103 (6): 403-10.
4. ADAM R, HAGOPIAN EJ, LINHARES M, KRISSAT J, SAVIER E, AZOULAY D, KUNSTLINGER F, CASTAING D, BISMUTH H. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies, *Arch Surg.* 2002 Dec; 137 (12): 1332-9;
5. MALA T, AURDAL L, FRICH L, SAMSET E, HOL PK, EDWIN B, SOREIDE O, GLADHAUG I - Liver tumor cryoablation: a commentary on the need of improved procedural monitoring. *Technol Cancer Res Treat.* 2004 Feb; 3 (1): 85-91.
6. XU KC, NIU LZ, HE WB, GUO ZQ, HU YZ, ZUO JS. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec; 9 (12): 2686-9
7. CHEN MH, YANG W, YAN K, ZOU MW, SOLBIATI L, LIU JB, DAI Y Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients--mathematic model, overlapping mode, and electrodeplacement process. *Radiology* 2004 Jul; 232 (1): 260-7
8. LO HW, TSAI YJ, CHEN PH, CHEN HY, KER CG, JUAN CC: Radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *Hepatology*. 2003 May-Jun; 50 (51): 645-50.

9. POON RT, NG KK, LAM CM, AI V, YUEN J, FAN ST.-Effectiveness of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas larger than 3 cm in diameter. *Arch Surg.* 2004 Mar; 139 (3): 281-7
10. TEPEL J, HINZ S, KLOMP HJ, KAPISCHKE M, KREMER B.-Intraoperative radiofrequency ablation (RFA) for irresectable liver Malignancies. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Jun; 30 (5): 551-5.
11. O'SUILLEABHAIN CB, POON RT, YONG JL, OOI GC, TSO WK, FAN ST.- Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2003 Mar; 90 (3): 325-31
12. RUZZENENTE A, MANZONI GD, MOLFETTA M, PACHERA S, GENCO B, DONATACCIO M, GUGLIELMI A. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after Radiofrequency Ablation. *World J Gastroenterol.* 2004 Apr 15; 10 (8): 1137-40.
13. CURLEY SA, MARRA P, BEATY K, ELLIS LM, VAUTHEY JN, ABDALLA EK, SCAIFE C, RAUT C, WOLFF R, CHOI H, LOYER E, VALLONE P, FIORE F, SCORDINO F, DE ROSA V, ORLANDO R, PIGNATA S, DANIELE B, IZZO F Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg.* 2004 Apr; 239 (4): 450-8.
14. NICOLI N, CASARIL A, HILAL MA, MANGIANTE G, MARCHIORI L, CIOLA M, INVERNIZZI L, CAMPAGNARO T, MANSUETO G. A case of rapid intrahepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation *Am J Surg.* 2004 Aug; 188 (2): 165-7.
15. AOKI T, IMAMURA H, HASEGAWA K, MATSUKURA A, SANO K, SUGAWARA Y, KOKUDO N, MAKUUCHI M. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2004 Jul; 139 (7): 766-74
16. IKEDA M, MAEDA S, SHIBATA J, MUTA R, ASHIHARA H, TANAKA M, FUJIYAMA S, TOMITA K. Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2004; 66 (1): 24-31.
17. LLOVET JM, BRUIX J Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 Feb; 37 (2): 429-42
18. LO CM, NGAN H, TSO WK, LIU CL, LAM CM, POON RT, FAN ST, WONG J- Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002 May; 35 (5): 1164-71.
19. YUEN MF, CHAN AO, WONG BC, HUI CK, OOI GC, TSO WK, YUAN HJ, WONG DK, LAI CL Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients. *Am J Gastroenterol* 2003 May; 98 (5): 1181-5.
20. CHEN HB, HUANG Y, DAI DL, ZHANG X, HUANG ZW, ZHANG QK, WANG HH, ZHANG JS, PAN G. Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous injection of acetic acids on primary liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004 Feb; 3 (1): 55-7.
21. GUO WJ, YU EX, LIU LM, LI J, CHEN Z, LIN JH, MENG ZQ, FENG Y., Comparison between chemoembolization combined with radiotherapy and chemoembolization alone for large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2003 Aug; 9 (8): 1697-701
22. OCHIAI T, SONOYAMA T, HIRONAKA T, YAMAGISHI H. Hepatectomy with chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003 May-Jun; 50 (51): 750-5.
23. SACCHERI S, LOVARIA A, SANGIOVANNI A, NICOLINI A, DE FAZIO C, RONCHI G, FASANI P, DEL NINNO E, COLOMBO M. Segmental transcatheter

- arterial chemoembolization treatment in patients with cirrhosis and inoperable hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Oct; 13 (10): 995-9
24. HUO TI, HUANG YH, WU JC, CHIANG JH, LEE PC, CHANG FY, LEE SD Sequential transarterial chemoembolization and percutaneous acetic acid injection therapy versus repeated percutaneous acetic acid injection for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Oncol*. 2003 Nov; 14 (11): 1648-53
25. GRIECO A, MARCOCCIA S, MIELE L, MARMIROLI L, CAMINITI G, RAGAZZONI E, COTRONEO AR, CEFARO GA, RAPACCINI GL, GASBARRINI G. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: functional hepatic reserve and survival. *Hepatology* 2003 Jan-Feb; 50 (49): 207-12.
26. GUO W, YU E, YI C, WU W, LIN J. Prognostic factors influencing survival in patients with large hepatocellular carcinoma receiving combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2002 Jun; 10 (3): 167-9

Ablative therapy in hepatocellular carcinoma

M. MACOVEI, M. CAZACU

Summary

Hepatocellular carcinoma is a relative frequent form of cancer, of which radical treatment is represented by resection or hepatic transplant; but when this kind of treatment is impossible to accomplish, we can use ablative therapies: percutaneous ethanol injection, cryosurgery, radiofrequency ablation, embolization and transarterial chemoembolization.

Key words: hepatocellular carcinoma, treatment, percutaneous ethanol injection, cryosurgery, radiofrequency ablation, embolization, transarterial chemoembolization.

MODELE TEORETICE ALE STRESULUI OCUPAȚIONAL

T. I. FILIP

Centrul Medical M. A. I. Maramureș

Rezumat

Stresul ocupațional este una din realitățile imanente ale oricărui individ angrenat într-o activitate profesională. Studiul său se impune tot mai insistent atât datorită diversificării ocupaționale, cât și numeroaselor efecte asupra persoanei.

Sunt prezentate succint câteva din cele mai importante modele teoretice care circumscriu această problematică, luând în discuție parametrii de personalitate și comportament individual, precum și principalele tipuri de stresori ambientali.

Cuvinte cheie: stres ocupațional, personalitate, comportament, stresori ambientali, coping, efecte psiho-somatice

Există mai multe modele ale stresului în general și ale stresului ocupațional în special. În general, variantele care abordează specific stresul ocupațional au la bază cadrul unui model general al stresului, acesta trasând câteva repere în abordarea problemei.

Selye (1) propune modelul *sindromului de adaptare generală* (General Adaptation Syndrome- GAS) care are în vedere răspunsul fiziologic la stres. Acest răspuns implică trei faze: de alarmă, de rezistență și de epuizare. Acest model se înscrie în abordarea fiziologică a stresului ocupațional, definind stresul ca fiind “o stare manifestată printr-un sindrom specific care constă în toate schimbările nespecifice din cadrul sistemului biologic” ce apare când este provocat de stimuli aversivi sau negativi.

Seward (2) concepe stresul în termeni generali ca un sindrom ce cuprinde răspunsuri nespecifice ale organismului la stimuli din mediul înconjurător, inclusiv ocupațional. Conceptul se definește în termeni percepțivi, deci subiectivi, în sensul că stresul se datorează existenței unui dezechilibru între solicitările profesionale și abilitățile individuale. Modelele stresului integrează factori individuali și organizaționali într-o schemă ce explică originea și dezvoltarea acestuia, având atât o bază teoretică, cât și o utilitate practică spre descoperirea unor metode pentru soluționarea acestor probleme.

Ca definire conceptuală a stresului ocupațional considerăm că acesta este constituit din totalitatea elementelor aversive sau resimțite ca atare de individ din mediul său profesional și care îi grevează randamentul în muncă, afectându-i în măsură proporțională și starea de sănătate psiho-somatică.

În timp au fost proiectate numeroase modele explicative ale stresului ocupațional, dar adesea designul lor și datele experimentale rezultate au fost controversate. Dintre acestea, totuși, câteva își păstrează valabilitatea și valoarea, fiind prezentate succint în cele ce urmează.

MODELUL OPERAȚIONAL---COOPER

A fost propus de psihologul englez Cooper; în cadrul acestui model experiența stresului ocupațional este moderată de caracteristicile de personalitate, factorii biologici

și demografici precum și de strategiile de coping adoptate. Astfel că nu toți indivizii percep aceeași situație ca fiind la fel de stresantă. Modelul stă la baza alcătuirii OSI (“Occupational Stress Indicator”), în ale cărui principale scale se regăsesc: sursele stresului, caracteristicile individuale, strategiile de coping, efectele stresului ocupational.

1. Sursele stresului: ---cauzate de munca în sine:

*factori fizico-chimici: temperaturi extreme cu efect acut, unic sau cronic, repetat, noxe, vibrații, câmp electromagnetic, stimuli audio supraliminali în banda de frecvență percepută de aparatul senzorial specializat uman sau înafara acestuia, materiale radioactive, contact unic sau repetat, traumatizant cu corpuri dure, și/sau purtătoare de încărcare nocivă termică sau electrică.

*tipul și caracterul muncii: fizică sau manuală, repetitivă impusă uman, mecanic sau prin automatizare(generatoare de monotonie sau însumată cu componenta emoțională= plictisitoare), desfășurată în schimburi neconcordanțe cu ritmurile biologice, exagerată prin cerințe cantitative sau calitative, cu autonomie sau nivel de decizie neconforme cu expectanțele lucrătorului, cu alte interacțiuni non-sanogenetice.

---cauzate de rol:

- ambiguitatea=situație în care există informații neadecvate despre cum trebuie executată sarcina de către un angajat
- supraîncărcarea/subîncărcarea
- conflictul=situația când o persoană percepe în cadrul rolului presiuni și cerințe incompatibile

2. Caracteristicile individuale:

--- reactivitatea individuală:

- dată de factori biografici și demografici: vârstă, sex, statut marital, profesional și social, stare de sănătate actuală și în antecedente, tendințe, obiceiuri, preocupări extra-profesionale.
- dată de evoluția carierei: vechimea în locul de muncă actual, nivel de pregătire profesională, posibilități de promovare, grad de participare în luarea deciziilor, nivel de apreciere al muncii, restricții în activitate, auto- sau hetero-impuse, perioade de tranziție, gradul de securitate al locului de muncă actual, tip și frecvență a feed-back-ului performanței.
- alți parametri: abilitatea în eficientizarea inserției sociale, “ locus of control “ [(intern=situația în care atribuirea se face spre propriile resurse și extern=situația în care atribuirea se face spre mediul înconjurător (șansă, destin, întâmplare, alte persoane)], tip de comportament (A sau B).

--- relația cu familia și colectivul de muncă:

- discrepanța între prestația profesională și bunăstarea familiei (câștig insuficient, dificultăți legate de habitat, probleme de sănătate ale membrilor familiei, dificultăți în relațiile de cuplu, inclusiv separația partenerilor cu partaj material, eșecuri în creșterea și educația copiilor).
- structura organizațională referitoare la locul subiectului în colectiv și implicit puterea lui de decizie, existența unei “opinii” nefavorabile exprimată explicit sau nu, suport social scăzut, scăderea stimei de sine consecutivă sau nu factorilor enumerați anterior, competiții neloiale inter/intra-grup, sentimentul insecurității muncii, capacitate redusă sau puțin utilizată de empatie, asperități pe “verticală” și/sau “orizontală”.

3. Efectele stresului ocupațional:

- ---somatice: boli cardio-vasculare, boli metabolice, afecțiuni respiratorii, disfuncții pe toată lungimea tubului digestiv, boli endocrine (exclusiv cele funcționale)
- ---psihice: nevroze (anxioase, cenestopate, asteno-depresive, obsesiv-fobice) și psihoze (cele mai cunoscute fiind schizofrenia, psihoza maniaco-depresivă, cu

etiologie toxică- primele două având un determinism mixt, genetic și de mediu), sindromul de “burnout”, manifestări nesistematizate ca frustrarea, ostilitatea.

- ---socio-profesionale: performanță globală scăzută sau cu deturnarea intereselor și acțiunilor, absentism, fluctuații nejustificate ale locului de muncă, accidente de muncă, perturbarea activității colegilor, diminuarea dorinței de progres și perfecționare individuală.

1. Strategii de coping: (3) orientarea asupra sarcinii (cunoașterea cauzelor, aprecierea capacităților individuale, din conjugarea acestora rezultând un coping eficient orientat spre rezolvarea de probleme), efortul cognitiv (căutarea, găsirea de noi răspunsuri interne și aplicarea lor practică în etapa următoare), metode de relaxare (tehnicile Schultze, Jacobson), activitatea fizică sportivă (artele marțiale reprezintă o “cale” distinctă prin îmbinarea culturii fizice, comună cu alte sporturi, cu cea psihică, al cărei principal rol este de susținere a fizicului până la limita acestuia și de a-i continua acțiunea peste această limită aparentă) sau extra-sportivă, creșterea suportului social, sublimarea, intelectualizarea, represia, negarea, reacțiile ostile (invers proporționale cu vârsta, realizează prin descărcările catecolaminice o “mobilizare” suplimentară în rezolvarea problemelor, dar cu limite fixate intrinsec și/sau extrinsec) și nu în ultimul rând medicația chimică sau alternativă (fito-, magneto-, balneo-fizio-, energo-, ergo-, psiho-terapică).

Ca important instrument de studiu al stresului ocupațional, considerăm oportun de a sintetiza într-un tabel structura chestionarului, astfel :

Structura Inventarului de Stres Ocupațional

Date biografice	Dvs. și familia dvs.
	Pregătirea școlară
	Obligațiile persoanei evaluate
	Interesele persoanei evaluate
	Obiceiurile persoanei evaluate
	Istoricul de viață
	Activitatea profesională
Cum este perceput locul de muncă	Satisfacția privind succesul profesional
	Satisfacția cu munca în sine
	Satisfacția privind structura sau designul organizației
	Satisfacția privind procesele organizaționale
	Satisfacția privind relațiile interpersonale
Evaluarea stării actuale de sănătate	Cum se simte și cum anume se comportă persoana evaluată
	Sănătatea fizică
Comportamentul cotidian	Atitudinea față de viață
	Stilul de comportament
	Ambiția
Cum sunt interpretate evenimentele din jur	Influența organizațională
	Procesele manageriale
	Influența individuală
Surse de tensiune la locul de muncă	Factorii intrinseci ai muncii
	Rolul managerial
	Relațiile interpersonale
	Cariera și succesul profesional
	Structura și climatul organizațional
	Interfața familie-muncă

Cum anume face față stresului ocupațional	Suportul social
	Sarcinile strategice
	Logica
	Interfața casă-muncă
	Timpul
	Implicarea

Chestionarul are un număr de 167 de itemi, structurați în șase capitole și 31 de itemi cu caracter biografic. Itemii au forma unor afirmații, persoana evaluată trebuie să ofere un răspuns pe o scală Likert cu șase nivele (fiecarui nivel îi este atașată o etichetă în funcție de conținutul itemilor). În cazul itemilor biografici, aceștia au forma unor întrebări, iar opțiunile de răspuns variază ca și număr și conținut în funcție de aspectul pe care îl vizează întrebarea. Datele biografice includ aspecte legate de familie, de comportamentul și stilul de viață al angajatului (consumul de alcool și de țigări, exercițiul fizic, pasiunile, relațiile cu colegii, evenimentele importante din viața personală).

Scala „Cum este perceput locul de muncă” măsoară satisfacția în muncă; deși inter-relaționarea cu stresul ocupațional este complexă, în general cei care resimt un stres exagerat la locul de muncă au și o atitudine negativă față de aceasta.

Evaluarea „Stării de sănătate” pleacă de la asumția că utilizatorul nu are cunoștințe anterioare privind stresul ocupațional, itemii măsurând sănătatea mentală și fizică generală cu abordarea varietății diferitelor aspecte ale acestora.

Scala „Comportamentul cotidian” măsoară prin itemii acesteia sindromul de tip A, un stil general de comportament caracterizat printr-o conștientizare excesivă a timpului, competiție permanentă și alte caracteristici contextuale. Aspectele cele mai semnificative ale tipului A sunt:

- Atitudinea de a trăi ce măsoară perspectiva fundamentală pe care individul o are asupra vieții și muncii sale, componentele bazale privind credința, angajamentul, prioritățile în muncă și gradul de dedicare;
- Stilul de comportament se referă la aspectul esențial al vitezei de reacție comportamentală și apoi formele de manifestare ale acestuia;
- Ambiția arată „nevoia” acută de succes manifestată în atitudinea de a trăi și de a munci.

Capitolul patru „Cum sunt interpretate evenimentele din jur” evidențiază mai ales faptul că indivizii ce simt că au un control semnificativ asupra lucrurilor care îi interesează percep un nivel redus de stres.

Sursele de tensiune la locul de muncă includ „munca”, dar și „casa”, cu dominanța ocupațională. De remarcat că la „Rolul managerial” se măsoară modul în care indivizii percep expectanțele pe care ceilalți le au de la ei, iar la „Relațiile interpersonale” cele mai importante sunt cele cu superiorii. Nevoia de a obține succes personal poate fi o sursă majoră de satisfacție, un element motivant de prim rang, dar, în termenii unei blocaje, un factor major de stres.

MODELUL CIRCULAR--COX

Stresul ocupațional este conceput ca un fenomen perceptual individual subliniindu-se existența unei componente de feed-back prin intermediul căreia procesul dobândește un caracter de circularitate (4), desfășurat în patru etape (5), și care denumește modelul ciclic; acesta în esență consideră că individul supus stresului ocupațional receptează semnalele din mediul lui de muncă, le procesează cognitiv și ulterior le transformă în percepții stresante, subiective, de o anume intensitate. Rezultă un răspuns comportamental pe care subiectul și-l construiește voluntar cu scopul schimbării situației inițiale. Procesele de feed-back fac posibilă ajustarea continuă și eficientizarea respectivului comportament. Se decelează (4) în acest proces factori legați de etapele prezentate anterior:

- necesități interne (nevoi psiho-fiziologice de apreciere, apartenență, afective, toate canalizate spre obținerea unui suport social solid).
- solicitări externe legate de sarcinile de îndeplinit în anumite condiții
- percepția este rezultată în urma procesării stimulilor din mediu, nevoilor interne și scopului final al acțiunii, în urma căreia subiectul realizează care sunt șansele sale de a duce la bun sfârșit sarcina dată, inclusiv prin intervenția factorilor moderatori de personalitate.
- reacțiile de ajustare, dacă în urma feed-back-ului s-a constatat dezechilibrul între sarcini și posibilitățile de a le face față; reacția poate fi emoțională și/sau cognitivă menită să inducă și schimbări comportamentale.

Elementul care distinge acest model se referă la gradul de apreciere subiectivă care intervine în aprecierea individului legată de solicitări și posibilitățile sale de a le face față, factorii de personalitate acționând moderator; pe tot parcursul procesului se fac ajustări în urma analizei post feed-back.

MODELUL DECIZIONAL---KARASEK

Ideea centrală a modelului este aceea ca (6), nivelul de stres profesional cu toate consecințele sale nu este dat atât de tipul și intensitatea solicitărilor, cât mai ales de posibilitățile de intervenție post-decizională și de control. Autorul, ținând seama de aceste criterii împarte profesiile în câteva categorii: cele caracterizate prin tensiune psihologică ridicată și slabă posibilitate de control și decizie sunt generatoare de disfuncționalități psiho-fizice; cele caracterizate prin nivel crescut de solicitări și posibilități decizionale reale și pronunțate realizează o tensiune psihologică scăzută și sunt denumite profesii active ce dau posibilitatea dezvoltării unor comportamente protective; cele cu nivel scăzut al solicitărilor și al deciziilor sunt profesii pasive, uneori cu stres perceput accentuat, legat și de descurajarea în adoptarea strategiilor protective, inclusiv legate de procesul de instruire insuficient sau inadecvat. Continuând cercetările se subliniază (7) că, asemănător datelor prezentate la descrierea modelului ciclic, este hotărâtoare percepția despre eveniment și nu atât evenimentul în sine. În sprijinul acestora care percep mai “abrupt” dificultățile existențiale și/sau profesionale se preconizează creșterea suportului social și printr-un management mai eficient al resurselor umane. Acest element- suportul social-, este unul din “pilonii” noului model (6); suportul poate fi psihologic și instrumental (atunci când colectivul intervine practic în rezolvarea sarcinilor). Pe lângă suportul social, se mai introduce: solicitarea la locul de muncă și insecuritatea acestuia. Acest model, cu toate îmbunătățirile, rămâne eclectic, aditiv, fără posibilitatea de a stabili corelații de tip interactiv între părțile componente.

MODELUL TRANZACȚIONAL—LAZARUS

Se referă la relațiile dinamice dintre individ + mediul sau de viață și muncă, pe de o parte și, pe de alta, între problemele personale care se modifică în timp și resursele de care dispune individul pentru a le face față, acestea din urmă analizate și din punctul de vedere al metodelor prin care omul poate face față solicitărilor interne și externe. Stresul perceput în realitate este funcție de evenimentul stresant, interpretarea subiectivă pe care o primește din partea persoanei (cel mai adesea negativă, coroborată sau nu cu afectivitate negativă-8), precum și de eforturile de coping de care aceasta este în stare. Evenimentele stresante (stresori) și principiile de coping s-au prezentat anterior. Interpretarea presupune o etapă preliminară de evaluare, de obținere a informațiilor despre ceea ce se întâmplă și de interpretare a informațiilor primite. Determinată atât de factori personali, cât și de factori situaționali, evaluarea are două faze cu funcții și surse de informații diferite: primară, care implică trei tipuri de informații ce corelează cu manifestări corespunzătoare pe plan afectiv (furie sau similarele arată că dauna deja s-a produs, în timp ce neliniștea, îngrijorarea, frica denotă anticiparea unei amenințări viitoare, pe când nerăbdarea, neîncrederea apar în situația unei provocări sau situații incerte, potențial negative) și secundară, reprezentând o încercare a individului de a

identifica alternativele adaptative de care dispune pentru a face față solicitărilor, provocărilor, amenințărilor (3). O situație este evaluată ca fiind amenințătoare în funcție de două categorii de factori: situaționali și personali. Factorii situaționali țin de configurația stimulilor care la rândul lor depind de noutatea, ambiguitatea și predictibilitatea indicatorilor privind iminența și natura confruntării (9). Factorii personali includ motivația, sistemul de convingeri și resursele intelectuale. Se poate privi motivația ca modalitate fundamentală de activare a conduitei individuale (10), determinând evaluarea unei situații ca fiind amenințătoare atunci când persoana se confruntă cu contrarierea motivului sau cu conflictul între motive. Evitarea disonanței cognitive este o sursă importantă de motivație (11), alături de conștiința propriei valori și eficiențe, aceasta din urmă fiind condiționată de simțul de competență personală (aceste persoane, convinge de capacitățile lor sunt mai tenace și depun mai mult efort), constructele personale și abordările cognitive ale conflictelor apropiere-evitare. Sistemul de convingeri, format prin experiență și modelat cultural, influențează evaluarea diferențiată a stimulilor. În cadrul interacțiunii persoană-mediul, un rol important îl au convingerile despre sine, despre controlul personal, despre încrederea inter-personală și stilurile de atribuire, satisfacerea nevoii de afiliere, de apreciere pozitivă și de respect. Mijlocind reușita și performanța, resursele intelectuale ale persoanei permit adaptarea la mediul în funcție de modul individual de auto-organizare cognitivă la situația concretă (10). Evaluarea subiectivă a mediului reprezintă de fapt interpunerea caracterelor individuale, mai ales personalitatea, între stimul și răspuns. Evaluarea presupune integrarea informațiilor într-o schemă cognitivă care să faciliteze luarea unei decizii eficiente. Se subliniază (3) importanța adecvării între individ și mediul său de muncă, între cei doi poli existând relații biunivoce, uneori mediul muncii influențând individul în așa fel încât acesta răspunde atât fizic cât și psihic. Consecința acestor răspunsuri este fie adaptarea la mediul fie apariția perturbațiilor înspre și/sau dinspre individ. În răspunsurile persoanei la stimuli, o sursă suplimentară de stres este și negăsirea celor mai eficiente și autoprotectoare strategii de coping (extern=orientat spre problemă sau intern=de tip emoțional, în scopul modelării răspunsului individual), adaptate situației concrete (12).

MODELUL CONCEPTUAL—BEEHR-NEWMANN

Autorii au propus acest model ca o metaanaliză a modelelor expuse anterior, adăugând variabila “timp”, care nu a fost evidențiată explicit. Pot fi studiate următoarele părți componente (13, 14):

- persoana: caracteristici psihologice, fiziologice, demografice, fizice, socio-profesionale, alte variabile moderatoare.
- consecințe asupra individului: efecte psihologice (frustrare, anxietate, ostilitate, depresie, insatisfacție profesională) fizio-patologice (boli somatice, psihice și intricate), comportamentale (absenteism, uz și abuz de substanțe, violența, alte relații sociale viciate).
- mediul: solicitări și caracteristici ale acestor solicitări.
- procesul: caracteristicile persoanei conjugate cu solicitările mediului, inclusiv efectele asupra organizației (scăderea productivității, profitului, absenteism, fluctuații nejustificate ale personalului).
- coping: strategii individuale și colective (tipuri, eficiență, rezultate).
- factorul timp, de care sunt dependente precedentele.

În afara ultimului factor, a cărui influență va trebui studiată în cercetări viitoare, toate celelalte au fost dezvoltate pe parcursul prezentei lucrări.

Bibliografie

1. SELYE H.: *Selye's guide to stress research*. Van Nostrand Reinhold Company Inc. New York; 1983.
2. SEWARD J.: *Occupational Stress*. În: LaDou Joseph (ed.): *Occupational and Environmental Medicine*. Appleton and Lange, Stamford, Connecticut; 1997, pp. 585-601.
3. PAYNE R.: Individual differences in the study of occupational stress. *Journal of Applied Psychology*; 1988, 71, 618-629.
4. CHEN, P. Y., SPECTOR, P. E. (1991) Negative Affectivity as the Underlying Cause of Correlations Between Stressors and Strains, *Journal of Applied Psychology*, 1991, Vol. 76, No. 3, 398-407.
5. COOPER C. L.: *Causes, coping and consequences of stress at work*. John Willey and Sons, Chichester; 1988.
6. HAYES N., ORRELL S.: *Psychology*. Longman Group U.K. Limited Ed. ALL Education, London; 1993.
7. BEEHR T. A., NEWMANN J. E.: Job stress employee health and organizational effectiveness: A facet analysis model and literature review. *Personnel Psychology*; 1978, 31, 665-699.
8. Mc GRATH J. E.: *Stress and behaviour in organizations*. In: DUNNETTE M.D. (ed.) *Handbook of industrial and organizational psychology*, Chicago, Rand McNally; 1976.
9. DEREVENCO P., ANGHEL I., BĂBAN A.: *Stresul în sănătate și boală*. Editura Dacia, Cluj-Napoca; 1992.
10. CORDUBAN C.: Psihodiagnoza modificărilor de personalitate în condiții persistente stresante la adulți și senescență. *Revista de Psihologie* ; 1994, 3, 231-243.
11. BĂBAN A.: *Mediatorii psihologici în evaluarea și adaptarea la stres*. Teză de doctorat. Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca; 1997.
12. KARASEK R., THEORELL T.: *Healthy Work*. Basic Books, A Division of Harper Collins Publishers; 1990.
13. COX T. : *Stress*. University Park Press, Baltimore; 1982.
14. BEEHR, T.: *Psychological Stress in the Workplace*. London, New York, Routledge; 1993.

Theoretical patterns of occupational stress

T. I. FILIP

Summary

Occupational stress is one of the immanent realities in any person involved in a professional activity. The study of occupational stress is highly necessary due to its numerous effects on every person and to occupational diversification.

This is a concise presentation of some of the most important theoretical patterns based on this theme, focusing on personality parameters, individual behavior and on the main patterns of environmental stress factors.

Key words: occupational stress, personality, behavior, environmental stress factors, coping, psycho-somatic effects.

FACTORII DE RISC TRADIȚIONALI ȘI NETRADIȚIONALI PENTRU ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ ȘI BOALA CORONARIANĂ LA BOLNAVII CU HEMODIALIZĂ CRONICĂ

F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU

**Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”
Cluj-Napoca**

Rezumat

Datele din literatură arată că riscul cardiovascular este semnificativ crescut la bolnavii cu insuficiență renală cronică avansată, în special la cei hemodializați. Pornind de la aceste date, este analizat procesul de ateroscleroză accelerată, observat la această categorie de bolnavi, din perspectiva factorilor de risc cu rol demonstrat în aterogeneză. Se descriu factorii de risc tradiționali, comuni (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, fumatul, stilul de viață etc.), care acționează mai intens în condiții de uremie decât la populația generală. Pe de altă parte, sunt implicați tot mai mulți factori de risc aterogen adiționali, întâlniți la bolnavii renali (hiperhomocisteinemia, malnutriția, inflamația, hiperparatiroidismul secundar, disfuncția endotelială, hemodializa etc.).

În concluzie, rezultatul acțiunii sinergice a acestor factori de risc este ateroscleroza accelerată, în condiții de insuficiență renală cronică. În plus, asocierea status-ului protrombogen la dializați favorizează complicațiile bolii aterosclerotice.

Cuvinte cheie: *factori de risc, ateroscleroză accelerată, risc cardiovascular, insuficiență renală cronică, hemodializă.*

Introducere

Pornind de la numărul mult mai mare al deceselor de cauză cardiovasculară la pacienții cu insuficiență renală cronică, comparativ cu populația generală, observațiile medicale converg spre evidențierea procesului de aterogeneză accelerată, asociată uremiei. Acest proces este atribuit, pe de o parte, factorilor de risc major aterogen comuni, care însă acționează mai „agresiv” în prezența bolilor renale cronice avansate. Pe de altă parte, au fost evidențiați mai mulți factori de risc netradiționali, care intervin în contextul fiziopatologic special din insuficiența renală cronică (IRC) și hemodializa cronică [1,2]. Asociat riscului aterogen, se acordă importanță factorilor protrombogeni, cu rol în complicațiile aterosclerozei, precum și factorilor antiaterogeni. Procesul de aterogeneză accelerată nu se întâlnește la toate cazurile, de aceea se discută intervenția unor factori antiaterogeni: disfuncția plachetară, eliberarea diminuată de factor de creștere plachetar, creșterea sintezei de prostaglandină I₂ de către peretele vascular, scăderea sintezei de tromboxani de către plachete, titrul înalt de anticorpi anti-lipoproteine cu densitate joasă (LDL) oxidate, tulburările metabolismului vitaminei D [3,4].

A. Factorii de risc tradiționali

1. Hipertensiunea arterială

Uneori preexistentă și concomitentă, alteori cauză sau consecință a suferinței renale cronice, hipertensiunea arterială (HTA) acționează ca factor de risc major și independent pentru ateroscleroză [5,6]. HTA apare la peste 80% din bolnavii cu IRC, înaintea intrării în programul de dializă cronică. La renali, în 90% din cazuri, HTA este volum-dependentă, prin supraîncărcare hidro-salină și debit cardiac crescut, în special în prezența anemiei din IRC și a fistulei arterio-venoase la hemodializați. Dializa cu ultrafiltrare inadecvată contribuie la persistența HTA necontrolate. Alte mecanisme contribuie la instalarea HTA în uremie, prin amplificarea rezistenței vasculare periferice: creșterea activității reninei plasmatică, activarea sistemului nervos adrenergic, creșterea vasopresinei și endotelinei, scăderea peptidului natriuretic atrial. Modificările structurale ale vaselor sanguine (de exemplu, calcificările vasculare multiple datorate hiperparatiroidismului secundar la dializați) și constituirea aterosclerozei accentuează HTA prin scăderea elasticității vasculare, realizând un cerc vicios [5,7,8,9].

2. Dislipidemia

Hiperlipoproteinemiiile (HLP) sunt un factor de risc major și independent pentru ateroscleroză [10,11,12]. În uremie, anomaliile profilului lipidic apar precoce, la valori ale creatininei serice peste 3 mg%. Profilul dislipidemiei este reprezentat de nivele crescute ale lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL) și a celor cu densitate intermediară (IDL), creșterea trigliceridelor (TG) și scăderea lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL) (tipurile III și IV de HLP). Malnutriția din IRC, prezentă mai ales la dializați, scade nivelul colesterolului total; de aceea, LDL-colesterolul este nemodificat sau doar ușor crescut. În schimb, lipoproteina a [Lp(a)] s-a evidențiat în concentrații crescute la pacienții hemodializați. Aceasta reprezintă o formă genetică distinctă de LDL, cu potențial aterogenic crescut. Sindromul nefrotic preexistent predispune suplimentar la HLP și ateroscleroză (ATS), prin creșterea colesterolului total și a LDL-colesterolului, asociat cu tratamentul corticosteroid și HTA [3,5,13]. Au fost implicați mai mulți factori endocrini și nutriționali în geneza dislipidemiei din IRC: insulinorezistența, hiperparatiroidismul secundar, deficitul tisular de carnitină, disfuncția tiroidiană, dezechilibrele dietei, producția crescută de TG indusă de tratamentul cu androgeni, malnutriția și hipoalbuminemia dializaților [3,14].

3. Diabetul zaharat

La diabetici, mortalitatea prin boală coronariană este de două ori mai mare decât la nediabetici [15,16]. Insulinorezistența, asociată tipului 2 de diabet zaharat (DZ), este un factor de risc important în aterogenează [17,18]. Datele studiului Framingham arată corelația strânsă între insulinorezistență, obezitatea abdominală și HTA [19,20]. În IRC, anomaliile metabolismului glucidic se întâlnesc la peste 50% din bolnavii nediabetici, manifestate prin toleranță alterată la glucoză și hiperinsulinemie cu alterarea răspunsului tisular. Hiperinsulinismul și insulinorezistența se dezvoltă la renali ca urmare a reducerii excreției de insulină, activării celulelor beta pancreatice și acțiunii toxinelor uremice asupra receptorilor periferici ai insulinei. Deși toleranța la glucoză se poate ameliora prin dializă, ATS accelerată continuă, probabil datorită intervenției celorlalți factori de risc aterogen. Tulburările de glicoreglare apar precoce în IRC. La pacienții nediabetici, incluși în program de hemodializă cronică, apar anomalii glucidice și lipidice asemănătoare celor descrise în diabetul zaharat (intoleranța la glucoză, insulinorezistența, creșterea TG) [3,5,14]. Existența diabetului zaharat clinic manifest sau doar a tulburărilor biochimice de glicoreglare întâlnite în uremie, contribuie semnificativ la accelerarea aterosclerozei din IRC [2,7].

4. Alți factori de risc tradiționali

Alți factori de risc amplifică procesul de aterogenează asociat IRC: alimentația bogată în grăsimi saturate și colesterol (obiceiuri alimentare sau „compensarea” dietei hipoproteice și hipocalorice), consumul crescut de alcool și cafea, fumatul,

sedentarismul, obezitatea (rară la dializați, datorită malnutriției), vârsta (ateroscleroza apare mai precoce la renali decât la populația generală), sexul (tendință la egalizarea riscului între sexe, în condiții de uremie), istoricul familial și personal de boli aterosclerotice. Factorii genetici au uneori importanță în apariția HTA, DZ și HLP, crescând riscul pentru boala coronariană [15,21,22].

B. Factorii de risc netradiționali

La bolnavii cu IRC, în special la dializați, se descrie frecvența crescută a sindromului „malnutriție-inflamație-ateroscleroză”. Acest sindrom marchează riscul cel mai înalt pentru ATS accelerată, morbiditate și mortalitate cardiovasculară la uremici [2,3,23,24].

1. Malnutriția

La pacienții cu IRC și hemodializă cronică, malnutriția apare prin mai multe mecanisme: anorexia, dieta hipoproteică și hipocalorică, hemodializa, rezistența crescută la acțiunea hormonilor anabolizanți, acidoza metabolică [8,14]. Malnutriția favorizează ATS prin accentuarea stress-ului oxidativ. S-a dovedit că hipoalbuminemia $< 4g\%$ se corelează cu ATS coronariană, cardiomiopatia uremică și creșterea mortalității. Se consideră că intervenția hipoalbuminemiei, ca factor de risc cardiovascular, se produce prin mai multe mecanisme: malnutriția, dislipidemia, inflamația cronică, deficiența vitaminică, expansiunea volemică, dializa inadecvată, statusul protrombogen. Hipoalbuminemia, în contextul general de malnutriție uremică, asociază de regulă alte carențe nutritive, cu rol potențial în geneza ATS: carnitină, adenzin trifosfat, microelemente (Fe, Zn) [14,25,26].

2. Inflamația

Inflamația reprezintă un important factor de risc netradițional pentru ATS accelerată din uremie [24]. În plus, statusul inflamator cronic constituie un factor protrombogen recunoscut, corelându-se cu evenimentele ischemice acute, în special coronariene. Se cunosc câțiva markeri ai inflamației cronice din IRC, care se corelează cu mortalitatea crescută de cauză cardiovasculară [23,27]:

- proteina C reactivă (PCR) și fibrinogenul; creșterea nivelului PCR se asociază cu concentrații mari ale citokinelor proinflamatorii. Acestea activează celulele endoteliale, conducând la aderarea macrofagelor și infiltrarea lor în peretele arterial [28].
- creatin-fosfokinaza izoenzima MB (CPK-MB), troponina T (cTnT) și troponina I (cTnI) sunt de regulă crescute la hemodializați, făcând dificil diagnosticul biochimic al necrozei miocardice. Creșterea lor semnifică un răspuns inflamator la IRC, hipervolemia cronică sau lezarea miocardică subclinică [29].
- cTnT și secvența N-terminală a propeptidului natriuretic cerebral sunt considerați markeri pentru cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă la dializați [30].
- anticorpii antichlamidia pneumoniae; agenții microbieni pot să infecteze și să transforme celulele peretelui vascular, realizând injuria inițială din aterogeneză și activarea macrofagelor [31].

3. Hiperparatiroidismul secundar

Hiperparatiroidismul (HPTH) secundar, caracteristic IRC și hemodializei cronice [8], are multiple efecte negative cardiovasculare: produce calcifieri vasculare, valvulare și intramiocardice, accentuează HTA prin scăderea elasticității vaselor mari și favorizează ATS, fiind implicat în geneza dislipidemiei din IRC [32,33]. În strânsă legătură cu HPTH, produsul $Ca \times P > 70 \text{ mg}\%$ este considerat un factor de risc important pentru aterogeneză, calcifieri metastatice și manifestări ischemice. La valori mai mari de $5 \text{ mg}\%$, hiperfosfatemia acționează ca factor de risc pentru boală vasculară coronariană sau periferică, favorizând calcifierile, HTA și ATS [3,7,14].

4. Stress-ul oxidativ

Acest fenomen contribuie la accelerarea ATS prin intermediul LDL oxidate, care au efecte intense aterogene: inhibă motilitatea macrofagelor, inhibă sinteza oxidului nitric, inhibă migrarea celulelor endoteliale, induce sinteza și secreția interleukinei 1 de către macrofage, induce proliferarea celulelor musculare netede etc. [15,21,34]. Răspunsul imun la LDL oxidate poate modula procesul aterogen: anticorpii anti-LDL oxidate se corelează invers cu mortalitatea cardiovasculară la bolnavii cu IRC și hemodializă, titrul înalt oferind protecție și un risc scăzut [35,36]. Mieloperoxidaza intervine în stress-ul oxidativ, fiind implicată în geneza radicalilor liberi. S-a demonstrat că genotipul GG se corelează pozitiv cu bolile cardiovasculare, la renalii în stadiul terminal [37].

5. Hiperhomocisteinemia

Hiperhomocisteinemia este considerată un factor de risc independent pentru ATS și aterotromboză. Efectul proaterogen, asociat cu hiperhomocisteinemia, a fost pus în legătură cu alterarea funcției endoteliale, respectiv cu reducerea sintezei oxidului nitric, creșterea stress-ului oxidativ la nivel vascular și creșterea proliferării celulelor musculare netede vasculare. În plus, este afectată activitatea antitrombotică a endoteliului [38,39]. Hiperhomocisteinemia a fost observată mai frecvent la dializați decât în populația generală, contribuind la ATS accelerată [1,2].

6. Disfuncția endotelială

Multipli factori de risc acționează în aterogeneză prin intermediul disfuncției endoteliale: inflamația, stress-ul oxidativ, hiperhomocisteinemia, insulinorezistența, HTA [1,2]. Dimetilarginina asimetrică (ADMA), un inhibitor endogen al sintezei oxidului nitric (NO), are nivele serice crescute în uremie, inducând scăderea producției de NO de către endoteliu și eliberarea de endotelină. Se activează astfel sistemul nervos simpatic, contribuind la geneza HTA și ATS [40,41]. PCR și ADMA sunt considerați markeri importanți pentru ATS accelerată din IRC, indicând inflamația cronică și producția deficitară de NO [42].

7. Anemia

Anemia secundară IRC accentuează ischemia miocardică. Se corelează cu malnutriția și inflamația, favorizând aterogeneza din IRC. S-a demonstrat faptul că administrarea precoce de eritropoietină, în stadiul predialitic, reduce riscul de boală cardiovasculară și deces, la pacienții cu IRC terminală [8,25,43].

8. Peptidul natriuretic cerebral

Nivelul plasmatic crescut al acestuia se asociază cu încărcarea volemică, boala cardiovasculară ischemică și diabetul zaharat, fiind considerat un marker independent pentru riscul de moarte cardiacă, la bolnavii aflați în program de hemodializă cronică [44].

9. Retenția hidrosalină și fistula arterio-venoasă

Reprezintă factori de risc deoarece cresc debitul cardiac și accentuează HTA, respectiv ATS, la bolnavii dializați [8,14].

10. Actul hemodializei

Hemodializa în sine este considerată proaterogenă, prin mecanisme multiple sau necunoscute. Acumularea vitaminei A și supraîncărcarea cu aluminiu la hemodializați sunt incriminate în aterogeneză și în apariția disfuncției miocardice [7,14].

11. Transplantul renal

ATS generalizată, prezentă la mulți pacienți în momentul transplantului, continuă și după transplant prin adăugarea medicației imunosupresive la ceilalți factori de risc. Rejetul acut de greafă este considerat un factor de risc cardiovascular independent, deoarece proteinuria care apare induce creșterea LDL-colesterolului și a TG. Imunosupresia cu corticoizi și ciclosporină se asociază cu insulinorezistența și cu apariția HLP [5].

Concluzii

1. IRC și hemodializa cronică se asociază cu creșterea riscului cardiovascular, comparativ cu populația generală, datorită procesului de ateroscleroză accelerată.
2. Factorii de risc tradiționali pentru aterogenează acționează intens și precoce în uremie: - HTA este severă, greu controlabilă terapeutic și agravată de IRC
 - dislipidemia este frecvent întâlnită
 - tulburările de glicoreglare și insulinorezistența apar și la nediabetici
 - se asociază cu factorii de risc specifici
3. Între factorii de risc aterogen netradiționali, specifici uremiei și hemodializei, există o strânsă interdependență. Importanță deosebită prezintă sindromul malnutriție-inflamație-ateroscleroză, stress-ul oxidativ, disfuncția endotelială, hiperhomocisteinemia, HPTH și hemodializa.
4. IRC în stadiul hemodializei cronice cresc riscul trombogen, care favorizează complicațiile bolii ischemice aterosclerotice.
5. Complexitatea factorilor de risc pentru aterogeneza accelerată la dializați necesită o evaluare atentă și abordări terapeutice intensive, încă din stadiul predialitic, cu scopul de a diminua mortalitatea și morbiditatea de cauză cardiovasculară.

Bibliografie

1. SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWERTH AC, ET AL: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, *Circulation*, 2003, 108, 2154-2169.
2. YAO Q, PECOITS-FILHO R, LINDHOLM B, STENVINKEL P: Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease, *Scand J Urol Nephrol*, 2004, 38(5), 405-16.
3. SCHAEFER F, RITZ E: Metabolic disorders in chronic renal failure. In: CAMERON S, DAVIDSON A, GRÜNFELD JP: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, vol. II-III, Oxford University Press, New York, 1992, 1251-1260.
4. HAKIM RM, LAZARUS JM: Biochemical parameters in chronic renal failure, *Am J Kidney Dis*, 1988, 11, 238.
5. LEIER C, BOUDOULAS H: Renal disorders and heart disease. In: BRAUNWALD E: *Heart Disease*, 5th ed., WB Saunders Co, Philadelphia, 2000, 1923-1936.
6. RITZ E, KOCH M: Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure, *Am J Kidney Dis*, 1993, 21, 113.
7. KRAMER W, WIZEMANN V, MANDELBAUM A: Cardiologic problems in uraemic patients. In: CAMERON S, DAVIDSON A, GRÜNFELD JP: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, vol. II-III, Oxford University Press, New York, 1992, 1264-1275.
8. BOMMER J: Medical complications of the long-term dialysis patient. In: CAMERON S, DAVIDSON A, GRÜNFELD JP: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, vol. II-III, Oxford University Press, New York, 1992, 1438-1441.
9. ROSTAND SG, ET AL: Cardiovascular complications in renal failure, *J Am Soc Nephrol*, 1991, 2, 1053.
10. DAVIS CE, GORDON D, LaROSA J, ET AL: Correlations of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels with other plasma lipid and lipoprotein

- concentrations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study, *Circulation*, 1980, 62(suppl IV), 24-30.
11. EISENBERG S: Lipoprotein abnormalities in hypertriglyceridemia: significance in atherosclerosis, *Am Heart J*, 1987, 113, 55-61.
 12. AUSTIN MA, BRUNZELL JD, FITCH WL, ET AL: Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia, *Arteriosclerosis*, 1990, 10, 520-530.
 13. ATTMAN PO, ALAUPOVID P: Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency, *Kidney Int*, 1991, 39 (Suppl 31), S16.
 14. CIOCÂLTEU A: Insuficiența renală cronică. In: CIOCÂLTEU A: *Nefrologie Clinică*, Ed. Infomedica, București, 1999, 327-411.
 15. GHERASIM L, IOSIFESCU D: Aterogeneza. Factorii de risc. In: GHERASIM L: *Medicina Internă*, vol. II, Ed. Medicală, București, 1996, 519-546.
 16. KAPLAN NM: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension, *Arch Intern Med*, 1989, 149, 1514-1520.
 17. REAVEN GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension, *Am J Med*, 1991, 90, 7S-12S.
 18. FONTBONNE A, ESCHWEGE E. Insulin-resistance, hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: the Paris Prospective Study, *Diabetes Metab*, 1991, 17, 93-95.
 19. KANNEL WB: Prospects for prevention of cardiovascular disease in the elderly, *Prev Cardiol*, 1998, 1, 32-39.
 20. MEIGS JB, D'AGOSTINO RB, WILSON PWF, ET AL: Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study, *Diabetes*, 1997, 46, 1594-1600.
 21. FARMER JA, GOTTO AM: Risk factors for coronary artery disease. In: BRAUNWALD E: *Heart Disease*, 4th ed., WB Saunders Co, Philadelphia, 1997, 1126-1160.
 22. STEINBERG D, ET AL: Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity, *N Engl J Med*, 1989, 320, 915.
 23. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, ET AL: Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association, *Circulation*, 2003, 107, 499-511.
 24. KALANTAR-ZADEH K, STENVINKEL P, PILLON L, KOPPLE JD: Inflammation and nutrition in renal insufficiency, *Adv Ren Replace Ther*, 2003, 10(3), 155-69.
 25. MOTOCU L: Factorii de risc cardiovascular în insuficiența renală cronică. In: MOTOCU L: *Cardiomiopatia uremicilor hemodializați cronic* (Teză de doctorat), Cluj-Napoca, 2002, 11-19.
 26. OWEN WF JR, ET AL: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis, *N Engl J Med*, 1993, 329, 1001.
 27. WEISBERG SP, McCANN D, DESAI M, ET AL: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, *J Clin Invest*, 2003, 112, 1796-1808.
 28. RIDKER PM, BURING JE, COOK NR, RIFAI N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women, *Circulation*, 2003, 107, 391-397.
 29. ILIOU MC, FUMERON C, BENOIT MO, TUPPIN P, CALONGE VM, MOATTI N, BUISSON C, JACQUOT C: Prognostic value of cardiac markers in ESRD: Chronic Hemodialysis and New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study, *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(3), 513-23.
 30. SHARMA R, GAZE DC, PELLERIN D, MEHTA RL, GREGSON H, STREATHER CP, COLLINSON PO, BRECKER SJ: Raised plasma N-terminal

- pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict mortality and cardiac disease in end-stage renal disease, *Heart*, 2006, 92(10), 1518-1519.
31. LIBBY P, EGAN D, SKARLATOS S: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research, *Circulation*, 1997, 96, 4095-4103.
 32. RAGGI P, BOULAY A, CHASAN-TABER S, AMIN N, DILLON M, BURKE SK, CHERTOW GM: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?, *J Am Coll Cardiol*, 2002, Feb 20, 39(4), 695-701.
 33. NASRI H, BARADARAN A, NADERI AS: Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis, *Acta Med Austriaca*, 2004, 31(3), 67-72.
 34. NEDELJKOVIC ZS, GOKCE N, LOSCALZO L: Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction, *Postgrad Med J*, 2003, 79, 195-200.
 35. PARTHASARATHY S, SANTANAM S, AUGÉ N: Antioxidants and Low density Lipoprotein Oxidation. In: PAPAS A: *Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health*, Boca Raton, FL, CRC Press, 1999, 347-369.
 36. SHOJI T, KIMOTO E, SHINOHARA K, ET AL: The association of antibodies against oxidized low-density lipoprotein with atherosclerosis in hemodialysis patients, *Kidney Int Suppl*, 2003, 84, S128-S130.
 37. BERLINER J, ET AL: Atherosclerosis: Basic mechanisms-oxidation, inflammation, and genetics, *Circulation*, 1995, 91, 2488-2496.
 38. EBERHARDT RT, FORGIONE MA, CAP A, ET AL: Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia, *J Clin Invest*, 2000, 106, 483-491.
 39. WELCH GN, LOSCALZO J: Homocysteine and atherothrombosis, *N Engl J Med*, 1998, 338, 1042-1050.
 40. GOKCE N, VITA J: Clinical manifestations of endothelial dysfunction. In: LOSCALZO J, SCHAFER AI: *Thrombosis and Hemorrhage*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 685-706.
 41. CONVERSE RL JR, ET AL: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure, *N Engl J Med*, 1992, 327, 1912.
 42. ZOCCALI C, BENEDETTO FA, MAAS R, ET AL: REED Investigators: Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(2), 490-6.
 43. PEREIRA AA, SARNAK MJ: Anemia as a risk factor for cardiovascular disease, *Kidney Int Suppl*, 2003, 87, S32-S39.
 44. RACEK J, KRALOVA H, TREFIL L, RAJDL D, EISELT J: Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients, *Nephron Clin Pract*, 2006, 103(4), c162-172.

Traditional and non-traditional risk factors for accelerated atherosclerosis and coronary artery disease in patients on maintenance haemodialysis

F. CIOVICESCU, C. DUNCEA, D. RĂDULESCU, DORIANA LUCACIU

Summary

According to different studies, cardiovascular risk is highly elevated in end-stage renal disease patients, especially in those on haemodialysis. Based on medical evidence, we analyzed the accelerated atherosclerosis in such patients, concerning proven atherogenic risk factors. There are traditional, common risk factors (e.g. hypertension, diabetes mellitus, dyslipoproteinaemia, smoking, lifestyle), acting more aggressively in uraemia than in the general population. On the other hand, many additional atherogenic risk factors are involved in the uraemic patient (e.g. hyperhomocysteinaemia, malnutrition, inflammation, secondary hyperparathyroidism, endothelial dysfunction, haemodialysis).

In conclusion, accelerated atherosclerosis is a result of these interacting risk factors in chronic renal failure. In addition, prothrombogenic status in dialyzed patients may lead to atherosclerotic complications.

Key words: risk factors, accelerated atherosclerosis, cardiovascular risk, chronic renal failure, haemodialysis.

DATE DE EPIDEMIOLOGIE ȘI ETIOPATOGENIE ÎN ANOMALIILE CROMOZOMIALE

ROXANA ANDREESCU¹, MARIELA MILITARU²

¹Catedra – Discipline medicale - Școala Postliceală sanitară
„Victor Babeș” Cluj-Napoca

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

Rezumat

Anomaliile cromozomiale au o frecvență în creștere, situație explicată parțial de îmbunătățirea metodelor de investigație și diversificarea loturilor studiate. Ele pot constitui cauza unor eșecuri reproductive cu eliminarea produșilor de concepție sau apariția de nou născuți morți. Jumătate dintre avorturile spontane precoc au la bază anomalii cromozomiale identificabile.

În cadrul anomaliilor numerice ale cromozomilor autozomali compatibile cu supraviețuirea sunt trisomiile 21, 18 și 13. Analiza lor citogenetică poate evidenția: trisomie liberă și omogenă, mozaicism sau translocație. În cazul trisomiei libere și omogene mecanismul de producere este nondisjunția (neselectarea cromozomilor în timpul diviziunilor celulare în procesul de gametogeneză). Nondisjunția: 1) are loc în meioza I cu excepția trisomiei 18 pentru care studiile au arătat o frecvență dublă a erorilor în meioza II; 2) este prezentă în 90% din cazuri la mamă; 3) este strâns corelată cu vârsta maternă, singurul factor dovedit până în prezent că ar influența semnificativ nondisjunția cromozomilor autozomali acrocentrici. La bărbați există o tendință mai crescută la nondisjunție a cromozomilor sexuali, un procent semnificativ de cazuri cu sindrom Turner datorând afecțiunea unei erori în meioza paternă. Cazurile de mozaicism apar prin nondisjunție mitotică postzigotică sau printr-un mecanism de salvare a unei trisomii omogene. Translocațiile pot fi de novo sau moștenite de la unul dintre părinți, cel mai frecvent de la mamă, la bărbați apărând o blocare a spermatogenezei cu sterilitate.

În cazul anomaliilor de structură, care au ajuns să reprezinte mai mult de jumătate din anomaliile cromozomiale, pe lângă rolul agenților clastogeni se insistă tot mai mult pe producerea lor spontană prin erori de recombinare, mai frecvente la om datorită complexității genomului uman.

Cuvinte cheie: anomalii cromozomiale, avorturi recurente, gametogeneză, nondisjunție.

Apariția unui nou-născut sănătos este condiționată de o informație genetică normală și de o dezvoltare intrauterină neperturbată de factori teratogeni.

Informația genetică sănătoasă presupune lipsa unor anomalii decelabile la nivelul cromozomilor și de asemenea, lipsa unor mutații genice *de novo* sau transmise de la părinți.

Ritmul rapid al progreselor în citogenetică scoate tot mai mult în evidență impactul anomaliilor genetice asupra dezvoltării produsului de concepție. Anomaliile

cromozomiale, prin care se înțelege orice abatere de la numărul sau structura normală a celor 46 cromozomi umani au consecințe majore în planul viabilității și al prognosticului funcțional.

Anomaliile structurale echilibrate, fără modificarea cantității totale de material genetic nu afectează de regulă fenotipul purtătorului; ele produc doar tulburări reproductive:

- a) sterilitate;
- b) creșterea incidenței avorturilor recurente pentru cuplu;
- c) apariția de descendenți anormali.

La 1% dintre cupluri se întâlnește situația unor avorturi spontane recurente. Corelația anomalie cromozomială echilibrată – eșecuri reproductive a fost prezentată de diferite studii cu aceeași concluzie: până la 6% dintre cuplurile sterile sau cu avorturi spontane recurente au unul dintre membri cu translocatie echilibrată, confirmată prin analiza cariotipului, prin a cărei segregare ar putea rezulta o translocatie neechilibrată la descendenți (1,2).

Anomaliile cromozomiale în care s-a produs un dezechilibru genetic determină:

- a) pierderea precoce a embrionului și fătului;
- b) apariția de nou născuți morți;
- c) boli cromozomiale exprimate clinic prin sindroame plurimalformative, dismorfism cranio-facial, retard mental și/sau tulburări de creștere și sexualizare.

Din diferite studii reiese că 10-15% dintre concepții prezintă o anomalie cromozomială și cel puțin 95% dintre acestea se pierd înainte de termen (3,4). În unele articole situația este prezentată ușor diferit: autorii apreciază că aproximativ 15% dintre sarcinile diagnosticate se termină printr-un avort spontan și dintre acestea jumătate au la bază anomalii cromozomiale identificabile, cu precizarea că la acestea trebuie adăugat procentul aberațiilor din sarcinile care nu au fost recunoscute ca atare, cu eliminarea produsului de concepție înainte de posibilitatea efectuării testului de sarcină, procent care se bănuiește a fi și mai mare (5). Concluzia care se desprinde este că anomaliile cromozomiale evidențiate la naștere sau în perioada imediat postnatală reprezintă vârful unui aisberg din perspectiva tuturor concepțiilor.

Încercând o sistematizare după momentul eliminării produșilor de concepție autorii tratatului de **Genetică medicală** – Prof.dr.Covic și colaboratorii (1) prezintă situația astfel:

- în avorturile spontane precoce (0 – 8 săptămâni) în 50% din cazuri se elimină un embrion cu anomalie cromozomială, cel mai frecvent cu morfologie anormală de tipul unei dezorganizări profunde, mai rar cu defecte focale;
- în avorturile tardive (9 – 27 săptămâni) anomaliile cromozomiale sunt mai rar întâlnite cu o frecvență ce variază în diferite studii de la 7 % până la 10% (1,6,7);
- în cazul nou născuților morți (după săptămâna 28) anomaliile cromozomiale au o pondere mai mică de până la 5% în comparație cu bolile materne, infecțiile fetale, patologia placentară sau teratogeniile.

În cadrul avorturilor determinate de anomalii cromozomiale studiile citogenetice efectuate pe embrionii avortați indică următoarea repartitie procentuală: 50% trisomii, 20% monosomii, 15% triploidii, restul fiind reprezentat de tetraploidii și anomalii structurale (5,8).

Poliploidiiile, monosomiile autozomale și trisomiile cromozomilor mari sunt letale. Compatibile cu supraviețuirea sunt trisomiile 21, 18 și 13, ca trisomii complete și omogene, enumerate în sensul descrescător al frecvenței și al speranței de viață, care este invers proporțională cu mărimea cromozomului. Ele se pot întâlni și în mozaic, situație în care modificările fenotipice pot fi mai atenuate. Cea mai frecventă aberație

numerică o reprezintă sindromul Down (trisomia 21) cu o incidență de 1:650 până la 1:800 din nou născuții vii (dacă se iau în considerare și avorturile spontane incidența la producții de concepție devine 1:200). Anomalia este mai des întâlnită la sexul masculin cu un raport băieți/fete de 3/2. Incidența sindromului Edwards (trisomia 18) este de 1:6.000 – 1:8.000 de nou născuți vii, dar este cea mai întâlnită anomalie la nou născuții morți cu malformații. În ceea ce privește repartitia pe sexe, 80% dintre cazuri sunt de sex feminin, fiind interesant de menționat în această trisomie selecția prenatală, cu pierderea feților de sex masculin după vârsta la care se efectuează amniocenteza, existând diferențe semnificative prezentate în mai multe studii între *sex ratio* la diagnosticul prenatal și cel stabilit la diagnosticul postnatal (9,10). Sindromul Patau (trisomia 13) are o incidență de 1:10.000 până la 1:20.000 de nou născuți vii. Majoritatea produșilor de concepție cu trisomie 13 se pierd prin avort spontan sau se nasc morți. Aceasta este singura anomalie la care se menționează, în unele studii, o preferință pentru o anumită perioadă din an, raportându-se o incidență semnificativ crescută a nașterilor cu trisomie 13 în lunile ianuarie și noiembrie, constatare la care nu s-a putut aduce însă o explicație fundamentată științific (10).

Anomaliile structurale autozomale – monosomii sau trisomii parțiale – se exprimă în fenotip într-un grad variabil. Fenotipurile asociate anomaliilor cromozomilor sexuali sunt mai puțin severe comparativ cu sindroamele autozomale. Dimensiunea redusă a cromozomului Y și inactivarea unui cromozom X în corpuscul Barr sunt explicațiile pe care majoritatea autorilor le oferă pentru manifestările mai reduse ale dezechilibrului gonozomal (1,3,5). Interesant și insuficient explicat este faptul că letalitatea monosomiei X în uter este mare (doar 5% ajung să se nască, incidența la nou născuții vii cu fenotip feminin fiind apreciată la 1:2.500 – 1: 3.000, restul eliminându-se sub formă de avort spontan), dar postnatal speranța de viață este apreciabilă în comparație cu celelalte anomalii cromozomiale. S-au avansat 2 teorii: fie procentul de mozaicisme este mai mare decât cel depistat, iar analizele moleculare din ultimii ani au arătat o frecvență mult mai mare de mozaicisme, fie la cei ce ajung să se nască, spre deosebire de cei eliminați prin avort, placenta ar fi diploidă permițând astfel dezvoltarea până la termen (6,11).

Din analiza datelor epidemiologice se desprinde o concluzie: frecvența anomaliilor cromozomiale este în creștere. În parte acest lucru ar putea fi explicat prin îmbunătățirea metodelor de investigație și prin diversificarea loturilor studiate, cu includerea unor noi categorii de celule, de exemplu embrioni în stadiul preimplantator în fertilizarea *in vitro*.

O dată cu creșterea calității metodelor de analiză citogenetică apare o răsturnare de situație în favoarea anomaliilor de structură; acestea se dovedesc a avea o frecvență mai mare, reprezentând 60% dintre toate anomaliile cromozomiale. În cadrul lor, 85% sunt echilibrate, iar 15% neechilibrate. Dacă la acestea s-ar adăuga și microdelețiile identificabile prin tehnici moleculare (la granița dintre patologia genică și cea cromozomială), procentul ar fi și mai mare în favoarea anomaliilor structurale (1,12).

Analiza cromozomială a trisomiilor poate evidenția: trisomii libere și omogene, mozaicisme sau translocații. Dacă pentru trisomiile 21 și 18, 95% din cazuri sunt reprezentate de trisomii libere și omogene, mozaicismele și translocațiile fiind rare, pentru trisomia 13 procentul de translocații neechilibrate ajunge la 20%. În ceea ce privește monosomia X, aproximativ jumătate din cazuri sunt reprezentate de mozaicisme și anomalii de structură ale cromozomului X (10,12,13).

În cazul trisomiei libere și omogene mecanismul de producere a anomaliei este nondisjuncția meiotică (mai rar are loc o întârziere anafazică, un accident ce constă în reducerea vitezei de migrare a unui cromozom cu pierderea lui din nucleu).

Nondisjuncția prezintă câteva particularități:

1. are loc în special în meioza I (nondisjunctia cromozomială), cu excepția trisomiei 18 pentru care studiile au arătat o frecvență dublă a erorilor în meioza II (nondisjunctia cromatidiană) (9);
2. este prezentă în 90% din cazuri la mamă, fapt dovedit prin tehnici moderne de identificare a polimorfismelor ADN la părinți și descendenți, cu precizarea de la care părinte provine cromozomul anormal sau suplimentar (12,14);
3. este strâns corelată cu vârsta maternă, incidența trisomiei crescând paralel cu aceasta (vârsta mamei constituindu-se astfel în principala indicație pentru diagnosticul prenatal) (15).

Abordările în literatura de specialitate sunt diferite. Unii autori subliniază riscul nondisjunctiei în raport cu vârsta astfel: aceasta este de 1:1000 pentru femeile sub 25 de ani, de 1:100 pentru cele de 37 de ani și 1:10 pentru cele aflate la 45 de ani (1). Alții prezintă prin cifre sensibil diferite riscul nașterii unui copil cu sindrom Down – 1:1000 sub 30 de ani, 1:400 la 35 de ani, 1:100 la 40 de ani și 1: 25 la 45 de ani (3,4,15).

Studii recente au semnalat faptul că, după nașterea unui copil cu sindrom Down, riscul nașterii unui alt copil cu anomalie cromozomială este mai mare decât cel corespunzător vârstei materne, datorită unui posibil mozaicism parental, care afectează gonadele și celulele germinale ale unuia dintre părinți (1,15).

În ceea ce privește corelația nondisjunctie – vârstă paternă s-a concluzionat unanim că efectul este minor (3,5,15). Explicația rezidă în diferențele dintre procesele de formare a gameților din punct de vedere al momentului începerii proceselor de diviziune; în ovogeneză are loc o „înghețare” a ovocitelor în profaza I pentru o lungă perioadă de timp până la definitivarea formării ovulelor ce ar putea avea drept consecință tulburări în separarea ulterioară a cromozomilor.

În studiile efectuate pe materiale folosite la fertilizarea *in vitro* s-a ajuns la aceeași concluzie, deși nu se pot constitui în lot reprezentativ (unul dintre motive fiind stimularea artificială a ovocitelor). Frecvența aneuploidiei este semnificativ mai mare la ovule: 20-25% față de spermatozoizi, la care e de 3-4%. În schimb, la spermatozoizi s-au constatat mai multe anomalii de structură, 5% față de 1% la ovule, iar frecvența acestora crește cu vârsta paternă, probabil așa cum la bărbații trecuți de 50 de ani apar mai multe mutații dominante în celulele stem seminale (3,5). O altă diferență observată a fost aceea că la spermatozoizi există o tendință mai crescută de nondisjunctie a cromozomilor sexuali, spre deosebire de ovule la care nondisjunctia apare la cromozomii acrocentrici autozomali. Așa se explică de ce 70% dintre nou-născuții cu sindrom Turner (monosomie X) ar datora afecțiunea unei erori apărute în meioza paternă (nondisjunctie sau întârziere anafazică cu formare de gameți lipsiți de cromozom sexual) (1,5,16).

Mulți factori au fost studiați pentru a verifica dacă pot afecta disjunctia cromozomilor la femeie: nivelul hormonilor, contraceptivele orale, diferitele medicamente, infecțiile virale, bolile autoimune cum ar fi tiroiditele, diferitele noxe precum fumatul, alcoolul, iradierea. Pentru nici unul, cu excepția vârstei materne, nu s-a putut dovedi o corelație semnificativă (14,15). Un studiu publicat în *American Journal of Human Genetics* lansa ipoteza, verificată de autori, dar infirmată de unele studii ulterioare, existenței unor polimorfisme genetice pentru genele ce codifică enzime implicate în metabolismul folatului, a căror structură modificată la mamă ar influența procesele de diviziune, făcând să apară mai frecvent erori meiotice (17,18). Nu au putut fi pe deplin explicate ratele diferite de trisomie la cromozomi diferiți, ceea ce sugerează faptul că fenomenul nondisjunctiei este mult mai complex. De exemplu, trisomia 1 nu a fost niciodată întâlnită, pe când trisomia 16 a fost de departe cea mai frecventă în avorturile spontane, chiar dacă nu s-a întâlnit la nou născuții vii (1,6,19).

Cazurile de mozaicism apar fie prin nondisjunctie mitotică postzigotică, fie printr-un mecanism de salvare a unei trisomii omogene (organismul încercând să

corecteze trisomia prin pierderea cromozomului suplimentar). S-au citat cazuri în care anomalia este limitată la nivelul placentei, fără însă ca produsul de concepție să fie ferit de consecințe (6,7). Poate prezenta tulburări de dezvoltare datorate unei placentे anormale sau poate fi afectat, în încercarea de corectare a trisomiei, de apariția unei disomii uniparentale (caracterizată prin prezența unei perechi de cromozomi moșteniți de la același genitor), care poate avea efecte patologice în cazul în care există homozigoția unor gene recesive anormale (1,12).

Translocațiile neechilibrate pot fi în 50% din cazuri de novo, iar 50% moștenite de la unul dintre părinți (acesta prezentând o translocație echilibrată, fără modificarea cantității de material genetic). În majoritatea cazurilor anomalia este moștenită de la mamă, fără a exista însă o legătură cu vârsta acesteia. La bărbați anomaliile de structură echilibrate induc de cele mai multe ori blocarea spermatogenezei cu sterilitate (16,19,20).

În ceea ce privește anomaliile de structură, mai demult erau atribuite agenților clastogeni: radiații, substanțe chimice ce produc rupturi cromozomiale cu reunirea anormală a capetelor rupte; în prezent se insistă tot mai mult pe producerea lor spontană, prin erori de recombinare (împerecherea incorectă între cromozomi omologi cu un crossing-over inegal sau recombinare neomoloagă) mai frecvente la om, datorită complexității genomului uman (1,21).

În clinică, pe măsură ce morbiditatea și mortalitatea date de prematuritate și infecții vor scădea, anomaliile congenitale și patologia cromozomială vor câștiga o importanță tot mai mare, necesitând analiza atentă a cauzelor și mecanismelor patogenetice pentru aprecierea corectă a riscului de recurență și acordarea sfatului genetic potrivit în vederea unei profilaxii eficiente.

Bibliografie

1. COVIC M, ȘTEFĂNESCU D, SANDOVICI I. – *Genetica medicală*, Ed. Polirom, Iași, 2004: 231-245, 331-350, 530.
2. BEREND SA, PAGE SL, ATKINSON W, MC CASKILL C, LAMB NE, SHERMAN SL, SCHAFFER LG. – „Obligate Short-Arm Exchange in De Novo Robertsonian Translocation Formation Influences Placement of Crossovers in Chromosome 21 Nondisjunction” *Am. J. Hum. Genet*, 2003, 72,2: 488-495.
3. JORDE LB, CAREY JC, BAMSHAD MJ, WHITE RL. – *Medical Genetics*, 3rd edition, Mosby, St Louis, 2003, 107-133, 312-315.
4. COPREAN D, POP I.V. – *Cromosomopatiile - Elemente de eredopatologie umană*, Ed. Risoprint, Cluj, 2002: 18-58.
5. SACK GH. – *Medical Genetics*, Mc Graw-Hill, USA, 1999: 41-56, 57-76.
6. SERRE JL ET COLL.- *Les diagnostics génétiques*, Biotech Info, Dunod, Paris, 2002: 194-210.
7. ASHMEAD GG, REED GB. – *Essentials of Maternal Fetal Medicine*, Chapman and Hall, NY, USA, 1997: 3-20, 43-76.
8. MUELLER RF, YOUNG ID. – *Emery's Elements of Medical Genetics*, 10th Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1998 : 29-55, 245-265, 301-310.
9. CHEN H. – *Trisomy 18* – [http:// www.emedicine.com/ped/topic_652.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic_652.htm). Last updated on 2/10/2004, p. 1-12.
10. GRIGORESCU SIDO P. – *Patologie condiționată prenatal - Tratat elementar de Pediatrie*, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj, 2000 : 13-31.
11. HUMPHRIES SE, MALCOLM S. – *From Genotype to Phenotype*, Bios Scientific Publishers, Oxford, UK, 1994: 194-200.
12. POP IV, COPREAN D. – *Variabilitatea ereditară: mutațiile cromosomiale - Genetica umană*, vol. I – *Bazele mendeliene și moleculare ale eredității*, Ed. Risoprint, Cluj, 2002: 127-133.

13. LUPEA I. – *Malformații congenitale -Tratat de Neonatologie*, Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj, 2001: 217-225.
14. ROIZEN NJ, PATTERSON D. – Down's Syndrome, *Lancet*, 2003; 361: 1281-1289
15. YOON PW, FREEMAN SB, SHERMAN SL. ET AL. - Advanced maternal age and risk of Down syndrome characterized by meiotic stage of the chromosome errors. *Am. J. Hum. Genet.* 1996, 58: 628-633.
16. ANTONELLI A, GANDINI L, PETRINELLI P. – Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 677-683.
17. HOBBS CA, SHERMAN SL, YI P ET AL - Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2000, 67: 623-630.
18. HASSOLD TJ, BURRAGE LC, CHAN ER. – Maternal Folate Polymorphism and the Etiology of Human Nondisjunction *Am. J. Hum. Genet.* 2001, 69: 434-440.
19. RIMOIN DL, CONNOR JM, PYERITZ RE. – *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd Edition, Churchill Livingstone, NY, USA, 1997, vol. I : 563-581; 595-619; 925-1005
20. KORY BR. – *Human Genetics. A Problem Based Approach*, Blackwell Science, Cambridge, Massachusetts, USA, 1996: 174-211.
21. BISHOP AJR, SCHIESTL RH. - Homologous recombination as a mechanism for genome rearrangements: environmental and genetic effects. *Hum. Mol. Genet* 2000; 9: 2427 – 2434.

Epidemiological and etiopathogenic considerations regarding chromosomal abnormalities

ROXANA ANDREESCU, MARIELA MILITARU

Summary

The chromosomal abnormalities have an increasing frequency, partially due to the improvement of the investigation methods and the diversification of the studied groups. They can be the cause of reproductive failure leading to spontaneous abortions or still-births. Around half of the early spontaneous abortions are a manifestation of identifiable chromosomal abnormalities.

Among the numerical autosomal abnormalities, the trisomies 21, 18 and 13 are solely compatible with survival. The cytogenetic analysis can reveal in these cases the following: free, homogenous trisomy, mosaicism or translocation. In the case of free, homogenous trisomy, the mechanism of occurrence is non-disjunction (lack of chromosomal segregation during meiosis). The non-disjunction: 1) occurs in meiosis I excepting the trisomy 18, case in which the studies have revealed a double frequency of the missagregation during meiosis II; 2) in around 90% of the cases it is of maternal origin; 3) it is strongly correlated with the maternal age, to date the sole proven factor to significantly influence the non-disjunctions of the autosomes. In men, there is an increased tendency to non-disjunction of the heterosomes, a high number of Turner syndrome cases occurring due to an error during paternal meiosis. The mosaicism cases are a consequence of either a mitotic postzygotic non-disjunction or a rescue mechanism of a homogenous trisomy. The translocations can be *de novo* or inherited from one of

the parents, most often from the mother; in men, usually, the situation leads to a spermatogenetic arrest and consequent sterility.

In case of structural chromosomal abnormalities, representing more than half of the chromosomal pathology, besides the role of clastogenical factors, there is more and more evidence of their spontaneous occurrence by unequal recombination, more often in humans due to the complexity of the human genome.

Key words: chromosomal abnormalities, early spontaneous abortion, gametogenesis, non-disjunction

ASPECTELE MODERNE ALE PROGRAMELOR DE SCREENING PRENATAL AL ANOMALIILOR CROMOSOMIALE. CONCEPTE ȘI METODOLOGIE

G. POP¹, MARIELA MILITARU², R. POPP², F. STAMATIAN¹

¹Catedra de Obstetrică-Ginecologie I, U.M.F. Cluj-Napoca

²Catedra de Genetică Medicală, U.M.F. Cluj-Napoca

Introducere

Introducerea, în 1984 a screening-ului seric matern în detectarea aneuploidiilor cromosomiale, a adus posibilitatea scăderii riscului pentru nașterea copiilor cu sindroame plurimalformative. Screening-ul prenatal noninvaziv a progresat foarte mult în ultimele două decenii, prin posibilitatea efectuării precoce, încă din săptămâna a X-a de sarcină, dar mai ales prin apariția unei noi generații de ecografe, cu o sensibilitate mult mai mare în evidențierea malformațiilor fetale și prin formarea unei noi generații de specialiști, ceea ce a dus la scăderea marcată a ratei fals-pozitivilor.

Conceptul de screening prenatal

Screening-ul populațional prenatal este definit ca “posibilitatea de identificare a unei boli, prin aplicarea unor proceduri ce pot fi realizate rapid, în scopul sortării persoanelor aparent sănătoase, care au boala, de cazurile care probabil nu au boala. Recunoașterea precoce a unei anomalii cromosomiale permite unui program de screening, separarea subiecților dintr-o populație într-un grup cu risc crescut și unul cu risc scăzut. Ca atare, testele de screening nu pot realiza un diagnostic definitiv, dar permit trierea unei populații pentru a delimita persoanele care necesită proceduri de diagnostic invaziv, cu costuri ridicate și riscuri medicale suplimentare.

Pentru implementarea unui program de screening, este obligatorie satisfacerea unor condiții referitoare la: boala care se dorește a fi căutată, testele prin care se separă cei probabil indemni de cei cu risc pentru boală, programul care vizează depistarea bolii în populație și existența resurselor umane și materiale necesare serviciilor de screening. Testele ce urmează a fi folosite într-un program de screening, trebuie să fie neinvazive, să aibă un preț scăzut, să fie ușor de realizat și să aibă o acuratețe crescută. Acuratețea se definește ca, proprietatea testului care permite separarea satisfăcătoare a indivizilor în două grupuri: cei cu risc crescut și cei cu risc scăzut. Acuratețea testelor implică două componente, sensibilitatea și specificitatea. Sensibilitatea se definește, ca proprietate a testului de a identifica corect indivizii care au boala și poate fi evaluată prin proporția indivizilor afectați la care testul este pozitiv (adevărații pozitivi) sau prin proporția indivizilor afectați care nu au fost identificați (falșii negativi). Specificitatea este aceeași proprietate a testului, care permite depistarea corectă a indivizilor indemni și poate fi evaluată prin proporția subiecților neafectați la care testul este negativ (adevărații negativi) sau prin proporția celor neafectați la care testul este pozitiv (falșii pozitivi). Proporția subiecților, cu test pozitiv, care sunt afectați, constituie **valoarea predictivă pozitivă** a cărei modalitate de calcul este redată în tabelul 1 [1, 2, 3, 4].

Selectarea și aprobarea derulării unui program de screening este condiționată de factori complecși etici, medicali, financiari și politici. Factorii etici prevăd

respectarea următoarelor principii ale bioeticii: accesul unui număr cât mai mare de persoane la program, selectarea corectă și echitabilă a subiecților, consimțământul informat și participarea voluntară. Factorii medicali sunt cei corelați cu boala pentru care se propune programul de screening, adică: frecvența relativ crescută, efectele severe asupra stării de sănătate a populației și existența unor posibilități de profilaxie și tratament. Factorii financiari includ cheltuielile necesare programului și cele necesare îngrijirii și tratamentului celor depistați ca adevărat pozitivi. Factorii politici depind de percepția impactului bolii asupra stării de sănătate a populației, de programul și voința politică a factorilor de decizie care elaborează politica sanitară și de raportul predictiv cost-beneficiu pozitiv [1,3, 4, 5].

Tabelul 1. Calculul sensibilității, specificității și a valorii predictiv pozitive

Rezultatele testului de screening	Populația testată	
	Cu risc	Fără risc
Rezultate pozitive	a (adevărat pozitivi)	b (fals pozitivi)
Rezultate negative	c (fals negativi)	d (adevărat negativi)
Sensibilitatea = $a / a + c$		
Specificitatea = $d / b + d$		
Valoarea predictive pozitivă = $a / a + b$		

Markeri utilizați în screening-ul prenatal al sindroamelor cromosomiale

Screening-ul prenatal al anomaliilor cromosomiale este posibil prin evaluarea unor parametri, cum ar fi vârsta mamei în momentul concepției, markerii biometrici ecografici și markeri biochimici fetali izolați din serul matern. Discriminarea între grupul cu risc crescut și grupul cu risc scăzut este posibilă datorită variației, cu semnificație statistică, a markerilor în sarcinile cu aneuploidii cromosomiale.

Tabelul 2. Incidența sindromului Down la nou-născuții vii și fetoși în funcție de vârsta maternă

Vârsta maternă (ani)	Incidență		
	La naștere	La amniocenteză	La biopsia de vilozități coriale
15-19	1/1250	—	—
20-24	1/1400	—	—
25-29	1/1100	—	—
30-34	1/900-1/500	—	—
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/70
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
≥45	1/25	1/20	1/15

Vârsta maternă, datorită particularităților ovogenezei, crește riscul pentru accidentele de diviziune din meioză. Pentru a evalua riscul acestor gravide de a da naștere unor copii cu sindroame plurimalformative, este necesară includerea lor într-un grup de risc, al cărui prim criteriu de selecție este vârsta maternă (tabel 2) [1, 3, 4, 5].

Markerii ecografici (semne de apel ecografic) utilizați în programele de screening prenatal sunt multipli. Astfel, sunt cunoscute următoarele asocieri ale acestora cu un risc crescut pentru anomalii cromosomiale: dimensiunea translučenței nuchale (risc pentru sindroamele Down, Edwards, Patau și Turner), excesul de tegument pe ceafă (risc crescut pentru sindroamele Down și Turner), întârzierea precoce a dezvoltării produsului de concepție (sugestivă pentru trisomii și triploidii cromosomiale), placenta mare (risc pentru triploidii cromosomiale), despicăturile labio-palatine (asociate mai frecvent cu trisomii sau triploidii). Unii markeri ecografici sunt mai specifici, fiind mai frecvent asociați cu un anumit sindrom, cum ar fi: degetele permanente flexate în sindromul Edwards, higroma chistică în sindromul Turner, pliul tegumentar longitudinal pe gât (*pterygium coli*) în sindromul Turner, hipoplazia facială în sindromul Patau, despicătura palatină în sindromul Patau, translučența nuchală în sindromul Down [6, 7, 8].

Markerii biochimici pot fi utilizați în programele de screening prenatal deoarece permit asocierea profilului lor cu riscul crescut pentru anomalii cromosomiale. Astfel, scăderea concentrației α -fetoproteinei (AFP) din serul matern se asociază semnificativ cu riscul pentru sindrom Down. De asemenea, există o asociere între creșterea concentrației fracțiunii β gonadotrofinei corionice umane (β -HCG), respectiv scăderea estriolului neconjugat (uE3) din serul matern și riscul ca produsul de concepție să prezinte trisomie 21. Asocierea dintre acești trei markeri biochimici fetali din serul matern, are o valoare predictivă semnificativă (tabelul 3) și permite un screening eficient al sindromului Down, fiind cunoscută sub numele de triplu test. Asocierea suplimentară la acești 3 markeri a Inhibinei-A sau a HCG hiperglicozilate este cunoscută sub numele de quadruplu test. Subliniem că nivel concentrației serice a acestor markeri biochimici se modifică considerabil în timpul sarcinii, deci în interpretarea lor trebuie să ținem cont de o serie de parametri, mai ales de cunoașterea precisă a vârstei gestaționale [6, 7, 9].

Tabelul 3. Valoarea predictivă a asocierii markerilor biochimici în cadrul triplului test

Anomalie	AFP	uE3	β -HCG
Defect de tub neural	Crescută	Normal	Normală
Sindrom Down	Scăzută	Scăzut	Crescută
Sindrom Edwards	Scăzută	Scăzut	Scăzută
Sarcină molară	Scăzută	Scăzut	Foarte înaltă
Sarcină multiplă	Crescută	Normal	Crescută
Moarte intrauterină	Crescută	Scăzut	Scăzută

Metodologia screening-ului prenatal în aneuploidiile cromosomiale

Screening-ul prenatal al aneuploidiilor cromosomiale în trimestrul II de sarcină. Perioada optimă pentru efectuarea unui screening ecografic în trimestrul II, este între săptămânile 15-18 de sarcină, dar este de preferat efectuarea lui în săptămâna 16 de sarcină. În trimestrul II de sarcină, markerii biochimici fetali din serul matern se modifică semnificativ în sarcinile cu sindrom Down, față de sarcinile normale. Astfel, dacă în sarcinile normale concentrațiile AFP și uE3 cresc progresiv cu vârsta sarcinii, iar nivelul β -HCG scade, în cazul produșilor de concepție cu sindrom Down, concentrațiile AFP și uE3 fetale din serul matern scad cu circa 25 % față de normal, iar nivelul β -HCG crește cu peste 100 %. Dacă se consideră valorile medii ale acestor markeri ca MoM = 1, în sarcinile normale, în cazul când produsul de concepție are trisomie 21, MoM are valoarea de 0,75 pentru AFP, 0,73 pentru uE3 și 2,05 pentru β -HCG. Valoarea MoM este însă influențată de diverși factori, dintre care cei mai importanți sunt: factorii genetici (istoricul familial pozitiv de trisomii, grupul etnic din care face parte gravida și diabetul insulino-dependent matern), vârsta gestațională, greutatea gravidei, sarcina multiplă, statutul de fumătoare al gravidei și numărul mediu

de țigări fumate pe zi. Deoarece curbele gaussiene ale sarcinilor normale și ale celor cu risc se suprapun parțial, nici unul din markerii biochimici fetalii utilizați în efectuarea unui screening prenatal nu sunt absolut specifici. Evaluarea riscului prin efectuarea triplului test, permite detectarea a 65-70% din toate cazurile de sindrom Down. Includerea gravidelor în grupul cu risc genetic crescut se face atunci când valoarea pragului de risc este mai mare sau egală cu 1: 270, care are semnificație de test pozitiv, prezent la circa 5% din toate gravidele. Testul de screening nefiind specific include și cazuri fals pozitive, care reprezintă aproximativ 5% din gravidele ce fac parte din grupul de risc, care vor da naștere unui copil normal. Trebuie precizat că valori normale ale pragului de risc nu exclud posibilitatea nașterii unui copil cu sindrom Down [10, 11, 12, 13]. Performanțele testului qvadruplu sunt superioare triplului test prin faptul că identifică aproximativ 77-80% din cazurile de sindrom Down, cu o rată a cazurilor fals pozitive similară cu cea a triplului test, adică 5 %. O serie de studii au încercat să aprecieze valoarea introducerii unor markeri noi în combinațiile de markeri serici și vârstă maternă, în screening-ul pentru sindromul Down (tabel 4).

Tabelul 4. Eficiența combinației între vârsta maternă și diverși markeri de screening în detecția sindromului Down, în trimestrul II de sarcină (exprimată procentual)

Lot gravi de	Rata de detecție [%]			Falși pozitivi [%]	Referință bibliografică [X]
	Ecografici	Serici			
10.098	-	-AFP; -β-HCG	67	5,0	Chao et all, 1999 [10]
7.718	-	-TT	91	6,0	Cheng et all, 1993 [11]
2.045	-	-TT -Inhibina A	75	5,0	Haddow et all, 1998 [12]
2.437	-TN -humerus	-AFP -β-HCG	80	10,0	Bahado-Sing et all, 2000 [13]
67.904	-	-β-HCG	75	5,1	Spencer, 1999 [14]
7.135	-TN -humerus -femur	-QT	90	3,1	Benn et all, 2002 [15]
9.530	-	-TT	57	7,2	Phillips et all, 1992 [16]

TN – transluțența nuchală; TT – triplu test; QT – qvadruplu test

Screening-ul prenatal al aneuploidiilor cromosomiale în trimestrul I de sarcină.

Testele de screening pentru detectarea aneuploidiilor cromosomiale, efectuate în trimestrul al II-lea de sarcină au unele dezavantaje cum ar fi cele puse de problemele obstetricale de întrerupere a cursului sarcinii și cele legate de trauma psihologică a familiei, în special a mamei. Aceste două dezavantaje pot fi atenuate prin efectuarea testelor de screening în trimestrul I, de preferință la zece săptămâni de sarcină. O serie de autori au raportat rezultate, care demonstrează că evaluarea unor markeri biochimici fac posibil și eficient un screening în trimestrul I de sarcină. Markerii biochimici utilizați sunt proteina plasmatică A asociată cu sarcina (PAPP-A) și β-HCG. Astfel, scăderea concentrației PAPP-A și creșterea nivelului seric al subunității β libere a HCG, fac posibilă detectarea a circa 60% din sarcinile cu risc (nivel de risc de 1:300), încă din săptămânile 8-9 de sarcină. Eficiența unui screening de trimestrul I, efectuat la 10 săptămâni de sarcină, este similară cu cea a triplului test efectuat la 16 săptămâni, dar mai mică decât cea a qvadruplului test. Acest inconvenient poate fi ameliorat prin combinarea screeningul-ui biochimic cu evaluarea unui marker biometric ecografic, care este dimensiunea transluțenței nucleare (≥ 3 mm). Pentru ca acest avantaj să fie real,

este necesară luarea în calcul a unei serii de dezavantaje, cum ar fi: necesitatea stabilirii ecografice a vârstei gestaționale, riscul de avort datorat unei manopere invazive - biopsia de vilozitate corială, sensibilitatea mai redusă a testelor, inutilitatea screeningului în circa 20% din cazuri – prin eliminarea fetoșilor afectați prin avort spontan între săptămânile 10-16 de sarcină.

Tabelul 5. Eficiența combinației între vârsta maternă și diverși markeri de screening în detecția sindromului Down, în trimestrul I de sarcină (exprimată procentual)

Lot gravide	Rata de detecție [%]			Falși pozitivi [%]	Referință bibliografică [X]
	Ecografic	Serici			
3.864	-TN	-β-HCG -PAPP-A	84	4,8	Von Kaisenberg, 2002 [7]
500	-TN	-β-HCG -PAPP-A	90	5,0	Cicero et all, 2003 [8]
8.514	-TN	-β-HCG -PAPP-A	85	9,4	Wapner et all, 2003 [9]
4.190	-TN	-β-HCG -PAPP-A	86	6,7	Spencer et all, 2000 [17]
12.339	-TN	-β-HCG -PAPP-A	92	5,2	Spencer, Nicolaides, 2003 [18]
5.809	-TN	-β-HCG -PAPP-A	87	4,5	Krantz et all, 2000 [19]

TN – transluența nuchală;

Souter și Nyberg (2001), au raportat o sinteză pe 16 studii, care au utilizat ca unic marker de screening, evaluarea dimensiunii transluenței nuchale. Ei apreciază că evaluarea atentă a acestui marker biometric ecografic, permite detectarea a 70-80% din cazurile de sindrom Down, cu o rată de 5% a cazurilor fals pozitive. Aceiași autori au constatat că evaluarea acestui marker ecografic permite screening-ul și pentru alte aneuploidii, cum ar fi trisomia 18, trisomia 13 și monosomia X. Markerii biochimici fetalii de trimestrul I, subunitatea β liberă a HCG și PAPP-A, permit detectarea a 60% din cazurile de sindrom Down, cu o rată a fals-pozitivilor de 5%. Ei concluzionează că deoarece markerii ecografici și biochimici sunt în mare măsură independenți, utilizarea lor în combinație nu duce la creșterea eficienței screening-ului [20].

Bibliografie

1. CHODIRKER BN, CADRIN G, DAVIES GA ET AL: *Canadian Guidelines for Prenatal Diagnosis*, J. Obstet Gynaecol Can, 2001, 23: 616-624.
2. WALD NJ: *The definition of screening*, J. Med Screen, 2001, 8, 1-2.
3. BURKE W.: *Genetic testing*, N. Engl J. Med, 2002, 347, 1867-1875.
4. GUTTMACHER A.E., COLLINS F.S.: *Population screening in the age of genomic medicine*, Engl J. Med 2003, 348. 50-58.
5. RAYMER K.: *Prenatal screening and the assessment of risk: the view from the other side*, J. Obstet Gynaecol Can, 2004 Apr, 26 (4), 329-332.
6. CLAGUE A., THOMAS A.: *Neonatal biochemical screening for disease*, Clin Chim Acta, 2002, 315, 99-110.
7. VON KAISENBERG C.S., GASIOREK-WIENS A., BIELICKI M., BAHLMANN F., MEYBERG H., KOSSAKIEWICZ A., PRUGGMAYER M., KAMIN G., FRITZER E., HARRIS C., ARNOLD N.: *Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14*

- weeks: a German multicenter study, *J. Matern Fetal Neonatal Med*, 2002 Aug, 12(2), 89-94.
8. CICERO S., BINDRA R., REMBOUSKOS G., SPENCER K., NICOLAIDES K.H., Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks, *Prenat Diagn*, 2003 Apr, 23 (4), 306-310.
 9. WAPNER R., THOM E., SIMPSON J.L., ET ALL: First-trimester screening for trisomies 21 and 18, *N. Engl J. Med*, 2003 Oct 9; 349 (15), 1405-1413.
 10. CHAO A.S., CHUNG C.L., WU C.D. ET ALL: Second trimester maternal serum screening using alpha fetoprotein, free beta human chorionic gonadotropin and maternal age specific risk: result of chromosomal abnormalities detected in screen positive for Down syndrome in an Asian population, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999, 78, 393-397.
 11. CHENG E.Y., LUTHY D.A., ZEBELMAN A.M., ET ALL: A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG and unconjugated estriol, *Obstet Gynecol*, 1993, 81, 72-77.
 12. HADDOW J.E., PALOMAKI G.E., KNIGHT G.J., FOSTER D.L., NEVEUX L.M.: Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A, *J. Med Screen*, 1998, 5(3), 115-119.
 13. BAHADO-SINGH R.O., OZ A.U., GOMEZ K., HUNTER D., COPEL J., BAUMGARTEN A., MAHONEY M.J.: Combined ultrasound biometry, serum markers and age for Down syndrome risk estimation, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000 Mar, 15 (3), 199-204.
 14. SPENCER K., CROSSLEY J.A., GREEN K., WORTHINGTON D.J., BROWNBILL K., AITKEN D.A.: Second trimester levels of pregnancy associated plasma protein-A in cases of trisomy 18, *Prenat Diagn*, 1999 Dec, 19(12), 1127-1134.
 15. BENN P.A., KAMINSKY L.M., YING J., BORGIDA A.F., EGAN J.F.: Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome, *Obstet Gynecol*, 2002 Dec, 100 (6), 1168-1176.
 16. PHILLIPS O.P., ELIAS S., SHULMAN L.P., ANDERSEN R.N., MORGAN C.D., SIMPSON J.L.: Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol: a prospective 2-year study, *Obstet Gynecol*, 1992 Sep, 80, 353-358.
 17. SPENCER K., SPENCER C.E., POWER M., MOAKES A., NICOLAIDES K.H.: One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester, *BJOG*, 2000 Oct, 107 (10), 1271-1275.
 18. SPENCER K., SPENCER C.E., POWER M., DAWSON C., NICOLAIDES K.H.: Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience, *BJOG*, 2003, 110 (3), 281-286.
 19. KRANTZ DA, HALLAHAN TW, ORLANDI F, BUCHANAN P, LARSEN JW JR, MACRI JN: First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency, *Obstet Gynecol*, 2000, 96 (2), 207-213.
 20. SOUTER VL, NYBERG DA: Sonographic screening for fetal aneuploidy: first trimester, *J. Ultrasound Med*, 2001 Jul, 20 (7), 775-790.

TESTUL AMES, UN ÎNCEPUT AL TESTELOR DE SCURTĂ DURATĂ, CARE UTILIZEAZĂ CELULELE PROCARIOTE PENTRU DEPISTAREA RAPIDĂ A GENOTOXICITĂȚII

C. HODÂRNĂU

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

Rezumat

Testul Ames sau Mutatestul, a fost elaborat de către Ames și colab. pentru depistarea rapidă a substanțelor genotoxice. Testul utilizează tulpini de Salmonella typhimurium auxotrofe pentru histidină. Fiecare dintre aceste tulpini bacteriene test poartă o mutație specifică (his-) în genele operonului histidinei, care sunt responsabile de sinteza aminoacidului menționat. Mutația înainte poate fi însă urmată de o mutație înapoi (reversmutație) la fenotipul sălbatic, sau altfel spus o reversmutație la tulpina prototrofă (his+). Reversmutația se poate produce spontan (pentru fiecare dintre tulpinile test există o rată admisă pentru reversmutație), sau poate fi indusă de prezența în mediul de cultură a unei substanțe chimice, etichetată ca fiind mutagenă. Prin urmare, testul Ames este util pentru a evalua rapid capacitatea unui compus chimic de a determina reversmutația, iar acest potențial mutagen pe celulele procariote este susceptibil de a determina procese maligne în organismele mamiferelor și în particular în organismul uman.

Cuvinte cheie : mutageneză, testul Ames, auxotrof, prototrof, reversmutație.

Numărul compușilor chimici introduși în ambiental este în continuă creștere. Dacă spre sfârșitul anilor '70 în lumea întreagă se estima folosirea a aproximativ o jumătate de milion de substanțe chimice diferite, acest număr a sporit anual cu 10-20000 de compuși noi, și după toate probabilitățile numărul actual este în jur de 1 milion.

Este de remarcat sfera largă de utilizare a acestor compuși, începând cu agricultura și industria și continuând cu terapia medicamentoasă, aditivii alimentari, cosmeticele și produsele chimice de uz gospodăresc.

Pornind de la aceste premise, descoperirea mai demult a faptului că substanțele chimice sunt capabile să producă mutații, a generat o preocupare absolut justificată de a contracara efectele lor negative nu numai în ce privește generația actuală, dar și protejarea generațiilor viitoare de mutații transmisibile.

Este cert dovedită existența unor corelații strânse între efectul cancerigen al anumitor compuși chimici (prin utilizarea unor teste de laborator de lungă durată, pe animale de experiență) și capacitatea respectivelor substanțe de a produce mutații în diferite sisteme biologice (celule procariote, culturi de celule).

Considerând teoria emisă de Peraino și colab. privitoare la formarea tumorilor hepatice, ca și rezultat al unui proces bistadial, Miller, pe baza dovezilor experimentale acumulate, a pledat pentru inducerea multistadială, a tumorilor pulmonare, tiroidiene, ale glandelor mamare și de vezică urinară (1).

Pornind de la aceste teorii, substanțele cancerigene pot fi grupate după cum urmează :

- o Cancerigene complete care inițiază și stimulează creșterea celulelor canceroase
- o Inițiatora de cancer, substanțele care transformă celulele normale în celule canceroase latente
- o Promotoare de cancer, substanțele care stimulează proliferarea celulelor după ce au fost transformate în celule tumorale latente, dar care singure nu sunt capabile să inducă apariția tumorilor maligne.
- o Cocancerigene, substanțele care sunt capabile să crească efectul unui alt compus cancerigen (hidrocarburi aromatice policiclice, compuși aromatici azo, compuși N-nitrozo, etc.). Astfel de substanțe, necesită însă activarea metabolică (pentru a deveni apte să producă procese maligne) (1, 2).

Precarcinogenele sunt activate, rezultând carcinogene certe, de către enzime, prezente în reticulul endoplasmatic, care se găsesc în cantități mari la nivelul ficatului și sunt denumite fracțiune microzomală.

A fost creat termenul de „genotoxic” pentru a putea fi descrise efectele substanțelor chimice asupra ADN-ului.

Dintre testele de carcinogenitate, testul clasic pe animale de experiență este foarte costisitor și necesită în plus un interval lung de timp. Practic pentru o singură substanță testată sunt necesare 36-42 de luni, circa 500 de animale, costurile depășind o jumătate de milion de euro. Pornind de la aceste premise au fost imaginate teste de scurtă durată pentru selecționarea potențialilor carcinogeni.

Întrucât din punct de vedere chimic, patrimoniul genetic este același la toate organismele vii, de la bacterii la mamifere, utilizarea modelelor bacteriene este eficientă.

În practică, mutațiile pot fi evidențiate prin metode care decelează mutația înainte (forward mutation), dar și mutația înapoi (reverse mutation).

La modul general, testele de reversmutație, constau în utilizarea de bacterii cărora li s-a indus o mutație într-un locus ușor detectabil și apoi în determinarea frecvenței cu care substanța chimică testată induce o nouă mutație care o anulează pe cea anterioară. Ținta genetică trebuie să fie mică, specifică și selectivă. Fie se folosesc tulpini multiple, fie se folosește o singură tulpină bacteriană, dar în acest caz ea trebuie să prezinte markeri multipli pentru a evidenția specificitatea agentului mutagen.

Testul Ames folosește tulpini de *Salmonella typhimurium* auxotrofe pentru histidină (his-). Tulpina care a suferit mutația în locusul care codifică sinteza amino-acidului esențial, nu va crește pe un mediu de cultură minimal, decât dacă acesta este suplimentat cu amino-acidul respectiv (pe care nu-l poate sintetiza) (3).

Tulpinile test Ames derivă din tulpina de *Salmonella typhimurium* LT₂ și fiecare dintre ele prezintă o mutație la nivelul uneia dintre genele care codifică sinteza histidinei. Elementul caracteristic al acestor tulpini rezultă din faptul că sunt mutanți care prezintă un tip unic de alterare al ADN-ului, fie prin substituția de bază (missense), fie prin deleție sau inserție de baze azotate (frameshift). Ca atare, fiecare dintre tulpini prezintă un înalt grad de specificitate (mutagenă). Datorită acestui fapt o anumită categorie de substanțe chimice vor determina un efect mutagen puternic pe o anumită tulpină, dar un răspuns slab sau absent pe alta (3, 4).

Pentru a putea fi crescută sensibilitatea tulpinilor au fost introduse și mutații suplimentare. Astfel, mutația rfa produce modificări ale membranei externe a peretelui celular al bacteriei (împiedică sinteza lipopolozaharidelor) și o face mai permeabilă pentru moleculele de talie mare. Mutația prin deleția *DuvrB* elimină funcția endonucleazei, iar procesul reparator excizie-resinteză este anihilat. Totodată prezența plasmidei pKM101 care conține gene implicate în răspunsul SOS (sistemul de reparare de urgență) permite creșterea mutațiilor spontane, dar și a celor induse, provocând erori

de reparare a ADN-ului. Există alte plasmide care conferă tulpinii bacteriene în care sunt inserate, capacitatea de a detecta compuși mutageni cu înaltă toxicitate drept compuși anticanceroși. Față de tulpinile test Ames considerate deja clasice (caracteristicile lor fiind prezentate în tabelul nr.1), mai recent au fost obținute noi tulpini care sunt dotate cu capacitatea de a supraexprima una sau mai multe enzime cum ar fi , de exemplu, nitroreductaza sau O-acetiltransferaza (3, 5).

Tabel nr. 1. Scurtă caracterizare genetică a tulpinilor test Ames.

TULPINA	MUTAȚIA DIN OPERONUL HISTIDINEI	CARACTERE ADIȚIONALE
TA1535	Mutație „missense” în gena his-G	rfa DuvrB
TA100	Mutație „missense” în gena his-G	rfa DuvrB pKM101
TA1537	Mutație „frameshift” în gena his-C	rfa DuvrB
TA102	Mutație „frameshift” în gena his-C	rfa DuvrB pKM101
TA1538	Mutație „frameshift” în gena his-D	rfa DuvrB
TA98	Mutație „frameshift” în gena his-D	rfa DuvrB pKM101

Există numeroase substanțe etichetate ca procancerigene care nu devin active decât în urma bioactivării lor metabolice. La mamifere acest proces de biotransformare „in vivo” ale xenobioticelor este asigurat de mai multe tipuri de enzime care sunt localizate la nivelul ficatului (în principal), dar și în alte organe , și conduce în marea majoritate a cazurilor la detoxifiere și eliminarea compușilor genotoxici. Sunt însă și situații în care procesul de biotransformare, conduce la apariția unor metaboliți mai toxici decât moleculele de proveniență (3).

Pentru testul Ames, această activare se poate face prin utilizarea fracțiunii S9 care se obține din ficat de șobolan care a fost tratat cu inductori cum ar fi Aroclor1254 sau cu un amestec de fenobarbital și 5,6 benzoflavonă. Frațiunea S9 legată de un cofactor cum ar fi de exemplu NADPH și glucozo-6-fosfat conduce la obținerea amestecului denumit S9mix care este capabil să stimuleze „in vitro” transformarea promutagenului în mutagen (3, 6).

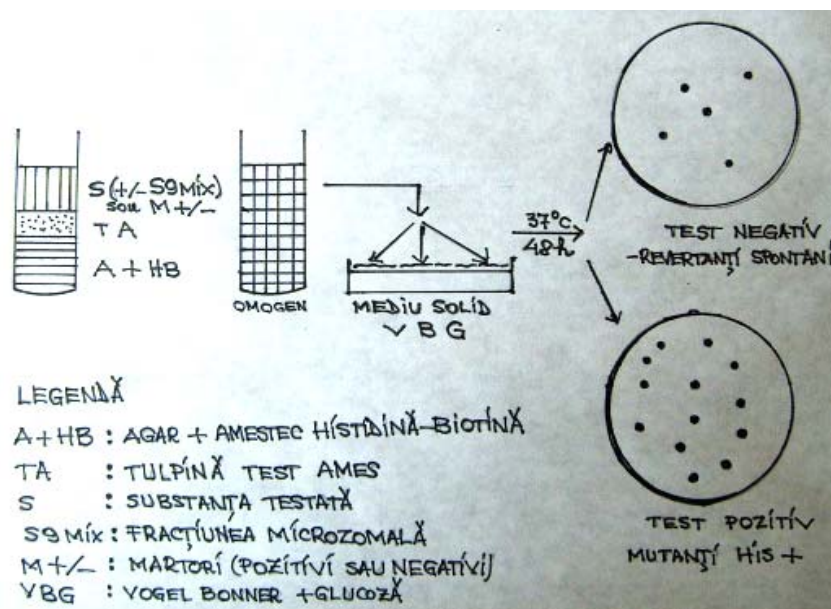


Fig. 1 Schema protocolului de lucru

Testul Ames poate fi practicat calitativ (spot testul) sau mai eficient cantitativ. În această variantă tehnică, diluțiile crescătoare ale substanței testate sunt amestecate cu volume mici (0,1 ml) de cultură bacteriană (se repetă pentru fiecare tulpină test) în prezența sau în absența fracțiunii S9mix, dar și cu amestecul de histidină – biotină. Acest amestec bine omogenizat se repartizează apoi în plăci Petri în care a fost turnat și solidificat mediul de bază (mediul minimal de săruri Vogel Bonner cu adaos de glucoză solidificat cu agar).

Obligatoriu fiecare diluție de substanță cu fiecare tulpină se testează în cel puțin 2 plăci. Totodată de folosesc și martori pozitivi (exemplu azida de sodiu), precum și martori negativi (solventul substanței testate), pentru a putea fi făcute aprecieri privitoare la rata reversmutației spontane (dacă aceasta se încadrează în parametrii admiși) (3, 4).

În figura nr.1 este prezentat schematic protocolul de lucru.

Principala aplicație a testului de reversmutație vizează studiile proprietăților mutagene ale substanțelor chimice, dar la fel de bine poate fi utilizat și pentru amestecuri mai complexe, cum sunt de exemplu probele recoltate din aerul unor incinte (în principal din mediul industrial) dar și aerul atmosferic din anumite zone poluate (3, 7, 8).

Diversitatea foarte mare a structurii chimice a substanțelor cancerigene cunoscute a generat însă supoziția că utilizarea unui număr mic de tulpini bacteriene test, care au o genetică asemănătoare ar fi inadecvată pentru testele screening.

Datorită faptului anterior menționat, o serie de cercetători au experimentat în teste de scurtă durată și tulpini de *Escherichia Coli* (WP₂uvrAtrpE56), care prezentau mutația în operonul triptofanului și ca atare sunt auxotrofe pentru acest aminoacid. Au fost introduși accesoriu uvrA și rfa (9).

Testul, în forma propusă inițial prezintă o serie de limite, nu permite detectarea carcinogenilor epigenetici (hormoni, cocancerigeni) care sunt lipsiți de genotoxicitate, iar fracțiunea S9mix nu se poate substitui tuturor reacțiilor enzimatic pe care un xenobiotic le poate suferi în organismul uman. Importante sunt și substanțele care prezintă o activitate bactericidă și pentru care există riscul reacțiilor fals negative (3).

Faptele menționate mai sus au condus la imaginarea altor teste de scurtă durată care folosesc culturi de celule eucariote, atât celule diploide cât și linii stabilizate cum ar fi HepG2 din celule tumorale hepatice, sau A549 (celule de carcinom uman).

Utilizarea combinată a testelor de scurtă durată pe celule procariote și eucariote crește considerabil precizia determinărilor efectuate (10, 11).

Treptat a apărut, datorită diversității genotoxice, necesitatea obținerii unor tulpini bacteriene test care să conțină și alte caracteristici adiționale.

Watanabe M. și colab. utilizează pentru detectarea mutagenității aminelor aromatice și a nitroarenelor tulpinile YG1024 și YG1012 derivate din tulpina Ames 98 (12). Similar, este menționată utilizarea de către Oda Y. și colab. a unei tulpini de *Salmonella typhimurium* NM 1011 care prezintă o activitate crescută a nitroreductazei comparativ cu tulpina de origine TA 1535/pSK1002 (fuziunea genelor umuC'-lacZ) subliniind sensibilitatea sistemului în detectarea mutagenității nitroarenelor (13), sau tulpinile NM 2009 și NM 5004, derivate din tulpina TA1535 (14, 15).

Tulpinile test TGO1 (cu sensibilitate crescută la N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidină) și TGO2 (care exprimă nitro-reductaza și O-acetyltransferaza) sunt superioare unui sistem care conține tulpinile de *Salmonella typhimurium* clasice și omogenatul S9mix în detectarea unor genotoxice care includ și nitroarele și aminele aromatice (16).

Având ca și punct de pornire aceleași tulpini test Ames, el Mzibri M. și colab. au imaginat *Salmonella* sul-A-test ca fiind un test colorimetric pentru detectarea in vitro a genotoxice. Tehnica se bazează pe capacitatea agenților chimici de a produce leziuni ale ADN-ului, inducând formarea unei gene sul-A în răspunsul SOS. A fost

construită o plasmidă pEM1968 purtătoare pentru produsul de fuziune „sulA'x'lacZ”, care a fost introdusă în tulpina TA1538. S-a urmărit (monitorizând exprimarea genei sulA) activitatea betagalactozidazică în tulpina transformată TA1538/pEM1968. Comparând rezultatele obținute la testarea unui număr de compuși chimici cu alte teste de genotoxicitate, s-a constatat sensibilitatea superioară a testului utilizat (17).

Aceste teste de mutagenză de scurtă durată, pot fi la fel de bine utilizate și pentru aprecierea acțiunilor antimutagene ale unor compuși (18, 19), sau pentru detectarea unor markeri biologici ai efectelor genotoxice ale diferitelor substanțe (20).

Testele de scurtă durată pe celule procariote au permis cercetătorilor să stabilească și posibilitatea predicției genotoxicității utilizând modele computerizate, iar testarea paralelă a unor compuși chimici (de colecție) atât mutageni cât și lipsiți de acțiune mutagenă, a demonstrat o eroare predictivă de 15 % (21).

În ultimii ani au fost întreprinse studii privitoare la posibila genotoxicitate a radiațiilor electromagnetice de frecvență înaltă (telefoane mobile). Rezultatele obținute nu pot demonstra o relație directă între aceste radiații și genotoxicitate, însă alte studii ridică întrebarea dacă efectul termic al radiațiilor în celule nu ar putea potența genotoxicitatea unor mutageni cerți.

În concluzie, până în momentul de față, în pofida perfecționării permanente a modelelor utilizate precum și a suportului consistent al programelor computerizate, este dificil să se determine cu precizie genotoxicitatea diferitelor substanțe.

Bibliografie

1. MILLER EC.: Some current perspective son chemical carcinogenesis in human and experimental animals, *Presidential Addres Cancer Rev.*, 1978, 38, 1479-1484.
2. MAUGH TH.: Chemical carcinogens:the scientific basis for regulation, *Science*, 1978, 201, 1200-1208.
3. BOSGIRAUD C.:Un test de mutation genique sur cellules procayotes:le test d'Ames, *Microbiologie generale et sante*, Ed Eska, Paris, 2003,128-129.
4. AMES BN., DURSTON WE., YAMASAKI E., LEE FD.: Carcinogens are mutagens: a simple test combining lever homogenates for activation and bacteria for detection, *Proc Nath Acad Sci*, 1973, 70, 2281-2287.
5. ARYAL P., TERASHITA T: GUENGERICH FP., SHIMADA T., ODA Y.: Use of genetically engineered Salmonella typhimurium OY1002/1A2 strains coexpresing human cytochrome P450 1A2 and NADPH-cytochrome P450 reductase and bacterial O-acetyltransferase in SOS/umu assay, *Environ Mol Mutagen*, 2000, 36 (2), 121-126.
6. AMES BN., MC CANN J., YAMASAKI E.: Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity, *Mutation Rev*, 1975, 31, 347-351.
7. SHAREK M., JANOSEK J., CUPR P., KOHOUTEK J., NOVOTNA-RYCHETSAKA A., HOLOUBEK I.: Evaluation of genotoxic and non-genotoxic effects of organic air pollution using in vitro bioassays, *Environ Int*, 2007, May, Epub ahead of print.
8. BUNGER J, KRAHL J., BAUM K., SCHRODER O:, MULLER M:, WESTPHAL G., RUHNAU P., SCHULZ TG, HALLIER E.: Cytotoxic and mutagenic effects, particle size and concentration analysis of diesel engine emissions using biodiesel and petrol diesel as fuel, *Arch Toxicol*, 2000, Oct, 74 (8), 490-498.
9. KOYAMA S, TAKASHIMA Y, SAKURAI T, SUZUKI Y, TAKI M, MIYAKOSHI J: Effects of 2,45 GHz electromagnetic fields with a wide range of SAR on bacterial and HPRT gene mutations, *J Radiat Res*, 2007, 48,69-75.
10. WU K, JIANG L, CAO J, YANG G, GENG C, ZHONG L: Genotoxic effect and nitrate DNA damage in HepG2 cells exposed to aristolochic acid, *Mutat Res*, 2007, Jun, 15,630 (1-2), 97-102, Epub 2007 Apr 7.

11. ZHANG Z, CHE W, LIANG Y, WU M, LI N, SHU Y, LIU F, WU D: Comparison of cytotoxicity and genotoxicity induced by the extracts of methanol and gasoline engine exhausts, *Toxicol In Vitro*, 2007, Apr 14, Epub ahead of print.
12. WATANABE M, SOFUNI T, NOHMI T: Comparison of the sensitivity of salmonella typhimurium strains YG1024 and YG 1012 for detecting the mutagenicity of aromatic amines and nitroarenes, *Mutat Res*, 1993, Jan, 301 (1), 7-12.
13. ODA Y SHIMADA T, WATANABE M, ISHIDATE M, NOHMI T: A sensitive umu test system for the detection of mutagenic nitroarenes in Salmonella typhimurium NM 1011 having a high nitroreductase activity, *Mutat Res*, 1992, Oct, 272 (2), 91-9.
14. ODA Y, YAMAZAKI H, WATANABE M, NOHMI T, SHIMADA T: development of high sensitive umu test system:rapid detection of genitoxicity of promutagenic aromatic amines by Salmonella typhimurium strains NM2009 possessing high O-acetyltransferase activity, *Mutat Res*, 1995, Apr, 334 (2), 145-156.
15. ODA Y, YAMAZAKI H, THIER R, KETTERER B, GUENGERICH FP, SHIMADA T: A new Salmonella typhimurium NM5004 strain expressing rat glutathione S-transferase 5-5:use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an SOS/umu test system, *Carcinogenesis*, 1996, Feb, 17 (2), 297-302.
16. OSTERGAARD TG, HANSEN LH, BINDERUP ML, NORMAN A, SORENSEN SJ: The cda GenoTox assay:A new and sensitive msthod for detection of environmental genotoxins, including nitroarenes and aromatic amines, *Mutat Res*, 2007, Apr, 21, Epub ahead of print.
17. EL MZIBRI M, DE MEO MP, LAGET M, GUIRAUD H, SEREE E, BARRA Y, DUMENIL G: The Salmonella sulA-test: a new in vitro system to detect genotoxins, *Mutat Res*, 1996, Aug, 12, 369 (3-4), 195-208.
18. GEETHA T, SAINI A, KAUR IP: Ginseng extracts exhibits antimutagenic activity against induced mutagenesis in various strains of Salmonella typhimurium, *Indian J Exp Biol*, 2006, Oct, 44 (10), 838-841.
19. BULMER AC, RIED K, COOMBES JS, BLANCFIELD JT, TOTH I, WAGNER KH: The anti-mutagenic and antioxidants effects of bile pigments in the Ames Salmonella test, *Mutat Res*, 2007, May, 18; 629 (2), 122-132, Epub 2007 Feb 11.
20. BLOCHING M, REICH W, SCHUBERT J, GRUMMT T, SANDNER A: the influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects, *Oral Oncol*, 2007, Jan, 24, Epub ahead of print.
21. MAZZATORTA P, TRAN LA; SCHILLER B, GRIGOROV M: Integration of structure-activity relationship and artificial intelligence systems to improve in silico prediction of ames test mutagenicity, *J Chem Inf Model*, 2007, Jan-Feb, 47 (1), 34-38.

The Ames Test, a starter among short time tests using procaryote cells for the rapid detection of genotoxicity

C. HODĂRNĂU

Summary

The Ames test or Mutatest was elaborated by Ames and colab. for the rapid detection of genotoxic substances.

This test uses Salmonella typhimurium strains, auxotrophic for histidine. Each of these test strains have a specific mutation (his-) in histidine operon genes, responsible for histidine synthesis. This mutation can be followed by a reverse mutation to the wild phenotype, (his+) prototrophic. Reverse mutation can be spontaneous (there was established an admitted frequency for each test strain) or it can be induced by exposure to a mutagen chemical compound.

The Ames test is used for the rapid evaluation of the capacity of a chemical compound to produce reverse mutation. This mutagenous potential on procaryote cells is susceptible to cause a malignant development in mammals and in humans, in particular.

Key words: mutagenesis, Ames test, auxotrophic, prototrophic, reverse mutation.

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN PERSONS WITH DIABETES MELLITUS

ANDREEA MOROSANU, GABRIELA ROMAN, N. HANCU

“Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy - Clinical Center of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disease Cluj-Napoca

Summary

Achieving optimal glucose control is the main objective of the management of diabetes mellitus. Evidence based medicine demonstrated the clear benefit of tight glycemic control on development and progression of microvascular and macrovascular complications of diabetes. Glycemic self-monitoring is an essential element in the diabetes management for achieving glycemic targets.

Continuous glucose monitoring represents an avant-garde method which evidenciate interstitial glucose fluctuations (hypoglycemia or hyperglycemia), undetermined by intermittent monitoring. This method has direct aplicability both in clinical practice and scientific research. Continuous glucose monitoring is used in diabetes management for recording of real and/or real-time glucose profile, including effect of therapy or treatment adherence on glycemic control, for the evaluation of persons with brittle diabetes and/or poor glucose control or of those persons who wear insulin pumps, for investigating and treating acute or chronic (gastroparesis) complications of diabetes.

Key words: *type 1 and type 2 diabetes mellitus, glucose control, intensive treatment, continuous glucose monitoring system, unrecognized hypoglycemia or hyperglycemia.*

Intensive therapy – optimizing lifestyle, oral therapy and/or insulin, and self-monitoring – is an essential element for assuring optimal glycemic control. Many studies have demonstrated a reduction of micro- and macrovascular complications by maintaining glycemic control. In type 1 diabetes, there were of great importance the results of DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (1, 2), DCCT-EDIC (DCCT - Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) (3) and SDIS (Stockholm Diabetes Intervention Study) studies.

DCCT study proved that intensive therapy reduced the risk for development of retinopathy (by 76%), slowed down the progression of retinopathy (by 54%), reduced the frequency of development of microalbuminuria (by 39%), albuminuria (by 54%) or clinical neuropathy (by 60%) compared with conventional therapy.

In type 2 diabetes, it was evaluated the effect of intensive treatment on the development and progression of the disease and its complications in UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (4, 5), Kumamoto, VACSMD (Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus) (6) and VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (7) studies. In the UKPDS, the metabolic control was improved in the intensive therapy group (HbA1c - 7.0%) compared with standard therapy group (HbA1c - 7.9%). Intensive glucose control can delay the development and progression of early stages of diabetic microvascular complications in persons with type 2 diabetes.

Characteristics of intensive management in diabetes mellitus are: testing glycemia at least three times a day – which allows the person with diabetes to self-evaluate the response to treatment and to verify the achievement of glucose targets, basal-bolus insulin regimen, either through multiple daily injections or insulin pump, adjustment of insulin doses according to food intake and physical activity, establishing the diet and the physical exercise plan, paying regular visits to the health care team. Clinical major trials which evaluated the impact of the glucose control on the diabetic complications included self-monitoring into the multifactorial intervention as part of the therapy. To achieve postprandial glycemic targets, postprandial self-monitoring is necessary (8).

Recently, there was conceived continuous glucose monitoring system, which represents a new and complex modality of glucose self-monitoring. Currently, there are under development different systems which use invasive, minimally-invasive or non-invasive techniques.

Invasive devices:

- A small-size cylindrical long-term subcutaneously implanted device (44-50 days) (9).
- A subcutaneous implant of a light-emitting diode. The glucose sensor warns on pending hyperglycemia or hypoglycemia (10).
- GluCath - intravenously inserted catheter which uses a polymeric substance (GluGlow) that glows in the presence of glucose (11).

Minimally invasive devices (subcutaneous insertion):

- Continuous glucose monitoring systems (CGMS, CGMS-Gold) are made of an subcutaneously implantable electrode and a monitor for data collection. The sensor measures glucose level in the interstitial fluid by glucose-oxidase method. The monitor stores one glucose value every 5 minutes, ranging between 40-400 mg/dl (12,13). The implantable sensor is maintained up to 3 days (864 glucose determinations). The data are downloaded and analyzed on the computer (12, 13, 14). These devices are officially approved for use. (15) Continuous Glucose Monitoring System (CGMS-Gold; Medtronic MiniMed) has been the only system used in Romania, until now.
- Guardian RT (Real Time) is based on the same measurement technique with CGMS. It transmits glucose values wirelessly to a pager-size monitor, it can store up to 864 measurements in a three days period. The monitor shows real-time glucose values and is provided with preset alarm for low or high glucose values (14, 16). It is also approved for use (15).
- In a more advanced technology, the sensor, and data storage and transmission disk have been integrated into an insulin pump, which allows the measured values to be displayed directly on the pump screen (14, 17). This device is currently in use.
- FreeStyle Navigator is a real-time continuous glucose monitoring system, being under approval process by the Food and Drug Administration (USA), with several days lifetime, which transmits the collected data wirelessly to a receptor. The receptor displays glucose values, directional glucose trends arrows, the rate of change and also has high and low glucose alarms (14, 15, 19, 20).
- GlucoWatch G2 Biographer is a minimally-invasive real-time continuous glucose monitoring system that uses iontophoresis to measure interstitial glucose level. It has the shape of a wristwatch and it provides alarms for hyperglycemia, hypoglycemia or pending hypoglycemia (14, 21, 22, 23). It is approved for general use (15).
- GlucoDay continuously monitors interstitial glucose concentrations through a microdialysis catheter connected to a portable unit (24). It is approved for use in Europe. (15).
- Other minimally-invasive methods, currently under study: SCGM1 - based on microdialysis technique (25,26), a “bioaffinity” fiber optic glucose sensor (based on concanavalin A – glucose-binding lectin), an affinity-based sensing system which

detects glucose-dependent changes in the viscosity of a liquid containing dextran and concanavalin A (27).

Non-invasive devices:

- Pendra is a real-time continuous glucose monitoring system that measures interstitial glucose levels through impedance spectroscopy. It has the shape of a wristwatch; it is approved for use in Europe (15, 28).
- Other non-invasive methods, currently under study: ultrasound permeated skin (Symphony Diabetes Management System – Continuous Glucose Monitor) (29); ultrasound, conductivity and heat capacity (GlucoTrack) (30); near-infrared spectroscopy, light scattering, chemometric techniques, photoacoustic spectroscopy (27), photoacoustics (Glucon) (31), bio-electromagnetic resonance (Glucoband) (32).

Future technologies:

- measuring changes in cellular autofluorescence, such as that due to NAD(P)H, by non-invasive approach (27).

Indications and benefits of subcutaneous continuous glucose monitoring with continuous glucose monitoring system (CGMS) in persons with diabetes:

- The recording of real glycemic profile in a 24 to 72 hours period (12).
- Evidence of 24 hour-variability of glycemic profile of the user (33).
- Evaluation of glucose variations which cause a poor control of diabetes.
- Persons with brittle diabetes can mostly benefit from continuous monitoring.
- Improvement of metabolic control (the decrease of glycated haemoglobin - HbA1c - level) and prevention of acute and chronic complications by treatment adjustments based on glucose profile (34) in persons with type 1 and type 2 diabetes and pregnant women with diabetes mellitus or with gestational diabetes (34, 35).
- Persons with type 1 (36) and type 2 diabetes with intensive treatment can benefit from optimizing basal and short-acting insulin doses
- The possibility to evaluate the influence of lifestyle and pharmacologic therapy - food intake, physical exercise, stress, doses of insulin or oral drugs, the time of administration - on glucose control (14).
- Detection of unrecognized hypoglycemia or hyperglycemia and favoring HbA1c reduction without increasing the risk of hypoglycemia, especially in type 1 diabetic children (37, 38).
- Diagnosing of fasting and post-prandial hyperglycemia (39) and further adequate adjustment of treatment regimen; HbA1c value significantly decreases after using continuous glucose monitoring systems and correction of post-prandial hyperglycemia (35).
- Real-time detection of rapidly decreasing or increasing glucose levels with possible immediate intervention to avoid the appearance of hypoglycemia or hyperglycemia (available for the last generation of continuous glucose monitoring systems); measured glucose values need to be confirmed by a blood glucose meter value in order to make the correct therapeutic decision (16, 19, 21, 28).
- Evaluation of efficacy of treatment and adaptation of insulin regimens in diabetic persons with insulin pumps by adjusting basal rate and insulin boluses (40, 41).
- The possibility to evaluate the optimal period of time between insulin delivery and food intake which is extremely useful in diabetic gastro-paresis (14).
- Utilization of real-time sensors in acute diabetic complications (ketoacidosis or hyperosmolar hyperglycemic coma or hypoglycemic coma) to guide the treatment (42).
- Evaluation of persons with diabetes treated with erythropoietin which may influence the level of glycated haemoglobin (42).
- Performing precise analyses of glycemic profile in persons with type 1 diabetes under investigational treatment methods (insulin pump, pancreas transplant, pancreatic islet transplant) (43).

- It is a minimally invasive, portable, light, easy to handle device and it can be used in small age children (16, 17).
- The results can be used for educational purposes to verify and to increase treatment adherence.

Experimental studies from the last 5-10 years have shown that venous and capillary blood glucose values differ in time and concentration from those measured from other body compartments – interstitial fluid, cerebrospinal fluid (44) – during rapid changes of glucose levels, the so-called alternate site testing (AST) phenomenon. Nearly all glucose sensors measure glucose levels at alternate sites and, frequently, in other body compartment (e.g. interstitial fluid) than blood and they might be prone to an AST-like phenomenon. Rapid changes in systemic blood glucose levels may delay interstitial fluid glucose readings (45).

Some studies have proven favorable results regarding the accuracy and reproducibility of continuous glucose monitoring systems in the hypoglycemic range and encouraged the use of these systems in detecting the periods of hypoglycemia (34, 36, 38, 46, 47). Other studies detected spurious hypoglycemic periods, showing a low performance of glucose sensors in the hypoglycemic range (48, 49).

Glucose sensor CGMS (Medtronic, MiniMed) has a favourable cost/efficiency ratio by saving the costs for hospitalization and control visits, for long-term care of chronic complications and the decrease the number of glycemic tests for self-monitoring. Optimization of the therapy leads to an adequate treatment by avoiding administration of useless or excessive therapeutic agents. It is easy to handle, facile and painless to insert in the subcutaneous tissue, has a minimal risk for infections, unlike the surgical implantable or microdialysis sensors. The processing of data on the computer has a special importance in the research field.

Continuous glucose monitoring represents a new and better method for evaluation and further optimization of glycemic control and therapeutic regimen. It completes the vision on the disease and optimizes treatment modalities, motivates the persons with diabetes to maintain a tight glycemic control and favors the achievement of high quality of life.

References

1. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, *New England Journal of Medicine*, 1993, vol. 329/14, 977-986.
2. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/> (accessed 23.07.2006)
3. REICHARD P, NILSSON B-Y, ROSENQVIST U.: The Effect of Long-Term Intensified Insulin Treatment on the Development of Microvascular Complications of Diabetes Mellitus, *New England Journal of Medicine*, 1993, 329/5, 304-309.
4. UKPDS STUDY 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
5. UKPDS STUDY GROUP: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet*, 1998, 352, 854-865
6. PITALE SU, ABRAIRA C, EMANUELE NV et al.: Two Years of Intensive Glycemic Control and Left Ventricular Function in Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus – VA CSDM, *Diabetes Care*, 2000, 23/9, 1316-1320.
7. DUCKWORTH W, MCCARREN M, ABRAIRA C: Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial, *Diabetes Care*, 2001, 24/5, 942-945.

8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 2005, 28/suppl.1, S4-S36.
9. GARG S, SCHWARTZ S, EDELMAN S: Improved Glucose Excursions Using an Implantable Real-Time Continuous Glucose Sensor in Adults With Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*, 2004, 27/3, 734-738
10. <http://www.devicelink.com/mddi/archive/00/05/011.html> (accessed 24.07.2006)
11. <http://www.glumetrics.com/> (accessed 24.07.2006)
12. ROMAN G. Monitorizarea glicemică continuă. In: VEREȘIU IA, HÂNCU N, ROMAN G: *Insulina și tratamentul cu insulină*, Ed. Echinox, Cluj-Napoca, 2004, 112-114
13. METZGER M, LEIBOWITZ G, WAINSTEIN J, GLASER B, RAZ I: Reproducibility of Glucose Measurements Using the Glucose Sensor, *Diabetes Care*, 2002, 25, 1185-1191
14. BUCKINGHAM B, BLOCK J, WILSON DM: Continuous glucose monitoring, *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 2005, 12, 273-279
15. KLONOFF D: Continuous Glucose Monitoring – Roadmap for the 21st century diabetes therapy, *Diabetes Care*, 2005, 28/5, 1231-1239.
16. http://wwwp.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1118675581957&format=pdf&lang=en_US (accessed 26.07.2006)
17. http://www.minimed.com/patientfam/pf_ipt_paradigm_therapy_mgmt.shtml (accessed 25.07.2006)
18. HOVORKA R: Continuous glucose monitoring and closed-loop systems, *Diabetic Medicine*, 2006, 23/1, 1-12.
19. <http://abbottdiabetescare.com/freestylenavigator/qa.aspx> (accessed 07.08.2006)
20. WILSON DM, BECK RW, TAMBORLANE WV et al - THE DIRECNET STUDY GROUP: The Accuracy of the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System in Children With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, 2007, 30, 59-64.
21. CYGNUS-SANKYO. GLUCOWATCH G2 BIOGRAPHER. http://www.glucowatch.com/us/consumer/frame_set.asp?splash=headlinepi2 (accessed 31.05.2006)
22. THE DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK (DIRECNET) STUDY GROUP: Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the Continuous Glucose Monitoring System During Hypoglycemia. Experience of the Diabetes Research in Children Network, *Diabetes Care*, 2004, 27/3, 722-726.
23. THE DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK (DIRECNET) STUDY GROUP: A Randomized Multicenter Trial Comparing the GlucoWatch Biographer With Standard Glucose Monitoring in Children With Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*, 2005, 28/5, 1101-1106.
24. MARAN A, CREPALDI C, TIENGO A et al.: Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 2002, 25/2, 347-352.
25. [SCHOEMAKER M, ANDREIS E, ROPER J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14511414&itool=iconabstr&query_hl=2) et al.: The SCGM1 System: subcutaneous continuous glucose monitoring based on microdialysis technique, *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2003, 5/4, 599-608. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14511414&itool=iconabstr&query_hl=2 (accessed 13.08.2006)
26. NIELSEN JK, DJURHUUS CB, GRAVHOLT CH, CARUS AC, GRANILD-JENSEN J, ØRSKOV H, CHRISTIANSEN JS: Continuous Glucose Monitoring in Interstitial Subcutaneous Adipose Tissue and Skeletal Muscle Reflects Excursions in Cerebral Cortex, *Diabetes* 2005, 54, 1635-1639
27. PICKUP JC: Glucose Sensors: Present and Future. In: DE FRONZO RA, FERRANINNI E, KEEN H, ZIMMET P: *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Third Edition, John Wiley & Sons, Ltd, 2004, 1685-1694

28. PENDRA – Continuous non-invasive glucose monitoring based on impedance spectroscopy, *EASD Symposium*, Munich, 5th September 2004.
29. <http://www.sontra.com/productapplications/glucosemonitoring/> (accessed 13.06.2006)
30. http://www.integrity-app.com/no_flash/features.html (accessed 13.06.2006)
31. <http://www.glucon.com/main.asp?t=3> (accessed 13.06.2006)
32. http://www.medgadget.com/archives/2005/06/glucoband_1.html (accessed 07.08.2006)
33. SALARDI S, ZUCCHINI S, SANTONI R, RAGNI L, GUALANDI S, CICOGNANI A, CACCIARI E: The Glucose Area Under the Profiles Obtained With Continuous Glucose Monitoring System Relationships With HbA_{1c} in Pediatric Type 1 Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 2002, 25, 1840-1844
34. LUDVIGSSON J, HANAS R: Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring Improved Metabolic Control in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes: A Controlled Crossover Study, *Pediatrics*, 2003, 111, 933-938.
35. YOGEV Y, CHEN R, BEN-HAROUSH A, PHILLIP M, JOVANOVIĆ L, HOD M: Continuous Glucose Monitoring for the Evaluation of Gravid Women With Type 1 Diabetes Mellitus, *Obstetrics & Gynecology* 2003, 101, 633-638
36. BOLAND E, MONSOD T, DELUCIA M, BRANDT CA, FERNANDO S, TAMBORLANE WV: Limitations of Conventional Methods of Self-Monitoring of Blood Glucose - Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care*, 2001, 24, 1858-1862
37. CHICO A, VIDAL-RÍOS P, SUBIRÀ M, NOVIALS A: The Continuous Glucose Monitoring System Is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemia in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes but Is Not Better Than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control, *Diabetes Care* 2003, 26, 1153-1157
38. CHASE HP, KIM LM, OWEN SL, MACKENZIE TA, KLINGENSMITH GJ, MURTFELDT R, GARG SK: Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Children With Type 1 Diabetes, *Pediatrics*, 2001, 107, 222-226
39. MONNIER L, COLETTE C, DUNSEATH GJ, OWENS DR: The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting With Worsening Diabetes, *Diabetes Care*, 2007, 30, 263-269.
40. KAUFMAN FR, HALVORSON M, CARPENTER S, DEVOE D, PITUKCHEEWANONT P: Pump Therapy for Children: Weighing the Risks and Benefits - View 2: Insulin Pump Therapy in Young Children With Diabetes, *Diabetes Spectrum*, 2001, 14, 84-89
41. RENARD E: The benefits of continuous monitoring for patients with CSII. Symposium – Novel Approaches in Continuous Glucose Monitoring. *EASD Annual Meeting*, ICM Munich, Germany, September 5, 2004
42. http://www.minimed.com/patientfam/pf_products_cgms_ov_completpic.shtml (accesat 12.06.2006)
43. KESSLER L, PASSEMARD R, OBERHOLZER J et al. - ON BEHALF OF THE GRAGIL GROUP: Reduction of Blood Glucose Variability in Type 1 Diabetic Patients Treated By Pancreatic Islet Transplantation - Interest of continuous glucose monitoring, *Diabetes Care*, 2002, 25, 2256-2262
44. BORN DJURHUUS C: Glucodynamics in the CNS compared with the subcutaneous tissue. Symposium – Novel Approaches in Continuous Glucose Monitoring, *EASD Annual Meeting*, ICM Munich, Germany, September 5, 2004
45. KOSCHINSKI T, JUNGHEIM K, HEINEMANN L, ON THE BEHALF OF THE GLUCOSE MONITORING STUDY GROUP: Glucose Sensors and the Alternate Site Testing-Like Phenomenon: Relationship Between Rapid Blood Glucose Changes and Glucose Sensor Signals, *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2003, 5/5, 829-842.
46. HØI-HANSEN T, PEDERSEN-BJERGAARD U, THORSTEINSSON B: Reproducibility and reliability of hypoglycemic episodes recorded with

- Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life, *Diabetic Medicine*, 2005, 22, 858-862.
47. MONSOD TP, FLANAGAN DE, RIFE F, SAENZ R, CAPRIO S, SHERWIN RS, TAMBORLANE WV: Do Sensor Glucose Levels Accurately Predict Plasma Glucose Concentrations During Hypoglycemia and Hyperinsulinemia?, *Diabetes Care*, 2002, 25/5, 889-893
48. MCGOWAN K, THOMAS W, MORAN A: Spurious Reporting of Nocturnal Hypoglycemia by CGMS in Patients With Tightly Controlled Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*, 2002, 25/9, 1499-1503
49. KLONOFF DC: The Need for Separate Performance Goals for Glucose Sensors in the Hypoglycemic, Normoglycemic, and Hyperglycemic Ranges, *Diabetes Care*, 2004, 27, 834-836.

Monitorizarea continuă a glucozei la persoanele cu diabet zaharat

ANDREEA MOROȘANU, GABRIELA ROMAN, N. HÂNCU

Rezumat

Obținerea controlului glicemic optim este obiectivul principal al managementului diabetului zaharat. Medicina bazată pe evidențe a demonstrat beneficiul net al controlului glicemic strâns asupra apariției și progresiei complicațiilor cronice microvasculare și microvasculare ale diabetului zaharat. Automonitorizarea glicemică este o componentă esențială a managementului diabetului în vederea atingerii obiectivelor glicemice.

Monitorizarea glicemică continuă reprezintă o metodă de avangardă, folosită pentru evidențierea variațiilor glucozei interstițiale (hipoglicemie sau hiperglicemie) care nu sunt surprinse de monitorizarea intermitentă. Această metodă prezintă aplicabilitate directă atât în evaluarea clinică, cât și în cercetarea experimentală. Este utilizată în managementul diabetului zaharat pentru evidențierea profilului glucozei real și/sau în timp real, pentru investigarea efectului regimului terapeutic existent sau a nivelului aderenței la tratament asupra statusului glicemic, evaluarea persoanelor cu diabet instabil și/sau dezechilibru glicemic sau ale celor purtătoare de pompă de insulina, investigarea și tratarea complicațiilor acute și cronice (gastropareza diabetică) ale diabetului.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 1 și tip 2, control glicemic, tratament intensiv, sistemul de monitorizare continuă a glucozei, hipoglicemii sau hiperglicemii nerecunoscute.

METODE MODERNE DE PREVENIRE A LEZIUNILOR DE DECUBIT ȘI PROBLEMELE DE ÎNGRIJIRE SPECIFICĂ A PACIENȚILOR IMOBILIZAȚI LA PAT

ARGENTINA VIDRAȘCU, AL. V. GEORGESCU

Catedra de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă,
UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Considerăm un pacient imobilizat la pat protejat de efectele în lanț ale afecțiunii de bază, atunci când se adoptă toate metodele de tratament și profilaxie necesare. Dar ce se întâmplă în cazul în care nu există un protocol de tratament clar stabilit? Desigur, medicul curant are la dispoziție tot bagajul de cunoaștere a proceselor fiziopatologice declanșate în cazul imobilizării la pat a unui pacient. La astfel de pacienți, întotdeauna există riscul apariției leziunilor de decubit.

Geneza și fiziopatologia escarelor impun metode particulare de profilaxie a acestora.

Leziunile de decubit sunt ulcerații care se dezvoltă ca răspuns la acțiunea factorilor nocivi la diferite nivele, din cauza exercitării presiunii nefiziologice asupra țesuturilor.

Presiunea nefiziologică este cea care împiedică atât influxul arterial, cât și drenajul venos la nivelul țesuturilor.

Geneză și cauzalitate: "Până în acest moment este demonstrat cert că presiunea este un factor etiologic important în geneza leziunilor de decubit. Dar rareori este unicul" (Heidelberg).

Forțele orizontale de alunecare cauzează deplasarea tegumentelor în plan orizontal, în raport cu planul muscular. Mișcările de torsiune și alunecarea provoacă abraziunea epidermului.

Cuvinte cheie: imobilizat la pat, leziuni de decubit, presiune nefiziologica, dispozitiv antidecubit.

Factori de risc :

- | | |
|--------------------------|---------------------|
| • Imobilizare | Șoc |
| • Boli asociate | Analgezie |
| • Incontinența | Comă |
| • Nutriția | Deficit proteinemic |
| • Motivația / cooperarea | Febră >39 |
| • Medicația | Exicoză |
| • Vârsta avansată | Anemie |
| • Para-hemiplegie | Sedare |
| • Cașexia | Depresie accentuată |
| • Scleroza Multiplă | Narcoză |

Frecvența localizărilor leziunilor de decubit:

- | | |
|--|-----|
| 1. regiunea nuchală, pavilion auricular, gât, cot - frecvență redusă | |
| 2. coloană | 04% |
| 3. sacru | 60% |
| 4. trochanter | 15% |
| 5. regiunea fesieră | 17% |
| 6. membru inferior | 16% |
| 7. calcâi | 30% |
| 8. gleznă | 07% |
| 9. haluce | 05% |

Dacă presiunea în capilarele arteriale depășește 30 mmHg, iar în capilarele venoase 6-18 mmHg, este favorizată apariția leziunilor de decubit (*Landis 1931*).

“Presiunea moderată, dar persistentă, poate cauza mai multe daune decât presiunea accentuată, de scurtă durată” (*Kosiak 1964*).

Le (1984) a demonstrat că presiunea măsurată între piele și saltea se propagă prin țesuturi și crește de 3-5 ori la nivelul proeminențelor osoase.

După o scurtă perioadă de ocluzie vasculară urmează o creștere a influxului arterial la nivelul țesuturilor care au fost ischemice. Acest flux sanguin mărit după ocluzie se numește hiperemie reactivă (*Michael și Gillot, 1990*).

Scale pentru evaluarea nivelului de risc

Scala **NORTON**

STATUS GENERAL	STATUS MENTAL	ACTIVITATE
4. bun	4. alert	4. ambulant
3. slab	3. apatic	3. mers cu susținere
2. astenic	2. confuz	2. imobilizat în scaun
1. foarte rău	1. stupoare	1. imobilizat la pat
MOBILITATE	INCONTINENȚĂ	
4. completă	4. nu	
3. ușor limitat	3. ocazional	
2. foarte limitat	2. urină	
1. imobil	1. ambele	

Scala **BRADEN**

Evaluarea mobilității

1. Imobilizare completă.
Nu face nici o mișcare a corpului sau a extremităților fără asistență.
2. Foarte limitat
Face ocazional mișcări ușoare de schimbare a poziției corpului sau extremităților, dar este incapabil să facă mișcări frecvente, voluntare, în mod independent.
3. Ușor limitat
Face frecvent mișcări ușoare voluntare.
4. Fără limitări
Face mișcări majore fără asistență.

ABORDUL INIȚIAL AL PACIENTULUI

1. Eliminarea factorilor de risc

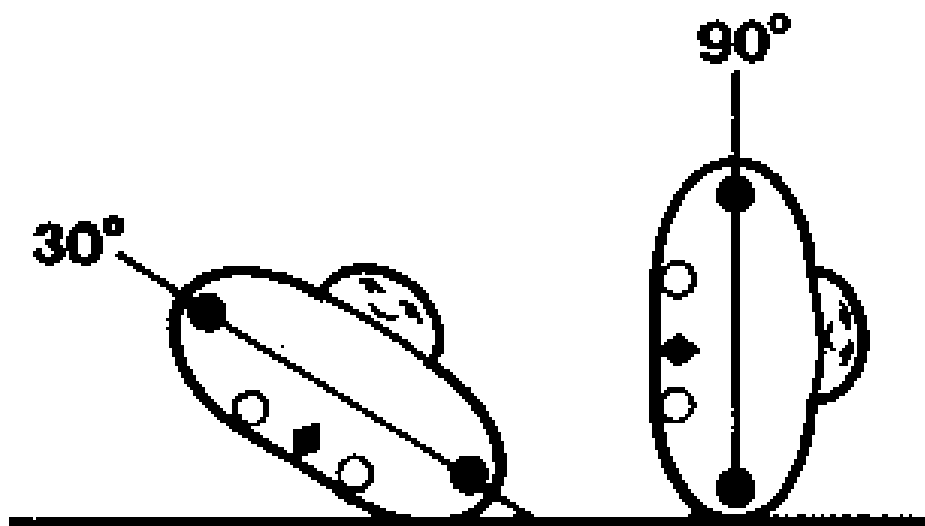
În condițiile în care pacientul nu a dezvoltat încă leziuni de decubit, deși există factori favorizanți, se impun măsuri speciale.

Factorii de risc care țin de statusul general și comorbidități se elimina prin tratarea acestora și asigurarea unei diete hipercalorice.

După leziunile de SNC se schimbă brusc funcțiile fiziologice ale organismului. Există concepția că suprafața și rapiditatea instalării leziunilor de decubit este direct proporțională cu gradul de distrucție a SNC sau măduvei spinale. *Young* a demonstrat că gravitatea leziunii substanței nervoase e mai importantă decât nivelul la care s-a produs leziunea. Astfel întreruperea controlului trofic al nervilor spinali asupra țesuturilor duce la apariția leziunilor neurodistrofice.

Bazilievskaja a studiat patogeneza escarelor și a constatat că la pacienții cu leziuni de SNC în zona paralizei se instalează modificări degenerative ale terminațiilor nervoase de la nivelul tegumentului. Astfel, se întrerupe controlul vasomotor, ceea ce duce la vasoplegie în teritoriul denervat. În acest context e suficientă o presiune obișnuită asupra țesuturilor moi pentru ca acestea să se ischemieze.

2. Mobilizarea pacientului e recomandată la fiecare două ore.



La mobilizarea pacientului există tendința de a adopta poziții în care suprafața de sprijin a masei întregului corp este mică. De exemplu, în poziția de decubit dorsal, presiunea maximă este exercitată la nivelul regiunii sacrate. La adoptarea poziției de decubit lateral, presiunea maximă este exercitată la nivelul regiunii trohanteriene. Pacienții imobilizați în scaunele cu roțile sunt predispuși să dezvolte leziuni de decubit ischiadice.

Există studii efectuate în diverse țări despre incidența escarelor.

Rudman și coautorii au constatat că, în SUA, pe un termen de 6 luni, sunt înregistrați de la **4,2-10,3%** dintre pacienții internați care dezvoltă leziuni de decubit. În Royal London Hospital Guralnic a publicat un studiu pe 10 ani care denotă o frecvență a escarelor de **la 5 la 8,8%** dintre pacienții internați.

Toate aceste cifre cresc brusc la pacienții în stare critică și cu afecțiuni acute. O cifră și mai mare de leziuni de decubit se întâlnește la pacienții cu patologii neurochirurgicale și traumatologice. Astfel, conform studiului lui Verluyse, **66%** din

pacienții în vârstă din secțiile de ortopedie au leziuni de decubit. Mai mult de jumătate din acestea prezintă câte două leziuni.

Richardson a raportat că **60%** din pacienții cu traumatism de coloană vertebrală prezintă escare.

3. Poziționare

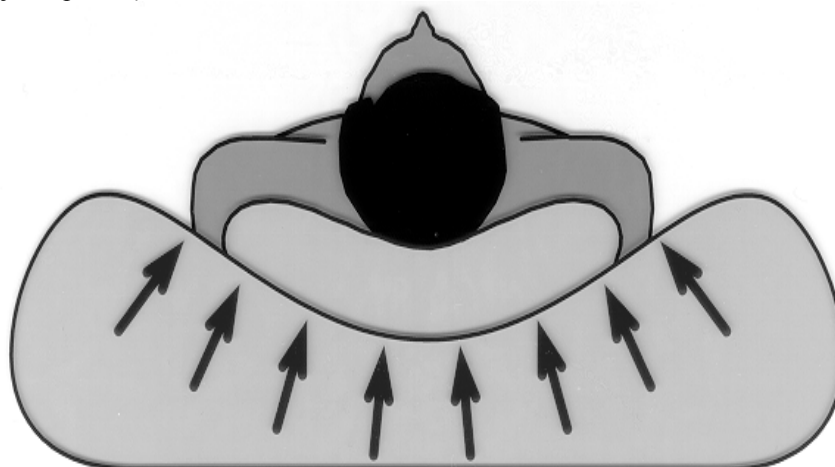
În poziția decubit dorsal presiunea punctiformă se distribuie astfel (leziune acută la coloana vertebrală):

- regiunea nuchală	2,6%
- regiunea scapulară	4,3%
- spina scapulară	1,3%
- spina iliacă	1,8%
- regiunea sacrală	37,4%
- regiunea ischiadică	9,2%
- regiunea calcaneană	15,9%
- regiunea plantară	4,5%
- aripa iliacă	3,8%
- gleznă	3,0%
- genunchi	1,5%
- organe genitale	4,4%
- cot	2,0%
- coaste	1,7%

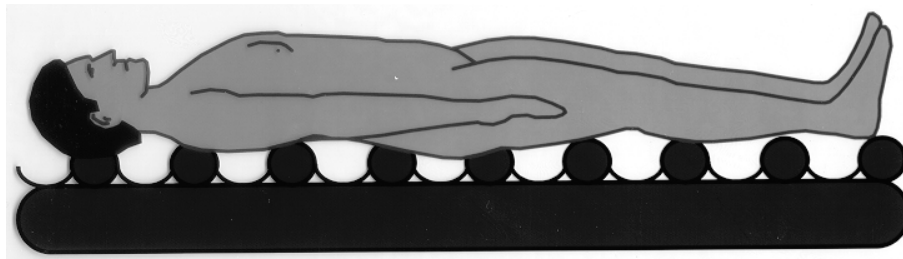
Pe lângă îngrijirea riguroasă a pacientului, cel mai important mod de prevenire a leziunilor de decubit, dar nu singurul, este folosirea dispozitivelor speciale în calitate de suprafață de sprijin. Acestea pot fi saltele cu diverse principii de acțiune sau perne pentru scaunele cu roțile.

4. Suprafețe de sprijin adecvate

Pentru protejarea țesuturilor s-au investigat și elaborat o mulțime de metode și dispozitive antiescare, în speță paturi speciale, saltele statice cu aer, aer circulant, cu spuma poliuretanică, cu apă, cu gel sau combinarea tuturor acestor materiale. În literatură se duc dispute în contradictoriu privind eficacitatea acestor dispozitive. Lowthian, Flam și coautorii consideră că saltelele dinamice permit prevenirea activă a leziunilor de decubit. Pe de altă parte, mulți autori consideră că nici un dispozitiv nu poate asigura profilaxia completă a leziunilor de decubit fără un program riguros de îngrijire a pacienților.



Suportul de reducere a presiunii (saltea pneumatică) permite corpului să se « adâncească » astfel încât suprafața de sprijin a greutateii corporale este cu mult mai mare decât la sprijinul pe suprafețe dure.



Sistemele cu presiune alternativă permit umplerea și golirea unor «celule «cu aer în mod ciclic. Astfel, subiacent unui corp imobil are loc mișcarea alternativă a suprafeței de sprijin, imitând mobilizarea pacientului la fiecare 10-15’.

Presiunea la nivelul interfeței corp / saltea este diferită, în funcție de structura și principiul de acțiune a dispozitivului. Saltelele cu celule mici asigură o presiune la interfață de 15 - 80 mmHg, dispozitivele cu celule mari de 5 - 45 mmHg. Celulele au un diametru de cel puțin 12 cm.

Dezavantajele dispozitivelor de reducere a presiunii

1. Sunt foarte moi.
2. Necesită efort pentru a fi manevrate.
3. Reduc mișcările spontane.
4. Pacienții stau mai mult în aceeași poziție.
5. Crește riscul de dezvoltare a leziunilor.

Toți factorii enumerați duc la distorsionarea percepției corporale a pacientului. În mare parte aceasta are loc datorită lipsei de stimuli fizici.



La pacienții care nu beneficiază de kinetoterapie, distorsionarea percepției corporale este mai frecvent întâlnită.

Criterii de selecție a dispozitivelor

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 1. Eficacitate | 4. Întreținere |
| 2. Complanță | 5. Permite îngrijiri medicale |
| 3. Simplitatea în manipulare | 6. Costuri |

Dacă leziunea de decubit s-a dezvoltat, este absolut necesar a se institui un tratament specific. Se impune, de asemenea, necesitatea unui limbaj standartizat și a unei documentații specifice observației pacientului.

În 1989 NPUAP a elaborat o **scală pentru identificarea gradului leziunii**, în funcție de modificările histopatologice ale țesuturilor.

**GRAD I** - eritem stabil mai mult de 2 h**GRAD II** - eritem stabil mai mult de 2 h, flictenă, leziune superficială**GRAD III**-ulcerație profundă-până la nivelul fasciei**GRAD IV**-leziuni profunde-inclusiv mușchi și os**Stadializarea leziunilor după Prof. Dr. Seiler****Stadiul A**

Leziune curată, fără necroză. Țesut de granulație.

Stadiul B

Detritusuri la nivelul plăgii, parțial necroză fără infiltrat inflamator perilezional.

Stadiul C

Criteriile stadiului B, dar cu inflamație perilezională, secreții purulente și / sau sepsă.

Orice abordare medicală se conduce după trei principii de bază: TERAPIE AVANSATĂ, BENEFICII PENTRU PACIENT, COSTURI REDUSE.

Bibliografie

1. VOWDEN, K.: Wound bed preparation, *Word Wide Wounds*, 2002.
2. FALANGA, V.: Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8 (5): 347-52.
3. THORFINN, J., SJOBERG, F., SJOSTRAND, L., LIDMAN, D.: Perfusion of the skin of the buttocks in paraplegic and tetraplegic patients, and in healthy subjects after a short and long load, *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, Volume 40, 2006, pp.153-160 (8).
4. GUNNEL, R. T., HJELMGREN, J., OIEN, R.: The cost of treating hard-to-heal venous leg ulcers: results from a Swedish survey, *World Wide Wounds*, 2006.
5. SHARP, C., McLOWS, M., A discours on pressure ulcer physiology: The implications of repositioning and staging, *World Wide Wounds*, 2005.
6. EUROPEAN PRESSURE ULCER ADVISORY PANEL, *Pressure Ulcer Treatment Guildlines*. Oxford: EPUAP, 1999. Disponibil pe www.epuap.org
7. BRANDIES, GH., BERLOWITZ, DR., KATZ, P., Are pressure ulcers preventable? A survey of experts. *Adv Skin Wound Care*, 2001, 245-8.
8. BALDWIN, KM, Transcutaneous oximetry and skin surface temperature as objective measures of pressure ulcers risk. *Adv Skin Wound Care* 2001, 26-31.
9. NICE, *Clinical Guidlines: Pressure ulcer risk assessment and prevention-a review*, 2001
10. ARAO, H., OBATA, M., SHIMADA, T., HAGISAWA, S., Morphological Characteristics of the Dermal Papillae in the Development of Pressure Sores, *World Wide Wounds*, 1999.

Modern methods used to prevent pressure sore and specific care issues concerning bed bounded patients

ARGENTINA VIDRAȘCU, AL. V. GEORGESCU

Summary

A bad bounded patient is well protected when all prophylactic and treatment methods are taken. But what happens in the case when there is no clear treatment protocol established, like in Romanian hospitals? Of course, the physician is endowed with detailed knowledge concerning the physiopathology of the bed bounded patient. Such patients have always been facing the risk of pressure sore.

The origin and the physiopathology of bed sore impose specific prophylactic methods. The pressure sores are ulcerations that occur as a result of the unphysiological pressure that acts upon the tissues. This pressure decreases the arterial flow and the venous drainage.

The cause and genesis: "It has been very clearly proven so far that pressure is the most important causing factor involved in the occurrence of pressure sore. But it is seldom the only one..." (Heidelberg). The horizontal sliding forces cause the horizontal movement of the skin near muscles and bones. The twisting movement produces epidermal abrasion.

Key words: bed bounded, pressure sores, pressure, mattress.

FACTORI DE RISC ÎN 118 CAZURI DE LEUCOMALACIE PERIVENTRICULARĂ DIAGNOSTICATE PRIN ULTRASONOGRAFIE TRANSFONTANELARĂ ÎN PERIOADA NEONATALĂ

MARIA LIVIA OGNEAN¹, ANTONIEA POPESCU², NORA SILAGHY³

¹Secția Clinică Neonatologie, Spitalul Clinic Județean Sibiu

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

³Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

Rezumat

Scopul lucrării este analiza epidemiologică a cazurilor de leucomalacie periventriculară (LPV) identificate cu ajutorul ultrasonografiei (US) transfontanelare în scopul reducerii incidenței acestei afecțiuni asociată prematurității, cu impact neurologic sever pe termen lung.

Material și metodă: Pentru identificarea cazurilor a fost utilizată US transfontanelară seriată. Datele anamnestice și clinice analizate au fost vârsta de gestație, greutatea la naștere, patologia de sarcină, patologia intranatală, patologia postnatală, prezentația, locul și modul nașterii, prezența semnelor de suferință neurologică în perioada neonatală.

Rezultate: Lotul de prematuri diagnosticați cu LPV a cuprins 118 prematuri cu vârste de gestație între 26 și 36 de săptămâni de gestație (VG) și greutate la naștere (GN) între 800 și 2200g. Incidența afecțiunii raportat la cei 1716 prematuri cu VG sub 36 sp născuți și examinați ecografic transfontanelar în perioada de studiu a fost de 6,88%, forma chistică de LPV având o incidență de 2,57%. Compararea datelor lotului de prematuri cu LPV s-a efectuat cu datele celor 1256 prematuri cu aceeași VG ale căror ecografii transfontanelare din perioada neonatală au fost normale. Principalii factori de risc identificați au fost VG sub 32 de sp, GN sub 1500g, prezentațiile distocice, scorul Apgar 4-6 la 1,5 și 10 minute de la naștere, patologia placentară cu afectare de durată a fluxului sangvin placentar, patologia respiratorie, infecția cu debut intrauterin și persistența canalului arterial.

Concluzii: Incidența LPV diagnosticată ultrasonografic – atât incidența globală, cât și incidența formelor chistice – coincide cu datele din literatură. Analiza epidemiologică a cazurilor de LPV identificate pe parcursul celor 6 ani de studiu a relevat existența unor factori de risc citați și de alți autori (VG sub 32 de sp, GN sub 1500g, asfixie, suferința hipoxică cronică, infecția, persistența canalului arterial, patologia respiratorie) dar a identificat ca factor de risc și nașterea în prezentații distocice.

Cuvinte cheie: leucomalacie periventriculară, ultrasonografie transfontanelară, nou-născut, prematur

Abrevieri: LPV – leucomalacie periventriculară, US – ultrasonografie, VG – vârstă de gestație, GN – greutate la naștere, sp – săptămâni

Introducere

Leucomalacia periventriculară este o formă majoră de leziune cerebrală la prematur, a doua ca incidență după hemoragia intraventriculară^(1,2). Descrisă anatomopatologic pentru prima dată în 1867 de către Parrot, identificată cu ajutorul computer-tomografiei (CT) inițial în 1978 de către Di Chiro apoi ultrasonografic în 1982 de către Hill^(3,4,5), leucomalacia periventriculară este considerată azi parte a ceea ce specialiștii denumesc „boala substanței albe periventriculare” împreună cu infarctul hemoragic periventricular și ventriculomegalia ex vacuo^(6,7,8,9,10,11). Leucomalacia periventriculară poate debuta antenatal, perinatal sau postnatal^(12,13,14,15,16) și, conform definiției clasice, este necroza substanței albe periventriculare adiacente unghiului extern al ventriculilor laterali secundar hipoxiei și ischemiei determinate de afectarea perfuziei la nivelul zonelor de graniță dintre arterele ventriculopete și cele ventriculofuge^(1,2,10,17,18,19,20,21).

Leucomalacia periventriculară afectează mai ales prematurii cu vârste de gestație sub 34 săptămâni și greutate la naștere sub 1500g și recunoaște o serie de factori de risc majori în afara prematurității: infecția, afecțiunile respiratorii neonatale și terapia acestora (de ex. ventilația mecanică), asfixia, hipoxia, hipotensiunea, etc. Se știe astăzi că LPV este o afecțiune plurifactorială cu fiziopatologie complexă în care cel puțin trei factori au rol determinant: dezvoltarea incompletă a vaselor sangvine care nutresc substanța albă periventriculară, imaturitatea autoreglării cerebrale la prematur și vulnerabilitatea precursorilor oligodendrogliali (celula-țintă în LPV) la atacul radicalilor liberi de oxigen, la mecanisme excitotoxice de tipul celor mediate prin receptori de glutamat și la atacul citokinelor proinflamatorii eliberate în caz de ischemie și infecție^(1,3,8,18,19,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34).

Dat fiind faptul că simptomatologia LPV este adesea absentă sau, dacă există, este necaracteristică și constă din simptome subtile^(21,35,36,37,38,39,40), diagnosticul afecțiunii se bazează exclusiv pe tehnici imagistice – US craniană, CT și rezonanță magnetică cerebrală (RMI). Ultrasonografia este o metodă de diagnostic rapidă, neinvazivă, accesibilă și cu bună sensibilitate și specificitate mai ales în cazul formelor chistice de LPV în timp ce RMI permite și diagnosticul formelor difuze de afectare a substanței albe periventriculare, mult mai frecvente decât formele chistice (3-5% forme chistice, 20-50% forme difuze)^(2,7,11,15,18,22,30,37,41,42,43,44,45,46,47,48,49). Paralizia cerebrală de tip spastic (di- sau tetraplegia), retardul mental, afectare vizuală și auditivă, epilepsia sunt principalele tipuri de sechele semnalate după LPV și apar cu o incidență de 62-100% în formele chistice și de 8-17% în formele difuze^(2,12,15,21,37,50,51,52).

Cunoașterea incidenței, a factorilor de risc implicați în fiziopatogenia LPV și a caracteristicilor prematurilor afectați de acest tip lezional permite elaborarea de strategii clinice și terapeutice care să prevină apariția leziunilor cerebrale de tipul LPV. Autorii își propun evaluarea datelor clinice și anamnestice obținute prin studierea și urmărirea a 118 cazuri de LPV diagnosticate cu ajutorul US transfontanelare în perioada neonatală în scopul identificării factorilor de risc implicați în apariția acestui tip major de patologie neurologică la nou-născut și compararea acestora cu datele din literatură.

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat în perioada 01.09.2000-31.08.2006 în Secția Clinică Neonatologie și Secția Clinică Prematuri a Spitalului Clinic Județean Sibiu și a urmărit identificarea de factorilor de risc pentru apariția LPV la prematurii diagnosticați prin US craniană în perioada neonatală comparativ cu un lot de prematuri cu aceeași vârstă de gestație dar cu aspect normal la US craniană.

Au fost cuprinși în studiu toți prematurii internați în Secțiile Clinice Neonatologie și Prematuri ale Spitalului Clinic Județean Sibiu. Din foaia de observație au fost notate, pentru fiecare caz în parte, data nașterii, vârsta de gestație (evaluată cel mai

adesea după data ultimei menstruații, sau, în lipsa acesteia prin scorul Ballard), scorul Apgar, prezența patologiei placentare (acute sau cronice), a patologiei de cordon ombilical, prezența, locul și modul nașterii, paritatea, scorul Apgar, severitatea hipoxiei perinatale, prezența sau absența restricției de creștere intrauterină (evaluată prin calcularea indicelui ponderal), prezența semnelor de suferință neurologică (cu notare separată pentru convulsiile neonatale), principalele tipuri de patologie perinatală existentă (respiratorie, infecțioasă, hematologică, hipotermie, etc.), decesul în perioada neonatală.

Protocolul de examinare US a cuprins: o scanare cât mai curând după naștere sau internare, a doua examinare la 3-5 zile după naștere sau internare, apoi examinări săptămânale până în momentul externării. După externare, examinările US au continuat la intervale de 1-3 luni, în funcție de severitatea LPV și a leziunilor sonografice asociate. Scanările US au fost efectuate cu aparatele General Electric RT 400 și ESAOTE BIOMEDICA AU4 IDEA, folosind transductori sectoriali de 5, 7 și 7,5MHz și liniari de 5 și 7 MHz. Au fost abordate mai ales fontanela anterioară, dar și ferestre accesorii precum fontanela posterioară, foramen magnum, cisterna magna, fontanela mastoidă. Severitatea LPV a fost apreciată folosind clasificarea Lindei de Vries⁽²¹⁾.

Au fost folosite următoarele definiții și clasificări:

- prematuritate = vârstă de gestație sub 37 săptămâni
- indice ponderal – raportul dintre (GN)³ și lungimea la naștere
- restricția de creștere intrauterină – indice ponderal sub 2 (valoarea normală la prematur)
- clasificarea US a LPV după Linda de Vries⁽²¹⁾:
 - o LPV grad I – ecodensități periventriculare persistente peste 7 zile
 - o LPV grad II – ecodensități periventriculare cu evoluție spre chiste mici parieto-occipitale și chiar și frontale
 - o LPV grad III – ecodensități periventriculare cu evoluție spre chiste mari extinse periventricular la nivelul substanței albe
 - o LPV grad IV – ecodensități extinse în substanța albă profundă (subcortical), cu transformare chistică asociată

Rezultate

Pe parcursul perioadei de studiu au fost diagnosticate 118 cazuri de leucomalacie periventriculară la prematuri cu vârste de gestație cuprinse între 26 și 36 sp de gestație. Aceste cazuri au fost analizate prin prisma datelor clinice și ecografice notate și comparate cu cele 1256 de cazuri de prematuri cu vârste de gestație cuprinse între 26 și 36 sp de gestație în care rezultatul scanării US a fost normal. În perioada de studiu au fost examinați US 1716 prematuri cu vârste de gestație între 26 și 36 sp. Astfel din totalul de 1716 prematuri cu VG cuprinsă între 26 și 36 sp. examinați ultrasonografic în perioada de studiu 118 au fost diagnosticați cu LPV iar 1256 au avut rezultate normale la examenul ecografic cranian.

Pentru definirea severității LPV a fost utilizată clasificarea de Vries⁽²¹⁾, și rezultatele sunt prezentate, împreună cu incidența globală și în funcție de severitate, în tabelul nr. 1. De notat că nu a fost identificat nici un caz de LPV de grad IV.

Tabel nr. 1. Incidența leucomalaciei periventriculare în funcție de severitate

Tipul de LPV	Număr de cazuri	Incidența globală (%)	Incidența în cadrul grupului de copii cu LPV (%)
LPV	118	6,88	
LPV grad I	75	4,37	63,56
LPV grad II	25	1,46	21,19
LPV grad III	19	1,11	16,10
LPV grad IV	0	0	0

Severitatea LPV a fost analizată ținând cont și de VG și GN. Numărul de cazuri de LPV, total și pe grupe de severitate, precum și incidența, globală și în funcție de gradele de severitate sonografică, raportate la grupele semnificative de VG și GN sunt prezentate în tabelele 2 și 3. Incidențele globale au fost raportate la numărul total de prematuri examinați în perioada de studiu, în funcție de VG, respectiv, GN. De notat faptul că VG cea mai mare la care a fost diagnosticată LPV în lotul de studiu a fost de 36 de sp, iar greutatea maximă la naștere la care a fost semnalată LPV a fost de 2250g.

Tabelul 2. Analiza cazurilor de LPV în funcție de vârsta de gestație

Vârsta de gestație	LPV grad I	LPV grad II	LPV grad III	LPV – total cazuri	Incidența în cadrul LPV (%)	Număr total de prematuri examinați în grupa de VG	Incidența LPV în cadrul grupului de VG (%)
26-28 sp	7	0	2	9	7,63	75	12
29-32 sp	41	14	10	65	55,08	295	22,03
33-34 sp	20	7	6	33	27,97	455	7,25
35-36 sp	6	4	1	11	9,32	893	1,23

Tabelul 3. Analiza cazurilor de LPV în funcție de greutatea la naștere

Greutatea la naștere	LPV grad I	LPV grad II	LPV grad III	LPV – total cazuri	Incidența în cadrul LPV (%)	Număr total de prematuri examinați în grupa de GN	Incidența LPV în cadrul grupului de GN (%)
500-1000g	5	0	0	5	4,24	55	9,09
1001-1500g	41	13	13	67	56,78	252	26,59
1501-2000g	26	9	5	40	33,90	539	7,42
> 2000g	2	3	1	6	5,08	870	0,69

Datele referitoare la patologia și simptomatologia perinatală au fost analizate comparând lotul de prematuri cu LPV (118 cazuri) cu lotul de prematuri cu sonograme normale în perioada neonatală (1256 cazuri).

Datele referitoare la locul nașterii (în clinică sau prematuri transferați din alte unități sau născuți la domiciliu), prezentație și modul nașterii, prezența feților multipli sunt redate în tabelul 4, atât în cifre absolute cât și procentual.

Tabel 4. Analiza comparativă a datelor referitoare la locul și modul nașterii, prezența și sarcina multiplă

	Prematuri cu LPV – număr de cazuri și incidență		Prematuri cu sonograme normale – număr și incidență	
Nașteri în afara clinicii	0	0 %	49	3,90 %
Prezența craniană	95	80,51 %	1123	89,41 %
Prezența pelviană	19	16,10 %	93	7,40 %
Alte prezențe distocice	5	4,24 %	31	2,47 %
Naștere spontană vaginală neasistată instrumental	109	92,37 %	1147	91,32 %
Naștere prin aplicare de forceps	0	0 %	7	0,56 %
Naștere prin operație cezariană	9	7,62 %	102	8,12 %
Gemelaritate	18	15,25 %	177	14,09 %
Sarcină cu tripleți	0	0 %	6	0,48 %

Prezența asfixiei la naștere a fost analizată prin prisma scorului Apgar mic, cuprins între 0 și 3, respectiv 4-6 la 1, 5 și 10 minute de la naștere. Scorurile Apgar mici, înregistrate la 1, 5 și 10 minute, atât la prematurii cu LPV cât și la cei cu sonograme normale sunt prezentate, comparativ, în tabelul 5.

Tabel 5. Analiza comparativă a scorurilor Apgar mici la 1, 5 și 10 minute în cele două loturi de prematuri

Scorul Apgar	Prematuri cu LPV – număr de cazuri și incidența scorului Apgar mic		Prematuri cu sonograme normale – număr de cazuri și incidența scorului Apgar mic	
Apgar 0-3 la 1 minut	9	7,62 %	77	6,13 %
Apgar 4-6 la 1 minut	36	30,50 %	154	12,26 %
Apgar 0-3 la 5 minute	6	5,08 %	55	4,38 %
Apgar 4-6 la 5 minute	11	9,32 %	46	3,66 %
Apgar 0-3 la 10 minute	4	3,38 %	50	3,98 %
Apgar 4-6 la 10 minute	4	3,38 %	10	0,80 %

Din foaia de observație au fost extrase date referitoare la prezența patologiei placentare macroscopice de tip acut (dezlipire de placentă, hematoame placentare rupte cu metroragie) și cronic (infarcte placentare, placentă mică, inserții anormale ale cordonului ombilical afectând fluxul sangvin placentar, etc.) precum și date legate de existența unei patologii acute de cordon ombilical (circulare, eșarfe, prolabare de cordon, noduri adevărate, etc.). După calcularea indicelui ponderal pentru prematurii cu LPV și pentru cei cu sonograme normale a fost analizată asocierea restricției de creștere intrauterină în fiecare din cele două loturi. De asemenea a fost notată prezența gestozei hipertensive materne și a eclampsiei. Aceste date sunt prezentate în tabelul 6, comparativ pentru prematurii cu LPV și pentru cei cu sonograme normale.

Tabelul 6. Analiza comparativă a patologiei placentare, de cordon ombilical și a prezenței restricției de creștere intrauterină în cele două loturi de studiu

Tipul de patologie perinatală	Prematuri cu LPV – număr de cazuri și incidența tipului de patologie		Prematuri cu sonograme normale – număr de cazuri și incidența tipului de patologie	
Patologie placentară de tip cronic	15	14,41 %	108	8,60 %
Patologie placentară de tip acut	1	0,84 %	34	2,70 %
Patologie acută de cordon ombilical	6	5,08 %	133	10,59 %
Asocierea restricției de creștere intrauterine	44	37,28 %	649	51,67 %
Asocierea gestozei hipertensive materne	1	0,84 %	20	1,59 %
Asocierea eclampsiei	0	0 %	13	1,04 %

Patologia respiratorie (sindromul de detresă respiratorie acută prin deficit de surfactant, tahipneea tranzitorie neonatală, aspirația de lichid amniotic, pneumotoraxul, pneumonia), patologia infecțioasă perinatală (infecțiile cu debut intrauterin dar și cele postnatale) și ruperea spontană prematură a membranelor amniotice, patologia hematologică (anemia, policitemia, trombocitopenia) precum și prezența anomaliilor metabolice și hidroelectrolitice (hipoglicemie, hipocalcemie, diselectrolitemii) a fost, de asemenea, consemnată iar analiza comparativă a acestor date este redată în tabelul 7.

Tabel 7. Analiza principalelor tipuri de patologii perinatale la prematurii cu LPV comparativ cu prematurii cu aspecte ultrasonografice normale

Tipul de patologie perinatală	Prematurii cu LPV – număr de cazuri și incidența tipului de patologie		Prematuri cu sonograme normale – număr și incidența tipului de patologie	
Patologie respiratorie – toate tipurile	102	86,44 %	662	52,70 %
Detresa respiratorie prin deficit de surfactant	98	83,05 %	598	47,61 %
Infecții perinatale – toate cazurile	23	19,49 %	95	7,56 %
Infecții cu debut intrauterin	21	17,79 %	91	7,25 %
Ruperea spontană prematură a membranelor amniotice	11	9,32 %	141	11,23 %
Patologie hematologică	4	3,39 %	37	2,94 %
Anomalii metabolice și electrolitice	16	13,56 %	423	33,68 %
Persistența canalului arterial *	9	7,62 %	39	3,11 %

* nu s-a efectuat ecocardiografia în toate cazurile

Semnele clinice neurologice (anomalii ale tonusului, reflexelor, plânsului, comportamentului, ale stării de conștiință și ale ritmului somn-veghe) au fost

identificate în foile de observație la 44 din prematurii diagnosticați ultrasonografic cu LPV (37,28% din cazuri) și la 383 din prematurii fără leziuni cerebrale decelabile ultrasonografic (30,49% din totalul acestora din urmă). Nu au fost notate convulsii la nici unul din prematurii cu LPV, dar acestea au fost semnalate la 10 din cei 1256 prematuri la care sonogramele au fost normale (0,80%).

Conform clasificării de Vries, cazurile de LPV identificate sonografic au fost împărțite pe grupe de severitate și incidența lor a fost analizată atât în funcție de VG cât și ținând cont de GN, așa cum reiese din tabelele 1, 2 și 3.

Discuții

Prin studierea cazurilor de leucomalacie periventriculară diagnosticate prin aplicarea unui protocol strict de ultrasonografie transfontanelară, autorii și-au propus identificarea unor date epidemiologice pe care să se poată construi strategii clinice și terapeutice noi pentru profilaxia LPV bazate pe identificarea grupului de prematuri cu risc crescut de a dezvolta acest tip de leziune. Analiza epidemiologică a celor 118 cazuri de LPV, identificate cu ajutorul diagnosticului prin ultrasonografie transfontanelară în perioada neonatală, este prima de o asemenea amploare în România. Am considerat necesară efectuarea unei asemenea analize în contextul ameliorării dramatice, în ultimii ani, a condițiilor de îngrijire și terapie intensivă neonatală și având în vedere supraviețuirea, în număr tot mai mare, a prematurilor cu greutate mică și extrem de mică la naștere. De asemenea, ultrasonografia craniană a devenit și în cele mai mari maternități din România, o metodă de diagnostic de rutină al leziunilor cerebrale caracteristice perioadei neonatale. Am luat în considerare faptul că examenul clinic nu este util diagnosticului precoce al afecțiunii în timp ce diagnosticul ecografic în perioada neonatală permite selecționarea formelor de severitate medie și mare în vederea intervenției precoce recuperatorii.

Datele obținute de diverși autori prin utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară pentru diagnosticul LPV au permis cel puțin trei concluzii importante: 1). formele chistice de LPV (pentru care US craniană este deja recunoscută ca având specificitate mare – 93% - și sensibilitate – 85% -, după Kumazaki et al⁽²²⁾) sunt mult mai rare decât formele difuze de afectare a substanței albe periventriculare (se poate afirma practic că formele chistice reprezintă doar „vârful iceberg-ului” în cazul LPV)^(2,7,8,11,12,20,21,22,23,28,36,37,53,54,55,56) 2) formele difuze, fără transformare chistică, sunt mai frecvente la prematurii cu greutate mică și extrem de mică la naștere^(2,3,8,9,10,18,21,23,36,37,55,56,57) și 3) incidența este variabilă după metoda de diagnostic imagistic folosită, fiind maximă dacă se utilizează RMI (chiar incidente de 79% pentru forma difuză la prematurii sub 1500 g la naștere, după Volpe⁽⁸⁾). Raportând totalul cazurilor de LPV diagnosticate în unitatea noastră în cei 6 ani de studiu la totalul prematurilor cu VG sub 36 de săptămâni de sarcină (care este vârsta maximă de gestație la care au fost notate cazuri de LPV) reiese că incidența LPV a fost de 6,88%, formele chistice (gradul II și III după clasificarea de Vries) reprezentând 2,57%. De notat că nu a fost semnalat nici un caz de LPV de gradul IV, formă chistică de severitate maximă în care necroza chistică afectează substanța albă profundă, subcorticală. Marea majoritate a studiilor prezentate în literatură care au folosit ca metodă de diagnostic US craniană raportează cifre asemănătoare cu cele calculate pe baza datelor noastre pentru LPV chistică: 3 % după Miller et al⁽⁴⁵⁾, 3-5% după Volpe^(1,8), 2,3 % după Resch et al^(3,5), 2,8-3,6 % după Debillon et al^(7,58), 3-7 % după Shalak⁽¹⁵⁾ et al.

Leucomalacia periventriculară este o afecțiune cu fiziopatogenie complexă, în care sunt incriminați mai mulți factori: imaturitatea vaselor sangvine care asigură nutriția substanței albe periventriculare și particularitățile irigației acestui teritoriu la prematur^(1,3,8,15,19,20,22,23,25,26), imaturitatea autoreglării cerebrale^(1,3,15,19,20,24,27,59,60), vulnerabilitatea precursorilor oligodendrogliali la atacul radicalilor liberi^(1,15,22,26,28,41,57,61,62,63), la mecanisme excitotoxice de tipul celor mediate prin

intermediul receptorilor pentru glutamat^(1,15,26,28,57,63) la atacul citokinelor proinflamatorii eliberate în caz de infecție și ischemie^(1,3,15,23,27,29,31,32,33,34,35,36,37,41,58,63,64), deficitul de apărare antioxidantă^(1,8,15,17) precum și deficitul factorilor neurotrofici la prematurii^(8,19,28,31,36). Există autori care susțin rolul primordial al ischemiei și hipoxiei în declanșarea cascadei fiziopatologice din LPV^(1,8,32,59) și autori care susțin că rolul principal în declanșarea mecanismelor lezionale din LPV revine inflamației, infecției și mediatorilor eliberați în cursul acestora – citokinele proinflamatorii^(6,9,19,27,36,41,43,52,63,64). Nici datele epidemiologice nu par să clarifice pe deplin aceste ipoteze, atât ischemia-hipoxia cât și inflamația-infecția, mai ales cea cu origine antepartum, regăsindu-se foarte adesea în anamneza prematurilor care au dezvoltat ulterior LPV, ca factori de risc. Este recunoscut însă faptul că pentru apariția LPV există o așa numită „fereastră de vulnerabilitate” definită prin prezența, aproape în exclusivitate, la nivelul substanței albe periventriculare a precursorilor oligodendrogliali – celulă-țintă în LPV^(1,2,3,9,12,18,21,28,34,56,57,59,65,66), celule imature sensibile la atacul radicalilor liberi și al citokinelor, la mecanisme excitotoxice. Insulturile moderate duc la deces neuronal prin apoptoză, în timp ce leziunile severe determină deces neuronal prin necroză^(1,15,17,18,19,28,41). Apariția oligodendroglilor mature definește finele perioadei de vulnerabilitate al substanței albe periventriculare, leucomalacia periventriculară fiind aproape excepțională după vârsta de gestație de 36 de sp (practic mai sunt citate cazuri de LPV doar în cazul copiilor care au suferit intervenții chirurgicale majore în perioada neonatală)^(1,2,4,10,15,17,18,19,28,41,56). Din datele obținute prin analiza celor 118 cazuri se poate observa că incidența maximă a LPV a fost semnalată la prematurii cu VG cuprinse între 26 și 32 de sp. Date similare sunt raportate în literatură și de alți autori^(1,3,9,10,18,23,28,56,65). Apariția de cazuri de LPV dincolo de „fereastra de vulnerabilitate”, caracterizată de prezența precursorilor oligodendrogliali este explicată de Huppi et al prin scăderea tranzitorie a densității vaselor sangvine de la nivelul substanței albe între 28 și 36 de sp de gestație^(1,4). Se poate observa, de asemenea, din tabelul 2 și 3, că, așa cum studiile recente au demonstrat deja^(2,8,11,20,22,28,37,55,56), formele chistice de LPV sunt mai frecvente la prematurii mai mari ca VG (29-34 sp) și greutate (1000-2000g) fiind rare la VG sub 28 sp (2 cazuri din 118) și la prematurii cu greutate la naștere sub 1000g (practic nici un caz). Analiza datelor imagistice personale obținute la acești prematuri mici sugerează că patologia hemoragică este mult mai frecventă față de cea ischemică la prematurii cu greutate extrem de mică la naștere, cu VG sub 28 de sp de gestație. Diferit față de datele existente în literatură (după unii autori LPV apare exclusiv la prematuri cu GN sub 1500g^(1,18,23,56,57)) am putut observa o frecvență crescută a cazurilor de LPV și la prematurii cu greutate la naștere între 1500 și 2000g. Studiile imagistice moderne au demonstrat însă existența LPV și la prematurii mai mari de 32 de sp (deci cu siguranță cu greutate la naștere mai mare de 1500g)^(3,4,16) dar literatura de specialitate nu mai folosește atât de des raportarea incidenței afecțiunilor la greutatea la naștere, iar în cazul LPV, având în vedere vulnerabilitatea fiziologică a prematurilor sub 36 de sp, acest tip de raportare poate că nici nu mai poate fi considerat corect.

În fiziopatologia LPV, complexă și multifactorială cum e descrisă de majoritatea autorilor, sunt incriminați o serie de factori de risc, factori cu acțiune ante-, intra- și postnatală. Conform datelor din literatură principalii factori de risc identificați în LPV sunt: existența unei patologii cardiorespiratorii perinatale, terapia și complicațiile acestui tip de patologie - detresa respiratorie^(3,5,37,52), hipotensiunea^(5,9,15,20,30,37,64,67), persistența canalului arterial^(5,9,12,15,37), hipocarbia^(9,15,17,22,23,37,59,60,64), acidoza^(3,9,15,30,37), ventilația mecanică^(3,23,27,36,37,52,56), pneumotoraxul în primele 72 de ore de viață^(3,9,30), etc.), asfizia perinatală și complicațiile sale (ischemia, hipoxemia)^(5,9,12,15,20,36,52,57,64), ruperea prematură a membranelor amniotice^(2,3,5,15,49,58,65,68,69), existența corioamniotitei materne, funisita, infecția amniotică^(2,3,15,20,22,24,30,31,32,34,35,36,37,39,40,58,64,65,69) și septicemia neonatală^(3,5,12,15,27,36,39,52,56), hemoragia maternă antepartum^(5,15,22,30,37), sarcina gemelară^(5,17,30,37,39), existența de anastomoze vasculare placentare^(22,30,37) și anomalii

cordonului ombilical⁽¹³⁾. Mai rar studiile legate de epidemiologia LPV au identificat ca și factori de risc și abuzul matern de cocaină⁽³⁷⁾, hipovolemia^(15,22) și administrarea medicației în bolus în primele 12 ore de viață^(30,64), nașterea pe cale vaginală la VG sub 28 de sp^(3,65), nașterea de urgență prin operație cezariană⁽³⁰⁾, hiperbilirubinemia^(2,5,49), prezența anomaliilor de ritm cardiac fetal în perioada travaliului⁽¹³⁾, administrarea de tocolitice la mamă pentru temporizarea nașterii⁽⁶⁵⁾, apneea recurentă și bradicardia^(9,15,39), infecțiile virale congenitale (ca de ex. infecția cu virus citomegalic)^(12,31,36), restricția de creștere intrauterină⁽⁷⁰⁾, nevoia administrării de transfuzii cu sânge și derivate de sânge⁽⁹⁾, administrarea de Fentanyl în perioada neonatală⁽²⁸⁾. Tot conform datelor din literatură au fost identificați o serie de factori așa-zis „protectori”, factori în prezența cărora LPV a fost identificată cu incidență mult redusă: sarcina complicată cu preeclampsie^(3,5,27,30,65), administrarea de sulfat de magneziu la mamă (ca terapie a hipertensiunii arteriale)^(27,30,71), administrarea de Indometacin la gravidă pentru întârzierea nașterii premature⁽²⁷⁾, profilaxia cu antibiotice la grvida cu membrane amniotice rupte spontan prematur⁽¹⁹⁾. Conform datelor obținute de mai mulți autori, în ceea ce privește administrarea de corticoizi la grvida cu iminență de naștere prematură s-a observat că o cură completă de betametazona (și nu dexametazonă) scade semnificativ riscul apariției LPV^(3,19,27,30,49,54,58,65,68) în timp ce curele repetate de corticoizi⁽⁷⁰⁾ și administrarea de dexametazonă în scop profilactic chiar cresc riscul apariției LPV^(30,68).

În urma analizării datelor legate de naștere și contextul nașterii (locul nașterii, prezență în momentul nașterii, modul nașterii) am identificat ca factor de risc pentru apariția LPV doar prezența distocii: prezența pelvină (de peste 2 ori mai frecventă în lotul prematurilor cu LPV) și alte prezențe distocice – occipitosacrată, facială, frontală, așezarea transversă – (4,24% în lotul prematurilor cu LPV comparativ cu 2,47% în cazul prematurilor cu sonograme normale)(tabel 4). Proveniența copiilor din sarcini multiple (gemelare sau cu tripleți) nu a fost identificată ca factor de risc pentru LPV în lotul nostru (tabel 4). Din tabelul 6 se poate observa că incidența gestozei hipertensive a fost de două ori mai mică în lotul prematurilor cu LPV (1 singur caz) comparativ cu lotul prematurilor fără modificări patologice decelabile ultrasonografic (20 de cazuri). De asemenea, nici unul din prematurii cu LPV nu a provenit din sarcină complicată cu eclampsie. Aceste date sunt concordante cu cele din literatură care citează un potențial rol „protector” al hipertensiunii în timpul sarcinii împotriva leziunilor cerebrale de tip ischemic, cum este LPV^(3,5,27,30,65,71).

Pornind de la ipoteza că asfisia la naștere este un factor important de risc pentru LPV am încercat să analizăm incidența scorurilor Apgar mici - 0-3, corespunzând hipoxiei grad III și 4-6, corespunzând hipoxiei grad II – în cele două loturi de prematuri. Se știe bine astăzi că scorul Apgar la 1 minut de la naștere identifică prezența asfiei la naștere, dar și nevoia de resuscitare. Scorul Apgar la 5 și 10 minute poate fi utilizat pentru a cuantifica severitatea hipoxiei, dar și eficiența metodelor de resuscitare neonatală folosite. În urma analizării scorurilor Apgar mici se poate observa (din tabelul 5) că scoruri Apgar curpinse între 4 și 6 la 1, 5 și 10 minute au fost identificate mai frecvent în lotul prematurilor cu LPV decât la prematurii cu sonograme transfontanelare normale. Putem emite două ipoteze pentru a explica această constatare: fie suferința hipoxică perinatală a fost de durată, necesitând manevre laborioase de resuscitare neonatală, răspunsul acestor prematuri la terapiile aplicate fiind întârziat sau parțial, fie protocolul de resuscitare neonatală a fost aplicat defectuos (cu întârziere sau chiar incorect).

Din datele legate de patologia perinatală existente în foaia de observație am încercat să stabilim corelații între patologia placentară și de cordon ombilical care se pot solda cu diminuarea acută (abruptio placentae, noduri de cordon, prolabare de cordon, etc.) sau cronică (placentă cu modificări structurale vizibile macroscopic, placentă mică, etc.) a fluxului sangvin placentar spre făt. Cel puțin teoretic, diminuarea fluxului sangvin placentar spre făt poate determina ischemie cerebrală putându-se constitui

factor de risc pentru LPV^(5,13,15,22,30,37). Așa cum se observă din datele prezentate în tabelul 6 doar diminuarea cronică a fluxului sangvin placentar ca urmare a patologiei placentare de tip cronic (placentă mică, cu modificări structurale vizibile, cu inserții anormale de cordon ombilical) se corelează cu apariția ulterioară a LPV (14,41% față de 8,6% în cazul prematurilor cu sonograme craniene normale). Nu au fost găsite corelații între restricția de creștere intrauterină și apariția ulterioară a LPV (37,28% în lotul cu LPV vs 51,67% în lotul martor)

Un rol cheie în producerea leziunilor cerebrale de tip necrotic din LPV îl au citokinele eliberate în condiții și afecțiuni perinatale caracterizate prin inflamație și în infecții^(6,9,19,27,29,36,41,43,52,63,64). Ruperea spontană prematură a membranelor amniotice a fost identificată cu aceeași incidență în cele două loturi de prematuri comparate în studiul nostru (9,32% vs 11,23%). Conform cu datele din literatură, infecția perinatală în general, dar mai ales infecția cu debut intrauterin, au fost identificate mult mai frecvent în cazul prematurilor cu LPV comparativ cu prematurii fără leziuni cerebrale ecografice (tabel 7).

Analiza comparativă a datelor legate de incidența patologiei respiratorii (detresă respiratorie prin deficit de surfactant, pneumonii, tahipnee tranzitorie neonatală, sindroame de pierdere de aer, aspirația de lichid amniotic) este prezentată în tabelul 7. Se poate observa că incidența detresei respiratorii prin deficit de surfactant este net mai frecventă la prematurii care ulterior au dezvoltat LPV decât în lotul de prematuri fără leziuni cerebrale (83,05% față de 47,61%), concordant cu datele din literatură care descriu boala membranelor hialine, complicațiile și terapia acestora ca factor important de risc pentru LPV^(3,5,36,37,52,56). Persistența canalului arterial este mai frecventă la prematurii cu LPV, de asemenea concordant cu datele din literatură^(5,9,12,15,37) (datele sunt prezentate în tabelul 7). Se cuvine doar mențiunea că screening-ul ecocardiografic al prematurilor din Compartimentul de Terapie Intensivă Neonatală este de dată recentă și doar prematurii născuți în ultimul an de studiu au fost evaluați în acest sens. Nu au fost identificate corelații între patologia hematologică, metabolică și dezechilibrele hidroelectrolitice și prezența sau absența leziunilor cerebrale de tip LPV (tabelul 7).

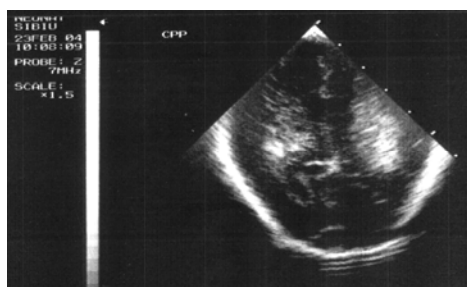


Fig. 1. Leucomalacie periventriculară grad I (ecodensități periventriculare persistente) – secțiune ecografică coronară posterioară



Fig. 2. Leucomalacie periventriculară grad II (chiste mici transsonice pe fond de ecodensitate periventriculară) - secțiune ecografică coronară posterioară

Tabloul clinic inițial al LPV este descris în literatură ca sărac și nespecific. Un studiu efectuat de Bass et al în 40 de cazuri de prematuri sub 1500g cu LPV identifică 44% din aceștia ca asimptomatici din punct de vedere neurologic în perioada neonatală⁽⁴⁰⁾. Am analizat foile de observație ale celor 118 prematuri diagnosticați în perioada de studiu și am notat ca semne de suferință neurologică anomalii de tonus, reflexe, comportament, anomalii ale plânsului, ale stării de conștiență și tulburările ritmului somn-veghe. Doar 44 din cei 118 prematuri au prezentat semne de suferință neurologică în perioada neonatală, reprezentând 37,28% din cazuri, concordant cu datele obținute de Bass et al. Convulsiile sunt un semn de suferință neurologică citat

adesea în cazul prematurilor cu LPV (10-30% din cazuri)^(21,37,38,39,40). Nici unul din prematurii cu LPV cuprinși în studiul nostru nu a prezentat convulsii neonatale. Ne explicăm acest lucru prin lipsa posibilităților de a diagnostica prin monitorizare continuă EEG prezența convulsiilor în unitatea noastră. Monitorizarea continuă EEG la prematur s-a dovedit a fi utilă nu doar în diagnosticarea promptă și corectă a convulsiilor ci și în surprinderea precoce a unor aspecte EEG sugestive pentru afectarea substanței albe periventriculare, atât în stadiul acut cât și în stadiul cronic al LPV^(69,72,73).

Tabloul clinic inițial al LPV – sărac și nespecific – este urmat, în luni de zile, de apariția tabloului clinic sechelar care cuprinde în 60-100% din cazuri handicapuri neurologice de tip paralizie cerebrală spastică^(2,12,15,21,36,37,50), aprox. 50% din cazuri anomalii vizuale^(50,51,66), retard mental și de dezvoltare^(2,3,12,15,21), afectare auditivă^(3,5,12,29), epilepsie⁽⁵⁾. Severitatea anomaliilor neurologice, vizuale, auditive, prezența și severitatea retardului mental și de dezvoltare depind de tipul de LPV, fiind mai frecvente și mai severe în forma chistică comparativ cu forma difuză^(3,9,12,15,29,52), iar în cadrul LPV chistice severitatea handicapurilor se corelează cu dimensiunile, localizarea și extinderea inițială a chistelor la nivelul substanței albe periventriculare și profunde^(3,5,12,29,52). Ecografia transfontanelară ca metodă de diagnostic s-a dovedit a avea sensibilitate și specificitate mari doar în LPV chistice^(7,18,22,30,37,41,42,45,47,49,74,75,76). Ecografele moderne, cu performanțe tehnice mult ameliorate și utilizarea transductorilor de rezoluție mare pot fi utile și pentru identificarea formelor difuze de LPV^(18,20,2145,47,76). Sensibilitatea și specificitatea ultrasonografiei în diagnosticul LPV difuze pot fi ameliorate prin monitorizarea sonografică a prematurilor la care au fost identificate inițial ecodensități periventriculare, fie ele persistente peste 7 zile (LPV grad I după de Vries), fie tranzitorii⁽⁴²⁾. Suprinderea creșterii dimensiunilor ventriculilor laterali (ventriculomegalie) în absența altor leziuni cerebrale care să justifice această evoluție (hemoragii, infarcte cerebrale venoase sau arteriale, tumori sau anomalii structurale congenitale cerebrale) este considerată de majoritatea autorilor drept dovadă indirectă de pierdere de substanță albă periventriculară^(9,15,20,24,44,45,46). Alte semne sugestive asociate: dilatarea predominantă a atriumului ventricular, lărgirea spațiilor extraaxiale și subțierea corpului calos^(9,20,44,46). Gradul de dilatare al sistemului ventricular se corelează, de asemenea, cu severitatea sechelelor neurologice⁽⁴⁴⁾. Astfel ultrasonografia transfontanelară este importantă nu doar pentru stabilirea diagnosticului de LPV ci și pentru elaborarea unui prognostic neurologic pe termen lung și, în acest context, pentru stabilirea nevoii de a interveni precoce sau nu în fiecare caz în parte.

Atât pentru diagnosticul cât și pentru clasificarea LPV în vederea stabilirii unui prognostic am grupat cele 118 cazuri de LPV identificate cu ajutorul clasificării de Vries în LPV grad I, II, III și IV. Pe parcursul celor 6 ani de studiu nu am identificat nici un caz de LPV grad IV, forma cea mai severă, cu afectarea substanței subcorticale. Din cele 118 cazuri identificate majoritatea au fost forme difuze de LPV (ecodensități periventriculare persistente peste 7 zile) – 74 de cazuri, reprezentând 63,56% din totalul cazurilor (tabel 1). Au fost identificate 44 de cazuri de LPV chistică, 25 din acestea LPV grad II după de Vries și 19 de tip III de Vries.

Studiul nostru are o serie de limite între care faptul că este o analiză retrospectivă a datelor și faptul că ultrasonografiile craniene au fost efectuate cu două aparate cu performanțe tehnice diferite pot constitui factori de eroare. Considerăm însă că numărul mare de cazuri de LPV analizate, compararea acestora cu un lot martor foarte mare de prematuri cu sonograme normale și faptul că scanările au fost efectuate de aceeași persoană reprezintă factori foarte importanți în acuratețea obținerii și analizării datelor obținute.



Fig. 3. Leucomalacie periventriculară grad III (chiste transsonice mari localizate temporal) – secțiune sagitală laterală



Fig. 4. Leucomalacie periventriculară grad III cu ventriculomegalie moderată secundară (chiste mari transsonice localizate occipital) - secțiune sagitală laterală

Concluzii

Leucomalacia periventriculară identificată prin ultrasonografie transfontanelară este o leziune cerebrală frecventă mai ales la prematurii cu vârste de gestație cuprinse între 26 și 32 de săptămâni și greutate la naștere sub 1500g. Formele chistice de LPV apar însă cu incidență mai mare la prematurii de 29-34 săptămâni de gestație și cu greutate la naștere între 1000 și 2000g.

În afara vârstei de gestație principalii factori de risc pentru LPV identificați au fost prezentația distocică (în special prezentația pelviană), scorul Apgar 4-6 la 1,5 și 10 minute de la naștere, patologia placentară cu afectare de durată a fluxului sanguin placentar, patologia respiratorie (mai ales detresa respiratorie prin deficit de surfactant), infecția cu debut intrauterin și persistența canalului arterial. Asfîxia la naștere (analizată prin intermediul scorurilor Apgar mici la 1 minut), patologia acută placentară și de cordon ombilical, restricția de creștere intrauterină, ruperea spontană prematură a membranelor amniotice – citate de alți autori ca factori de risc pentru LPV – nu s-au corelat, în studiul nostru, cu apariția ulterioară a LPV.

Conform cu datele din literatură considerăm că nu este posibil diagnosticul pe baza prezenței semnelor clinice de suferință neurologică – acestea fiind cel mai adesea absente în cazurile de LPV investigate. Ultrasonografia transfontanelară rămâne metoda de diagnostic de elecție în LPV dar, pentru creșterea acurateții diagnosticului trebuie efectuată seriat, conform unui protocol care să includă cel puțin două examinări în primele 10 zile de viață (pentru surprinderea ecodensităților periventriculare), o examinare la 21 de zile de viață (pentru surprinderea apariției chistelor) și monitorizare periodică ulterioară pentru evidențierea ventriculomegaliei.

Bibliografie

1. VOLPE J.J. – Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant, *Ped Res*, 2001, 50 (5), 553-560;
2. POPESCU ANTONIA, OGNEAN MARIA LIVIA – Hemoragii cerebrale, in POPESCU ANTONIA și colab.: *Neonatologie – Notiuni Fundamentale*, Ed. Medicala Universitară „Iuliu Hatieganu”, Cluj 2002, 262-335;
3. RESCH B., VOLLAARD E. – Die zystische periventrikuläre Leukenencephalomalazie, *Wien Med Wochenschr*, 2002, 152 (1-2), 27-30;
4. HUPPI S PETRA – Immature white matter lesions in the premature infant, *J Pediatr*, 2004, 145, 575-578;

5. RESCH B., VOLLAARD E., MAURER U., HAAS J., ROSEGGER H., MULLER W. – Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia, *Eur J Pediatr*, 2000, 159(9), 663-670;
6. DAMMANN O., DURUM S., LEVITON A. – Do white cells matter in white matter damage?, *Trends in Neuroscience*, 2002, 25(1), 21;
7. DEBILLON T., N'GUYEN S., MUET A., QUERE M.P., MOUSSALY F., ROZE J.C. – Limitations of ultrasonography for diagnosing white matter damage in preterm infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003, 88, F275-F279;
8. VOLPE J.J. – Cerebral white matter injury of the premature infant – more common than you think, *Pediatrics*, 2003, 112(1), 176-180;
9. KUBAN K.C.K., LEVITON A. – Cerebral palsy, *NEMJ*, 1994, 330, 188-195;
10. HARRIS D.L., BLOOMFIELD F.H., TEELE R.L., HARDING J.E., THE AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND NEONATAL NETWORK – Variable interpretation of ultrasonograms may contribute to variation in the reported incidence of white matter damage between newborn intensive care units in New Zealand, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91, 11-16;
11. VOLPE J.J. – Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities, *Pediatrics*, 2005, 116, 221-225;
12. BACK S.A., LUO N.L., BORENSTEIN S. NATALYA, LEVINE J.M., VOLPE J.J., KINNEY C. HANNAH – Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury, *J Neurosci*, 2001, 21(4), 1302-1312;
13. ITO T., KADOWAKI K., TAKAHASHI H., NAGATA N., MAKIO A., TERAKAWA N. – Clinical features and cardiotocographic findings for premature infants with antenatal periventricular leukomalacia, *Early Human Dev*, 1997, 47(2), 195-201;
14. BASS W.T., JONES M.A., WHITE L.E., MONTGOMERY T.R., AIELLO F., KARLOWICZ M.G. – Ultrasonographic differential diagnosis and neurodevelopmental outcome of cerebral white matter lesions in premature infants, *J Perinatol*, 1999, 19(5), 330-336;
15. SHALAK F. LINA, PERLMAN J.M. – Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant. Current concepts, *Clin Perinatol*, 2002, 29, 745-763;
16. DE VRIES S. LINDA, EKEN P., GROENENDAAL F., RADEMAKER K.J., HOOGERVORST B., BRUINSE H.W. – Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998, 78(1), 51-56;
17. CHAMNANVANAKIJ S., MARGARF L.R., PERLMAN J.M. – Apoptosis and white matter injury in preterm infants, *Pediatr Dev Pathol*, 2002, 5(2), 184-189;
18. INDER T.E., ANDERSON N.J., SPENCER CAROLE, WELLS S., VOLPE J.J. – White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term, *Am J Neuroradiol*, 2003, 24, 805-809;
19. DAMMANN O., LEVITON A. – Brain damage in preterm newborns: might enhancement of developmentally regulated endogenous protection open a door for prevention?, *Pediatrics*, 1999, 104(3), 541-546;
20. GRANT E.G. – Neuropathophysiology of germinal matrix-related hemorrhage and ischemia in GRANT E.G. *Neurosonography of the Pre-term Neonate*, Springer-Verlag, 1986, 14-64;
21. KASKE T.I., RUMAK C.M., HARLOW C.L. – Neonatal and infant brain imaging, in RUMAK C.M.: *Pediatric Sonography*, W.B. Saunders, 1996, 3rd ed, 1443-1447;
22. KUMAZAKI K., NAKAYAMA M., SUMIDA Y. ET ALL – Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia, *Pediatrics*, 2002, 109(4), 650-655;

23. DE VRIES S. LINDA, VAN HAASTERT I., RADEMAKER J.K., GROENENDAAL F. – Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants, *J Pediatr*, 2004, 144, 815-820;
24. YANOWITZ TOBY DEBRA, JORDAN JEANNE ANN, HUNTRESS GILMOUR CAROL ET ALL – Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations, *Ped Res*, 2002, 51(3), 310-316;
25. BALLABH P., BRAUN A., NEDERGAARD M. – Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex and white matter in developing infants, *Pediatr Res*, 2004, 56(1), 117-124;
26. FOLLETT I. PAMELA, ROSENBERG P.A., VOLPE J.J., JENSEN E. FRANCES – NBQX attenuates excitotoxic injury in developing white matter, *J Neurosci*, 2000, 20(24), 9235-9241;
27. KUBAN K.C.K. ET ALL – White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network, *J Pediatr*, 1999, 143(5), 539-546;
28. LAUDENBACH V., CALO G., GUERRINI R. ET ALL – Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain, *J Clin Invest*, 2001, 107(4), 457-466;
29. DAMMANN O., KUBAN K.C.K., LEVITON A. – Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage and cognitive limitations in children born preterm, *Ment Retard Develop Disabil Res Rev*, 2002, 8, 46-50;
30. O'SHEA M.T. – Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights, *Ment Ret & Develop Disab Res Rev*, 2002, 8, 135-145;
31. HULEIHIL M., GOLAN H., HALLAK M. – Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damage: possible mechanisms involved, *Reprod Biol and Endocrinol*, 2004, 2, 17-25;
32. LEVITON A., PANETH N., SUSSER M. ET ALL – Maternal receipt of magnesium sulphate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage, *Pediatrics*, 1997, 99(4), e2;
33. WANG C.A., YANG K.D., HUANG C.B., HUANG H.C., HUANG L.T. – Cord blood myeloperoxidase in preterm infants with periventricular hyperechogenicity, *Chang Gung Med J*, 2004, 27(5), 337-343;
34. MOHAN P.V., TARNOW-MORDI W., STENSON B. ET ALL – Can polyclonal intravenous immunoglobulin limit cytokine mediated cerebral damage and chronic lung disease in preterm infants?, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89, F5-F8;
35. KAUKOLA TUULA, HERVA RIITTA, PERHOMAA MARJA ET ALL – Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants, *Pediatr Res*, 2006, 59(3), 478-482;
36. YOON B.H. ET ALL – Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia, *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174 (5), 1433-1440;
37. ZACH T., BROWN J.C. – Periventricular Leukomalacia, *eMedicine*, 2002, www.medscape.com;
38. HILL A., VOLPE J.J. – Neurologic Disorders, in AVERY G.B., FLETCHER M.A., MACDONALD M.G. - *Neonatology*, J.B. Lippincott Co., 4th ed, 1994, 1137-1139;
39. POPESCU V. – Leziunile cerebrale la nou-nascutul prematur – neuropatologie, aspecte clinice, patogenie si prevenire, *Rev Rom Ped*, 2000, XLIX(4), 385-398;
40. BASS W.T. ET ALL – Indices of hemodynamic and respiratory functions in premature infants at risk for the development of cerebral white matter injury, *J Perinatol*, 2002, 22(1), 64-71;

41. KUBAN K.C.K. ET ALL – Topography of cerebral white-matter disease of prematurity studied prospectively in 1607 very-low-birth-weight infants, *J Child Neurol*, 2001, 16(6), 401-408;
42. SIE L.T. LILIAN, VAN DER KANPP M.S., VAN EEZEKL-MEIJLER G., TAETS VAN AMERONGEN H.M. A., LAFEBER H.N., VALK J. – Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms, *AJNR*, 2000, 21(5), 852-861;
43. DAMMANN O., LEVITON A. – Duration of transient hyperechoic images of white matter in very low birthweight infants: a proposed classification, *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39(1), 2-5;
44. PIERRAT V., DUQUENNOY C., VAN HAASTERT I.C., ERNST M., GUILLEY N., DE VRIES S. LINDA – Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 84, F151-F156;
45. MILLER S.P., CEPPI COZZIO CAMILLA, GOLDSTEIN B. RUTH ET ALL – Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanelar ultrasonography findings, *AJNR*, 2003, 24(8), 1661-1669;
46. MURGO S., AVNI E., DAVID P. ET ALL – Periventricular leukomalacia in premature infants: value of US and MRI for prognosis, *J Radiol*, 1999, 80(7), 715-720;
47. HO M.L., SU P.H., CHEN J.Y. – Relationship of serum lactate dehydrogenase, creatin kinase, aspartate aminotransferase concentrations and severe intraventricular hemorrhage/leukomalacia in very low birth weight preterm neonates, *Acta Paediatr Taiwan*, 2000, 41(3), 129-132;
48. ROELANTS-VAN RIJN M. ARIADNE ET ALL – Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome, *Neuropediatrics*, 2001, 32(2), 80-89;
49. TIMOR-TRITSCH I.E., MONTEAGUDO A., COHEN H.L. – *Ultrasonography of the prenatal and neonatal brain*, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2001, 403-527;
50. CIONI G. ET ALL – Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leucomalacia, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000, 82, F134-F140;
51. UGGETTI CARLA, EGITTO MARIA GRAZIA, FAZZI ELISA ET ALL – Cerebral visual impairment in periventricular leukomalacia: MR correlation, *Am J Neuroradiol*, 1996, 17, 979-985;
52. YOON B.H., ROMERO R., PARK J.S. ET ALL – Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and development of cerebral palsy at age of three years, 2000, *Am JObstet Gynecol*, 182, 675-681;
53. OGNEAN MARIA LIVIA – Ecografia transfontanelara in neonatologie – limite si posibilitati actuale -, *Rev Rom Ultrasonografie*, 2005, 7(1-2), 9-22;
54. MARTINEZ E. ET ALL – Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage, *J Maternal Fetal Investig*, 1998, 8(3), 101-107;
55. STANEVA K.N., ABSHAGEN K., KOEPCKE E., SADENWASSER W. – Cerebral hemorrhage and periventricular leucomalacia in preterm neonates after intravenous tocolysis with fenoterol: results of postnatal ultrasound examination, *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2003, 207(2), 54-62;
56. HAMRICK E.G. SHANNON, MILLER S.P., LEONARD C. ET ALL – Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia, *J Pediatr*, 2004, 145, 593-599;

57. FOLLETT I. PAMELA, DENG W., DAI W. ET ALL – Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for Topiramate, *The J Neurosci*, 2004, 24(18), 4412-4420;
58. DEBILLON T., GRAS-LEGUEN C., VERIELLE V., CAILLON J., ROZE J.-C., GRESSENS P. – Effect of maternal antibiotic treatment on fetal periventricular white matter cell death in a rabbit intrauterine infection model, *Acta Paediatr*, 2003, 92, 81-86;
59. GROENENDAAL F., DE VRIES S. LINDA – Correspondence, *Pediatr Res*, 2001, 50(6), 772-773;
60. HAYAKAWA F., OKUMURA A., KATO T., KUNO K., WATANABE K. – Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography, *Pediatrics*, 1999, 104 (5Pt1), 1077-1081;
61. INDER T.E., MOCATTA TESSA, DARLOW B., SPENCER CAROLE, VOLPE J.J., WINTERBOURN CHRISTINE – Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury, *Pediatr Res*, 2002, 52(2), 213-218;
62. AHOLA T., FELLMAN VINETA, KJELLMER I., RAIVIO K.O., LAPATTO R. – Plasma 8-isprostane is increased in preterm infants who develop Bronchopulmonary dysplasia or periventricular leukomalacia, *Pediatr Res*, 2004, 56(1), 88-93;
63. DAMMANN O., HAGBERG H., LEVITON A. – Is periventricular leukomalacia an axonopathy as well as an oligopathy?, *Pediatr Res*, 2001, 49(4), 453-457;
64. DAMMANN O., ALLRED N.E., KUBAN K.C.K. ET ALL, THE DEVELOPMENTAL EPIDEMIOLOGY NETWORK INVESTIGATORS – Hypocarbica during the first 24 postnatal hours and white matter echolucencies in newborns ≤ 28 weeks gestation, *Pediatr Res*, 2001, 49(1), 388-393;
65. BAUD O., FOIX-L'HELIAS L., KAMINSKI M. ET ALL – Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants, *NEMJ*, 1999, 341, 1190-1196;
66. BRODSKY M.C. – Semiology of periventricular leukomalacia and its optic disc morphology, *Br J Ophthalmol*, 2003, 87, 1309-1310;
67. DAMMANN O. ET ALL – Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants, *Dev Med Child Neurol*, 2002, 44(2), 82-90;
68. AGARWAL R., CHISWICK M.L., RIMMER S. ET ALL – Antenatal steroids are associated with a reduction in the incidence of cerebral white matter lesions in very low birthweight infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 86(2), F96-F101;
69. PARK S.H., KIM H.J., YANG J.H. ET ALL – Neonatal brain damage following prolonged latency after preterm premature rupture of membranes, *J Korean Med Sci*, 2006, 21, 485-489;
70. ARSENIO S., ALBERTO CHIARA, CAROLA B., DANIALA B., DE PAOLI FABIANA, FAZZI ELISA – Obstetric risk factors and persistent increases in brain parenchymal echogenicity in preterm infants, *Brit J Obstet Gynecol*, 2004, 111(9), 913-918;
71. FINE SMITH R.B. ET ALL – Effect of magnesium sulphate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants, *Am J Perinatol*, 1997, 14(5), 303-307;
72. INDER T.E. – Lowered electroencephalographic spectral edge frequency predicts the presence of cerebral white matter injury in premature infants, *Pediatrics*, 2003, 111(1), 27-33;
73. HASHIMOTO K., HASEGAWA H., KIDA Y., TAKEUCHI Y. – Correlation between neuroimaging and neurologic outcome in periventricular leukomalacia: diagnostic criteria, *Pediatr Int*, 2001, 43(3), 240-245;

74. BAUDER F.H., VON SIEBENTHAL K., BUCHER H.U. – Ultrasonically established cystic periventricular leukomalacia (PVL): incidence and associated factors in Switzerland 1995-1997, *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2000, 204(2), 68-73;
75. KREUTZER C., URLESBERGER B., MAURER U., MULLER W. – Transient periventricular echodensities (TPE) in preterm infants under 1500 grams: an analysis of the outcome of the last 10 years, *Klin Padiatr*, 2003, 215(5), 252-256;
76. TROUNCE J.Q., FAGAN D., LEVENE M.I. – Intraventricular haemorrhage and periventricular leucomalacia: ultrasound and autopsy correlation, *Arch Dis Child*, 1986, 61, 1203-1207;

Risk factors in 118 cases of periventricular leukomalacia diagnosed by head ultrasound during the neonatal period

MARIA LIVIA OGNEAN, ANTONIEA POPESCU, NORA SILAGHY

Summary

Purpose: The aim of this paper is the epidemiologic analysis of the cases of periventricular leukomalacia (PVL) diagnosed by head ultrasound scan (HUS) in order to reduce the incidence of this neurologic prematurity associated condition with severe neurological long term outcome.

Material and methods: In order to identify the cases we used serial head ultrasound scans. Clinical and anamnestic data were collected and analysed: gestational age (GA), birth weight (BW), gestational pathology, intranatal and postnatal conditions, presentation at birth, the mode and place of the delivery, the presence of neurological clinical signs during the neonatal period.

Results: The group of the prematures with PVL comprised 118 babies with gestational ages between 26 and 36 weeks and birth weight between 800 and 2200g. The incidence of PVL, compared with the total number of 1716 of the prematures with GA under 36 weeks, born and screened with HUS during the study period, was 6,88%, the focal form of PVL being identified with an incidence of 2,57%. The comparison of the collected data concerning the prematures with PVL was made with the data collected from the 1256 prematures with the same GA, whose HUS were normal during the neonatal period. The main risk factors identified were GA under 32 weeks, BW under 1500 g, birth dystocic presentations, Apgar score 4-6 at 1,5 and 10 minutes after birth, placental pathology with long term placental blood flow alterations, respiratory distress, intrauterine infection and the persistence of ductus arteriosus.

Conclusions: The incidence of the PVL cases, diagnosed using HUS – both the global incidence and the incidence of the cystic PVL – is similar with the data published in the literature. The epidemiological analysis of the PVL cases identified during the 6 years of study reveals the presence of some risk factors also cited by many other authors (GA less than 32 weeks, BW under 1500g, chronic hypoxemia, infection, persistence of the ductus arteriosus, respiratory distress) but also identifies dystocic presentations at birth as a risk factor.

Key-words: periventricular leucomalacia, head ultrasound scan, newborn, premature

THE SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS OF ENTEROBACTERIACEAE ISOLATED FROM URINARY TRACT INFECTIONS IN ELDERLY

CECILIA BOBOȘ¹, ILEANA SPÂNU², CORNELIA DANIELA MARCU²

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

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

Summary

The sensitivity to antibiotics was tested in 236 strains of Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections in elderly aged 60 to 93 years (67.4 % females and 32.6% males). Of the 236 strains 68.2% were Escherichia coli, 14.4% were Proteus species (especially Proteus mirabilis), and the remaining were Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter species, Morganella morganii, Providencia rettgeri.

In Escherichia coli, the sensitivity test revealed that all the tested strains were sensitive to cefotaxime, cefaclor and amikacin; 88.1 % were sensitive to nitrofurantoin, about 60% of the strains were sensitive to norfloxacin and nalidixic acid; about 30% of the tested strains were sensitive to ceftriaxone, amoxicillin-clavulanic acid and cefuroxime; 61.4% of the strains were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. The remaining Enterobacteriaceae partly isolated from elderly with recurrent urinary tract infections coming from an asylum, showed a lower sensitivity to antibiotics. A strain of Klebsiella pneumoniae presented an extended spectrum beta-lactamase (ESBL). Clinical intolerance to ciprofloxacin and ofloxacin was reported in a woman with urinary tract infection with Proteus mirabilis sensitive to norfloxacin.

Key words: urinary tract infections, elderly, Enterobacteriaceae, sensitivity to antibiotics, beta-lactamases.

Introduction

Urinary tract infections (UTI) are the most frequently encountered diseases in the medical practice, representing the most frequent cause of nosocomial infections in hospitalised patients in chronic patient units, but at the same time they are often acquired in collectivities. Elderly patients are an age group of patients vulnerable to severe UTI, showing the rise of prolonged course and complications. The large spectrum of microorganisms and the spreading of the resistant variants require a continual monitoring of these infections and of the antibiotic sensitivity of these bacteria.

These aspects constituted the base of this research which analysed the sensitivity to antibiotics of Enterobacteriaceae isolated from elderly patients with UTI.

Material and methods

The sensitivity to antibiotics was tested in 236 strains of Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections in elderly aged 60 to 93 years (67 % females and 33% males), in the period 01.May 2005 - 30.Jun 2006, the samples being taken and analysed in the outpatient unit (The Center for Diagnosis and Treatment in Cluj-Napoca, Romania).

The urine samples were obtained using the middle urine jet and seeding the culture media (Levin and CLED=lactose-electrolyte deficient) with the urine using calibrated bacteriologic loop (0.01 ml urine/loop). The assessment of quantitative bacteriuria consisted in the counting of the bacteria/ml, given by the number of developed colonies x 100, the presence of 100,000 bacteria/ml was considered significant for the diagnosis.

The bacterial species were identified according to the aspect of the colonies developing on the media and by using biochemical tests.

The antibiotic sensitivity was determined by the standard disc-diffusion method according to the CLSI/NCCLS standards, using antibiotic-impregnated discs from Bioanalyse Ltd.: nitrofurantoin (F), nalidixic acid (NA), colistin (CT), Norfloxacin (NOR), ofloxacin (OFX), amoxicillin-clavulanic acid (AMC), trimethoprim-sulphamethoxazole (SXT), ampicillin (AM), ceftazidime (CAZ), cefuroxime (CXM), ceftriaxone (CRO), and a low number of the strains were tested to cefotaxime (CTX), cefaclor (CEC), amikacin (AK).

Results

Of the 236 strains of Enterobacteriaceae, 159 strains (67.4%) were isolated from females and 77 strains (32.6 %) from males.

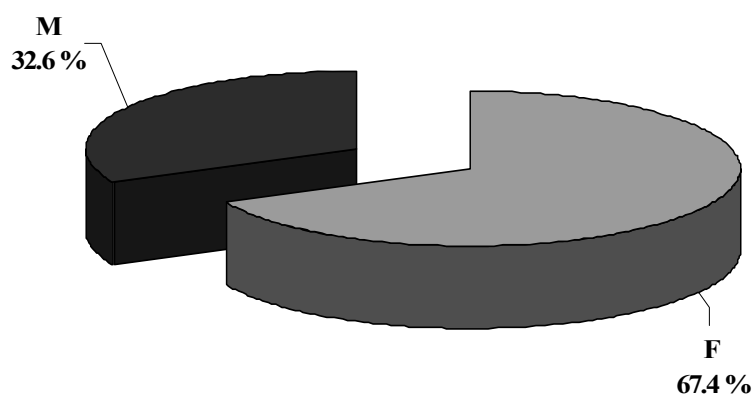


Fig. 1. Gender distribution of the isolated strains

Of the 236 strains of the isolated Enterobacteriaceae, 161 (68.2%) were identified as *Escherichia coli*, and 34 strains (14.4%) belonged to *Proteus* genus (in most cases *P. mirabilis*). The remaining strains were classified in the genres: *Klebsiella* (8.1%) - prevalingly *K. pneumoniae*, *Serratia* (3.8%) – particularly *S. odorifera*, *Enterobacter* (2.1%), *Citrobacter* (1.7%); *Morganella morganii* strains (1.3%) and *Providencia rettgeri* strain (0.4 %).

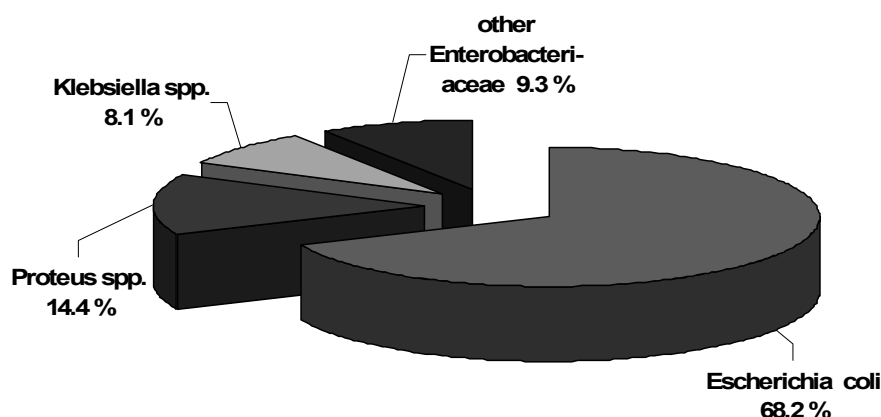


Fig. 2. Enterobacteriaceae strains isolated in UTI

The sensitivity of *Escherichia coli* strains to antibiotics is shown in Fig. 3.

A higher sensitivity was noted to nitrofurantoin (88.1%), norfloxacin (66%), nalidixic acid (59.6%), all these antibiotics being frequently used in UTI. About 1/3 of the strains were sensitive to ceftriaxone, cefuroxime, amoxicillin-clavulanic acid, and 4 strains produced beta-lactamase. It can be noted that a low number of the strains were tested to cefotaxime (3 strains), cefaclor (10 strains), amikacin (5 strains) and all the strains were sensitive to the tested antibiotics. Over 60% of the tested strains were resistant to trimethoprim-sulphamethoxazole and ampicillin.

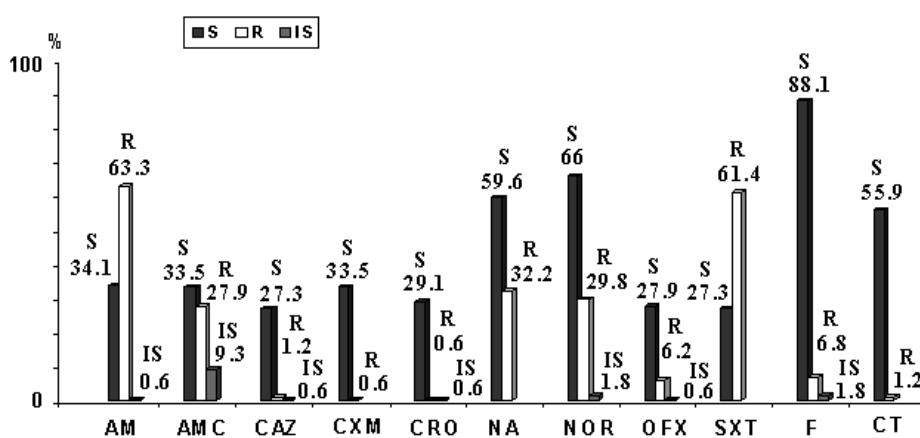


Fig. 3. The sensitivity of *Escherichia coli* strains to antibiotics (%)

Over 40% of *Proteus* strains were sensitive to norfloxacin and to nalidixic acid and 26.4 % of the tested strains were sensitive to ceftazidime and cefuroxime. Of the 7 strains of *Proteus* tested to amikacin, 6 strains were sensitive to this antibiotic. A high resistance was noted to nitrofurantoin.

Intolerance (e.g. urticaria) to ciprofloxacin and ofloxacin was encountered in a female patient with UTI caused by *P. mirabilis* sensitive to norfloxacin.

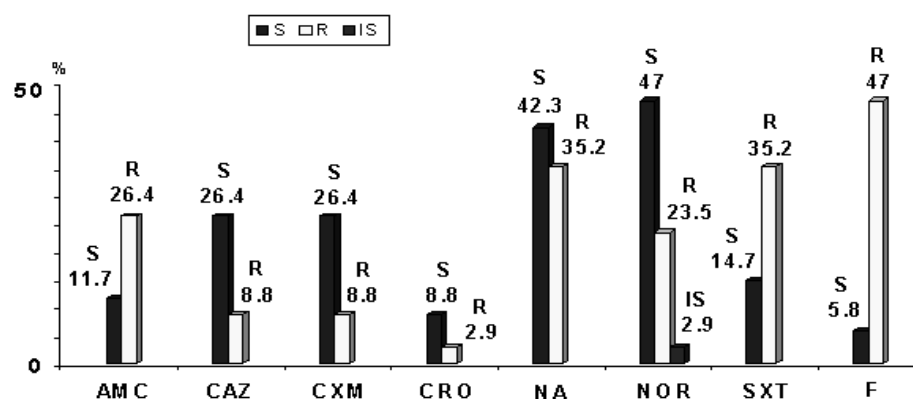


Fig. 4. The sensitivity of *Proteus* strains to antibiotics (%)

Other Enterobacteriaceae isolated were: 19 strains of *Klebsiella*, of which *K. pneumoniae* – 2 strains, *K. oxytoca* – 1 strain; 9 strains of *Serratia*, of which *S. odorifera* – 3 strains, *S. marcescens* – 3 strains; 5 *Enterobacter* strains, of which *Enterobacter cloacae* – 4 strains; 4 strains of *Citrobacter*, of which *Citrobacter freundii* – 2 strains (*Citrobacter freundii* which produced beta-lactamase - 1 strain), *Citrobacter breakii* - 1 strain.

The strains isolated from elderly with UTI and from asylum showed a low sensitivity to antibiotics.

The sensitivity of *Klebsiella* to third generation cephalosporins and colistin was higher, while to nitrofurantoin, trimethoprim-sulphamethoxazole, quinolones a high resistance was noted. Two strains were tested to amikacin and were sensitive to this antibiotic. One strain of *K. pneumoniae* presented an extended spectrum beta-lactamase (ESBL). The strains of *Morganella* and *Providencia* showed multiple antibiotic resistance.

An association of two strains of Enterobacteriaceae (*Escherichia coli* and *Klebsiella* – 2 cases, *Proteus* and *Escherichia coli* 4 cases, *Citrobacter breakii* and *Proteus* - 1 case) was isolated from some patients with repeated UTI and elderly from asylum.

Table 1. The sensitivity to antibiotics of *Klebsiella* and other strains of Enterobacteriaceae

Anti-biotics	The number of the tested strains and their sensitivity													
	Klebsiella 19 strains			Serratia 9 strains			Enterobacter 5 strains		Citrobacter 4 strains		Morganella morganii 3 strains		Providencia rettgeri 1 strains	
	S	R	IS	S	R	IS	S	R	S	R	S	R	S	R
F	11	7	-	3	2	1	-	5	-	3	2	-	-	1
NA	8	9	-	3	2	-	-	5	-	3	-	3	-	1
CT	16	1	-	-	9	NR	4	-	3	1	-	1	NR	1
NOR	10	6	2	4	3	-	2	3	-	3	-	3	-	1
OFX	12	3	2	3	3	-	1	2	-	2	-	-	-	1
CAZ	9	3	-	7	-	-	-	3	2	2	2	-	1	-
CRO	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CXM	10	4	-	-	5	-	1	2	1	2	-	2	1	-
AK	2	-	-	1	1	1	2	-	1	-	3	-	-	-
SXT	7	8	-	1	6	-	-	5	-	4	-	2	-	1

Legend: NR = Natural Resistance

Discussions

The higher incidence of UTI in elderly female patients as compared with the males can be accounted first by favouring anatomical factors (shorter urethra, its opening in the perineum in the vicinity of the area which can be contaminated with intestinal bacteria). On the other hand, estrogen deficiency occurring after menopause, determines changes of the urethral mucosa which becomes more atrophic, more fragile and more permeable, and some age-related urodynamic changes (urine voiding, sphincter failure) increase the incidence of UTI.

Escherichia coli occupies the first place in the etiology of uncomplicated UTI (1, 2). In complicated infections, in catheterized patients as well as in UTI associated with bacteremia the incidence of the isolation of *Escherichia coli* decreases, increasing the proportion of Gram - negative bacteria, non *Escherichia coli* and of Gram – positive bacteria (3, 4, 5, 6, 7). The bacteria isolated from such cases are usually resistant to many antibiotics and the mortality can increase (6, 8).

The data concerning antibiotic sensitivity of the isolated strains are generally in agreement with the data reported in literature, stressing that strains resistant to quinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole are usually isolated from elderly, on the other hand, the sensitivity of a great number of *Escherichia coli* strains to nitrofurantoin and third generation cephalosporins is maintained (4).

The excessive use of the beta-lactamines in infections of the elderly patients from asylums determined the occurrence of strains resistant to cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone in these institutions (9).

The high incidence of UTI and of other infections in the elderly is conditioned by a number of factors such as: (10)

- damaged anti-infectious defense mechanisms
- The presence of certain chronic diseases lowering the resistance of the organism to infections (diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cancer, etc.)
- Altered clinical manifestations of infections in elderly such as: absence of fever, manifestations with confusion, weakness, anorexia, weight loss, urinary incontinence, etc., and this atypical clinical presentation of infections delay diagnosis and early treatment.
- Widening and changing in bacterial etiology of infections in elderly determined changes in the choice of the antibiotics for their treatment (11).
- institutionalization of the elderly in conditions exposing them to the contact with a wide variety of microorganisms. Such institutions represent an important source of bacteria showing resistance to many antibiotics (9).

In our case, in 4 institutionalized male patients with repeated UTI especially *Escherichia coli* was detected.

1. One *Escherichia coli* strain and associations of *Proteus* with other bacterial strains were isolated from a patient with multiple sclerosis and urinary catheter (*Escherichia coli* and *Proteus* – isolated twice, *Proteus* and *Pseudomonas* spp. isolated twice, *Proteus mirabilis* and *Acinetobacter baumannii* isolated once).

2. One strain of *Klebsiella* (*K. pneumoniae*) presented ESBL and *Escherichia coli* associated with *Klebsiella* were isolated from another patient.

3. In a third case one *Escherichia coli* strain with beta-lactamase was isolated.

4. In the fourth case, *Proteus* associated with *Escherichia coli* was isolated once.

These 4 patients presented recurrent cystitis.

From an institutionalized female one *Escherichia coli* strain was isolated.

All the strains isolated from the institutionalized patients presented multiple resistance to antibiotics.

Different strains of Enterobacteriaceae belonging to the same genus were isolated successively from some patients with repeated UTI who were not institutionalized (for example: *Serratia marcescens* and than *Serratia odorifera*, or

sometimes different strains of *Proteus*). Each of the mentioned strains belonging to the same Enterobacteriaceae genus showed a different sensitivity to the tested antibiotics.

Conclusions

1). A number of 236 Enterobacteriaceae strains were isolated from elderly (aged 60 – 93 years) with UTI.

2). The percentage of the strains isolated from females with UTI was 67.4% and from males with UTI 32.6 %.

3). *E. coli* was the etiologic agent in 68.2% of UTI, followed by *Proteus* strains (14.4%). Other Enterobacteriaceae were isolated in a low number of cases of UTI .

4). The strains of *Escherichia coli* presented a higher sensitivity to antibiotics as compared with other Enterobacteriaceae.

5). Third generation cephalosporins and colistin proved to be the most active (excepting the strains with natural resistance to colistin).

The strains of *Escherichia coli* were sensitive to a high degree to Nitrofurantoin.

Aminoglycosides presente renal toxicity and their limited use in elderly is noted.

References

1. VERHAZ A., SKRBIC R., RAKITA-MUSIC M., Catheter – related urinary infections at the Clinical Center in Benja-Luka, *Med. Pregl.*, 2003, 56 (9-10): 460-464.
2. VERHAZ A., SKRBIC R., RAKITA-MUSIC M., Resistance of catheter – associated urinary tract infections to antibacterials, *Vojnosanit Pregl.*, 2005, 62 (3): 181-187.
3. ACKERMANN R. J., MONROE P. W., Bacteriemic urinary tract infection in older people, *J. Am. Geriatr.*, 1996, 44 (8): 927-933.
4. FARRELL D. J., MARRISSEY I., DE RUBEIS D., et al., A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection, *J. Infect.*, 2003, 46 (2): 94-100.
5. KUMAMOTO Y., TSUKAMOTO T., MATSUKAWA M., et al., Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections, *Jpn. J. Antibiot.*, 2005, 58 (6): 544-556.
6. TAL S., GULLER V., LEVI S., et al., Profile and prognosis of febrile elderly patients with bacteriemic urinary tract infection, *J. Infect.*, 2005, 50 (4): 296-305.
7. GARCIA ORDONEZ M. A., MOYA B. R., LOPEZ G. J. J., COLMENERO CASTILLO J. D., Epidemiological features of community and nosocomial – acquired bacteraemia in the hospitalized elderly patients, *An Med Interna.*, 2006, 23 (2): 62-65.
8. MARCUS E. L., ALTMARK L., SHAPIRO M., et al., Antimicrobial resistance patterns among urine isolated from older patients in a general hospital in Jerusalem, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2001, 2 (1): 34-40.
9. HUJER A. M., BETHEL C. R., HUJER K. M., et al., Antibiotic resistance in the institutionalized elderly, *Clin. Lab. Med.*, 2004, 24 (2): 343-361.
10. YOSHIKAWA Th. T., Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases, *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30: 931-933.
11. NYS S., VAN MERODE T., BARTELDIS A. I., et al., Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture, *Antimicrob. Chemother.*, 2006, (Epub. ahead of print).

Aspecte privind sensibilitatea la antibiotice a enterobacteriilor izolate din tractul urinar la vârstnici

CECILIA BOBOȘ, ILEANA SPÂNU, CORNELIA DANIELA MARCU

Rezumat

A fost testată sensibilitatea față de antibiotice pentru 236 tulpini de Enterobacterii izolate din infecții urinare de la subiecți cu vârsta cuprinsă între 60 și 93 ani (67.4% femei și 32.6% bărbați). Din totalul de 236 tulpini: 68,2% au fost identificate ca *Escherichia coli*, 14,4% au fost specii de *Proteus* (mai ales *Proteus mirabilis*), iar restul au fost specii de *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*.

Pentru tulpinile de *Escherichia coli* antibiograma evidențiază că toate tulpinile testate au fost sensibile la Cefotaxim, Cefaclor și Amikacin; 88.1 % au fost sensibile la Nitrofurantoin, aproximativ 60% din tulpini au fost sensibile la Norfloxacin și Acid nalidixic, iar aproximativ 30% din tulpinile testate au fost sensibile față de Ceftriaxonă și Amoxicilină-Acid clavulanic și Cefuroxim; 61.4% tulpini au fost rezistente la Trimetoprim-Sulfametoxazol. Pentru celelalte Enterobacterii, izolate în parte de la subiecți cu infecții urinare repetate și provenind de la căminul de bătrâni, sensibilitatea față de antibiotice a fost mai redusă. O tulpină de *Klebsiella pneumoniae* a prezentat beta-lactamază cu spectru extins (BLSE). S-a semnalat un caz de intoleranță clinică la Ciprofloacin și Ofloxacin la o pacientă cu infecție urinară de la care s-a izolat *Proteus mirabilis*, tulpină sensibilă la Norfloxacin.

Cuvinte cheie: infecții urinare, subiecți vârstnici, Enterobacterii, sensibilitate la antibiotice, beta-lactamaze.

LE DEPISTAGE ECHOGRAPHIQUE DE «DEUXIEME NIVEAU» DE LA LUXATION CONGENITALE DE HANCHE (LCH) RESULTATS PRELIMINAIRES

**I. NEGREANU¹, B. FENOLL², HELENE PERRUEZ³,
MARIE-JACQUES LEFEVRE³, GISELE GREMMO-FEGER⁴**

¹Chirurgie Pédiatrique, Université de Médecine Cluj-Napoca, Roumanie

²Chirurgie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Brest, France

³Radiopédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Brest, France

⁴Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Brest, France

Résumé

Les auteurs ont analysé les résultats du dépistage échographique « sélectif » de la luxation congénitale de hanche (LCH) parmi une population de nouveau nés « à risque », selon une méthode introduite par A. Couture à Montpellier et utilisée par C. Treguier à Rennes (la mensuration du seul paramètre de l'épaisseur du fond cotyloïdien).

Ils ont étudié 814 hanches et ont obtenu pour ce test une sensibilité de 0,91 et une spécificité de 0,96 ainsi que une valeur prédictive négative VPN proche de 1 et un rapport de vraisemblance positif important (21,5). La valeur prédictive positive est aussi suffisamment importante pour justifier une consultation spécialisée des patients dont le test est positif. Le protocole en cours doit se poursuivre pour être validé sur un plus grand nombre de cas.

Mots-clés: Dépistage; Luxation congénitale de hanche

Introduction

La luxation congénitale de hanche (LCH) est un problème de santé publique qui touche en Europe et en France de 2 à 40 enfants sur 1000. La LCH a fait l'objet en novembre 1991 d'une conférence de consensus organisée conjointement par la Société Française de Radiologie et le Groupe d'Etude en Orthopédie Pédiatrique ¹. Cette conférence rappelle le bénéfice à faire le diagnostic de la LCH dans le 1^{er} mois de vie car le traitement est plus simple, plus efficace, moins agressif, moins long et moins coûteux. Pour dépister la LCH à cet âge a été proposé d'associer à l'examen clinique, primordial et obligatoire, une échographie à un mois de vie.

Un dépistage doit faire appel à un test unique, qui doit avoir le maximum de sensibilité et de spécificité. Il nécessite la mise en place de structures de concertation pour l'élaboration de son protocole, de structure de suivi de la campagne et de structure d'évaluation. Au CHU Brest il existe depuis 01/06/2004, grâce à la collaboration des services de chirurgie pédiatrique, de radiopédiatrie, de pédiatrie et de maternité, un nouveau protocole de dépistage de la LCH dont le 2^e niveau (chez les sujets à risques) est centré sur la mesure échographique de l'épaisseur du fond cotyloïdien (FC) vers

l'âge d'un mois. Il est en train de remplacer un dépistage sélectif radiologique fait vers l'âge de 4 mois (Fig. 1).

Nous avons fait une évaluation intermédiaire des résultats du dépistage échographique dit de 2^{ème} niveau.

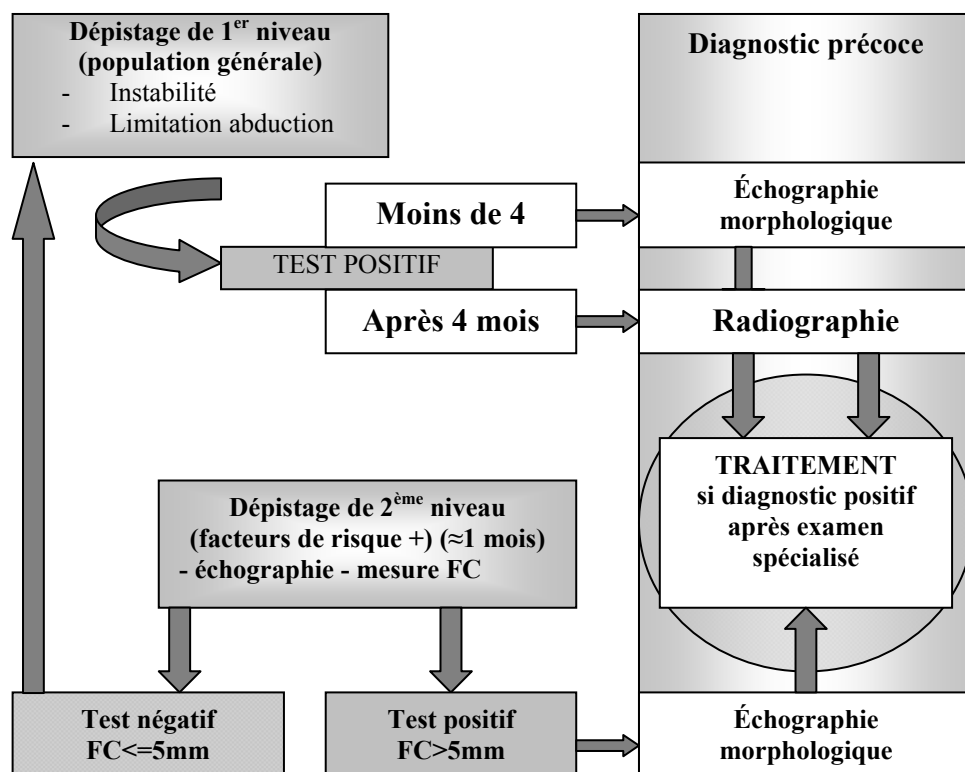


Fig. 1. Schéma du protocole de dépistage de la LCH au CHU Brest

Matériel, méthodes

Au CHU Brest le dépistage sélectif de la LCH s'effectue pour les enfants à risque, vers l'âge d'un mois. Cette population est constituée par les enfants dont l'examen clinique des hanches est normal mais qui présentent un risque particulier de LCH. Il s'agit des filles, de ceux qui ont des antécédents familiaux directs de l'affection, dont la présentation était en siège ou la version tardive, des jumeaux et des enfants porteurs d'une anomalie orthopédique malformative ou posturale (autre que la LCH) 407 enfants (âgés de 3 à 12 semaines) ont été soumis au dépistage de 2^{ème} niveau, dans le service de radiopédiatrie, par la technique de Couture² pendant la période de l'étude (du 05/01/2005 au 07/12/2005).

Dans la technique échographique de Couture la coupe de référence est frontale externe. Elle est réalisée en décubitus dorsal, hanche fléchie et en adduction (position « luxante », mais qui ne reproduit pas la recherche clinique du ressaut). L'enfant est placé sans contention particulière face à l'examineur, les deux genoux empaumés par la même main (Fig. 2).



Fig. 2. Technique de l'échographie

Cette coupe permet le repérage du noyau épiphysaire, du limbus fibro-cartilagineux (structures cartilagineuses), de l'aile iliaque rectiligne, du toit osseux cotyloïdien et du noyau de l'os pubien (structures osseuses).

Le FC est l'espace qui sépare la limite interne de l'épiphyse du rebord hyperéchogène arciforme du pubis. Il contient 3 éléments: le ligament rond, le pulvinar et le cartilage qui recouvre le noyau d'ossification du pubis. Normalement l'épaisseur du FC doit mesurer moins de 5 mm et la différence entre les deux hanches ne doit pas dépasser 1,5 mm (test de dépistage négatif). En cas de LCH, le déplacement postérosupérieur de la tête fémorale entraîne une expansion du pulvinar et du ligament rond, donc une augmentation du FC au-dessus de 5 mm (test de dépistage positif).

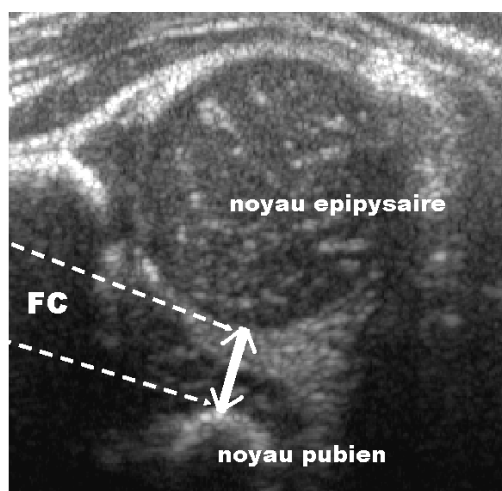


Fig. 3. Mesure échographique du FC

Lorsque le test était positif ($FC > 5\text{mm}$) a été effectuée immédiatement une échographie morphologique (selon Graf ³) et l'enfant a été adressé pour une consultation spécialisée d'orthopédie pédiatrique au terme de laquelle un traitement lorsque cela était nécessaire.

Lorsque le test était négatif ($FC \leq 5\text{ mm}$) aucun autre examen complémentaire n'a pas été réalisé et l'enfant a continué à être soumis au dépistage de premier niveau (examens cliniques répétés) au moins jusqu'au 6^{ème} mois de vie.

Résultats

Pour les 407 patients, l'âge moyen à l'échographie de dépistage a été de 5,1 semaines (DS = 1,29) (médiane 4,7).

Parmi ces 407 enfants 113 (27,8%) étaient des garçons et 294 (72,2%) des filles.

Parmi les 814 hanches qui ont été examinées, si on considère le seuil de 5 mm, il y avait 44 hanches (5,41%) dont l'examen a été jugé pathologique (15 bilatérales, 5 à droite, 9 à gauche (29 enfants - 7,2 % de la population).

Tous ces enfants ont suivi une consultation spécialisée d'orthopédie infantile, après avoir effectué une échographie morphologique et dynamique. Au terme de ce bilan il a été retenu le diagnostic de LCH (et un traitement actif a été entrepris) pour 10 hanches (1,23%) ou bien 8 enfants – (1,96% de la population).

Les examens cliniques périodiques (de premier niveau) ont permis le dépistage, vers 4 mois, d'un cas de LCH (unilatéral) dont le test échographique à l'âge d'un mois était négatif.

Tableau I – Résultats du test échographique (hanches)

Diagnostic définitif	LCH	Hanches normales	Total
Test positif	10	34	44
Test négatif	1	769	770
Total	11	803	814

En analysant ce tableau avec le logiciel « InStat » du GraphPad Software on a obtenu les résultats suivants (Tableau II):

Tableau II – Analyse statistique du test de dépistage

<i>Variable</i>	<i>Valeur</i>	<i>Intervalle de confiance de 95%</i>
Sensibilité Se	0,9091	0,5874 – 0,9977
Spécificité Sp	0,9577	0,9413 – 0,9704
Valeur Prédictive Positive VPP	0,2273	0,1146 – 0,3781
Valeur Prédictive Négative VPN	0,9987	0,9928 – 1,0000
Rapport de vraisemblance positif RV+	21,471	

Discussion

Selon l'OMS, la prévention secondaire, que l'on nomme le dépistage, détecte une maladie à un stade infra-clinique alors que les chances de guérison sont importantes.

Le dépistage est une démarche qui s'adresse à toute une population cible et qui consiste donc à distinguer: un groupe de personnes pouvant présenter l'affection ou un état morbide (test positif) et un groupe de personnes probablement indemnes de l'affection (test négatif).

Les personnes ayant un test positif seront ultérieurement soumises à des examens diagnostiques pour déterminer si, effectivement, elles sont atteintes de l'affection. Ainsi apparaît la différence fondamentale entre dépistage et diagnostic ⁴ (Tableau III).

<i>Tableau III</i>		
	Dépistage	Diagnostic
Objectif	Identifier les groupes à risque élevé	Certifier des malades
Population cible	Personnes apparemment en bonne santé	Personnes présentant des troubles définis
Critères de jugement	Seuil prédéterminé Classement automatique	Jugement intégrant de nombreuses informations et tenant compte du contexte
Personnel impliqué	Tous les personnels de santé	Décision médicale
Principales caractéristiques du test	Echelon collectif	Echelon individuel
	Rapide	Parfois long
	Acceptable	Parfois désagréable
utilisé	Non dangereuse	Parfois exposant à des risques
	Moins précis	Plus précis
	Moins cher	Plus cher
	Ne constitue pas une base de traitement	Constitue une base de traitement

Dans le cas de la LCH, la complexité du dépistage provient de plusieurs éléments (affection prénatale, déterminisme génétique encore inconnu, aspects évolutifs au cours de la croissance, absence d'étude épidémiologique nationale, frontière entre le normal et le pathologique mal définie dans certaines situations) il apparaît que, si le dépistage clinique de 1^{er} niveau (population générale) est essentiel et nécessaire, il n'est pas suffisant^{5,6}.

L'examen clinique comme méthode de dépistage peut donner de très bons résultats à condition qu'il soit fait par des personnes expertes^{7,8}, mais les résultats de la majorité des études plaident en faveur de l'échographie comme meilleure méthode de dépistage (plus sensible et plus spécifique) Godward⁹ a trouvé que 70% des enfants qui ont nécessité un geste chirurgical pour la LCH ont échappé à l'examen clinique de dépistage et Rosenberg¹⁰ a remarqué que l'échographie n'a été mise en défaut que dans 5% des cas alors que l'examen clinique n'a pas identifié 63% des LCH.

Ainsi est nécessaire un dépistage de deuxième niveau, concernant les enfants à risque particulier.

Selon l'Académie Américaine de Pédiatrie¹¹, l'incidence néonatale de la LCH est estimée à 1,15% et les trois principaux facteurs de risque semblent être le sexe féminin (sex ratio de 4,6/1), les antécédents familiaux directs (risque relatif de 1,7) et la présentation par le siège (incidence 7 fois plus importante).

L'échographie est la méthode de choix, dans le cadre d'un dépistage de deuxième niveau, à la condition qu'elle puisse, par une technique simple et peu dépendante de l'opérateur répondre à la question posée du dépistage. En cas de réponse positive elle doit conduire, comme la découverte clinique d'une instabilité ou d'une limitation de l'abduction, à inclure l'enfant dans une procédure spécialisée de diagnostic précoce.

La technique de dépistage décrite par Couture² et développée par Tréguier et Chapuis à Rennes¹² semble remplir le cahier des charges du dépistage échographique. Selon eux, la mesure du FC est indépendante du plan de coupe échographique (puisque l'on apprécie la distance entre la limite interne de l'épiphyse et le noyau osseux du pubis), elle est invariable avec l'âge de l'enfant dans les premiers mois de vie (FC normal à 1 mois: $3,6 \pm 0,9$ mm ; FC normal à 3 mois: $3,5 \pm 0,4$ mm) et il n'y a pas de variabilité inter opérateur significative.

Les techniques échographiques de Graf³ et de Couture reposent sur la réalisation d'une coupe coronale. La coupe de référence de Graf passe par le noyau d'ossification du pubis alors que celle de Graf passe par la métaphyse fémorale. Cette différence de technique est responsable de nombreuses erreurs diagnostiques par défaut ou par excès qui ont contribué à discréditer la technique de Couture et à douter de sa fiabilité pour un dépistage de masse.

La classification de Graf, fiable en milieu hyper spécialisé, apparaît complexe et difficile à utiliser en pratique courante^{13, 14} (imprécisions et caractère peu reproductible des mesures).

Les résultats du test échographique de dépistage de Tréguier pourraient, de plus, constituer une base de données épidémiologiques qui pourrait être mise en corrélation avec les données administratives et cliniques.

En comparant les résultats de notre étude avec celles d'autres auteurs nous constatons que pour Tréguier¹⁵ la sensibilité de ce test est de 100% (en considérant 6 mm comme valeur seuil du FC)

Lowry¹⁶ a suivi en Irlande 52.893 enfants, dont 5485 « à risque » avec un examen clinique normal à la naissance. Les enfants à risque ont bénéficié à l'âge de 8 semaines d'une échographie selon la technique de Graf qui a mis en évidence 18 cas (0,33%) de LCH.

Roovers et coll.¹⁷ (Pays Bas) ont comparé le dépistage clinique systématique et le dépistage échographique selon la technique de Graf (examens répétés à 1, 2, et 3 mois) dans la population générale. Pour le dépistage échographique ils ont obtenu une sensibilité de 88,5%, un pourcentage d'enfants ayant un examen spécialisé de 7,6% et un pourcentage d'enfants traités de 4,6 %. Pour l'examen clinique ils ont obtenu une sensibilité de 76,4%, un pourcentage d'enfants ayant un examen spécialisé de 19,2% et 2,7% d'enfants traités. Un élément important est que le traitement a été commencé dans la population de dépistage échographique plus tôt que dans la population de dépistage clinique (avant 13 semaines de vie – 67% versus 29%) ou dans la population de dépistage radiologique. Pour ces auteurs existe cependant un risque de traitement injustifié si on réalise un dépistage échographique dans la population générale.

Conclusion

Le test de dépistage sélectif de la LCH fondé sur la technique échographique de mesure du FC fournit des arguments favorables pour que le protocole déjà mis en place soit poursuivi, car:

- il est simple
- il a une sensibilité et une spécificité acceptables (plus de 90%)
- sa valeur prédictive négative VPN est très élevée
- sa valeur prédictive positive VPP est assez importante pour qu'un examen spécialisé soit demandé
- il apporte un fort gain diagnostique (RV+ de 21,5)

Bibliographie

1. KALIFA G. et al.: Conférence de consensus sur le dépistage de la LCH. *Arch Fr Pediatr*, 1992, 49, 145-7
2. COUTURE A., BAUD C., FERRAN J.L., VEYRAC C.: *L'échographie de la hanche chez l'enfant*, Editions AXONE, Montpellier, 1988
3. GRAF R., SCOTT S., FARKAS P., LERCHER K., TSCHAUNER C., BENAROYA A.: *Manual for Hip Sonography*, Edition Stolzalpe, Austria, 1999.
4. www.educ.necker.fr/cours/poly/biostatistique/Dépistage_et_diagnostic.htm

5. ROSENDAHL K., MARKESTAD T., LIE R.T.: Congenital dislocation of the hip: A prospective study comparing ultrasound and clinical examination. *Acta Pediatr*, 1992, 81, 177-81
6. FENOLL B.: Dépistage et prise en charge initiale de la luxation congénitale de hanche. *Cahiers d'enseignement de la SOFCOT*. Paris, Elsevier, 2003, 221-45.
7. MacNICOL M.F.: Results of a 25 years screening programme for neonatal hip instability. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1990, 72, 1057-60
8. POUL J., BAJEROVA J., STRAKA M.: Early diagnosis of congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1992, 74, 695-9
9. GODWARD S., DEZATEUX C.: Surgery for congenital dislocation of the hip in the UK as a measure of outcome of screening. *Lancet*, 1998, 351, 1149-52.
10. ROSENBERG N., BIALIK V.: The effectiveness of combined clinical-sonographic screening in the treatment of neonatal hip instability. *Eur J Ultrasound*, 2002, 15, 55-60
11. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Clinical Practice Guideline: Early Detection of Developmental Dysplasia of the Hip. *Pediatrics*, 2000, 105, 896-905
12. DACHER J.N., TRÉGUIER C., CHAPUIS M.: Luxation congénitale de hanche. *Feuillets de radiologie*, 1998, 38, 258-67
13. OMEROGLU H., BICIMOGLU A., KOPARAL S., SEBER S.: Assessment of variations in the measurement of hip ultrasonography by the Graf method in developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr Orthop B*, 2001, 10, 89-95
14. ROSENDAHL K., ALASKEN A., LIE R.T., MARKESTAD T.: Reliability of ultrasound in the early diagnosis of developmental dysplasia of the hip. *Pediatr Radiol*, 1995, 25, 219-24
15. TRÉGUIER C., CHAPUIS M. et al.: Echographie de la luxation congénitale de hanche et dépistage. Dans: FENOLL B.: *La luxation congénitale de hanche*, Sauramps Médical, Montpellier, 2006, 109-23
16. LOWRY C.A., DONOGHUE V.B., MURPHY J.F.: Auditing hip ultrasound screening of infants at increased risk of developmental dysplasia of the hip. *Arch Dis Child* 2005, 90, 579-81
17. ROOVERS E.A., BOERE-BOONEKAMP M.M., CASTELEIN R.M., ZIELHUIS G.A., KERKHOFF T.H.: Effectiveness of ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90, F25-F30

Depistarea ecografică selectivă a luxației congenitale de șold (LCS)

**I. NEGREANU, B. FENOLL, HÉLÈNE PERRUEZ,
MARIE-JACQUES LEFEVRE, GISÈLE GREMMO-FEGER**

Rezumat

Autorii au analizat rezultatele depistării ecografice „selective” (pe o populație de sugari mici prezentând factori de risc) a LCS din cadrul protocolului folosit în Spitalul Universitar din Brest (Franța) cu o metodă originală, de măsurare a unui singur parametru (distanța dintre marginea internă a epifizei femurale și nucleul de osificare pubian sau „fundul cotiloidian” - FC).

Pentru 814 șolduri ale unor sugari cu vârsta medie de 5,1 săptămâni s-a obținut o sensibilitate a testului de 0,91 și o specificitate de 0,96 precum și o valoare predictivă negativă apropiată de 1 și un raport de încredere pozitiv mare (21,5).

De asemenea valoarea predictivă pozitivă este suficient de importantă pentru a justifica efectuarea unui consult complex specializat.

Protocolul în curs trebuie continuat pentru a avea validarea pe o populație mai importantă numeric.

Cuvinte-cheie: test de depistare, luxație congenitală de șold

DURATA IMUNODEPRESIEI, FACTOR PROMOTOR AL ENCEFALOPATIEI HIV

C. T. MARCU¹, ANCA BUTNARU², ROXANA IUBU³,
ADRIANA SLAVCOVICI¹

¹Catedra de Boli Infecțioase, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

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

³Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca

Rezumat

Studiul își propune identificarea unui parametru, denumit indicele de evoluție imunologică, care să combine gradul și durata imunodepresiei în evoluția infecției HIV, precum și evaluarea lui în aprecierea importanței pentru encefalopatia HIV, comparativ cu metodele uzuale. Au fost evaluate imagistic și imunologic 35 de cazuri de infecție HIV la adolescenți, dintre care 16 cu encefalopatie HIV. Rezultatele obținute confirmă ipoteza studiului conform căreia durata imunodepresiei este un factor promotor major pentru apariția encefalopatiei HIV, mai important decât nivelul imunodepresiei sau durata de evoluție a infecției HIV.

Cuvinte cheie: encefalopatia HIV, factori de risc, evoluția imunologică

Introducere

Imunodepresia celulară exprimată prin numărul redus de limfocite T-CD₄ (LT-CD₄) a fost și este considerată un factor de risc important pentru encefalopatia HIV, atât înainte cât și după introducerea HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) (1,2,3). Encefalopatia HIV este considerată o afecțiune definitorie pentru SIDA, care se manifestă de regulă la un nivel al CD₄ de sub 200/mm³ (4). Introducerea HAART a modificat evoluția infecției HIV, care a devenit o infecție cronică cu durată lungă de evoluție, fapt care a influențat și incidența, prevalența, factorii de risc și chiar tabloul clinico-evolutiv al majorității afecțiunilor asociate infecției HIV, inclusiv al encefalopatiei HIV (3,2,5,6,7).

În era pre-HAART, riscul pentru encefalopatia HIV era corelat cu valori reduse ale nadirului CD₄ și a mediei CD₄ (media CD₄ fiind cuprinsă între 50-100/mm³) (3). Se considera că un nadir CD₄ mic permite și/sau facilitează pătrunderea HIV la nivelul sistemului nervos central, unde, din cauza particularităților acestuia, induce o infecție localizată cu evoluție proprie, puțin influențată de terapia antiretrovirală din cauza penetrabilității reduse la nivelul acestuia (3). Alți factori corelați cu severitatea encefalopatiei HIV erau considerați durata infecției HIV (3) și sarcina virală la nivelul LCR (8, 9).

Introducerea HAART a condus la modificări ale importanței factorilor favorizanți ai apariției encefalopatiei HIV. Astfel, media LT-CD₄ calculată pe perioada anterioară diagnosticului encefalopatiei HIV a crescut semnificativ (160/mm³) (3), explicată prin efectul imuno-restaurator al HAART, și nu se mai corelează cu riscul apariției encefalopatiei HIV. De asemenea, sarcina virală măsurată în LCR (considerat

cel mai sensibil marker în perioada pre-HAART) nu se mai corelează în prezent cu riscul encefalopatiei HIV (10). În perioada actuală cei mai importanți factori de risc par a fi nadirul CD₄ redus, valoarea CD₄ măsurată înaintea evaluării encefalopatiei HIV și durata lungă a infecției HIV (10, 2, 3).

În numeroase studii se subliniază importanța, atât a nivelului imunodepresiei anterioare evaluării encefalopatiei HIV, cât și a duratei de evoluție a infecției HIV, ca factori favorizanți ai apariției encefalopatiei HIV. În toate acestea, cei doi factori amintiți au fost evaluați individual.

Ipoteza acestui studiu consideră că acești doi parametri reprezintă de fapt două fațete ale unui singur factor favorizant pentru apariția encefalopatiei HIV, respectiv durata imunodepresiei. Conform acestei ipoteze, nu durata de evoluție a infecției HIV este decisivă pentru apariția encefalopatiei HIV, ci durata totală de timp în care pacientul a fost intens imunodeprimat. De asemenea, nivelul imunodepresiei evaluat individual, fie ca medie a numărului de LT-CD₄, fie ca valoare unică, sau ca valoare minimă anterioară evaluării encefalopatiei HIV, este un factor apreciat parțial, atât timp cât nu este corelat cu durata persistenței imunodepresiei. Cercetând literatura, nu am identificat nici un studiu care să fi emis această ipoteză sau să fi testat un parametru care să exprime durata imunodepresiei.

Obiective

Studiul își propune două obiective:

1. Identificarea unui parametru care să exprime durata și gradul imunodepresiei (denumit indice de evoluție imunologică), perioadei anterioare testării prin metoda imagistică a encefalopatiei HIV.

2. Verificarea ipotezei proprii conform căreia durata imunodepresiei - cuantificată prin indicele de evoluție imunologică - este un factor promotor major pentru encefalopatia HIV, mai important decât nivelul imunodepresiei și durata de evoluție a infecției HIV.

Material și metode

Cazurile analizate sunt reprezentate de o parte a adolescenților cu infecție HIV aflați sub supravegherea și tratamentul Centrului Regional de Monitorizare și Supraveghere a Infecției HIV/SIDA Cluj.

Toate cazurile selectate au fost infectate HIV pe cale orizontală, percutană, în perioada 1988–1991. Pacienții constituie de asemenea un lot omogen în ce privește vârsta ca atare și cea la care a survenit infectarea HIV, toți fiind născuți (cu o singură excepție) în perioada 1988-1990, 49% fiind născuți în 1989. Data probabilă a infectării a fost stabilită pe baza anamnezei, identificându-se expunerea, în perioada 1988-1991, la manevre medicale percutane, într-o perioadă caracterizată prin absența oricăror măsuri de profilaxie specifică și de numărul mare de infecții HIV transmise în această perioadă în întreaga țară.

Investigația imagistică cerebrală a constat din efectuarea tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare, urmărind identificarea semnelor imagistice de encefalopatie HIV, în primul rând gradul de atrofie cerebrală. În marea majoritate a cazurilor, investigația imagistică nu a fost indicată pe baza simptomatologiei neuropsihice sugestive pentru encefalopatia HIV, dorindu-se realizarea unui screening imagistic al pacienților cu infecție HIV. Investigația imunologică, reprezentată de determinarea numărului de limfocite T-CD₄ s-a realizat în contextul monitorizării uzuale a evoluției infecției HIV și a eficienței terapeutice.

Selectarea cazurilor s-a realizat pe baza următoarelor criterii: existența a cel puțin unei investigații imagistice efectuate pentru decelarea encefalopatiei HIV și a cel puțin unei evaluări imunologice realizate înaintea efectuării testului imagistic, prin

determinarea numărului limfocitelor T-CD₄, fiind excluse cazurile care prezentau modificări imagistice cerebrale caracteristice altor afecțiuni (boli cerebro-vasculare, toxoplasmoză cerebrală, leucoencefalopatie multifocală progresivă, etc), pentru a nu perturba aprecierea atrofiei cerebrale, caracteristice encefalopatiei HIV. Au corespuns acestei selecții un număr de 35 de cazuri, totalizând 51 de testări imagistice.

Conform obiectivelor propuse, am combinat gradul și durata imunodepresiei într-un parametru pe care l-am denumit indicele de evoluție imunologică (IEI), calculat după formula:

$$IEI = \sum ((M_{CD4} - 200) \times \Delta t),$$

unde M_{CD4} reprezintă media celor două valori ale CD₄ care delimitează o perioadă imunologică, iar Δt exprimă durata perioadei respective, măsurată în luni.

Analiza statistică a urmărit în principal testarea semnificației diferențelor dintre grupul pacienților cu și fără encefalopatie HIV în ce privește gradul și durata imunodepresiei celulare, prin compararea unor modalități diferite de apreciere a acestora. Astfel, au fost analizate modalitățile de apreciere a imunodepresiei utilizate curent în studii asupra factorilor favorizanți pentru apariția encefalopatiei HIV: valoarea CD₄ înaintea evaluării encefalopatiei HIV, nadirul CD₄ și media CD₄. Alături de acestea, a fost evaluat indicele de evoluție imunologică propus de noi ca parametru al gradului și duratei imunodepresiei.

Compararea între cele două grupuri de pacienți (cu și fără encefalopatie HIV) s-a realizat în două moduri. Într-o primă abordare, evoluția imunologică s-a evaluat pe perioada anterioară fiecărui test imagistic, chiar dacă un pacient a beneficiat de mai multe teste imagistice efectuate în perioada monitorizării. A doua modalitate a fost de evaluare imunologică doar a perioadei anterioare primului test imagistic, al fiecărui pacient.

Concret, analiza statistică s-a realizat prin testul Student, comparând cazurile cu și fără encefalopatie HIV. Pentru o analiză mai riguroasă a rezultatelor, în primul rând s-au evaluat parametri statistici de bază (media, deviația standard, limitele, mediana) ai unor variabile conexe utile (vârsta pacienților, durata probabilă a infecției HIV, ambele calculate în funcție de momentul efectuării testului imagistic, numărul evaluărilor imunologice și imagistice), iar în al doilea rând s-a testat semnificația diferenței acestora între grupul cu și fără encefalopatie HIV pentru a se aprecia intervenția acestora în influențarea rezultatelor principale.

Rezultate

Tabel 1. Situația evaluărilor imagistice pentru diagnosticul encefalopatiei HIV

Situație	Total	Pacienți diagnosticați la prima evaluare imagistică:	
		Cu encefalopatie HIV	Fără encefalopatie HIV
Nr. total de pacienți evaluați	35	16 (45.7 %)	19 (54.3 %)
Nr. pacienți cu o singură evaluare imagistică	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)
Nr. pacienți cu evaluări imagistice multiple	19	10 (52.6 %)	9 (47.4 %)
Nr. evaluări imagistice ulterioare primei evaluări	35	19 (54.3 %)	16 (45.7 %)
Numărul evaluărilor imagistice ulterioare primei evaluări per pacient	1.84	1.90	1.78
Nr. pacienților a căror diagnostic stabilit la prima evaluare s-a modificat ulterior	0	0	0

Tabel 2. Parametri evaluați înaintea efectuării testului imagistic

Parametru	Toate evaluările imagistice (51)		Cu encefalopatie HIV (25)		Fără encefalopatie HIV (26)		Semnificația diferenței
	Limite (Mediana)	Media ± deviația standard	Limite (Mediana)	Media ± deviația standard	Limite (Mediana)	Media ± deviația standard	p
Vârsta (ani)	10.20 – 17.44 (14.15)	14.14 ± 1.69	10.20 – 17.44 (14.15)	14.14 ± 1.84	10.21 – 16.53 (14.19)	14.14 ± 1.57	0.992
Durata probabilă a infecției HIV (ani)	9.85 – 17.03 (13.81)	13.68 ± 1.70	9.85 – 17.03 (13.81)	13.67 ± 1.85	9.85 – 16.27 (13.75)	13.69 ± 1.59	0.962
Nr. investigațiilor imagistice	1 – 3 (1)	1.45 ± 0.65	1 – 3 (1.5)	1.68 ± 0.79	1 – 2 (1)	1.26 ± 0.45	0.055
Nr. evaluărilor imunologice	1 – 14 (3)	4.47 ± 3.39	1 – 14 (4)	5.12 ± 3.91	1 – 11 (3)	3.84 ± 2.72	0.182
Durata monitorizării imunologice (luni)	0.13 – 66.27 (16.62)	23.29 ± 18.95	0.16 – 66.27 (26.61)	27.06 ± 19.98	0.13 – 63.64 (10.81)	19.67 ± 17.52	0.166
Valoarea CD ₄ înaintea efectuării testului imagistic	3 – 1135 (157)	246.88 ± 284.42	3 – 680 (127)	158.44 ± 187.38	10 – 1135 (227)	331.92 ± 335.77	0.028
Media CD ₄	10 – 1180 (137.56)	277.19 ± 291.08	19.67 – 725 (117.83)	181.33 ± 177.04	10 – 1180.5 (254.87)	369.37 ± 348.34	0.019
Nadir CD ₄	3 – 1135 (72)	197.45 ± 257.80	3 – 680 (42)	123.44 ± 172.53	10 – 1135 (151.5)	269.00 ± 305.86	0.042
IEI	– 7746.25 – 30506.27 (– 58.48)	1811.33 ± 7558.38	– 7746.25 – 7607.80 (– 1348.83)	–1236.3 ± 3912.04	–3454.52 – 30506.27 (36.30)	4741.73 ± 9019.30	0.0036

Tabel 3. Parametri evaluați înaintea efectuării primului test imagistic

Parametru	Toți pacienții (35)		Cu encefalopatie HIV (16)		Fără encefalopatie HIV (19)		Semnificația diferenței
	Limite (Mediana)	Media ± deviația standard	Limite (Mediana)	Media ± deviația standard	Limite (Mediana)	Media ± deviația standard	p
Vârsta (ani)	10.20 – 17.29 (13.61)	13.60 ± 1.63	10.20 – 17.29 (13.43)	13.36 ± 1.68	10.21 – 16.47 (13.89)	13.80 ± 1.60	0.434

Durata probabilă a infecției HIV (ani)	9.85–16.70 (13.11)	13.12 ± 1.63	9.85 – 16.70 (12.73)	12.85 ± 1.65	9.85 – 16.21 (13.62)	13.35 ± 1.62	0.373
Nr. evaluărilor imunologice	1–11 (2)	3.22 ± 2.42	1 – 8 (2)	3.06 ± 2.26	1 – 11 (2)	3.36 ± 2.60	0.716
Durata monitorizării imunologice (luni)	0.13 – 63.64 (11.04)	17.55 ± 16.53	0.16 – 45.50 (14.06)	17.79 ± 15.01	0.13 – 63.64 (10.58)	17.33 ± 18.13	0.935
Valoarea CD ₄ înaintea efectuării testului imagistic	6 – 1135 (178)	293.22 ± 304.21	6 – 680 (159.5)	211.75 ± 207.28	10 – 1135 (302)	361.84 ± 357.96	0.148
Media CD ₄	10 – 1180.5 (211.67)	314.89 ± 296.90	27.5 – 725 (145.62)	211.75 ± 207.28	10 – 1180.5 (360.43)	394.26 ± 343.49	0.084
Nadir CD ₄	6 – 1135 (147)	238.51 ± 273.77	6 – 680 (91)	169.75 ± 197.53	10 – 1135 (172)	296.42 ± 318.30	0.176
IEI	– 7746.25 – 24946.1 0 (– 1.12)	2652.97 ± 6754.24	– 7746.25 – 7607.80 (– 52.04)	– 260.18 ± 3672.9	– 2414.85 – 24946.10 (3622.01)	5106.15 ± 7812.33	0.016

Discuții

În stabilirea formulei de calcul al indicelui de evoluție imunologică (IEI) am parcurs mai multe etape. Era necesar ca IEI să exprime atât gradul cât și durata imunodepresiei celulare, exprimată prin numărul de LT-CD₄. Deoarece multe studii au utilizat media aritmetică a numărului de LT-CD₄, o primă formulă evaluată a fost următoarea: $\sum (M_{CD4} \times \Delta t)$, unde M_{CD4} reprezintă media celor două valori ale CD₄ care delimitează o perioadă imunologică, iar Δt este durata perioadei respective, exprimată în luni. La prima vedere, cu cât un pacient are o valoare mai mare a rezultatului acestei formule, cu atât evoluția imunologică pare mai favorabilă. Acest mod de calcul are însă un dezavantaj major: un pacient cu un număr redus de LT-CD₄, dar care se menține pe o perioadă lungă de monitorizare (deci o "expunere" îndelungată la imunodepresie), va avea o valoare calculată conform acestei formule mai mare decât un pacient cu un număr mai mare de LT-CD₄ dar monitorizat pe o perioadă mai scurtă.

De aceea, propunem un alt mod de evaluare a evoluției imunologice după următoarea formulă: $\sum ((M_{CD4} - 200) \times \Delta t)$. Astfel, dacă media aritmetică a celor două valori ale LT-CD₄ care delimitează o perioadă este mai mică de 200, rezultatul produsului va fi negativ, cu o valoare direct proporțională cu durata de timp a perioadei. Astfel un pacient cu valori ale LT-CD₄ de peste 200/mm³, indiferent de durata de timp a monitorizării, va avea valori pozitive ale indicelui, deci superioare față de ale unui pacient cu valori ale LT-CD₄ de sub 200/mm³, mai ales dacă situația se prelungește pe o perioadă lungă de timp. De altfel, valoarea de 200, aleasă pentru a fi scăzută din media LT-CD₄, nu este întâmplătoare, fiind valoarea de la care riscul encefalopatiei HIV este maxim (4).

Din analiza rezultatelor (tabelele 1-3) reies o serie de constatări referitoare la parametri adiacenți analizați, care oferă o siguranță statistică mai mare testării ipotezei

studiului. Astfel, în primul rând se observă omogenitatea lotului de pacienți studiat în ce privește vârsta și durata probabilă a infecției HIV în momentul evaluării imagistice a encefalopatiei HIV (deviație standard 1,69 respectiv 1,70). De asemenea, valorile duratei monitorizării imunologice (în medie 23,29 luni) și ale numărului de testări imunologice (în medie 4,47) sunt suficiente pentru a permite o concluzie în urma analizei statistice. Nu se constată diferențe semnificative statistic, între grupul cu și fără encefalopatie HIV, ale parametrilor care ar putea influența concluziile analizei statistice referitoare la ipoteza testată, respectiv: vârsta pacienților ($p=0,99$), durata probabilă de evoluție a infecției HIV ($p=0,96$), durata monitorizării imunologice ($p=0,16$), numărul investigațiilor imagistice ($p=0,055$) și imunologice ($p=0,18$) realizate pe perioada monitorizării.

Este important de remarcat că durata infecției HIV prezintă diferențe nesemnificative între grupurile cu și fără encefalopatie HIV, evaluată atât înaintea fiecărui test imagistic ($p=0,96$), cât și considerând doar prima evaluare imagistică ($p=0,37$). Durata probabilă a infecției HIV la pacienții analizați a putut fi apreciată destul de precis, ținând cont că infectarea cu HIV s-a realizat pe cale orizontală, percutană, aceasta fiind posibilă - din cauza particularităților epidemiologice ale perioadei - până în anul 1991, inclusiv, iar data nașterii pacienților (cu o singură excepție, un pacient născut în anul 1986) situându-se în intervalul 1988-1990. Aprecierea mai precisă a datei infectării HIV reiese din ancheta epidemiologică care relevă expunerea la manevre medicale percutane, la majoritatea pacienților în primul an de viață. Durata de evoluție a infecției HIV este suficient de lungă (în medie 13,68 ani înaintea evaluării encefalopatiei HIV, 13,12 ani înaintea primei evaluări) pentru a permite o analiză statistică valabilă privind favorizarea apariției encefalopatiei HIV. Astfel, rezultatele nu confirmă importanța duratei de evoluție a infecției HIV ca factor favorizant al apariției encefalopatiei HIV.

Interpretarea corectă a datelor statistice referitoare la parametri imunologici este permisă de absența diferențelor semnificative între grupul cu și fără encefalopatie HIV în ce privește numărul testărilor imunologice și duratei monitorizării imunologice. O primă observație este variabilitatea foarte ridicată a parametrilor imunologici analizați (tabelul 2 și 3), deviația standard fiind foarte apropiată de valoarea mediei, uneori chiar depășind-o. În toate cazurile, parametri imunologici analizați (atât la prima evaluare imagistică cât și la cele ulterioare) au valori mai reduse la pacienții cu encefalopatie HIV. Diferențele sunt semnificative statistic pentru toți parametri imunologici calculați în momentul evaluării imagistice (tabelul 2). De remarcat că IEI prezintă cea mai semnificativă diferență ($p=0,003$).

În schimb, acești parametri, calculați în relație cu prima evaluare imagistică pentru encefalopatia HIV (tabelul 3), prezintă, cu excepția IEI, diferențe nesemnificative între cele două grupuri analizate. Astfel, IEI rămâne singurul parametru imunologic care se corelează cu apariția encefalopatiei HIV, chiar în condițiile în care ceilalți parametri, deși indică o diferență între cele două grupuri, aceasta este lipsită de semnificație statistică.

Este necesară evaluarea mai multor factori care ar putea explica diferențele statistice ale parametrilor imunologici, observate între prima evaluare a encefalopatiei HIV și cele ulterioare. În perioada ulterioară primei evaluări imagistice, nu s-a constatat apariția unor cazuri noi de encefalopatie HIV care să explice diferențele observate (tabel 1). De asemenea, nu s-a modificat semnificativ nici raportul dintre numărul evaluărilor imagistice la pacienții cu și fără encefalopatie HIV (aplicarea testului χ^2 arată o diferență nesemnificativă statistic, $p=0,47$).

Cea mai plauzibilă explicație este aceea a accentuării imunodepresiei cazurilor cu encefalopatie HIV în perioada ulterioară primei evaluări, fapt observat și din analiza mediei, medianei și limitelor parametrilor imunologici, care prezintă valori mai reduse la evaluările ulterioare (tabelul 2 și 3). Astfel, pacienții cu encefalopatie HIV au avut o evoluție imunologică nefavorabilă, chiar sub terapie HAART. Probabil că aceasta se

datorează unei aderențe reduse la terapie, care ar putea explica și apariția encefalopatiei HIV la acești pacienți, dar este necesară o analiză mai riguroasă a cauzelor acestui fenomen.

Concluzii

1. Nu se confirmă importanța duratei infecției HIV ca factor favorizant al apariției encefalopatiei HIV.
2. Dintre parametri analizați în relație cu encefalopatia HIV, indicele de evoluție imunologică este cel mai sensibil.
3. Considerăm că rezultatele obținute validează ipoteza studiului conform căreia durata imunodepresiei este un factor promotor major pentru encefalopatia HIV, mai important decât nivelul imunodepresiei și durata de evoluție a infecției HIV, considerați individual.

Bibliografie

1. BARTLETT J. G., GALLANT J. E.: Laboratory tests: CD4 Counts. In: Bartlett J.G., Gallant J.E.: *Medical Management of HIV Infection*, John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, 2004, 18-22.
2. TOZZI V, BALESTRA P, LORENZINI P, BELLAGAMBA R, GALGANI S, CORPOLONGO A, VLASSI C, LARUSSA D, ZACCARELLI M, NOTO P, VISCO-COMANDINI U, GIULIANELLI M, IPPOLITO G, ANTINORI A, NARCISO P: Prevalence and risk factors for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment, 1996 to 2002: Results from an urban observational cohort. *Journal of NeuroVirology*, 2005, 11: 265-273.
3. BREW B. J.: Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, 2004, 18 (suppl 1): S75-S78.
4. BARTLETT J. G., GALLANT J. E.: Natural History and Classification. In: BARTLETT J. G., GALLANT J. E.: *Medical Management of HIV Infection*, John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, 2004, 1-4.
5. HOLLOWAY R. G., KIEBURTZ K. D.: Neurologic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: MANDELL G. E., BENNETT J. E., DOLIN R.: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth Edition. Churchill Livingstone, 2000, Chapter 111, 1432-1437.
6. BROUWERS P., BELMAN A. L., EPSTEIN L.: Central Nervous System Involvement: Manifestations, Evaluation and Pathogenesis. In: PIZZO P. A., WILFERT C. M.: *Pediatric AIDS*. Second Edition. Williams&Wilkins, 1994, 433-455.
7. NAVIA B. A., JORDAN B. D., PRICE R. W.: The AIDS dementia complex, I: clinical features. *Ann Neurol*. 1986; 19: 517-524.
8. ROBERTSON K., FISCUS S., KAPOOR C., ROBERTSON W., SCHNEIDER G., SHEPARD R., HOWE L., SILVA S., HALL C.: CSF, plasma viral load and HIV associated dementia. *J Neurovirol.*, 1998 Feb; 4 (1): 90-94.
9. CHILDS E. A., LYLES R. H., SELNES O. A., CHEN B., MILLER E. N., COHEN B. A., BECKER J. T., MELLORS J., MCARTHUR J. C.: Plasma viral load and LT-CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*. 1999 Feb; 52 (3): 607-13.
10. THOMPSON P. M., DUTTON R. A., HAYASHI K. M., TOGA A. W., LOPEZ O. L., AIZENSTEIN H. J., BECKER J. T.: Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects LT-CD4 + T lymphocyte decline. *PNAS* 2005; 102; 15647-15652.

The duration of immunodepression as a promoting factor of HIV encephalopathy

**C. T. MARCU, ANCA BUTNARU, ROXANA IUBU,
ADRIANA SLAVCOVICI**

Summary

This study proposes the identification of a parameter called immune evolution index, which should combine the degree and duration of immunodepression in the course of HIV infection, and also its evaluation as a promoting factor for HIV encephalopathy, compared with the standard methods. Thirty-five teenagers with HIV infection, of whom 16 with HIV encephalopathy, were imagistically and immunologically evaluated. The results confirm the study's hypothesis which presumes that the immunodepression extend is a better promoting marker for HIV encephalopathy than the immunodepression level or duration of HIV seropositivity.

Key words: HIV encephalopathy, risk factors, immunological course

ROLUL ECOGRAFIEI DOPPLER ÎN APRECIEREA EVOLUȚIEI BOLII BASEDOW

B. AVRAM¹, ILEANA DUNCEA², L. GOZARIU², R. BADEA¹

¹Centrul de Formare în Ultrasonografie, UMF „Iuliu-Hațieganu”, Cluj-Napoca

²Clinica de Endocrinologie, UMF „Iuliu-Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

În caracterizarea particularităților evolutive ale bolii Basedow, pe lângă dozările hormonale, un rol important au explorările ultrasonografice Doppler.

S-a urmărit în cadrul unui studiu, particularitățile modificărilor parametrilor de flux tiroidian prin măsurarea cantitativă a acestora.

În boala Basedow, rezultatele la un grup netratat au fost comparate cu rezultatele obținute după introducerea tireostaticelor în tratament și cu cele obținute la un lot de purtători de gușă, eutiroidieni.

S-au urmărit de asemenea corelațiile între volum, nivel de TSH și fT_4 , în cadrul aceluiași grupuri, cu valorile obținute prin măsurarea vitezei sistolice maxime, (V_{max}), a indicelui de pulsilitate, (PI) și a indicelui de rezistivitate (RI).

Rezultatele au confirmat la cei tratați, o menținere a valorilor hormonale caracteristice hipertiroidismului, dar s-au normalizat PI și RI .

Corelațiile morfologice, biochimice și a dinamicii circulatorii tiroidiene, au fost pozitive numai cu volumul tiroidian atât la bolnavii cu boală Basedow netratați cât și la cei tratați, ceilalți parametri fiind negativi la ambele grupuri.

În decursul evoluției bolii Basedow apar o serie de modificări structurale, datorate mai ales proceselor imunologice autoimune, care pot modifica ele însele hemodinamica glandei tiroide.

Cuvinte cheie: tiroidă, boală Basedow, ecografie Doppler, parametri de flux

Introducere

Diagnosticul clinic al bolii Basedow este susținut prin diferite determinări biochimice hormonale ca dozări de TSH și a hormonilor tiroidieni circulanți, explorări cu izotopi radioactivi și examinări ultrasonografice.

Odată cu introducerea ultrasonografiei tiroidiene s-au putut obține noi date cu privire la structura mai exactă a glandei cât și cu privire la volumul acesteia, aplicația majoră fiind depistarea nodulilor tiroidieni și caracterizarea lor (1).

Combinarea examinării Doppler color cu cea Doppler pulsant (duplex doppler), permite în general măsurarea cantitativă precisă a parametrilor de flux ca viteza sistolică maximă, indicele de pulsilitate sau indicele de rezistență.

Determinarea debitului circulator tiroidian, se face prin măsurarea vitezei maxime a fluxului sanguin la nivelul arterei tiroidiene inferioare. Prin utilizarea acestei tehnici, s-a putut dovedi o corelare pozitivă, în peste 90% la debutul bolii Basedow, între simptomatologia majoră și fluxul tiroidian crescut (2). Această corelație în etapele următoare de evoluție sub tratamentul aplicat nu s-a mai putut confirma (3).

Pornind de la considerente practice utile clinicianului, ne-am propus să urmărim valorile parametrilor principali de flux în boala Basedow, la începutul bolii și după un scurt timp de tratament tireostatic, când semnele clinice nu erau remise în totalitate dar cu testele tiroidiene discordante. Datele au fost comparate cu un grup martor purtători de gușă fără semne clinice și paraclinice de hipertiroidism.

Se cunosc diferențele majore hemodinamice și aspectele ultrasonografice ale țesutului tiroidian în gușă și hipertiroidism, care uneori pot fi corelate (4).

Material și metodă

Pacienți

1. Lotul de referință

Având în vedere frecvența mare a hipertrofiei tiroidiene prin deficit de iod la populația din zona examinată, s-a urmărit un lot de 15 pacienți purtători de gușă eutiroidieni, lot considerat de referință, toate persoanele fiind de sex feminin.

2. Lotul cu boală Basedow

Lotul a fost format din 29 de bolnavi care au fost divizați în două grupe:

- Grupa 1- a cuprins un număr de 15 bolnavi cu boală Basedow, confirmați clinic și prin probe

de laborator dar care nu au primit nici un tratament antitiroidian până în momentul studiului.

- Grupa 2- a cuprins un număr de 14 bolnavi diagnosticați cu boală Basedow, la care determinările

s-au efectuat la o lună după începerea tratamentului cu antitiroidiene.

De menționat că toți bolnavii pe lângă tireostatice au primit și beta blocante, în dozele utilizate de obicei în hipertiroidism.

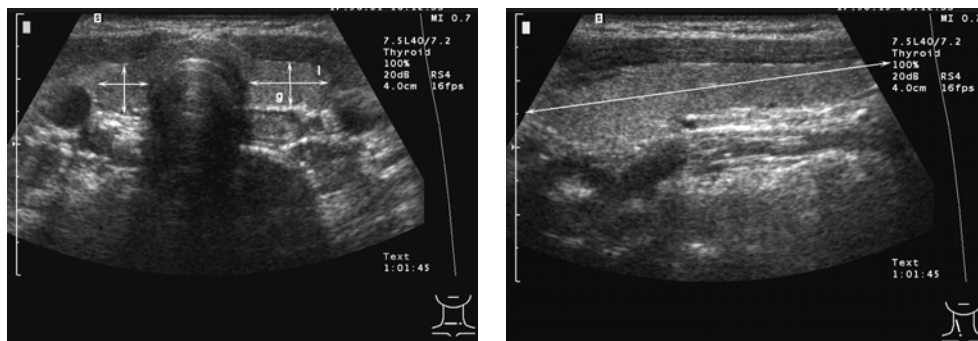
Metode

Diagnosticul de boală Basedow a fost pus pe baza criteriilor uzuale, cuprinzând valori crescute de tiroxină liberă circulantă și valori scăzute ale TSH.

Protocolul standard de tratament, a prevăzut în toate cazurile tratate administrarea de 30-40 mg Thyrozol. Tratamentul a fost efectuat timp de 4-6 săptămâni înainte de determinările ultrasonografice.

În ceea ce privește volumul tiroidian, el a fost determinat ecografic folosindu-se un aparat GE Logiq 500 sau Logiq 7, cu un transductor de 11-13 MHz.

Volumul a fost exprimat în ml cu referință la valori considerate normale de 15 ml maxim. Calculul volumului tiroidian s-a obținut prin însumarea volumelor lobilor drept și stâng. Volumul fiecărui lob s-a calculat prin metoda elipsoidală: lungime x lățime x grosime x 0,5233 (factor de corecție) pentru fiecare lob (Fig. 1).



$$V = L \times l \times g \times 0,5233$$

Fig. 1. Determinarea volumului tiroidian (după Badea RI, Mircea AP, Dudea SM et al.)

Parametrii de flux au fost determinați la nivelul ambilor lobi tiroidieni, în artera tiroidiană inferioară și au fost exprimați cantitativ prin: viteza sistolică maximă, indicele de pulsilitate și indicele de rezistivitate.

Pentru interpretarea rezultatelor s-a folosit metodele statistice incluse în programul Excel.

Valorile individuale pentru fiecare pacient din cele două loturi au fost înregistrate, din care s-au determinat mediile, deviațiile standard, făcându-se aprecieri statistice, folosind testul t Student nepereche. Calculul pentru corelații între diferiți parametri a fost exprimat prin indicele de regresie (r).

Bolnavii cu boală Basedow au fost examinați, fiind internați în Clinica de Endocrinologie sau ambulatoriu, iar purtătorii de gușă exclusiv ambulatoriu. Explorările s-au efectuat conform standardelor de etică ale OMS, cu consimțământul pacienților după informarea lor.

Analizele statistice s-au efectuat prin calcule obținute pentru comparații pereche între grupuri și prin calcularea indicilor de regresie pentru urmărirea corelației posibile între parametri urmăriți în cadrul aceluiași grup.

Rezultate

În loturile studiate toate persoanele au fost de sex feminin.

Mediile valorilor hormonilor tiroidieni, (TSH, fT_4) și respectiv volumul tiroidian, Vmax, PI și RI sunt prezentate comparativ în tabelul 1.

Tabel 1. Comparația statistică a valorilor medii obținute la martorii purtători de gușă și la bolnavele cu boală Basedow netratate

Media	Martori	Boală Basedow netratate	p
Vârstă(ani)	44±10	29,33±17	0,004
TSH(μU/ml)	1,46±0,3	0,08±0,1	0,01
fT_4(ng/ml)	1,32±0,3	3,27±0,8	0,02
Volum(ml)	16,60±7	27,23±16	NS
Vmax(cm/sec)	22,42±10	109,94±31	0,01
PI	0,84±0,3	0,64±0,2	0,04
RI	0,62±0,1	0,42±0,1	0,05

Comparația statistică a parametrilor studiați a demonstrat valori semnificativ scăzute de TSH și crescute de fT_4 la bolnavele cu boală Basedow netratate față de martori, în special valorile medii de fT_4 de $3,27 \pm 0,8$ ng/ml, care au confirmat boala în plină evoluție tireotoxică. La martori valorile de fT_4 s-au încadrat în limite normale $1,32 \pm 0,3$ mg/ml.

Volumul glandei tiroide deși în medie a fost de $27,23 \pm 16$ ml la bolnavele cu Basedow, acesta nu a fost semnificativ crescut față de media de $16,60 \pm 7$ ml întâlnită la purtătoarele de gușă, valorile individuale fiind peste valorile normale la ambele loturi.

Compararea valorilor de flux atât pentru Vmax cât și pentru PI și RI au diferit semnificativ între cele două loturi. La basedowieni, valorile Vmax au fost foarte crescute cu o medie de $109,94 \pm 31$ cm/sec iar la cele cu gușă media a fost de $22,42 \pm 10$ cm/sec. Media indicilor de pulsilitate și indicilor de rezistivitate, a fost semnificativ scăzută la bolnavele cu boală Basedow netratate.

După 4-6 săptămâni de la inițierea terapiei tireostatice, parametrii biochimici și ecografici sunt prezentați în tabelul 2.

Tabel 2. - Comparația statistică a valorilor medii obținute la martorii purtători de gușă și la bolnavele cu boală Basedow tratate

Media	Martori	Boală Basedow tratate	p
Vîrstă(ani)	44±10	38,86±7,2	NS
TSH(μU/ml)	1,46±0,8	0,17±0,2	0,0001
fT₄(ng/ml)	1,32±0,3	2,97±0,8	0,02
Volum(ml)	16,60±7	30,27±12	0,001
Vmax(cm/sec)	22,42±10	105,21±45	0,05
PI	0,84±0,3	0,85±0,2	NS
RI	0,62±0,1	0,59±0,09	NS

Astfel valorile de TSH au fost semnificativ scăzute după aproximativ o lună de la începutul tratamentului la bolnavele cu boală Basedow. De asemenea și valorile de fT₄ au rămas crescute. Volumele tiroidiene ale bolnavelor tratate cu tireostatice au crescut semnificativ. S-au menținut diferențe semnificative de Vmax crescute, în timp ce indicele de pulsilitate și indicele de rezistivitate nu au mai diferit față de lotul purtător de gușă.

Comparația statistică a valorilor medii a parametrilor biochimici și ecografici la loturile de bolnave Basedow este prezentată în tabelul 3.

Tabel 3. – Comparația statistică a valorilor medii obținute la cele două loturi de bolnave basedowiene (netratate și tratate)

Media	Boală Basedow netratate	Boală Basedow tratate	p
Vîrstă(ani)	29,33±17	38,86±7,2	NS
TSH(μU/ml)	0,08±0,1	0,17±0,2	NS
fT₄(ng/ml)	3,27±0,8	2,97±0,8	NS
Volum(ml)	27,23±16	30,27±12	NS
Vmax(cm/sec)	109,94±31	105,21±45	NS
PI	0,64±0,2	0,85±0,2	0,001
RI	0,42±0,1	0,59±0,09	0,0001

Rezultatele nu au confirmat o diferență semnificativă între cele două loturi netratate și tratate, cu excepția creșterii PI și RI, care au confirmat încă odată că tipul de tratament a dus la o normalizare parțială a indicilor Doppler. Analizele care au urmărit corelațiile dintre unele elemente diagnostice ca volumul tiroidian și Vmax, au demonstrat corelații pozitive semnificative la bolnavele cu boala Basedow netratate. În schimb s-a evidențiat o corelație nesemnificativă pentru PI/volum și RI/volum (Fig. 2, 3, 4).

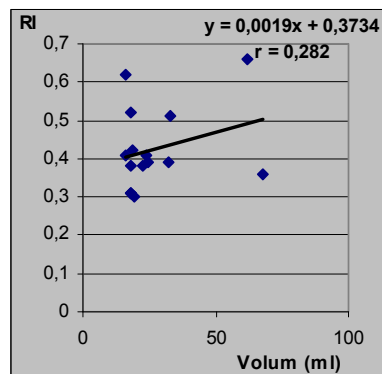
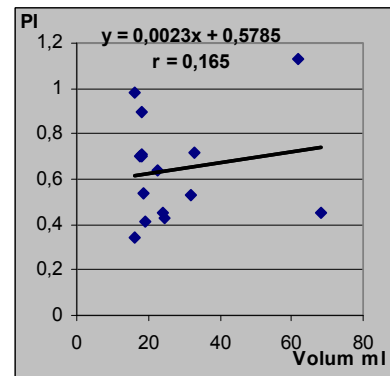
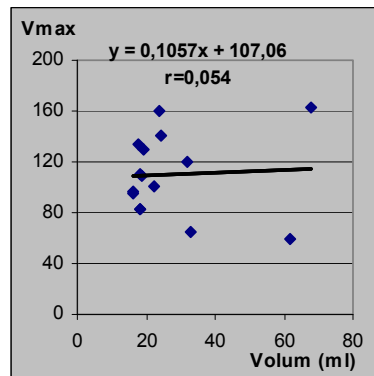


Fig. 2, 3, 4 - Corelațiile comparative ale volumului tiroidian și Vmax, PI și RI la bolnavele netratate

Corelațiile între TSH/Vmax, TSH/PI și TSH/RI au fost nesemnificative (Fig. 5, 6, 7).

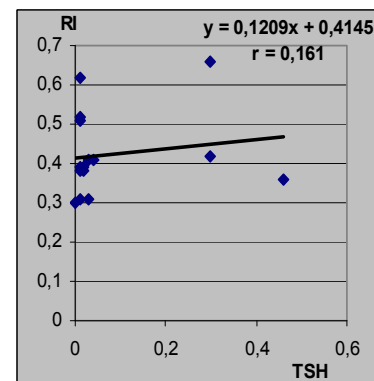
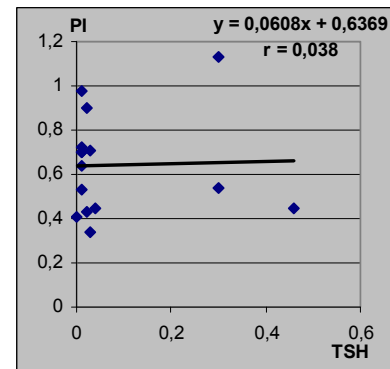
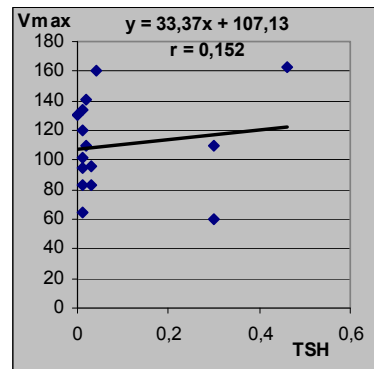


Fig. 5, 6, 7 - Corelații comparative ale nivelurilor de TSH și Vmax, PI și RI la bolnavele netratate

Aceeași lipsă de corelație s-a obținut prin corelarea de fT_4/V_{max} , fT_4/PI și fT_4/RI (Fig. 8, 9, 10).

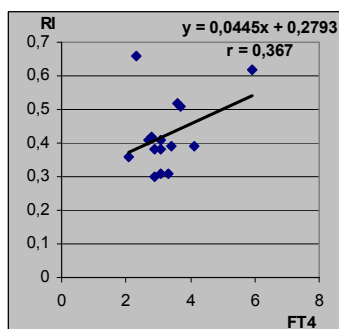
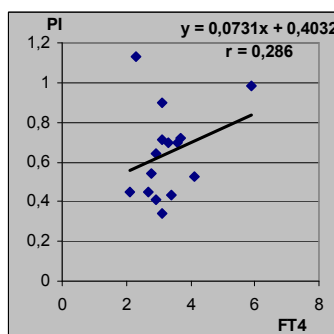
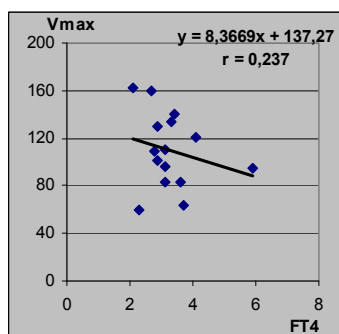


Fig. 8, 9, 10 - Corelațiile comparative ale nivelelor de fT_4 cu V_{max} , PI și RI la bolnavele netratate

La lotul tratat, corelațiile amintite pentru aceeași parametri, au demonstrat următoarele aspecte: datorită scăderii V_{max} apare o corelație directă între V_{max} și volumul glandei ($r = 0,66$), dar nu și cu celelalte date ca $PI/volum$ sau $RI/volum$ (Fig. 11, 12, 13).

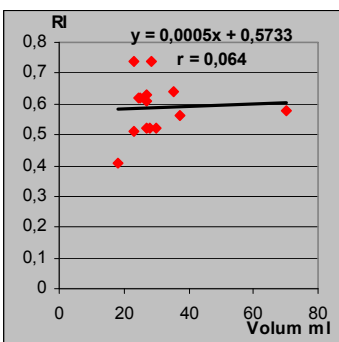
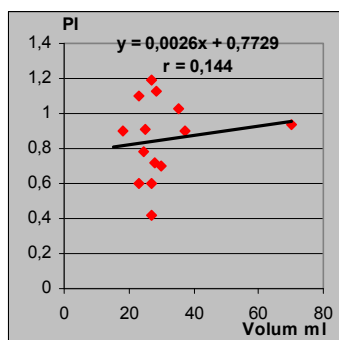
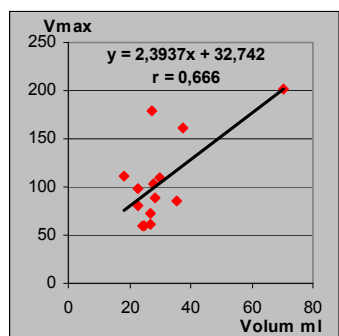


Fig. 11, 12, 13 - Corelațiile comparative între volumele, V_{max} , PI și RI la bolnavele tratate cu tireostatice

De asemenea nu s-a putut demonstra vreo corelație între TSH/Vmax, TSH/PI și TSH/RI (Fig. 14, 15, 16).

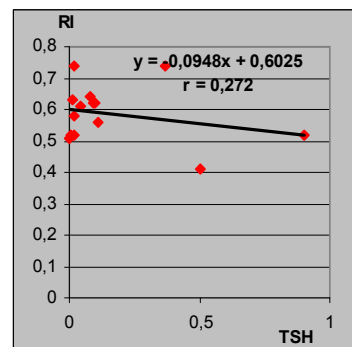
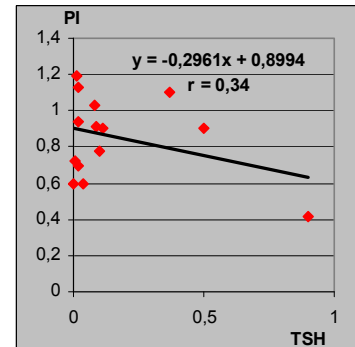
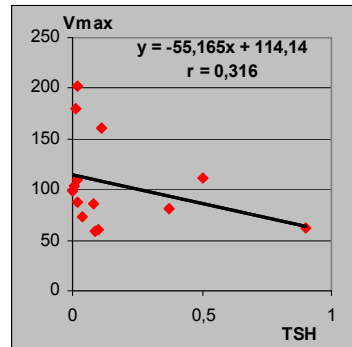


Fig. 14, 15, 16 - Corelațiile comparative între nivelele de TSH și Vmax, PI și RI la bolnavele tratate cu tireostatice

Nu a existat de asemenea nici o corelație între fT_4 /Vmax, fT_4 /PI și fT_4 /RI (Fig.17, 18, 19).

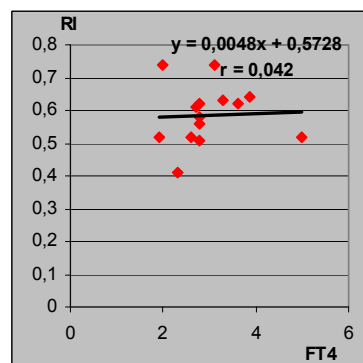
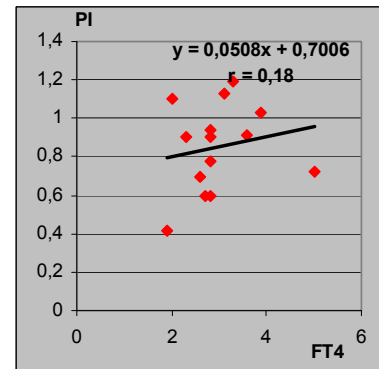
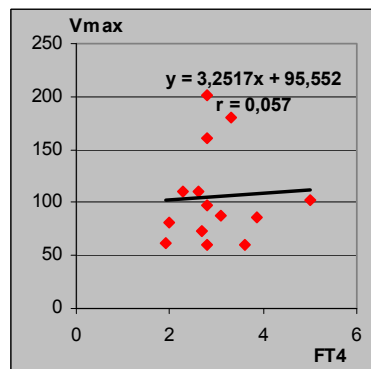


Fig. 17, 18, 19 - Corelațiile comparative între nivelele de fT_4 circulante și Vmax, PI și RI la bolnavele tratate cu tireostatice

Discuții

Boala Basedow este o maladie cronică autoimună marcată de hipervascularizație și infiltrare limfocitară a tiroidei. Din punct de vedere clinic este caracterizată printr-o evoluție impredictibilă (5).

Examinările ultrasonografice în această boală au devenit metode bine stabilite și se aplică sistematic cu variante de efectuare dar care pot apare heterogene, datorită multiplelor metode calitative și cantitative în aprecierea circulației tiroidiene (6).

Au fost semnalate relații între vascularizația tiroidei și parametrii biochimici principali ai bolii (valori crescute de tiroxină liberă circulantă și valori scăzute ale TSH), incluzând urmărirea clinică de lungă durată, cu dozări hormonale dar și cu studii privind procesele imunologice și inflamatorii ale tiroidei (7).

Studiile au evidențiat ecogenitatea tiroidiană heterogenă de a lungul evoluției bolii Basedow, care nu a fost totdeauna corelată cu datele hormonale, imunologice și vasculare (8). Ținând cont tocmai de acest context, sunt posibile variații la acești parametri care nu permit caracterizarea sigură evolutivă a bolii Basedow sub tratament.

Datele pe care le-am obținut în studiul prezentat, subliniază tocmai aceste aspecte și motivează necesitatea comparării rezultatelor obținute la bolnavii cu Basedow cu cele de la purtătorii de gușă.

Structura tiroidiană a adultului nu poate fi considerată omogenă. Acest fenomen apare mai evident atunci când se urmăresc diferiți parametri evolutivi ai vascularizației tiroidiene. Astfel în cazul bolii Basedow, datorită proceselor imunologice pot apare modificări structurale tiroidiene în decursul evoluției, iar administrarea de tireostatice are un rol important în acest proces.

Comparând datele evoluției secreției hormonale cu cele de vascularizație, pot apare discrepanțe, așa cum au dovedit și rezultatele prezentate. Oricum fenomenul subliniază încă odată faptul că parametrii hemodinamici de flux obținuți prin metoda Doppler, nu apar decisivi în aprecierea evoluției bolii Basedow. Ameliorarea indicilor de flux apare mult mai repede decât schimbările nivelurilor de hormoni circulanți. Astfel pot apare diferențe între rezultatele obținute la purtătorii de gușă cu cele obținute la bolnavii basedowieni netratați sau tratați.

Volumul glandei tiroide a reprezentat un element pozitiv privind corelațiile cu dinamica vascularizației tiroidiene. Este de subliniat și faptul că la pacienții cu cea mai mare activitate a procesului imun din tiroidă, au loc procese inflamatorii distructive care pot influența major dinamica circulației tiroidiene, cât și întreaga evoluție spre vindecare sau recidivă (9, 10).

Dintre metodele propuse pentru aprecierea vascularizației tisulare, cele care utilizează o scală au adus date complementare valoroase, dar fără a fi utilizabile în aprecierea dinamicii evolutive a bolii (11).

Momentul întreruperii terapiei cu tireostatice în boala Basedow, a rămas până în prezent o problemă deschisă, deși din punct de vedere hormonal posibilitățile de dozare a anticorpilor anti receptorilor TSH din ser au adus elemente noi, utile. În contextul actual examinările ecografice prin tehnica Doppler privind vascularizația glandei pot aduce date prețioase de apreciere a fazei evolutive a bolii (12, 13).

Rezultatele prezentate au confirmat încă odată că vascularizația și sistemul circulator nu sunt dependente de nivelul circulant de tireotrop și tiroxina circulantă (14). În schimb, în hipertiroidismul subclinic apare ca element important de diagnostic creșterea debitului circulator, încât chiar în prezența unor valori aproape normale de TSH și fT_4 , determinările Doppler pot fi de un real folos (8).

Cu toate posibilitățile oferite de explorări, recidiva bolii Basedow după întreruperea tratamentului cu tireostatice rămâne crescută (30-50%) (15).

Datele prezentate susțin ideea că estimările ultrasonografice aduc importante contribuții în orice etapă de evoluție a bolii Basedow. Ele sunt un factor complementar esențial al datelor clinice și hormonale utilizate până în prezent (16).

Concluzii

Parametrii de flux sunt semnificativi diferiți la bolnavele cu Basedow netratate față de purtătorii de gușă (la basedowieni, Vmax semnificativ crescută, iar media indicilor PI și RI semnificativ scăzută).

La bolnavele tratate cu tireostatice, volumul tiroidian și Vmax sunt semnificativ crescute, în timp ce PI și RI nu sunt semnificativ diferiți față de lotul purtător de gușă.

Corelațiile dintre volumul tiroidian și Vmax, sunt semnificativ pozitive la pacientele cu boală Basedow netratate. În schimb s-a evidențiat o corelație nesemnificativă pentru PI/volum și RI/volum.

Din observațiile prezentate reiese că ecografia Doppler aduce argumente diagnostice suplimentare prin măsurarea parametrilor de flux, în urmărirea evoluției tiroidiene sub tratament.

Bibliografie

1. BLUM M. Ultrasonography of the Thyroid. In: *WWW. Thyroidmanager. Org.* 2006; cap. 6c: 1-30
2. GHERVAN CRISTINA, DUNCEA ILEANA. Utilitatea parametrilor de flux în diferențierea unor boli tiroidiene difuze cu hipoecogenitate. *Revista Română de Ultrasonografie.* 2002; 4: (3-4): 217-224
3. VITTI P. Grey scale thyroid ultrasonography in the evaluation of patients with Graves' disease. *European Journal of Endocrinology.* 2000; 142: 22-24
4. [VEJBJERG P](#), [KNUDSN N](#), [PERRILD H](#), [LAURBERG P](#), [PEDERSEN IB](#), [RASMUSSEN LB](#), [OVESEN L](#), [JORGENSEN T](#). The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2006 Oct; 155 (4): 547-52.
5. ZINGRILLO M, D'ALISO L, GHIGGI MR, Di CERBO A, CHIODINI I, TORLONTANO M, LIUZZI A. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: a useful index for predicting recurrence? *Clinical Endocrinology (Oxf).* 1996 Aug; 45 (2): 201-6
6. SALEH A, COHNEN M, FURST G, GODEHARDT E, MODDER U, FELDKAMP J. Differential diagnosis of hyperthyroidism: Doppler sonographic quantification of thyroid blood flow distinguishes between Graves' disease and diffuse toxic goiter. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2002 Jan; 110 (1): 32-6.
7. BALDINI M, CASTAGNONE D, RIVOLTA R, MERONI L, PAPPALETTERA M, CANTALAMESSA L. Thyroid vascularization by color doppler ultrasonography in Graves' disease. Changes related to different phases and to the long-term outcome of the disease. *Thyroid.* 1997 Dec; 7 (6): 823-8.
8. BALDINI M, ORSATTI A, BONFANTI MT, CASTAGNONE D, CANTALAMESSA L. Relationship between the sonographic appearance of the thyroid and the clinical course and autoimmune activity of Graves' disease. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2005 Oct; 33 (8): 381-5.
9. VARSAMIDIS K, VARSAMIDOU E, MAVROPOULOS G. Doppler ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. [Acta Radiologica.](#) 2000 Jan; 41 (1): 45-8.
10. PEDERSEN OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2000 Mar; 10 (3): 251-9
11. VITTI P, RAGO T, MANCUSI F, PALLINI S, TONACCHERA M, SANTINI F, CHIOVATO L, MARCOCCI C, PINCHERA A. Thyroid hypoechogenic pattern at ultrasonography as a tool for predicting recurrence of hyperthyroidism after

- medical treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinologica*. 1992 Feb; 126 (2): 128-31.
12. ORGIAZZI J, MADEC AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid*. 2002 Oct; 12 (10): 849-53. Review.
 13. BOGAZZI F, BARTALENA L, BROGIONI S, BURELLI A, MANETTI L, TANDA ML, GASPERI M, MARTINO E. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. *European Journal of Endocrinology*. 1999 May; 140 (5): 452-6.
 14. DANZI S, KLEIN I. Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease. *Thyroid*. 2002 Jun; 12 (6): 467-72
 15. GLINOER D, de NAYER P, BEX M; Belgian Collaborative Study Group on Graves' Disease. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *European Journal of Endocrinology*. 2001 May; 144 (5): 475-83.
 16. MICCOLI P, MINUTO MN, ORLANDINI C, GALLERI D, MASSI M, BERTI P. Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid*. 2006 Jan; 16 (1): 37-9.

Role of Doppler sonography for the assessment of Graves' disease

B. AVRAM, ILEANA DUNCEA, L. GOZARIU, R. BADEA

Summary

Together with hormone dosage, Doppler ultrasonographic examination plays an important role in the characterization of the peculiarities of the course of Graves' disease.

The peculiarities of changes by the quantitative measurement of thyroid flow parameters were studied. In Graves' disease, the results in an untreated group were compared to the results obtained after a month of treatment with thyreostatic drugs and to those obtained in a group of patients with goiter, with thyroid and hemodynamic parameters ranging within normal values. In the same group, the correlations between volume, TSH and fT₄ levels and the values obtained by the measurement of the maximum systolic velocity (V max), the pulsatility index (PI), and the resistivity index (RI) were also studied.

The results after treatment confirmed the maintenance of hormone values characteristic for hyperthyroidism, but PI and RI returned to normal values.

Morphological, biochemical and circulatory thyroid dynamic correlations were positive only for the thyroid volume in both untreated and treated patients, the other parameters being negative in both groups. During the course of Graves' disease, a number of structural changes occur, due especially to the autoimmune immunological processes that can change by themselves the hemodynamics of the thyroid gland.

Key words: thyroid, Graves' disease, Doppler sonography, flow parameters

STATUSUL PON1 ÎN SCHIZOFRENIE

ELEONORA DRONCA¹, MARIA DRONCA²,
I. V. POP¹, DOINA COSMAN³

¹Catedra de Genetică Medicală, UMF, Cluj-Napoca

²Catedra de Biochimie Medicală, UMF, Cluj-Napoca

³Catedra de Psihologie Clinică și Sănătate Mintală, Cluj-Napoca

Rezumat

Este bine cunoscut faptul că paraoxonaza serica umană (PON1), o enzimă Ca^{2+} dependentă asociată HDL, are cel puțin 2 centrii activi: unul responsabil cu hidroliza metaboliților activi ai insecticidelor organofosforice, a unor substanțe neurotoxice, tiolactone, esteri carboxilici aromatici și altul responsabil cu protecția LDL și HDL împotriva peroxidării lipidelor. Polimorfismele din gena PON1 influențează statusul PON1, respectiv concentrația și activitatea enzimei. Cel mai studiat polimorfism este Q192R; acesta determină diferențe calitative majore între activitatea paraoxonazică a PON1 corespunzătoare homozigoților QQ și RR. Există dovezi că izoenzima QQ, cu activitatea paraoxonazică cea mai scăzută, conferă o mai bună protecție împotriva peroxidării lipidelor, alăturându-se altor enzime implicate în protecția antioxidantă. Având în vedere faptul că stresul oxidativ reprezintă unul dintre mecanismele patogenice ale schizofreniei, ne-am propus să evaluăm statusul PON1 la schizofreni.

S-a determinat statusul PON1 la 19 pacienți schizofreni și 38 voluntari sănătoși prin evaluarea activității arilesterazice (Ar-aza) și a activității paraoxonazice (P-aza). Prin analiza bidimensională a activităților s-au identificat fenotipurile individuale A, AB, B (corespunzătoare genotipurilor QQ, QR, și RR). Nu s-au observat diferențe semnificative între grupul de schizofreni și grupul de control atât în ceea ce privește activitatea paraoxonazică ($514 \pm 394,1$ U/L versus $508,03 \pm 287,22$ U/L), cât și activitatea arilesterazică ($93,72 \pm 26$ U/mL versus $97,28 \pm 22,55$ U/mL). În schimb s-a observat o diferență semnificativă a distribuției fenotipurilor ($p < 0,05$), la schizofreni predominând fenotipul A (57.89%), iar în grupul de control fenotipurile AB (50%) și A (44,74%).

În concluzie, nu există diferențe semnificative privind statusul PON1 între cele două grupuri investigate, dar există o distribuție diferită a fenotipurilor.

Cuvinte cheie: schizofrenie, paraoxonaza, arilesteraza, statusul PON1

Introducere

Paraoxonaza serică umană (PON1) face parte dintr-o familie de proteine (PON1, PON2, PON3), ale căror gene sunt localizate în tandem pe cromozomul 7(q21.3-22.1) [1]. PON1 este o hidrolază calciu-dependentă cu multiple activități: paraoxonazică (degradarea compusilor organofosforici-OPs), arilesterazică (hidroliza acetatului de fenil), antilipoperoxidică (reducerea nivelului peroxidizilor lipidici din LDL și HDL) și lactonazică (metabolizarea homocistein-lactonei și a spironolactonei) [2, 3,

4]. Enzima este o glicoproteină (constituită din 355 aminoacizi) sintetizată în ficat care circulă în plasmă ancorată, prin capatul N-terminal hidrofob, de lipoproteinele cu densitate mare (HDL). Din circulația sanguină, PON1 este distribuită celulelor endoteliale și musculare netede din peretele vascular, putând fi transferată în spațiul interstițial, unde protejează endoteliului vascular de LDL oxidat (LDLox) și homocisteinlactonă. Câteva studii au arătat ca LDLox este neurotoxic, ducând la degenerare neuronală [5, 6, 7] și că tratamentul cu antioxidanți atenuează neurotoxicitatea LDLox [6,7]. Alte studii au cercetat rolul posibil al stresului oxidativ în patofiziologia schizofreniei, precum și a altor boli neurodegenerative [8, 9]. Aceste date sugerează că enzima PON1 prin capacitatea sa antioxidantă ar putea fi implicată în patofiziologia schizofreniei.

Concentrația și activitatea paraoxonazei este influențată de mai multe mutații din gena PON1. Până în prezent s-au descris peste 200 polimorfisme ale genei PON1, în regiunea promotorului, regiunea codificatoare și la nivelul intronilor [3]. Nivelul expresiei genice este de două ori mai scăzut în cazul polimorfismelor din promotorul genei PON1, C-108T având contribuția cea mai importantă [10]. Polimorfismele din regiunea codificantă: L(Leu)55M(Met) și Q(Gln)192R(Arg) pot influența atât stabilitatea cât și activitatea PON1. Polimorfismul L/M55 nu afectează afinitatea enzimei pentru substrate, dar se asociază cu variații în concentrația serică a enzimei [11]. Genotipul PON1_{55MM} prin alterarea conformației regiunii N-terminale determină o izoformă mai instabilă a enzimei, care prin legare slabă de HDL duce la scăderea concentrației serice a acesteia. Polimorfismul din poziția 192 influențează activitatea paraoxonazică și antilipoperoxidică, neinfluențând activitatea arilesterazică. Izoforma 192 RR, spre deosebire de izoforma 192QQ, corespunde enzimei cu cea mai mare activitate paraoxonazică dar cu cea mai scăzută activitate antilipoperoxidică [12]. Astfel, varianta PON1 192 QQ fiind mai eficientă în reducerea nivelului LDL oxidat poate avea un rol important împotriva dezvoltării schizofreniei.

Cercetările epidemiologice arată, că în cadrul genotipurilor PON1₅₅ și PON1₁₉₂ nivelul activităților PON1 prezintă o mare variabilitate interindividuală [13] explicabilă prin implicarea și a altor factori (stil de viață, condiții fiziologice sau patologice, etc). De aceea a fost propusă analiza enzimatică bidimensională (raportarea activității paraoxonazice la activitatea arilesterazică) care oferă mai multe informații despre statusul PON1 (fenotipul și genotipul PON1) decât o simplă genotipare [14].

Obiectivele acestui studiu au fost determinarea activităților P-ase și A-ase, identificarea fenotipurilor pe baza analizei bidimensionale a acestor activități, precum și analiza distribuției fenotipurilor A/B în loturile investigate.

Materiale și metode

S-a investigat un lot de pacienți format din 19 schizofreni ($37,5 \pm 13,23$ ani) aflați în evidența Serviciului ambulator al Clinicii Psihiatrie III Cluj-Napoca, și un lot de control alcătuit din 38 voluntari sănătoși ($31,16 \pm 8,28$ ani).

Activitățile paraoxonazică și arilesterazică s-au determinat prin metodele spectrofotometrice propuse de Eckerson et al [15] cu mici modificări. Activitatea paraoxonazică (stimulată cu NaCl) s-a determinat prin măsurarea vitezei de hidroliză a paraoxonului (O,O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat, Sigma Chemical Co, UK), la 25°C. Practic s-a urmărit variația absorbției la 412nm, timp de 90sec, după inițierea reacției prin adăugarea probei (plasma heparinizată) la amestecul de reacție cu compoziția: 1mM paraoxon, 1mM CaCl₂, 2M NaCl în tampon glicocol-glicocolat de sodiu (50mM) pH=10,5. Pentru determinarea activității arilesterazice s-a utilizat acetat de fenil (Sigma Chemical Co, UK) 1mM în tampon Tris-HCl 20mM (pH=8) conținând CaCl₂ 1mM. Generarea fenolului la 25°C s-a monitorizat la 270nm timp de 90sec. Activitățile s-au calculat utilizând coeficientul molar de extincție (la 412nm) a p-nitrofenolului $\epsilon_M = 18290 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, respectiv coeficientul molar de extincție (la 270nm) a fenolului $\epsilon_M =$

$1310 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Pentru a corecta hidroliza spontană (neenzimatică) a substratelor determinările s-au efectuat utilizând ca martor amestecul de reacție fără plasmă. Rezultatele s-au exprimat în U/L pentru activitatea paraoxonazică, respectiv U/mL pentru activitatea arilesterazică.

Identificarea fenotipurilor individuale (A, AB, B) s-a realizat prin analiza bidimensională a activităților, respectiv raportarea activității paraoxonazice la activitatea arilesterazică, după modelul propus de Richter & Furlong [14].

Pentru analiza statistică a rezultatelor s-a utilizat testul t-student și testul χ^2 .

Studiul s-a realizat în cadrul CEEX Schizofenotip, toți participanții au semnat certificatul de consimțământ după citirea rezumatului informativ.

Rezultate si discutii

Activitățile paraoxonazice corespunzătoare pacienților schizofrenici au fost cuprinse în intervalul 132,8–1380 U/L ($514 \pm 394,1$ U/L), iar cele corespunzătoare lotului de control au fost situate în intervalul 153,9–1719 U/L ($508,03 \pm 287,22$ U/L). Activitățile arilesterazice corespunzătoare pacienților schizofrenici s-au situat în intervalul 51,8–135,6 U/mL ($93,72 \pm 26$ U/mL), iar cele corespunzătoare lotului de control au fost cuprinse în intervalul 65,81–160 U/mL ($97,28 \pm 22,55$ U/mL). Astfel, se remarcă faptul că nu există diferențe semnificative statistice ($p > 0,05$) între activitățile enzimice corespunzătoare celor 2 loturi. Variabilitatea mare a activității paraoxonazice se datorează atât polimorfismului Q192R cât și stilului de viață (mai ales fumat, consum de alcool), valorile corespunzătoare lotului de control sunt comparabile cu cele din literatura de specialitate [13]. În ceea ce privește activitățile PON-1 în schizofrenie nu există valori de referință, acestea nefiind investigate până în prezent.

Prin analiza raportului între activitatea arilesterazică și paraoxonazică s-a observat că valoarea crește semnificativ cu acumularea alelei 192R, această alelă determinând creșterea activității paraoxonazice fără influențarea activității arilesterazice. Analiza bidimensională a activităților PON-1 (reprezentarea grafică a P-ase funcție de Ar-ase), a determinat o distribuție trimodală a valorilor, respectiv o grupare în funcție de fenotipul A, AB și B (fig. 1, fig. 2).

Analiza statistică a rezultatelor a arătat că există o diferență semnificativă în distribuția fenotipurilor între cele 2 loturi ($p < 0,05$), în grupul schizofrenicilor predomină fenotipul A (57,89%), iar în grupul de control predomină fenotipurile AB (50%) și A (44,74%), rezultatele fiind comparabile cu cele din literatura de specialitate [16].

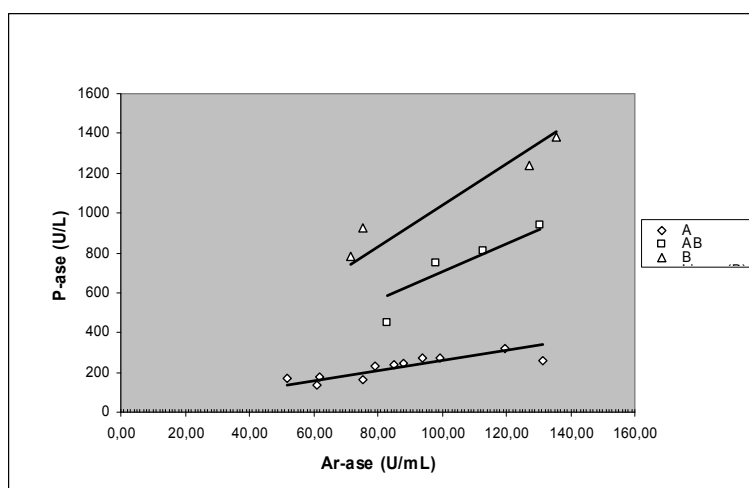


Fig. 1. Analiza bidimensională a activităților PON1 corespunzătoare lotul de schizofrenici

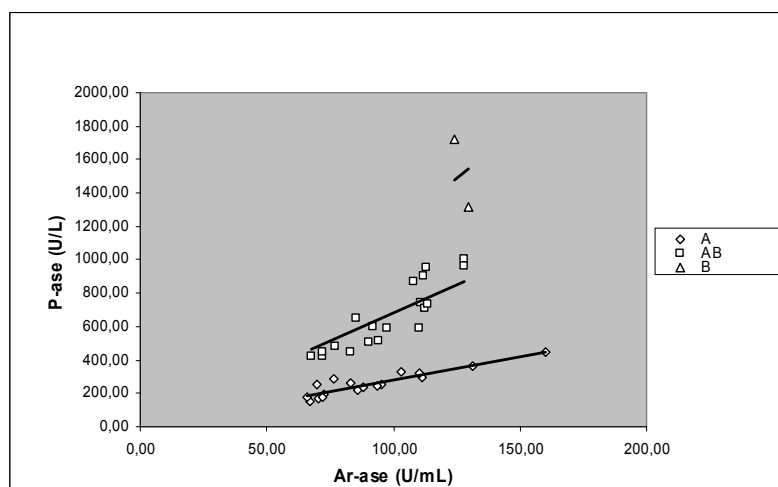


Fig. 2. Analiza bidimensională a activităților PON1 corespunzătoare lotului de control

Concluzii

În urma acestui studiu, nu s-au observat diferențe semnificative statistice între lotul de schizofreni și cel de control în ceea ce privește activitățile PON1, dar s-a evidențiat o distribuție diferită a fenotipurilor A, AB și B. La schizofreni predomină fenotipul A asociat cu o protecție mai bună împotriva peroxidării LDL, dar și cu o susceptibilitate crescută pentru intoxicația cu organofosforice.

Bibliografie

1. HUMBERT R., ADLER D.A., DISTECKE C.M., HASSETT C., ORNIECINSKI C.J., FURLONG C.E.: The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat. Genet.*, 1993, 3, 73-76.
2. COSTA L.G., COLE T.B., KARVIK G.P., FURLONG C.E.: Functional genomics of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. *Annu. Rev. Med.*, 2003, 54, 371-92.
3. DRAGANOV D.I., LA DU B.: Pharmacocynetics of paraoxonase: a brief review. *Naunyn's Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2004, 369, 79-88.
4. MACKNESS M.I., ARROL S., DURRINGTON P.N.: Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *Febs Lett.*, 1991, 286, 152-154.
5. KELLER J.L., HANNI K.B., MARKESBERY W.R.: Oxidized low density lipoprotein induced neuronal death: implications for calcium, reactive species and caspases. *J. Neurochem.*, 1999, 72, 2601-2609.
6. SCHROETER H., WILLIAMS R.J., MARTIN R., IVERSEN L., RICE-EVANA C.A.: Phenolic antioxidants attenuate neuronal cell death following uptake of oxidized low-density lipoprotein. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000, 29, 1222-1233.
7. SUGAWA M., IKEDA S., KUSHIMA Y., TAKASHIMA Y., CYNISHI O.: Oxidized low-density lipoprotein caused CNS cell death. *Brain Res.*, 1997, 761, 165-172.
8. LOHR J.B.: Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48, 1097-1106.
9. YAO J.K., REDDY R.D., VAN KAMMEN D.P.: Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications, *CNS Drugs*, 2001, 15, 287-310.

10. DEAKIN S.P., JAMES R.W.: Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin. Sci.*, 2004, 107, 435-447.
11. BLATTER G.M.C., JAMES R.W., DUSSOIX P., et al: Paraoxonase polymorphism Met-Leu 54 is associated with modified serum concentration of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 62-66.
12. AVIRAM M., HARDAK E., VAYA J., MAHMOUD S., MILO S., HOFFMAN A. et al: Human serum paraoxonase (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circ.*, 2000, 101, 2510-2517.
13. ROEST M., van HIMBERGEN T.M., BARENDRECHT A.B., PEETERS P.H.M., van der SCHOUW Y.T., VOORBIJ H.A.M.: Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2007, 37, 187-196.
14. RICHTER R.J., FURLONG C.E.: Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogen.*, 1999, 9, 745-753.
15. ECKERSON H.W., WYTE C.M., LA DU B.N.: The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.*, 1983, 35, 1126-1138.
16. COSTA L.G., COLE T.B., JARVIK G.P., FURLONG C.E.: Functional genomics of the paraoxonase (PON 1) polymorphisms. *Annual Review of Medicine*, 2003, 54, 371-392.

PON1 status in schizophrenia

ELEONORA DRONCA, MARIA DRONCA,
I. V. POP, DOINA COSMAN

Summary

It is well known that human serum paraoxonase (PON1), a calcium-dependent HDL-associated enzyme, has at least 2 different active centres: one responsible for the hydrolysis of organophosphoric insecticides, neurotoxic substances, thiolactones, aromatic carboxylic esters, and another one responsible for the protection of LDL and HDL against lipid peroxidation. PON1 gene polymorphisms influence the PON1 status, meaning the quantity and quality of the enzyme. The most studied polymorphism Q192R determines major qualitative differences between the paraoxonase activity in homozygotes QQ and RR. There is evidence that QQ isoenzyme, with the lowest paraoxonase activity, has instead the highest lipid peroxidation protection activity, thus being among other antioxidant enzymes. Considering that oxidative stress represents one possible pathogenetic mechanism of schizophrenia, we evaluated the PON1 status in schizophrenic patients.

We determined the PON1 status in 19 schizophrenic patients and 38 healthy volunteers with similar ages, by evaluating the arylesterase activity (Ar-ase) and paraoxonase activity (P-ase). Bidimensional analysis (paraoxonase vs. arylesterase activity) was used to identify individual phenotypes A, AB, B that correspond to the genotypes QQ, QR and RR respectively.

We found no differences between P-ase and Ar-ase activities in schizophrenic patients vs. control group: 514 ± 394.1 U/L vs. 508.03 ± 287.22 U/L and 93.72 ± 26 U/mL

vs. 97.28 ± 22.55 U/mL respectively. On the other hand, we observed a different distribution of phenotypes in the 2 groups: A phenotype is the most frequent (57.89%) in the schizophrenic group vs. AB (50%) and A (44,74%) phenotypes in the control group. There were no differences of the PON1 status between the schizophrenic and the control groups, but there was a statistically significant distribution of phenotypes ($p < 0,05$).

Key words: schizophrenia, paraoxonase 1, arylesterase, PON1 status.

NIVELUL ANXIETĂȚII SE CORELEAZĂ CU EVOLUȚIA PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

ANCA FĂRCAȘ, MIRELA STOIA, ANDRADA PÂRVU, N. OLINIC,

Secția de Cardiologie, Clinica Medicală I, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Rezumat

Reacțiile psihice de adaptare la boală pot avea un rol important în evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua variația nivelului anxietății, precum și a indicilor de calitate a vieții, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică agravată, în raport cu evoluția insuficienței cardiace, sub tratament.

Material și metodă. Au fost examinați 30 de pacienți internați pentru insuficiență cardiacă cronică congestivă agravată. Comportarea clasei funcționale NYHA, a fracției de ejeție a ventriculului stâng, determinată ecocardiografic (FE), a testului de mers timp de 6 minute, a scorului de anxietate (trăsătură sau stare) și a scorului de calitate a vieții, la internare, la externare și la trei luni de la externare, au fost analizate, atât individual, cât și comparativ.

Rezultate. FE s-a îmbunătățit pe parcursul celor trei luni: la 75% dintre pacienți, a crescut cu $12,5 \pm 2,4$ % ($p < 0,01$). Pacienții care au prezentat nivele ridicate ale anxietății trăsătură (36,6%) au avut o evoluție ondulantă, cu reapariția simptomelor și necesitatea reinternării. La acești pacienți, FE a prezentat o îmbunătățire mai redusă, în medie cu doar 8,4%. Nivelul anxietății stare, ridicat la internare, s-a redus odată cu ameliorarea simptomatică, pe parcursul celor trei luni de observație. Testul de mers 6 minute a evidențiat o îmbunătățire a distanței parcurse la 3 luni de la externare, diferențiat în funcție de nivelul anxietății trăsătură: distanța de mers a crescut cu 8% la pacienții cu nivele ale anxietății trăsătură crescute și cu 12% la cei cu nivele ale anxietății trăsătură scăzute ($p < 0,001$). Calitatea vieții s-a îmbunătățit pe parcursul internării, cu 47,67% la pacienții în clasa NYHA IV și doar cu 43,6% la cei în clasa NYHA III. După 3 luni, calitatea vieții bolnavilor s-a îmbunătățit cu încă 27,2% la pacienții cu nivele scăzute ale anxietății trăsătură și cu 23,2% la cei cu nivele crescute ale anxietății trăsătură.

Concluzie. Nivelul mai ridicat al anxietății trăsătură coincide cu o evoluție mai puțin favorabilă a pacienților, fapt evidențiat de evoluția FE, a clasei NYHA, a capacității de efort, precum și de scorurile înregistrate la chestionarele de calitate a vieții.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, anxietate, calitatea vieții

Introducere

În insuficiența cardiacă cronică, performanța cardiacă scade progresiv, fapt care antrenează reducerea gradată a capacității fizice și, odată cu aceasta, a calității vieții (1, 2). Studiile care au urmărit efectul inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei, betablocantelor, diureticelor, digitalei, administrate în insuficiența

cardiacă, au demonstrat că, odată cu remiterea simptomelor, se îmbunătățește și calitatea vieții (3).

O serie de mijloace farmacologice și nefarmacologice folosite în tratamentul insuficienței cardiace determină creșterea supraviețuirii. Pacientul cu insuficiență cardiacă cronică poate trăi mai mult, dar sub spectrul unei boli cronice, ceea ce determină apariția unor reacții psihice de adaptare la boală (anxietate, depresie). Prima fază, “de neîncredere” (“disbelief”), este dominată de anxietate, deoarece constatarea apariției bolii este însoțită de frica de moarte. Anxietatea durează săptămâni sau luni și scade dacă pacientului i se oferă informații despre boală (cauză, evoluție, tratament, etc.). În faza a doua, “de conștientizare”, apare depresia, ca o consecință a evaluării impactului pe care îl are boala asupra vieții pacientului. Rolul acestor reacții (depresie și/sau anxietate) a fost studiat mai mult în relație cu cardiopatia ischemică (4, 5), dar mai puțin în relație cu insuficiența cardiacă.(3, 6, 7).

Identificarea reacțiilor psihice declanșate de boală, a caracterului lor adaptativ sau dizadaptativ și cuantificarea severității lor constituie o etapă necesară în diagnosticul și tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.

Obiectivele acestui studiu sunt, pe de o parte, de a evalua variația nivelului anxietății, precum și a indicilor de calitate a vieții, în raport cu evoluția sub tratament a insuficienței cardiace și, pe de altă parte, de a analiza relația dintre nivelele anxietății și performanța fizică, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică agravată.

Material și metodă

Au fost examinați 30 de pacienți (p) internați pentru insuficiență cardiacă cronică agravată. La internare și la externare, precum și la trei luni de la externare, s-au notat clasa funcțională NYHA, fracția de ejeție a ventriculului stâng măsurată ecocardiografic (FE) și distanța parcursă la testul de mers timp de 6 minute (8).

În momentele menționate, pacienții au fost invitați să completeze chestionare cu scala STAI (State Trait Anxiety Inventory), cu ajutorul căreia se pot evalua simptomele de anxietate. STAI este formată din 2 subscale de autoevaluare, independente între ele, ce apreciază starea de anxietate (STAI-S) și anxietatea ca trăsătură (STAI-T). STAI-S definește starea momentană (ore, zile), exprimă intensitatea fenomenului și monitorizează evoluția în timp. STAI-T definește starea de fond (proprie structurii individului) și exprimă o tendință de a percepe evenimentele stresante drept periculoase și de a reacționa prin creșterea anxietății stare. Anxietatea trăsătură poate fi modificată prin intervenții psihologice și/sau medicamente. Valorile ce derivă din scală ce depășesc 40 sunt patologice (9). Scala cuantifică anxietatea “pură”, independentă de depresie, fiind utilă și în evaluarea anxietății la pacienții depresivi. Chestionarele utilizate sunt validate pentru aplicarea pe populația României.

Pacienții au completat și chestionarul de calitate a vieții bolnavilor cu insuficiență cardiacă Minnesota Living with Heart Failure (10). Acesta cuprinde 21 de întrebări, ce evaluează aspecte ale vieții pacientului influențate de existența bolii cardiace. Răspunsurile sunt nuanțate pe o scară de la 0- “nu m-au influențat”, pînă la 5- “m-au influențat foarte mult”. Chestionarul este utilizat în studii epidemiologice privind insuficiența cardiacă.

Comportarea clasei funcționale NYHA, a FE, a testului de mers 6 minute, a scorului de anxietate și a scorului de calitate a vieții, la internarea în spital, la externarea din spital și la trei luni de la externare, au fost analizate atât individual, cât și comparativ, cu ajutorul testului t (medii±abatere standard), testului χ^2 (procente) și al coeficientului de corelație Pearson. Toate analizele au fost efectuate cu SPSS software. Valoarea $p < 0,05$ a fost definită ca având încă semnificație statistică.

Rezultate

Dintre cei 30 p, 15 (50%) erau în clasa funcțională NYHA IV iar 15 (50%) în clasa funcțională NYHA III. La externare, la toți pacienții, clasa NYHA s-a redus cu câte o clasă. Acest rezultat s-a păstrat la trei luni de la externare doar la 19 p (63,4%); 11p (36,6%) au mai avut, în această perioadă, cel puțin încă o agravare a insuficienței cardiace (fig 1).

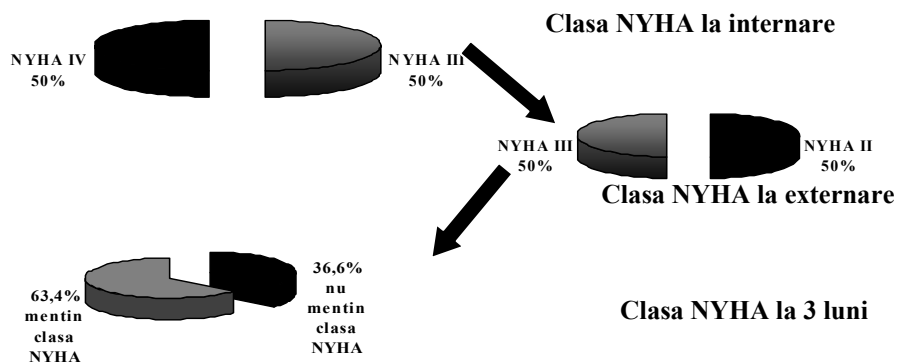


Fig. 1. Variația clasei NYHA la pacienții observați

La internare, FE a fost, în medie, de $35,2 \pm 8,1$. La externare, FE a crescut în medie cu 6% ($37,4 \pm 5,9$), valoare aflată la limita semnificației statistice ($p = 0,052$). La 3 luni de la externare, la 20p (75%), FE a crescut în medie cu 12,5 % ($39,6 \pm 9,2$, $p < 0,01$) (fig 2).

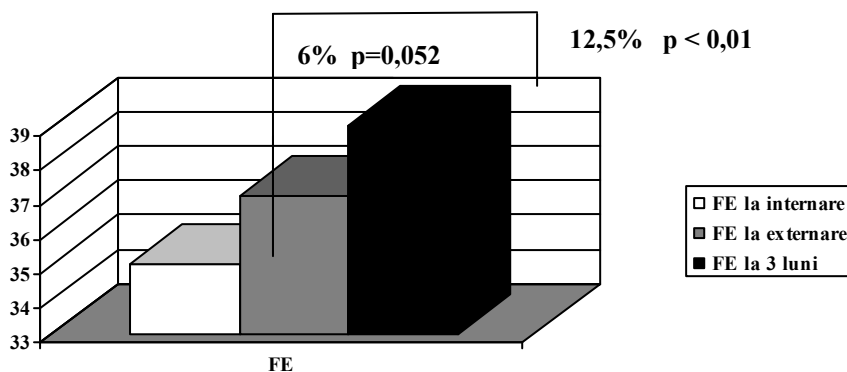


Fig. 2. Îmbunătățirea funcției sistolice pe parcursul tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică congestivă

Nivelul anxietății stare la internare a fost ridicat ($64,5 \pm 8,5$); el s-a redus odată cu ameliorarea simptomatică, până la $47,5 \pm 5,5$ la externare (scăderea este, în medie, de 25%, $p < 0,001$), rămânând însă deasupra normalului.

La trei luni de la externare, nivelul anxietății stare a mai scăzut cu încă 15% ($31,9 \pm 7,7$, $p < 0,001$); doar în acest moment valorile anxietății stare intră în zona normalului.

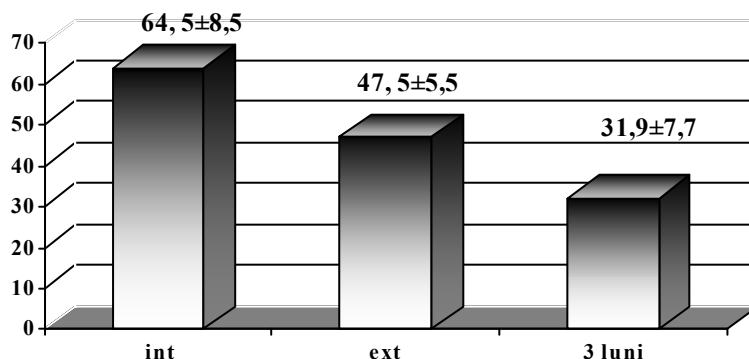


Fig. 3. Variația nivelului anxietății stare în evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă, sub tratament

Pacienții cu nivele crescute de anxietatea trăsătură (11p, 36,6%, scor $59,3 \pm 2,4$) au avut o evoluție ondulantă, cu reapariția simptomelor și necesitatea reinternării. La acești pacienți, FE s-a îmbunătățit mai puțin, în medie cu doar 8,4% (FE la 3 luni $38,1 \pm 8,7$ (fig. 4).

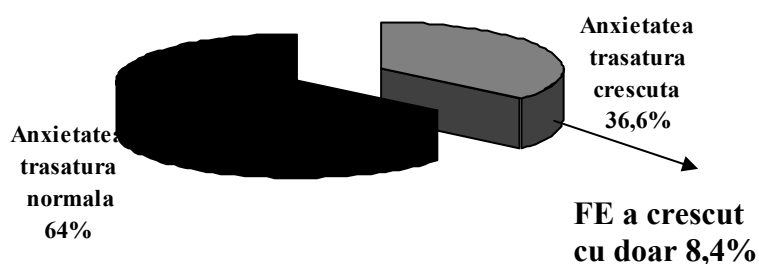


Fig. 4. Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu nivel ridicat al anxietății trăsătură au o evoluție mai puțin favorabilă

Am urmărit relația dintre această trăsătură și capacitatea de efort, cuantificată prin testul de mers 6 minute.

Testul de mers 6 minute a evidențiat o îmbunătățire cu 12% a distanței parcurse, de la 332 ± 60 m (externare) la 371 ± 51 m (3 luni de la externare) la pacienții cu nivelul anxietății trăsătură scăzut și doar cu 8% la cei cu nivelul ridicat (de la 312 ± 40 m, la 336 ± 44 m) ($P < 0,001$) (fig. 5).

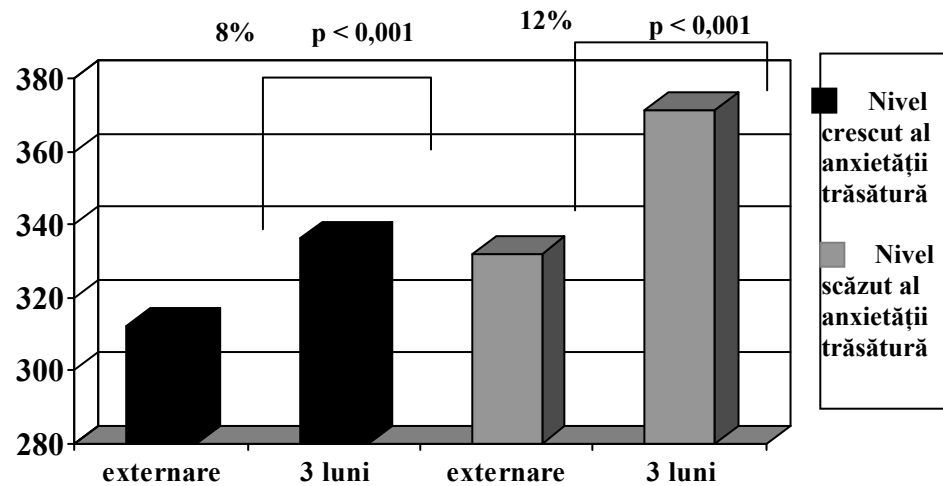


Fig. 5. Îmbunătățirea capacității de efort este mai mare la pacienții cu nivele scăzute ale anxietății trăsătură

În fig 6 este evidențiată modificarea calității vieții pacienților pe parcursul internării, evaluată cu ajutorul chestionarului Minnesota.

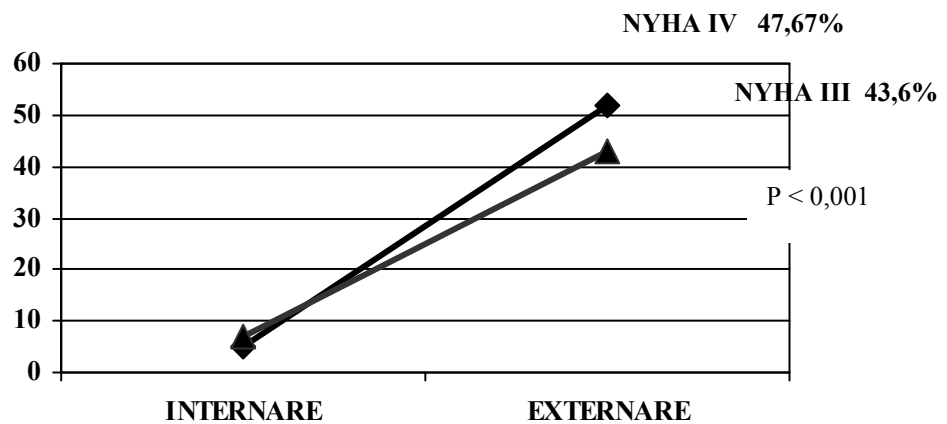


Fig. 6. Îmbunătățirea calității vieții pe parcursul internării este mai exprimată la pacienții aflați la internare în clasa NYHA IV

Având în vedere că, prin creșterea capacității de efort, se îmbunătățește calitatea vieții, și că reabilitarea cardiacă poate fi influențată de nivelul anxietății trăsătură, am urmărit influența acesteia din urmă asupra calității vieții (fig. 7).

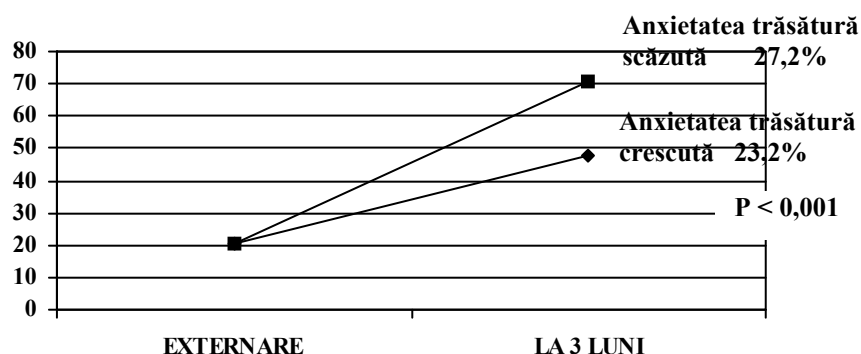


Fig 7. După externare, îmbunătățirea calității vieții este mai redusă la pacienții cu nivele ridicate de anxietate trăsătură

Se poate observa că pacienții cu nivele crescute ale anxietății trăsătură își îmbunătățesc mai puțin calitatea vieții în primele trei luni de la externare, decât cei cu nivele mai reduse ale anxietății trăsătură.

Discuții

Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică studiați erau, la internare, în clasele funcționale NYHA III - IV, care în clasificarea lui Bristow aparțin clasei C (avansată) cu o mortalitate anuală de 15-25%, și cu un număr de 0,75-2 spitalizări/an. Clasa NYHA este un bun predictor al supraviețuirii unui pacient cu insuficiență cardiacă (10). S-a demonstrat că o scădere a FE este un predictor puternic al mortalității de cauză cardiacă. Pacienții cu FE redusă tind să se încadreze în clase NYHA mari. Riscul de deces al pacienților cu afecțiuni cardiace crește peste 39% cu fiecare scădere de 10% a FE, sub nivelul de 45%(11, 12). Se știe că FE, ce exprimă funcția sistolică a cordului, măsurată, în această lucrare, ecocardiografic (13, 14), are determinanți cardiaci și extracardiaci. A fost observată o îmbunătățire a FE, cu 6% pe parcursul internării bolnavilor de insuficiență cardiacă agravată (la limita semnificației statistice), și cu încă 6,5% pe parcursul următoarelor trei luni. Creșterea de 12,5% a FE între momentul internării și 3 luni postexternare este semnificativă statistic.

Anxietatea este o stare afectivă negativă, derivată din teama "de nu mai fi capabil să predicționeze și să controleze" evoluția bolii, sau de a nu mai obține rezultatele dorite în situațiile viitoare (15, 17).

Nivelul anxietății stare, reacția psihică ce însoțește faza acută a bolii, este în strânsă relație cu evoluția din primele zile-săptămâni (16). Scăderea anxietății stare de la momentul internării la cel al externării, cu 25%($p < 0,001$), se datorează, pe de o parte, dispariției și/sau reducerii severității simptomelor sub tratament și, pe de altă parte, unui mecanism psihologic de autoapărare („denial”, negare). Negarea constă în respingerea, de regulă inconștientă, de către pacient, a părților neplăcute sau periculoase ale unor boli sau evenimente; este refuzul de a accepta „în totalitate” existența și/sau stadiul bolii sale. Intre momentul externării și 3 luni de la externare, se mai produce o reducere a anxietății de 15%, care are semnificație statistică ($p < 0,001$). Reducerea anxietății ar putea fi legată de observarea de către pacient a persistenței stării de bine (reducerea sau dispariția simptomelor, îmbunătățirea calității vieții), prezentă la 63,4 % dintre ei. Studii anterioare privitoare la relația dintre anxietate și insuficiența cardiacă nu au urmărit relația dintre variația nivelului anxietății și evoluția sub tratament a

insuficienței cardiace, ci doar valoarea prognostică, cu privire la probabilitatea morții, a anxietății (7).

Cea de a doua componentă a anxietății, anxietatea trășătură, - definește starea de fond proprie pacientului (preexistentă bolii), exprimând o tendință de a percepe evenimentele stresante ca fiind periculoase (18,19). În studiul nostru, s-a urmărit existența unei relații între nivelul anxietății trășătură și evoluția pacientului din săptămânile sau lunile care urmează începerii observației. S-a constatat că, la pacienții cu nivele crescute a anxietății trășătură (36,6%), îmbunătățirea FE a fost mai redusă: FE a crescut doar cu 8,4%. Nivelele crescute de anxietate pot fi determinate de lipsa de informații despre boală (cauză, simptome, evoluție, tratament), precum și de insuficienta ameliorare clinică (teama de moarte, existența limitării funcțiilor fizice, a rolului social, etc.). Funcționarea fizică, psihică sau socială a pacientului cu insuficiență cardiacă contribuie la propria percepție asupra stării de sănătate sau boală (19, 20, 21, 22).

Unele studii au determinat apariția unor ipoteze privind legătura dintre anxietate și insuficiența cardiacă cronică. Anxietatea este însoțită de creșterea activității sistemului nervos simpatic și de creșterea eliberării de catecolamine (23, 24). Activarea sistemului nervos simpatic are un rol major în fiziopatologia insuficienței cardiace, inițial ca mecanism compensator, ulterior ca un mecanism nociv (marker al progresivității și ireversibilității sindromului). Studii electrofiziologice au observat o creștere a numărului de extrasistole ventriculare, atunci când pacientul este supus unui stress psihologic; există o legătură între instabilitatea electrică a miocardului și anxietate (24, 25).

Toate aceste constatări sugerează că pacienții cu insuficiență cardiacă și cu nivele crescute de anxietate ar putea beneficia de doze mai mari de betablocante, sau de intervenția prin metode specifice asupra anxietății (consiliere, psihoterapie, anxiolitice).

Testul de mers 6 minute, o metodă fiabilă de apreciere a capacității de efort în insuficiența cardiacă, este folosit în studiile privind insuficiența cardiacă atât pentru monitorizarea pacienților, cât și pentru stratificarea riscului (26). În lucrarea prezentă, capacitatea de efort a pacienților cu insuficiență cardiacă, cuantificată cu ajutorul testului de mers 6 minute, s-a îmbunătățit sub tratament. De la externare până la trei luni de la externare, distanța de mers a crescut cu 8% la pacienții cu anxietate trășătură crescută, față de 12% la cei cu anxietate trășătură scăzută.

Calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă cronică crește pe parcursul internării, sub tratamentul efectuat. Se constată o creștere cu 47,67% a calității vieții pacienților din clasa NYHA IV și cu 43,6% a celor din clasa NYHA III ($p < 0,001$). În studiul lor, Hobbs și colaboratorii au constatat o strânsă corelație între clasa NYHA și calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă; calitatea vieții scade odată cu creșterea clasei NYHA (27). Prezenta lucrare arată că creșterea calității vieții este diferită în funcție de nivelul anxietății trășătură: pacienții cu nivele crescute au o creștere mai mică, de doar 23,2%, față de creșterea cu 27,2% a calității vieții la pacienții cu nivele de anxietate scăzută ($p < 0,001$).

Aceste constatări duc la presupunerea că ar exista o influență a nivelului anxietății trășătură asupra gradului de îmbunătățire a capacității de efort și a calității vieții. Nu există studii privitoare la influența anxietății asupra capacității de efort. Kostam și colaboratorii, în studiul SOLVD, au urmărit capacitatea de predicție a unora dintre factorii psihologici asupra reinternărilor sau mortalității pacienților cu insuficiență cardiacă (28). Nu s-au urmărit cele două aspecte ale anxietății. Wei Jiang și colaboratorii au urmărit valoarea prognostică a prezenței anxietății, la pacienții cu insuficiență cardiacă (29). Prezența unor nivele crescute ale anxietății stare și/sau trășătură nu s-a asociat cu o mortalitate crescută, la 1 an și la 5 ani. Este de așteptat ca înmulțirea unor studii în domeniu să aducă clarificări privind această relație.

Oricum, nivelul crescut al anxietății trășătură determină o tendință cvasiconstantă de a percepe evenimentele zilnice ca fiind periculoase, situații în care se activează sistemul nervos simpatic. Nivelele plasmatiche crescute de norepinefrină

rezultate activează căi patogenetice cunoscute, având drept consecințe persistența și progresiunea modificărilor cardiace și vasculare proprii insuficienței cardiace.

Calitatea vieții este un termen care nu definește doar prezența sau absența bolii, ci și prezența stării de bine fizic, mental și social (30). În acest context, nivele crescute ale anxietății trăsătură fac ca evenimente cotidiene să fie percepute de aceste persoane ca fiind periculoase și să influențeze în mod negativ starea de bine a persoanei respective. (31).

Rezultatele obținute, sugerează că depistarea pacienților cu nivele crescute de anxietate trăsătură poate avea implicații practice. Folosirea metodelor specifice de reducere a nivelului crescut al anxietății stare sau trăsătură: consiliere (psihoterapii scurte și/sau anxiolitice), alături de metodele farmacologice și nefarmacologice consacrate deja în tratamentul acestor bolnavi, ar permite ameliorarea evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă cronică (32). Odată cu depistarea sistematică și cuantificarea acestor reacții emoționale dezadaptative, se poate realiza o abordare completă și complexă a bolnavului cu insuficiență cardiacă, cu repercusiuni pozitive în tratamentul, evoluția, prognosticul și calitatea vieții pacienților cu insuficiență cardiacă .

Concluzii

1. Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă nivele crescute de anxietate. Anxietatea stare scade treptat pe parcursul primelor 3 luni de tratament.
2. Nivele crescute ale anxietății trăsătură sunt observate la 36,6% dintre pacienți. Aceștia au o evoluție mai puțin favorabilă a fracției de ejeție a ventriculului stâng, comparativ cu cei cu nivele scăzute ale anxietății trăsătură .
3. Pacienții cu nivele crescute ale anxietății trăsătură prezintă o creștere mai redusă a capacității de efort, cuantificată prin testul de mers 6 minute.
4. Sub tratament, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică își îmbunătățesc calitatea vieții, atât pe parcursul internării, cât și în următoarele 3 luni după externare. Calitatea vieții se îmbunătățește mai mult la pacienții cu clasa NYHA IV și la cei cu nivele scăzute de anxietate trăsătură.

Bibliografie

1. HOBBS F.D.R., KENKRE J.E. et al: Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life, *Eur Heart J* 2002, 23,1867-1876
2. The quality of life in chronic disease — heart failure is as bad as it gets. *European Heart Journal* (2002) 23, 1806–1808
3. WEI JIANG; MARAGATHA KUCHIBHATLA, MICHAEL S. CUFFE, ERIC J. CHRISTOPHER, JUDE D. ALEXANDER, GREG L. CLARY, MICHAEL A. BLAZING, LAURA H. GAULDEN, ROBERT M. CALIFF, RANGA R. KRISHNAN, CHRISTOPHER M. O'CONNOR, Prognostic Value of Anxiety and Depression in Patients With Chronic Heart Failure, *Circulation*. 2004; 110: 3452-3456.
4. KUBZANSKY LD, KAWACHI I, WEISS S, SPARROW D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Ann Behav Med*. 1998; 20: 47–58
5. LANE D, CARROLL D, RING C, BEEVERS DG, LIP GY. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med*. 2001; 63: 221–230.
6. JIANG W, ALEXANDER J, CHRISTOPHER E, KUCHIBHATLA M, GAULDEN LH, CUFFE MS, BLAZING MA, DAVENPORT C, CALIFF RM, KRISHNAN RR, O'CONNOR CM. Effect of depression on mortality and morbidity in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1849–1856

7. JIANG W., KUCHIBHATLA M., CUFFE MS, CHRISTOPHER EJ., ALEXANDER JD., CLARY GL., BLAZING MA., O CONNOR CM. : Prognostic value of anxiety ad depression in patients with chronic heart failure, *Circulation* 2004, Nov 30, 110 (22): 3452-6
8. OPASICH C, PINNA GD, MAZZA A, et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1497–1500.
9. SPIELBERGER CD, GORSUCH RL, LUSHENE R, VAGG PR, JACOBS GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, Calif: Consulting Psychologists Press; 1983
10. RECTOR TS KSACJ. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: Content, reliability and validity of a new measure. The Minnesota Living with Heart Failure. *Am Heart J* 1992; 124: 1017.
11. SOLOMON SD; ANAVEKAR N; SKALI H; MCMURRAY JJ; SWEDBERG K; YUSUF S; GRANGER CB; MICHELSON EL; WANG D; POCKOCK S; PFEFFER MA; Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005; 112 (24): 3738-44
12. CINTRON G., JOHNSON G., FRANCIS G., COBB F., COHN JN. : Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure: the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: 17-23(suppl.)
13. WEELDON NM., MACDONALD TM., FLUCKER CI. Et al. Echocardiography in congestive heart failure in the community. *Quart. J. Med.* 1993. 86, 17-23
14. PALMIERI V, DAHLÖF B, DEQUATTRO V, et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: The PRESERVE Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1625-1632.
15. MICLUTIA I.: *Anxietatea* , Ed. Medicina Universitară Clujeană, 2000
16. BARLOW DH. *Anxiety and Its Disorders*. New York, NY: Guilford Press; 1988
17. MOSER DK, DRACUP K.: Is anxiety early after acute myocardial infarction associated with subsequent ischaemic and arrhythmic events? *Psychosomatic Med* 1996; 58: 395-401
18. MAYOU RA., GILLD., THOMPSON., DAY A., HICKS N., VOLMINK J et al.: Depression and anxiety as predictors of outcomes after myocardial infarction *Psychsom Med* 2000; 62: 212-219
19. JIANG W., KUCHIBHATLA M., CUFFE MS, CHRISTOPHER EJ., ALEXANDER JD., CLARY GL., BLAZING MA., O CONNOR CM. : Prognostic value of anxiety ad depression in patients with chronic heart failure, *Circulation* 2004, Nov 30, 110 (22): 3452-6
20. IAMANDESCU I. B.: *Psihologie Medicală*, Ed. Info Medica, 1997
21. L. TAVAZZI : How to help patients with chronic heart failure deal with their illness, *The European Cardiologist- Journal by fax*
22. CLARK LA, WATSON D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric considerations and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol.* 1991; 100: 316–336.
23. STARKMAN MN, CAMERSON OG, NESS RM, ZELNIK T. Peripheral catecholamine levels and symptoms of anxiety: studies in patients with and without pheochromocytoma. *Psychosom Med.* 1990; 52: 129–142.
24. SEVY S, PAPADIMTRIOU GN, SURMONT DW, GOLDMAN S, MENDLEWICZ J. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 1989; 25: 141–152.
25. THAYER JF, FRIEDMAN BH, BORKOVEC TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry.* 1996; 39: 255–266.

26. BITTNER V., WEINER DH, Yusuf et al. Prediction of mortality and morbidity with 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993, 270, 1702-1704
27. HOBBS et al. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life. *Eur Heart J.* 2002; 23: 1867–76.
28. KONSTAM V, SALEM D, PULER H, KOSTIS J, GORKIN L, SHUMAKER S, MOTTARD I, WOODS P, KONSTAM MA, YUSUF S, FOR THE SOLVD INVESTIGATORS. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalizations in 5,025 patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 890–895
29. WEI JIANG, MARAGATHA KUCHIBHATLA, MICHAEL S. CUFFE, ERIC J. CHRISTOPHER, JUDE D. ALEXANDER, GREG L. CLARY, MICHAEL A. BLAZING, LAURA H. GAULDEN, ROBERT M. CALIFF, RANGA R. KRISHNAN, CHRISTOPHER M. O'CONNOR, Prognostic Value of Anxiety and Depression in Patients With Chronic Heart Failure, *Circulation.* 2004; 110: 3452-3456.
30. RUI COELHO, SÓNIA RAMOS, JOANA PRATA, PAULO BETTENCOURT, ANTÓNIO FERREIRA AND MÁRIO CERQUEIRA-GOMES: Heart failure and health related quality of life, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 34, 780
31. KAADE S, HAUPTMAN PJ. Health-related quality of life measurement in heart failure: challenges for the new millennium. *J Cardiac Failure* 2001; 7: 194–201.
32. COATS A., MCGEE H., STOKES H, THOMPSON D., BACR – *Guidelines for Cardiac Rehabilitation*, Ed. Blackwell Science, 1995
33. ANNA STRÖMBERG Patient-related factors of compliance in heart failure: some new insights into an old problem *EHJ* 2006 27: 379-381.
34. MARTJE H.L. VAN DER WAL, TINY JAARSMA, DEBRA K. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs *EHJ* 2006 27: 434-440
35. MERRYNTOTT, SARAH BARNES, CHRIS PARKER, SHEILA PAYNE, DAVID SEAMARK, SALAH GARIBALLA AND NEIL SMALL Predictors of the quality of life of older people with heart failure recruited from primary care, *Age and Ageing* 2006 35 (2): 172-177

Anxiety level is correlated with the evolution under treatment of chronic heart failure

ANCA FĂRCAȘ, MIRELA STOIA, ANDRADA PÂRVU, N. OLINIC

Summary

Psychological adaptive reactions may play an important role in the evolution of patients with heart failure. The aim of this study was to assess the relation between the level of anxiety, as well as the quality of life (QOL) index, and the course of disease under treatment.

Methods: 30 patients with aggravated chronic heart failure were followed up for 3 months. The parameters evaluated at admission, at the end of the hospitalization and after 3 months were: NYHA class, 6 minutes walking test distance, ejection fraction and shortening fraction, anxiety score and QOL index.

Results: EF improved with $12,5 \pm 2,4\%$ in 75% of patients. Those with a high level of anxiety-trait (36,6%) had a difficult clinical evolution, with worsening symptoms and need for rehospitalisation; EF showed an improvement of only 8,4 % in these subjects. The high level of anxiety-state decreased in parallel with the symptomatic improvement in all patients. After 3 months the 6 minutes walking test revealed a different improvement, depending on the level of anxiety-trait: The walking distance increased only with 8% in those with high levels of the anxiety-trait, but with 12% in patients with low levels of this psychological parameter ($p < 0,001$). During admission, the QOL score showed an improvement of 47,67% in NYHA IV class and of 43,6% in NYHA III; after 3 months there was a supplemental improvement of 27,2% in patients with low levels of the anxiety-trait and of only 23,2% in those with high levels of the anxiety-trait.

Conclusion: An increased level of the anxiety-trait is associated with a less favourable evolution of patients with heart failure, as indicated by echocardiographic, clinical and QOL score data.

Key words: heart failure, anxiety, quality of life

EVALUAREA UNUI GRUP DE PERSOANE CU DIABET ZAHARAT TIP 2 PRIN MONITORIZAREA CONTINUĂ A GLUCOZEI

ANDREEA MOROȘANU, CRISTINA NIȚĂ, MIHAELA GRIBOVSCI,
GABRIELA ROMAN, N. HÂNCU

Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” – Centrul Clinic de
Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Cluj-Napoca

Rezumat

Controlul glicemic actual sau pe termen lung în diabetul zaharat reprezintă elementul determinant al evoluției diabetului și a apariției complicațiilor cronice. Distribuția pe domenii glicemice (hipo-, hiper-, intermediar și optim glicemic) poate fi determinată cu acuratețe prin monitorizarea continuă a glucozei interstițiale. Un alt parametru, expunerea (intensitatea) glicemică este exprimat prin aria de sub curbă (ASC), calculată tot pe baza datelor de monitorizare continuă a glucozei. Nivelul glicemiei, variabilitatea glicemică și amplitudinea medie a excursiilor glucozei (mean amplitude of glucose excursions – MAGE) sunt parametri care definesc statusul glicemic, sunt în relație cu stresul oxidativ și pot fi calculați pe baza datelor de monitorizare continuă a glucozei. În cercetarea prezentă s-a urmărit evoluția temporală a parametrilor de control glicemic determinați prin monitorizare continuă și variația acestora în funcție de sex sau tratament.

Cuvinte cheie: control glicemic, hemoglobina glicata A1c, monitorizare continuă a glucozei interstițiale, domenii glicemice, variabilitatea glucozei, amplitudinea medie a excursiilor glucozei, aria de sub curbă

Introducere

Echilibrarea glicemică este unul dintre obiectivele majore în prevenirea și tratamentul complicațiilor diabetului zaharat.

Terapia intensiva – prin optimizarea stilului de viață, medicația orală și/sau insulina și automonitorizarea – este unul dintre elementele esențiale în asigurarea controlului glicemic optim în managementul diabetului zaharat. Numeroase studii au demonstrat o reducere a complicațiilor microvasculare și macrovasculare prin asigurarea controlului glicemic. În diabetul zaharat tip 2 a fost evidențiat efectul favorabil al controlului glicemic intensiv asupra evoluției și progresiei bolii și a complicațiilor acesteia prin studiile United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1, 2, 3, 4), Kumamoto (5, 6), Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus (VACSMD) (7, 8, 9) și Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (10, 11). Alte studii au evaluat efectul intervenției intensive multifactoriale asupra apariției și progresiei complicațiilor diabetului (studiul STENO-2) (12), mortalitatea post-infarct miocardic acut la persoanele cu diabet zaharat în tratament intensiv cu insulina comparativ cu tratamentul convențional (studiul DIGAMI 1) (13).

Managementul intensiv al diabetului zaharat tip 2 vizează obținerea și menținerea controlului glicemic optim printr-un regim intensiv de insulinoterapie (regim bazal-bolus sau pompa de insulină), automonitorizare și auto-control, aderența la optimizarea stilului de viață. Se produce astfel o reducere a riscului de apariție a retinopatiei, neuropatiei și nefropatiei, în comparație cu tratamentul convențional. Tratamentul intensiv presupune cunoștințe specifice, motivarea și responsabilizarea persoanei cu diabet zaharat, abilitate în automonitorizarea glicemiei și în autoajustarea dozelor de insulina, precum și posibilități financiare din partea acestora în ceea ce privește procurarea testelor de monitorizare, însă poate fi asociat cu o rată mai crescută a hipoglicemiilor și o ușoară creștere ponderală. Costul tratamentului intensiv este compensat prin reducerea cheltuielilor medicale legate de complicațiile pe termen lung și prin îmbunătățirea calității vieții persoanelor cu diabet.

Conceptul de automonitorizare glicemică, introdus în anii 1970, a devenit o componenta esențială în intervenția multifactorială din tratamentul intensiv al diabetului zaharat. Aceasta metodă permite persoanelor cu diabet să își autoevalueze răspunsul individual la tratament și să verifice atingerea obiectivelor glicemice, crescând astfel responsabilizarea persoanelor cu diabet zaharat și aderența la tratament (14, 15).

Relativ recent (aproximativ 10 ani) au fost concepute și realizate sistemele de monitorizare continuă a glucozei care reprezintă modalități noi și perfecționate de evaluare glicemică (15). Actualmente, sunt aprobate spre folosire sau sunt în cercetare numeroase sisteme de monitorizare continuă a glucozei, invazive, minim-invazive sau neinvazive. Sistemele minim-invazive determină concentrația glucozei în lichidul interstițial al țesutului subcutanat abdominal. Dintre aceste sisteme, în prezent în România sunt utilizate CGMS (Continuous Glucose Monitoring System), CGMS Gold și Guardian RT (Medtronic MiniMed) (16).

Monitorizarea continuă a glucozei interstițiale permite determinarea perioadelor de hipoglicemie, hiperglicemie sau normoglicemie (17, 18), perioade care sunt evidențiate imprecis prin monitorizarea intermitentă a glicemiei capilare. Aceste perioade pot fi cuantificate cu exactitate prin monitorizarea continuă a glucozei sub forma numărului valorilor glucozei, media valorilor glucozei sau a ariei de sub curbă (ASC). Aria de sub curbă exprimă intensitatea excursiilor glucozei sau expunerea glicemică în funcție de valorile glicemice pe parcursul monitorizării și de timpul de monitorizare, fiind un indicator al excursiilor glicemice reale și este calculată pe baza datelor rezultate din monitorizarea continuă. Atât valorile glucozei, cât și distribuția lor temporală influențează riscul cardiovascular și evoluția pe termen lung a diabetului zaharat tip 2. Variabilitatea glucozei și amplitudinea medie a excursiilor glicemice (mean amplitude of glucose excursions - MAGE) sunt în relație directă cu disfuncția endotelială, influențând atât evoluția pe termen lung a diabetului zaharat, cât și apariția și progresia complicațiilor cronice (19). De asemenea, acești parametri pot fi determinați numai pe baza monitorizării continue a glucozei.

Studiul prezent este primul efectuat în România în domeniul monitorizării continue a glucozei. În acest studiu au fost utilizate sistemul de monitorizare continuă a glucozei (CGMS) și Guardian RT (Medtronic MiniMed).

Scopul cercetării vizează evaluarea monitorizării continue a glucozei interstițiale în țesutul subcutanat abdominal prin sistemul de monitorizare continuă a glucozei (continuous glucose monitoring system - CGMS). În acest sens, au fost evaluate distribuția valorilor hipo-, hiper-, normo- și optim glicemice (număr, medie, ASC), variabilitatea glicemică, MAGE, determinate actual și longitudinal la persoanele cu diabet zaharat tip 2 monitorizate prin sistemul de monitorizare continuă a glucozei și variația acestora în funcție de tratamentul diabetului și sex.

Material și metodă

Grupul de studiu a fost constituit din 30 de persoane cu diabet zaharat tip 2, 8 femei și 22 bărbați, evaluate prin monitorizare continuă a glucozei interstițiale timp de 72 de ore prin sistemul de monitorizare continuă a glucozei – CGMS (Medtronic, MiniMed) – 17 persoane sau sistemul Guardian RT (Medtronic, MiniMed) – 13 persoane. Senzorul de glucoză a fost inserat la nivel subcutanat abdominal. Persoanele studiate erau în tratament cu insulină (14 subiecți) și terapie orală (16 subiecți). 7 dintre persoanele evaluate prin CGMS și tratate cu insulină au efectuat a doua monitorizare continuă a glucozei după 3 luni. (Tabelul 1). Grupul de studiu a fost selectat pe baza criteriilor de includere (diabet zaharat tip 2, glicemie bazală > 200 mg/dl). Au fost excluse persoanele cu afecțiuni severe, consumptive sau terminale, fizice sau psihice. Persoana purtătoare de senzor a fost instruită privind utilizarea sistemului de monitorizare continuă pe parcursul monitorizării. Persoanele studiate au necesitat capacitatea unei bune înțelegeri și aplicări a instrucțiunilor referitoare la utilizarea sistemului de monitorizare continuă a glicemiei.

Subiectul a completat un jurnal, pe perioada monitorizării, care privitor la tratamentul DZ (tipul tratamentului, ora de administrare), alimentație (ora de masă, cantitatea de hidrați de carbon din alimentele consumate), exercițiu fizic, stress, emoții.

Sistemele de monitorizare continuă a glucozei (CGMS, CGMS-Gold) sunt dispozitive semi-invazive compuse cu principiu de funcționare bazat pe un electrod platinat implantabil subcutanat care conține glucoz-oxidază necesară dozării glucozei interstițiale prin generarea de impulsuri electrice, transformate apoi și stocate ca valori glicemice în modulul de colectare a datelor (monitor). Dispozitivul prezintă un soft propriu prin care datele sunt descărcate pe calculator, sub formă de grafic. Acesta înregistrează o valoare glicemică cuprinsă între 40 – 400 mg/dl la interval de 5 minute (20,21), însumând 288 determinări glicemice / 24 ore (15,22). Senzorul implantabil poate funcționa până la 3 zile (864 măsurători) după care datele sunt descărcate și vizualizate pe computer. Pe parcursul celor trei zile, va continua automonitorizarea glicemică cu glucometrul, pentru calibrarea sistemului de monitorizare fiind necesare cel puțin patru determinări a căror valoare este introdusă în monitor. (15, 22, 23, 24).

Guardian RT (Real Time) se bazează pe un sistem de monitorizare a glucozei asemănător CGMS, care stochează și transmite valorile glucozei prin unde radio unui monitor de mărimea unui pager; și acest sistem poate efectua până la 864 de măsurători timp de trei zile. Monitorul afișează valorile glucozei în timp real și este prevăzut cu alarmă presetată pentru valori crescute sau scăzute ale glucozei. Astfel, persoanele cu diabet pot acționa în vederea corectării imediate sau a prevenirii hipoglicemiilor sau hiperglicemiilor după verificarea glicemiei prin testarea cu glucometrul a glicemiei în sângele capilar (25).

Evaluarea statusului glicemic. În acest studiu am evaluat, pe baza datelor de monitorizare continuă, distribuția valorilor glucozei pe domenii glicemice (< 70 mg/dl - hipoglicemic, > 180 mg/dl - hiperglicemic, 70-180 mg/dl - intermediar, 90-130 mg/dl – optim glicemic) (18) prin număr, medie, aria de sub curba (ASC) – per total și pe domenii glicemice, ASC orar, ASC diurn, ASC nocturn, în valoare absolută și sub formă de procent, variabilitatea glucozei (deviația standard a valorilor glucozei), amplitudinea medie a excursiilor glicemice (MAGE) (19), statusul glicemic (hemoglobina glicată - A1c). Pentru 7 dintre subiecți s-a efectuat o a doua monitorizare continuă a glicemiei (cu CGMS), pentru urmărirea în evoluție. Au fost măsurate datele antropometrice - greutatea, înălțimea, circumferința taliei și a fost calculat indexul de masă corporală (IMC). Au fost culese datele personale ale subiecților (vârstă, sex), tipul DZ, durata DZ, tratamentul DZ. Aceste date au fost înregistrate în fișa de monitorizare continuă a persoanei studiate.

În cazul primei monitorizări, s-au evaluat diferențele între parametrii glicemici determinați prin monitorizare continuă per total și pe domenii glicemice în ceea ce privește tratamentul diabetului și sexul.

Analiza statistică a fost realizată cu programul SPSS 13.0. Studiul parametrilor în evoluție (inițial și la 3 luni) s-a efectuat cu testul Wilcoxon. Pentru testarea diferenței în funcție de sex sau tratamentul diabetului zaharat a fost utilizat testul Mann Whitney. Nivelul semnificației statistice a fost atins pentru $p < 0.05$.

Rezultate

1. Date descriptive

Tabelul 1. Grup studiat - Date descriptive

	Vizita 1 (Inițial)	Vizita 2 (3 luni)
Număr persoane	30	7
Vârsta (ani) - mediana (minim-maxim)	64 (39-69)	53 (44-65)
Sex	8F + 22 M	3F+4M
Durata diabetului (ani) - medie (min-max)	14 (0-17)	10 (4-15)
Tratament - număr	14 IT + 16 TO	7 IT
Durata insulinoterapiei (ani) - medie (min-max)	4 (0-15)	4 (0-15)
Greutate (kg) - medie $\pm$ ES	87.48 $\pm$ 2.42	79.50 $\pm$ 5.30
IMC (kg/m ²) - medie $\pm$ ES	30.14 $\pm$ 0.63	28.97 $\pm$ 1.40
Circumferința abdominală (cm) - medie $\pm$ ES	108.23 $\pm$ 2.43	101.50 $\pm$ 3.21
A1c (%) - mediana (minim-maxim)	8.21 (5.3 – 12)	7.70 (6.00 – 9.4)
Sistem de monitorizare continuă - număr	17 CGMS + 13 G	7 CGMS
Numărul orelor de monitorizare (ore) – medie $\pm$ ES	69.87 $\pm$ 0.61	70.27 $\pm$ 0.56
Media valorilor glucozei (mg/dl) – medie $\pm$ ES	154.86 $\pm$ 11.79	149.30 $\pm$ 12.21
Variabilitatea glicemică (DS) (mg/dl) - medie $\pm$ ES	37.94 $\pm$ 2.90	43.66 $\pm$ 5.29
MAGE (mg/dl) – medie $\pm$ ES	98.28 $\pm$ 7.06	108.48 $\pm$ 17.36

F - feminin, M – masculin, ES – eroare standard, IT – insulino-terapie, TO – terapie orală, IMC – index de masă corporală, A1c – hemoglobina glicată A1c, CGMS – sistem de monitorizare continuă de primă generație, G – sistem de monitorizare continuă Guardian Real Time, DS – deviația standard a valorilor glucozei, MAGE – amplitudinea medie a valorilor glucozei.

2. Analiza evolutivă a parametrilor antropometrici, parametrilor glicemici per total și pe domenii glicemice, mage și a variabilității glucozei

Tabelul 2. Prezentarea în evoluție (inițial și la 3 luni) a parametrilor antropometrici și a parametrilor statusului glicemic (date de analiză descriptivă și comparativă)

	Vizita 1 (Inițial) N=5 persoane	Vizita 2 (3 luni) N=5 persoane	Test statistic*
Greutate (kg) - medie $\pm$ ES	75.80 $\pm$ 6.68	78.80 $\pm$ 6.43	p=0,039
IMC (kg/m ²) - medie $\pm$ ES	28.08 $\pm$ 2.00	29.15 $\pm$ 1.71	p=0,043
Circumferința abdominală (cm) - medie $\pm$ ES	96.20 $\pm$ 6.15	101.40 $\pm$ 3.93	p=0,080
A1c (%) - mediana (min-max)	9.16 (8.6 – 9.6)	7.94 (6.0 – 9.4)	p=0,063
Variabilitatea glicemică (DS) (mg/dl) - medie $\pm$ ES	49.18 $\pm$ 5.95	46.58 $\pm$ 5.98	p=1,000
MAGE (mg/dl) - medie $\pm$ ES	127.20 $\pm$ 17.51	121.715 $\pm$ 20.31	p=0,866

IMC – indice de masă corporală, A1c – hemoglobina glicată A1c, DS – deviația standard a valorilor glucozei, MAGE – amplitudinea medie a valorilor glucozei. * Testul Wilcoxon

În cazul persoanelor care au efectuat a doua monitorizare, am urmărit evoluția parametrilor în timp. Greutatea și IMC au crescut semnificativ la a doua vizită ($z = -2,060$, $p=0,039$, respectiv $z = -2,023$, $p=0,043$), însă circumferința abdominală nu a variat semnificativ ($z = -1,753$, $p=0,080$). A1c, variabilitatea glucozei și MAGE au scăzut în timp, însă variația nu a fost semnificativă statistic ($z = -1,859$, $p=0,063$, $z = 0,000$, $p=1,000$, respectiv $z = -0,169$, $p=0,866$). (Tabelul 2)

Fig. 1a

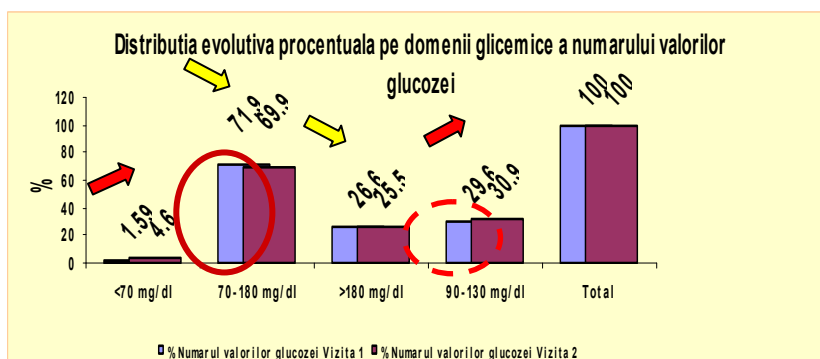


Fig. 1b

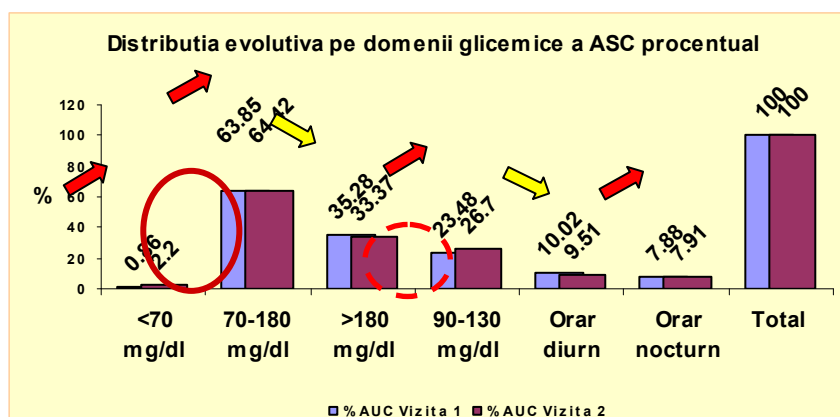


Fig. 1c

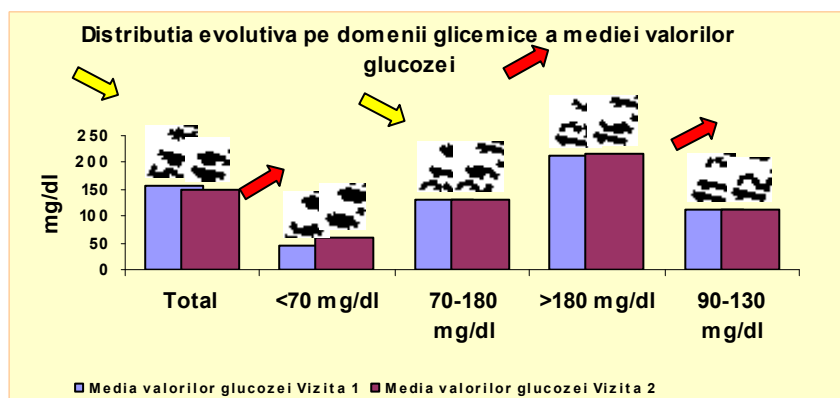


Fig. 1 a, b, c. Analiza descriptivă în evoluție a parametrilor statusului glucozei pe domenii glicemice

Cel mai ridicat **procent de valori ale glucozei** a fost înregistrat pentru domeniul 70-180 mg/dl, urmat ca procent de domeniul 90-130 mg/dl. (Figura 1a). În cazul procentului ASC, cea mai mare valoare s-a înregistrat tot pentru domeniul 70-180 mg/dl, urmat ca procent de domeniul > 180 mg/dl (Figura 1b).

La cea de a doua monitorizare s-au înregistrat un **procent** mai mare de **valori** hipoglicemice, un procent mai mic de valori între 70-180 mg/dl și > 180 mg/dl și un procent mai mare de valori între 90-130 mg/dl. (Figura 1a). În cazul primei vizite, **proporția** cea mai mare a **ASC** ($63.85 \pm 9.26\%$) s-a înregistrat în domeniul glicemic intermediar (glicemie 70-180 mg/dl), arătând o excursie mediu glicemică mai puțin pronunțată decât cea exprimată prin procentul numărului de valori ale glucozei între 70-180 mg/dl ($71.85 \pm 7.64\%$). Proporția ASC în domeniul hipoglicemic (< 70 mg/dl) ($4.83 \pm 2.14\%$) a fost mai mică decât procentul numărului de valori ale glucozei în același domeniu glicemic ($13.43 \pm 6.63\%$), în timp ce proporția ASC în domeniul hiperglicemic (> 180 mg/dl) ($251.81 \pm 84.55\%$) a fost mai mare decât procentul numărului de valori ale glucozei în aceleași domenii glicemice (223.14 ± 68.25). Aceleași raporturi s-au păstrat și în cazul datelor obținute la a doua monitorizare. (Figura 1b) S-au înregistrat variații minore în ceea ce privește **media** valorilor glucozei per total și pe domenii glicemice, cu excepția domeniului hipoglicemic, unde media valorilor glucozei a înregistrat o creștere evidentă (Figura 1c).

După 3 luni, numărul, media și ASC (valoare absolută și procentual) nu au variat semnificativ.

3. Variația parametrilor glicemici per total și pe domenii glicemice, a variabilității glicemice și mag în funcție de tratamentul diabetului și sex.

Analizând datele de la **prima vizită** persoanele tratate cu insulină au avut numărul de valori ale glucozei < 70 mg/dl și procentul valorilor glucozei < 70 mg/dl mai crescute ($z = -2.454$, $p=0.014$), precum și o expunere glicemică nocturnă (ASC nocturn) mai mare ($z = -2.411$, $p=0.016$), în timp ce persoanele cu tratament oral au prezentat o expunere glicemică diurnă – ASC diurn și ASC orar diurn - mai mari ($z = -2.869$, $p=0.004$).

La **prima vizită**, femeile au prezentat un număr de valori ale glucozei, ASC pentru valorile glucozei și procentul valorilor glucozei > 180 mg/dl mai ridicate decât bărbații ($z = -2.303$, $p=0.021$, $z = -2.303$, $p=0.021$, respectiv $z = -2.162$, $p=0.031$), în timp ce bărbații au prezentat mai multe valori ale glucozei între 70-180 mg/dl (număr, procent din valori, procent din ASC) ($z = -1.970$, $p=0.049$, $z = -2.158$, $p=0.031$, respectiv $z = -2.087$, $p=0.037$). De asemenea, femeile au avut o medie glicemică mai mare ($z = -2.111$, $p=0.035$) și o expunere glicemică mai crescută per total - ASC total, cât și nocturn ($z = -2.627$, $p=0.009$). Femeile au prezentat variabilitate glicemică și MAGE semnificativ mai mari decât bărbații ($z = -2.110$, $p=0.035$, respectiv $z = -2.803$, $p=0.005$). A1c a fost mai mare în cazul femeilor, însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($z = -1.436$, $p=0.151$).

Discuții

Între modalitățile de automonitorizare, monitorizarea glicemică continuă prin sistemul de monitorizare continuă a glicemiei (CGMS și Guardian RT, Medtronic MiniMed) reprezintă o metodă de avangardă, folosită cu succes pentru evidențierea variațiilor glicemice care nu sunt surprinse de monitorizarea intermitentă. Literatura de specialitate arată o corespondență de 97,4 % între valorile glicemice obținute prin sistemul de glucomonitorizare continuă și glicemia capilară. (26) Această metodă prezintă aplicabilitate directă în managementul clinic și în cercetarea științifică prin evidențierea profilului glicemic real, inclusiv hipoglicemii sau hiperglicemii nerecunoscute, prin investigarea relației între controlul glicemic și regimul terapeutic sau aderența la

tratament, investigarea și tratarea complicațiilor acute ale diabetului, optimizarea tratamentului în gastropareza diabetică. (15, 17, 22, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

Grupul studiat a fost format din persoane cu diabet zaharat tip 2 insuficient controlate glicemic la care s-a utilizat monitorizarea continuă a glicemiei, s-au calculat parametri ai statusului glicemic specifici monitorizării continue, s-a urmărit evoluția acestora în timp și s-au comparat cu parametrii standard actuali.

Studiul prezent a urmat principiile metodologice ale studiilor efectuate în acest domeniu.

Din analiza datelor rezultate au reieșit următoarele:

1. Media valorilor glucozei pentru întregul grup arată un status glicemic actual acceptabil, în schimb statusul glicemic pe termen lung, exprimat prin A1c evidențiază dezechilibru glicemic moderat (Tabelul 1). Excursiile glicemice relevate de senzorul de glucoză prezintă variabilitate glicemică și MAGE care se încadrează în valorile pentru diabetul zaharat tip 2 evidențiate până în prezent (33).

2. În evoluție, la cea de-a doua monitorizare (după 3 luni), s-a observat îmbunătățirea controlului glicemic ($p > 0.05$), scăderea variabilității glicemice ($p > 0.05$) și MAGE ($p > 0.05$), cu creșterea concomitentă a greutateii corporale ($p = 0.039$), IMC ($p = 0.043$) și circumferinței abdominale ($p > 0.05$), datorate intensificării insulinoterapiei și probabil a creșterii dozei totale pe baza rezultatelor monitorizării continue, cu îmbunătățirea concomitentă a controlului glicemic și a statusului metabolic. Aceste rezultate necesită validare pe un grup mai mare de persoane monitorizate în evoluție. (Tabelul 2)

Cel mai ridicat procent de valori ale glucozei a fost înregistrat pentru domeniul 70-180 mg/dl, urmat ca procent de domeniul 90-130 mg/dl. (Figura 1a). La cea de a doua monitorizare s-au înregistrat un procent mai mare de valori de hipoglicemie, însă cu o medie mai mare a valorii de hipoglicemie și, de asemenea, un procent mai mare de valori între 90-130 mg/dl. (Figura 1a) Aceste rezultate sunt în concordanță cu îmbunătățirea controlului glicemic (scăderea A1c), datorat intensificării tratamentului.

Aria sub curbă (ASC), determinată prin monitorizarea valorilor glucozei interstițiale utilizând sistemul de monitorizare continuă, exprimă intensitatea excursiilor glucozei în funcție de valorile glicemice pe parcursul monitorizării și de timpul de monitorizare, fiind un indicator al excursiilor glicemice reale. (18) În cazul primei vizite, proporția cea mai mare a ASC ($63.85 \pm 9.26\%$) s-a înregistrat în domeniul glicemic intermediar (glicemie 70-180 mg/dl), arătând o excursie mediu glicemică mai puțin pronunțată decât cea exprimată prin procentul numărului de valori ale glucozei între 70-180 mg/dl ($71.85 \pm 7.64\%$). Proporția ASC în domeniul hipoglicemic (< 70 mg/dl) ($4.83 \pm 2.14\%$) a fost mai mică decât procentul numărului de valori ale glucozei în același domeniu glicemic ($13.43 \pm 6.63\%$), în timp ce proporția ASC în domeniul hiperglicemic (> 180 mg/dl) ($251.81 \pm 84.55\%$) a fost mai mare decât procentul numărului de valori ale glucozei în aceleași domenii glicemice (223.14 ± 68.25). Aceleași raporturi s-au păstrat și în cazul datelor obținute la a doua monitorizare. (Figura 1b)

Deși majoritatea valorilor glucozei s-au situat în domeniul intermediar, statusul glicemic pe termen lung (A1c) a arătat un slab control glicemic.

Media glicemică a scăzut ușor după trei luni. (Figura 1c)

Diferențele între cele două monitorizări nu atins semnificația statistică, fapt datorat și numărului mic de persoane care au efectuat a doua monitorizare.

3. În cazul primei monitorizări, s-au evaluat diferențele între parametrii glicemici determinați prin monitorizare continuă per total și pe domenii glicemice în ceea ce privește tratamentul diabetului și sexul.

Persoanele tratate cu insulină au prezentat mai multe hipoglicemii ($p < 0.05$), în timp ce persoanele cu tratament oral au prezentat o expunere glicemică diurnă mai mare ($p < 0.05$). Femeile au prezentat parametri de hiperglicemie (> 180 mg/dl) (număr, procent din valori, ASC) mai ridicați decât bărbații ($p < 0.05$), în timp ce bărbații au

prezentat parametri mai mari de glicemie în domeniul intermediar (70-180 mg/dl) (număr, procent din valori, procent din ASC) ($p < 0,05$). De asemenea, femeile au avut o medie glicemică mai mare ($p = 0,035$) și o expunere glicemică mai crescută per total - ASC total, cât și nocturn ($p < 0,05$). Femeile au prezentat A1c ($p = 0,151$), variabilitate glicemică ($p = 0,035$) și MAGE ($p = 0,005$) mai mari decât bărbații.

În condițiile obținerii acestor date mult mai complete comparativ cu un profil glicemic obișnuit, fiecare participant la studiu a fost reevaluat din punct de vedere al tratamentului, stilului de viață (alimentație, activitate fizică). Subiectul a completat un jurnal, pe perioada monitorizării, care privitor la tratamentul DZ, alimentație (cantitatea de hidrați de carbon din alimentele consumate), exercițiu fizic, stress, emoții. Scopul colectării acestor date a fost acela de a înregistra și a evalua cât mai precis toți factorii care pot determina fluctuații glicemice. Pe baza evidențelor reprezentate de profilele glicemice continue, înregistrate în medie timp de 69.87 ± 0.61 ore pentru prima monitorizare și 70.27 ± 0.56 ore pentru a doua monitorizare, s-a efectuat ajustarea terapiei diabetului zaharat (insulină sau terapie orală) pe baza profilului glicemic global și a variațiilor glucozei interstițiale evidențiate la sfârșitul perioadei de monitorizare. Prin monitorizarea continuă a fost pusă în evidență excursia glicemică completă, pe 24 de ore și au putut fi cuantificate perioadele de normo-, hipo- și hiperglicemie.

S-a reluat educația privind alimentația corectă, calculul hidraților de carbon din alimentele ingerate și ajustarea dozelor de insulină în funcție de alimentație, efort fizic și de necesarul de corecție a glicemiei. În unele cazuri, valorile ridicate ale glucozei interstițiale fără prezența hipoglicemiilor au dus la introducerea sau creșterea dozei de insulină bazală. De asemenea, graficul monitorizării continue a evidențiat în anumite cazuri o variabilitate glicemică accentuată fiind necesară introducerea unui analog insulinic bazal pentru asigurarea unei mai mari stabilități și predictibilități glicemice. S-a analizat relația dintre cantitatea de hidrați de carbon ingerată și valorile glicemice postprandiale și s-a introdus sau reevaluat administrarea de insulină rapidă/analog rapid specific în funcție de cantitatea de hidrați de carbon și de valoarea glicemică postprandială.

Senzorul de glucoză (CGMS si Guardian RT, Medtronic MiniMed) poate prezenta un raport cost/eficiență favorabil prin reducerea cheltuielilor pe termen lung prin tratarea complicațiilor cronice și prin scăderea necesarului de teste pentru monitorizarea intermitentă. Optimizarea terapiei conduce la administrarea unui tratament adecvat și evitarea alocării unor agenți terapeutici inutili sau în exces. CGMS este accesibil ca preț, se montează cu ușurință la nivel subcutanat prezentând un risc scăzut de infecții.

Concluzii

Pe termen lung, s-au îmbunătățit parametrii pentru control optim - 90-130 mg/dl și s-a diminuat procentul de hiperglicemii. De asemenea, a crescut numărul de valori hipoglicemice, însă cu creșterea concomitentă a mediei de hipoglicemie. Odată cu îmbunătățirea parametrilor glicemici s-a produs și creștere ponderală.

ASC (expunerea glicemică) arată un control glicemic mai bun la persoanele studiate decât numărul sau media glicemiilor.

Tratamentul cu insulina a fost asociat cu perioade mai largi și expunere mai mare la hipoglicemie și cu expunere glicemică nocturnă mai ridicată, în timp ce persoanele tratate oral au avut expunere glicemică diurnă mai ridicată.

Persoanele de sex feminin au fost mai slab controlate din punct de vedere glicemic, în timp ce persoanele de sex masculin au avut un procentaj mai mare de valori ale glucozei în domeniul intermediar (70-180 mg/dl).

Monitorizarea continuă a glucozei reprezintă o nouă posibilitate de evaluare și, consecutiv, de optimizare a controlului glicemic și schemei terapeutice, poate determina îmbunătățirea parametrilor de control glicemic prin efectuarea modificărilor terapeutice

specifice și creează o nouă viziune asupra bolii și tratamentului motivând persoanele cu diabet zaharat în menținerea unui control glicemic cât mai riguros și a calității crescute a vieții.

Bibliografie

1. UKPDS STUDY 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
2. UKPDS STUDY GROUP: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet*, 1998, 352, 854-865
3. UKPDS STUDY GROUP: [Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes \(UKPDS 38\)](#), *British Medical Journal*, 1998, 317, 703-713
4. UKPDS STUDY GROUP: [Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes \(UKPDS 39\)](#), *British Medical Journal*, 1998, 317, 713-720
5. SHICHIRI M, KISHIKAWA H, OHKUBO Y, WAKE N: Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 2000, 23 /suppl.1, B21-B29.
6. ABRAIRA C, COLWELL JA, NUTTALL F, EMANUELE N, COMSTOCK J, LEVIN S, SAWIN C, SILBERT C: A Critical Issue. Intensive Insulin Treatment and Macrovascular Disease, *Diabetes Care*, 1998, 21/4, 669-671
7. LEVIN SR, COBURN J, ABRAIRA C, COLWELL J, COMSTOCK J, NUTTALL F, HENDERSON W, EMANUELE N, SAWIN C: Glycemic Control Retards Progression of Albuminuria in NIDDM, *Diabetes*, 1996, 45/2S:3A
8. ABRAIRA C, COLWELL JA, NUTTALL FQ, SAWIN CT, NAGEL NJ, COMSTOCK JP, EMANUELE NW, LEVIN SR, HENDERSON W, LEE HS: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes, *Diabetes Care*, 1995, 18/8, 1113-1123
9. PITALE SU, ABRAIRA C, EMANUELE NV, MCCARREN M, HENDERSON WG, PACOLD I, BUSHNELL D, COLWELL JA, NUTTALL FQ, LEVIN SR, SAWIN CT, COMSTOCK JP, SILBERT CK: Two Years of Intensive Glycemic Control and Left Ventricular Function in Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus – VA CSDM, *Diabetes Care*, 2000, 23/9, 1316-1320.
10. DUCKWORTH W, MCCARREN M, ABRAIRA C: Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial, *Diabetes Care*, 2001, 24/5, 942-945.
11. ABRAIRA C, DUCKWORTH W: The Need for Glycemic Trials in Type 2 Diabetes, *Clinical Diabetes*, 2003, 21/3, 107-111.
12. CURNEW G: Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A „Package” Intervention, *Perspectives in Cardiology*, 2004, November/December, 27-29
13. LAWRENCIE IG, DAVIES MJ: DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction): theory and practice, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2002, 4, 289-295.
14. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 2005, 28/suppl.1, S4-S36.
15. ROMAN G. Monitorizarea glicemică continuă. In: VEREȘIU IA, HÂNCU N, ROMAN G: Insulina și tratamentul cu insulină, Ed. Echinox, Cluj-Napoca, 2004, 112-114
16. KLONOFF D: Continuous Glucose Monitoring – Roadmap for the 21st century diabetes therapy, *Diabetes Care*, 2005, 28/5, 1231-1239.

17. SALARDI S, ZUCCHINI S, SANTONI R, RAGNI L, GUALANDI S, CICOGNANI A, CACCIARI E: The Glucose Area Under the Profiles Obtained With Continuous Glucose Monitoring System Relationships With HbA_{1c} in Pediatric Type 1 Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 2002, 25, 1840-1844
18. BODE BW, SCHWARTZ S, STUBBS HA, BLOCK JE: Glycemic Characteristics in Continuously Monitored Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes. Normative Values, *Diabetes Care*, 2005, 28, 2361-2366.
19. MONNIER L, MAS E, GINET C, MICHEL F, VILLON L, CRISTOL J-P, COLETTE C: Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes, *JAMA*, 2006, 295, 1681-1687
20. KAUFMAN FR, HALVORSON M, CARPENTER S, DEVOE D, PITUKCHEEWANONT P: Pump Therapy for Children: Weighing the Risks and Benefits - View 2: Insulin Pump Therapy in Young Children With Diabetes, *Diabetes Spectrum*, 2001, 14, 84-89
21. RAFKIN-MERVIS LE, MARKS JB: The Science of Diabetic Snack Bars: A Review, *Clinical Diabetes*, 2001, 19, 4-12
22. METZGER M, LEIBOWITZ G, WAINSTEIN J, GLASER B, RAZ I: Reproducibility of Glucose Measurements Using the Glucose Sensor, *Diabetes Care*, 2002, 25, 1185-1191
23. <http://aolsvc.health.webmd.aol.com/content/article/81/96984> (accesat 26.07.2005)
24. <http://www.diabetesselfmanagement.com/print.cfm?aid=1847> (accesat 26.07.2005)
25. http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1118675581957&format=pdf&lang=en_US (accesat 26.07.2005)
26. JEHA GS, KARAVITI LP, ANDERSON B, O'BRIAN SMITH E, DONALDSON S, McGIRK TS, HAYMOND MW: Continuous Glucose Monitoring and the Reality of Metabolic Control in Preschool Children With Type 1 Diabetes, *Diabetes Care*, 2004, 27, 2881-2886
27. <http://abbottdiabetescare.com/freestylenavigator/qa.aspx> (accesat 07.08.2005)
28. MARAN A, CREPALDI C, TIENGO A, GRASSI G, VITALI E, PAGANO G, BISTONI S, CALABRESE G, SANTEUSANIO F, LEONETTI F, RIBAUDO M, DI MARIO U, ANNUZZI G, GENOVESE S, RICCARDI G, PREVITI M, CUCINOTTA D, GIORGINO F, BELLOMO A, GIORGINO R, POSCIA A, VARALLI M: Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Diabetic Patients, *Diabetes Care*, 2002, 25/2, 347-352.
29. PENDRA – Continuous non-invasive glucose monitoring based on impedance spectroscopy, *EASD Symposium*, Munich, 5th September 2004.
30. BUCKINGHAM B, BLOCK J, WILSON DM: Continuous glucose monitoring, *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 2005, 12, 273-279
31. http://www.minimed.com/patientfam/pf_products_cgms_ov_completepic.shtml (accesat 12.06.2005)
32. CHICO A, VIDAL-RÍOS P, SUBIRÀ M, NOVIALS A: The Continuous Glucose Monitoring System Is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemia in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes but Is Not Better Than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control, *Diabetes Care* 2003, 26, 1153-1157
33. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00297635;jsessionid=C70B904A34A62C6476834887B928EF5C?order=25>, accesat 09.03.2007

Evaluation of a group of type 2 diabetes persons by continuous glucose monitoring

**ANDREEA MOROȘANU, CRISTINA NIȚĂ, MIHAELA GRIBOVSCI,
GABRIELA ROMAN, N. HÂNCU**

Summary

Actual and long-term glucose control in diabetes mellitus represents the decisive element for diabetes evolution and development of chronic complications. The distribution on glucose domains (hypo-, hyper-, intermediate and optimal glucose ranges) can be precisely determined by continuous monitoring of interstitial glucose values. Another parameter – the glucose exposure (intensity) is expressed by the area under the curve (AUC), which is calculated based on continuous glucose monitoring data. Glucose level, glucose variability and mean amplitude of glucose excursions (MAGE) define glucose status, are related to oxidative stress and can also be calculated based on continuous glucose monitoring data. In current research, we followed the temporal evolution of the parameters of glucose control determined by continuous monitoring and their variation with sex and treatment.

Key words: glucose control, glycated haemoglobin A1c, continuous monitoring of interstitial glucose, glucose domains, glucose variability, mean amplitude of glucose excursions, area under the curve

STIMULĂRI PULSATILE GALVANICE (SPG) ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL ȘI CONSERVATOR AL LEZIUNILOR DE DECUBIT GRADUL III-IV

ARGENTINA VIDRAȘCU, AL. V. GEORGESCU

Catedra de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă,
UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Pacienții imobilizați la pat din cauza lezării SNC sau SNP prezintă procese degenerative neurodistrofice. Acestea necesită îngrijiri paramedicale speciale, cum ar fi poziționarea pe o saltea dinamică antidecubit pentru evitarea presiunii nonfiziologice asupra regiunilor anatomice cu risc ridicat de a dezvolta leziuni de decubit (escare): regiunea sacrată (60%), regiunea calcaneană (30%), regiunea trohanteriană (15%).

Elementul absolut nou pe care-l aduce și cercetează acest studiu clinic este stimularea epitelizării leziunilor de grad II-III cât și pregătirea adecvată pentru tratamentul chirurgical cu stimulări pulsatile galvanice (SPG) a leziunilor de decubit de grad IV. Adică utilizarea unor metode conservative de tratament pentru a stimula neovascularizația, migrarea fibroblastilor, a celulelor epiteliale, diminuarea florei microbiene patogene într-o plagă atonă și suprainfectată, astfel încât să producă epitelizarea leziunilor / scadă numărul dehiscentelor și suprainfecțiilor postoperatorii cu mărirea ratei de supraviețuire a lambourilor cutaneo-adipoase sau musculocutane aplicate.

Rezultatele obținute relevă faptul că numărul dehiscentelor, necrozelor, timpul de vindecare și, implicit, spitalizarea pacienților tratați cu SPG este redus la jumătate față de lotul martor care nu beneficiază de SPG.

Semnalizăm absența, în România, a unui protocol de prevenire și tratament al leziunilor de decubit.

Cuvinte cheie: leziuni de decubit, stimulări pulsatile galvanice, escare, epitelizare, lambouri cutaneo-adipoase

Introducere

Costurile pentru spitalizarea/îngrijirea prelungită la domiciliu a pacienților cu escare sunt foarte ridicate (1) datorită pansamentelor specifice necesare tratamentului, dehiscentelor și suprainfecțiilor postoperatorii, recidivelor și dispozitivelor specifice de susținere a pacienților imobilizați (2), (3).

Metodele de tratament al leziunilor de decubit de gradul I-IV, actuale în România, constau în toaletarea plăgilor cu soluții antiseptice și aplicarea pansamentelor absorbante care au un cost foarte ridicat. Studii clinice (4) au demonstrat toxicitatea soluției de Povidone Iodine (Betadine) care, în concentrație de 1%, inhibă complet creșterea fibroblastelor umane. Astfel, ca obiectiv al acestui studiu s-a impus identificarea și aplicarea unei metode de tratament conservator al leziunilor atone și suprainfectate care să dea rezultate pozitive cumulate cu intervenția chirurgicală a

leziunilor de grad IV și grăbirea epitelizării leziunilor de grad II-III - respectând principiul de baza al oricărui tratament: “*Primum non nocere*”.

Studii, în care să fie urmărită relația de cauzalitate între stimulările pulsatile galvanice aplicate preoperator în cazul leziunilor de decubit de grad III-IV și numărul dehiscentelor postoperatorii, nu au mai fost publicate.

Material și metodă

Caracteristici studiu: clinic, stratificat. Selecția subiecților: pacienți cu leziuni medulare/SNC– neurochirurgie, ATI, neurologie, azil, boli infecțioase.

Lotul martor e constituit din 26 de leziuni de gradul III B și C sau IV B și C (conform clasificării EPUAP) cu secreții purulente deterasate cu toaletă chimică abundentă preoperatorie cu soluție Betadine. Lotul cu SPG: subgrupul de pacienți cu leziuni II – III, care nu necesitau intervenție chirurgicală: 18 leziuni și subgrupul cu leziuni III – IV stadiu B și C: 36 de leziuni, la care s-a aplicat și tratament chirurgical-lambouri cutaneo-adipoase pentru acoperirea defectelor restante postexcizie, similar lotului martor.

Criterii de excludere din lotul tratat cu SPG :

- leziuni la nivelul toracelui, laringelui, faringelui;
- dispozitive de stimulare cardiacă, osteomielita activă, tromboză regională;
- malignitate, epilepsie, material de osteosinteză;
- pacienții aflați în faza terminală sau decedați pe parcursul tratamentului.

Procedura

Tratamentul cu stimulări pulsatile galvanice (SPG), aplicate la nivelul plăgii atone prin intermediul dispozitivului WoundEL, constă în ședințe a câte 30', cu generarea curentului monofazic cu durata pulsului de 140 microsec. și rata acestuia de 128 de pulsuri/sec. Intensitatea a fost setată la 35 mA pentru toate leziunile. La nivelul plăgii atone se aplică un electrod activ steril în mediul conductor salin. Electrocul de dispersie este plasat la nivelul tegumentului indemn, la cel puțin 10 cm distanță de plagă. Majoritatea pacienților nu au semnalat disconfort în timpul sesiunilor. S-au aplicat câte 2 ședințe/zi de SPG, la un interval de cel puțin 4 h, timp de 14 zile.

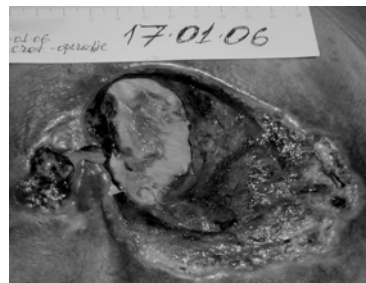


Datele clinice urmărite și metodele de evaluare ale acestora

Evaluarea calitativă a eficienței tratamentului cu stimulări pulsatile galvanice:

- detașarea țesutului necrozat;
- constituirea țesutului de granulație violaceu (leziune grad III-IV)/inițierea epitelizării centripete (leziune grad II-III);
- reducerea edemului perilezional;
- dispariția/atenuarea secrețiilor patologice;
- îmbunătățirea perfuziei sanguine la nivelul plăgii și perilezional (puls capilar “+”).

Toate acestea au fost urmărite la fiecare 48 de ore și apreciate calitativ de către chirurghul curant, consemnate prin imagini digitale la 3 săptămâni după inițierea tratamentului.



În cazul leziunilor care nu necesită intervenție chirurgicală se notează gradul de epitelizare a plăgii până la vindecarea completă.

În cazul leziunilor care au fost supuse tratamentului chirurgical se apreciază pulsul capilar la nivelul lamboului la 3 zile postoperator. Absența secrețiilor fetide și suturile tonice sunt indiciul unui rezultat favorabil. Evaluarea finală a rezultatului s-a efectuat la 14 zile postoperator, în momentul suprimării firelor de sutură.

Rezultate

În cazul leziunilor fără intervenție chirurgicală s-a estimat timpul necesar epitelizării plăgilor.



LEZIUNI	NUMĂR	PROCENTE %
Vindecări postoperatorii(14 zile) fără complicații	21	58,33
Dehiscente și secreții fetide postoperatorii	10	27,77
Decese în t' studiului	4	11,11

Datele obținute după efectuarea observațiilor la nivelul lotului martor care nu a beneficiat de tratament cu SPG preoperator relevă o rată mare de dehiscențe și supurații ale lambourilor suturate.

LEZIUNI	NUMĂR	PROCENTE %
Vindecări postoperatorii(14 zile) fără complicații	5	19.23
Dehiscențe și secreții fetide postoperatorii	17	65.38
Decese în t' studiului	4	15.38

În cazul lotului tratat în perioada preoperatorie cu SPG la nivelul leziunilor de decubit avem un număr mult mai mic de complicații postoperatorii și, implicit, un număr mai mic de reintervenții chirurgicale.

Vindecările postoperatorii fără complicații evaluate timp de 14 zile sunt mult mai numeroase.

LEZIUNI	NUMĂR	PROCENTE %
Vindecări postoperatorii (14 zile) fără complicații	21	58,33
Dehiscențe și secreții fetide postoperatorii	10	27,77
Decese în t' studiului	4	11,11

Discuții

Câmpurile electrice existente in vivo au o influență majoră în migrarea, orientarea și proliferarea celulelor. Întreruperea acestor câmpuri prin traumatizarea tesutului duce la reorganizarea și împiedicarea acestora să ghideze procesul de cicatrizare.

Angiogeneza joacă un rol esențial în vindecarea plăgilor, timp în care celulele endoteliale sunt expuse unei serii de câmpuri electrice endogene. Acestea includ potențialele electrice create de fluxul sanguin și curenții produși de membranele celulelor lezate de la nivelul liniei de demarcație dintre tesutul normal și cel ischemic (6).

Curentul galvanic pulsat de polaritate negativa produce eritem prin creșterea fluxului sangvin. Edemul este redus și crește mitoza celulară (7). Acesta stimulează debridarea și granulația, având și efect bactericid (8).

Polaritatea pozitivă scade fluxul sangvin și stimulează epitelizarea (7, 9). Clinicianul convertește polaritatea curentului în funcție de stadiul și caracterele plăgii.

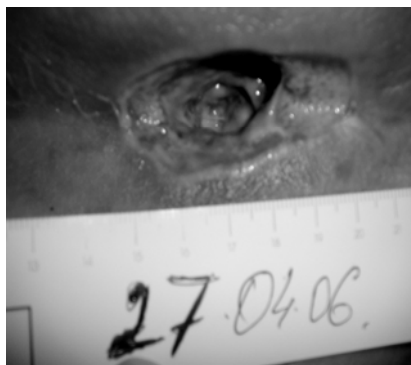
În concluzie, curențele electrice de intensitate mica, comparabile cu cele care apar la nivelul țesutului lezat, induc o migrare celulară semnificativă, elongarea și orientarea demonstrată a celulelor de la nivelul endoteliului vascular, accelerând apariția vaselor de neoformație (6, 10).

Astfel, în condițiile unui țesut aton, precum este cel de la nivelul leziunilor de decubit, este esențială formarea neovascularizației și, ulterior, a țesutului de granulație. În condițiile îmbunătățirii perfuzării țesuturilor adiacente escarei, restante marginal exciziei, sudarea plăgilor operatorii, calitatea cicatrizării sunt mult mai bune decât în condițiile în care intervenția chirurgicală are loc doar cu toaletări preoperatorii ale plăgilor.

Lotul martor a prezentat numeroase dehiscențe și suprainfecții postoperatorii din cauza faptului că țesutul sănătos din punctul de vedere macroscopic în momentul exciziei este, de fapt, impregnat cu floră patogenă și are vascularizație deficitară.



Lotul tratat în faza preoperatorie cu stimulări pulsatile galvanice a prezentat integrarea lambourilor timp de 14 zile postoperator și o rată scăzută de suprainfecții postoperatorii, fapte ce relevă eficiența pregătirii preoperatorii a leziunilor de decubit cu stimulări pulsatile galvanice, ceea ce trebuia demonstrat.



Bibliografie

1. KONETZKA RT, NORTON EC, SLOANE PD, KILPATRICK KE, STEARNS SC. Medicare prospective payment and quality of care for long-stay nursing facility residents. *Medical Care* 2006; 44 (3): 270–6.
2. ANDERSON J, HANSON D, LANGEMO D, HUNTER S AND THOMPSON P. The evolution of support surfaces. *Advances in Skin and Wound Care* 2006; 19 (3): 130–2.
3. COURTNEY BA, RUPPMAN JB, COOPER HM. Save our skin: initiative cuts pressure ulcer incidence in half. *Nursing Management* 2006; 37 (4): 36, 40 passim.

4. BALIN AK, PRATT L. Dilute Povidone-Iodine Solutions Inhibit Human Skin Fibroblast Growth. *Dermatologic Surgery* Volume 28, Number 3, 1 March 2002, 210-214
5. GEORGESCU, A, ANGELESCU, N.- *Tratat de patologie chirurgicală*. Vol. II 2001, 3221-3234.
6. MIN ZHAO, HUAI BAI, ENTONG WANG, JOHN V. FORRESTER AND COLIN D. MCCAIG, Controlling Cell Behavior Electrically: Current Views and Future Potential, *Journal of Cell Science* 2004, 117, 397-405
7. [HUAI BAI, MCCAIG, COLIN D, FORRESTER, JOHN V., MIN ZHAO DC](#), Electric Fields Induce Distinct Preangiogenic Responses in Microvascular and Macrovascular Cells, *Physiol Rev* 2005, 85: 943-978
8. [BARCZAK M , KLUGER I](#), PhD Thesis, [Medical School of the University of Ulm, Germany, 2000](#)
9. [GRANICK, MARK; BOYKIN, JOSEPH; GAMELLI, RICHARD; SCHULTZ, GREGORY; TENENHAUS, MAYE](#), Toward a common language: Surgical wound bed preparation and debridement, *Wound Repair and Regeneration* Volume 14, Supplement 1, May-June 2006, S1-S10
10. [MCCAIG, COLIN D., RAJNICEK, ANN M., BING SONG AND MIN ZHAO](#), Vascular Biology, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24: 1234.

Pulsed galvanic stimulation (PGS) used in the surgical and conservative treatment of 3rd and 4th degree decubitus lesions

ARGENTINA VIDRASCU, AL. V. GEORGESCU

Summary

Despite developments in modern medical technology up to the level of cellular interventions, we are still confronted with difficulties in the surgical treatment of pressure ulcers and also with an increased frequency of postoperative dehiscences. Costs for hospital stay/prolonged home care nursing are very high due to specific and expensive dressings required for the treatment, dehiscences and postoperative superinfections, relapses and specialized patient support systems for immobile patients. There is only one solution. i. e. the adequate preparation of the wound bed and a quick surgical treatment with flaps based on perforating arteries to obtain a fast and good quality result with minimum hospital stay.

The last minute surgical intervention on pressure ulcers consists in the application of cutaneo-adipose tissue flaps, insulated or advanced on perforating arteries, which present a high potential for rotation and substitution of tissue defects up to 30 cm diameter.

The very new feature of the present clinical study consists in the preoperative preparation of 3rd. and 4th degree decubitus lesions with pulsed galvanic stimulation (PGS). This implies the use of conservative treatment methods for the stimulation of

new vascularisation, fibroblast and epithelial cells migration, decrease of the pathogenic microbial flora in superinfected wounds. As a result, the number of postoperative dehiscences and infections has decreased and the surviving rate of cutaneo-adipose or musculo-cutaneous flaps has increased. The reference group consists of 26 lesions. The treatment group consists of 54 lesions.

The results obtained show that the number of dehiscences, necroses, healing time and therefore postoperative hospital stay is reduced by 50% compared with the reference group that did not receive PGS during the preoperative preparation.

Finally, we can develop a common language that unites surgical expertise within interdisciplinary medical wound management in order to obtain the best outcome for patients.

Key words: pressure ulcers, pulsatile galvanic stimulations, pressure sore, cutaneo-adipose flaps, wound healing.

HIPERCOLESTEROLEMIA, FACTOR DE RISC ÎN ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE

T. ȘT. FISCHER¹, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU¹,
I. MĂRGINEAN¹, R. CÂMPEAN²

¹Catedra de Neurologie, Facultatea de Medicină, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Departamentul de Matematică și Informatică, Facultatea de Farmacie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Studiul de față și-a propus evaluarea prezenței diferitelor tipuri de hiperlipidemii la pacienții cu accidente vasculare cerebrale, și a eventualei legături a acestor afecțiuni metabolice cu gravitatea și impactul funcțional al bolilor cerebrovasculare.

Pentru aceasta a fost evaluat un lot de 100 pacienți cu accidente vasculare cerebrale la care s-au determinat colesterolemia și trigliceridemia și s-au calculat scorul NIHSS (de gravitate în faza acută) și scorul pe scala Rankin (pentru impactul funcțional la 7 zile de la debut). Rezultatele au fost interpretate conform criteriilor National Cholesterol Education Program (NCEP) și prelucrate statistic.

Hiperlipidemiile au fost prezente la 29% din pacienți, la 23% dintre aceștia diagnosticul precizându-se cu această ocazie. Cel mai frecvent tip de hiperlipidemie a fost hipercolesterolemia, prezentă la 23% din lot, urmată la distanță de hiperlipidemia combinată și de hipertrigliceridemie cu o prevalență de 3% pentru fiecare. 24% dintre pacienți au avut valori lipidice de limită, 18% pentru colesterolemie, 5% pentru trigliceridemie și 1% pentru hiperlipidemia combinată.

Prevalența mare a hipercolesterolemiei la pacienții cu accident vascular cerebral evaluați, comparativ cu populația generală, indică rolul acesteia ca și factor favorizant pentru instalarea accidentului vascular cerebral, iar corelația semnificativă pe care o prezintă cu scorul NIHSS; rolul de factor de gravitate.

Cuvinte cheie: *Accidente vasculare cerebrale, tipuri de hiperlipidemie, scorul NIHSS, scorul pe scala Rankin*

Introducere

Accidentele vasculare cerebrale reprezintă la ora actuală o importantă problemă de sănătate la nivel mondial, situându-se pe al treilea loc ca și cauză de mortalitate în lume (1, 2).

Tratamentul acestor afecțiuni în faza acută este limitat și costisitor, iar sechelaritatea ce o determină este adesea gravă, cu puternic impact social, motiv pentru care prevenția primară și secundară a acestor afecțiuni reprezintă o problemă de mare interes în prezent (1, 2).

Întrucât aceasta nu este posibilă fără o bună cunoaștere a factorilor de risc implicați, numeroase studii recente au cercetat rolul pe care aceștia îl joacă în etiopatogenia accidentelor vasculare cerebrale (3).

Importanța unor factori de risc a fost deja clar demonstrată, în timp ce rolul pe care îl joacă alți factori este încă incomplet clarificat, aceasta posibil și datorită faptului că accidentele vasculare cerebrale sunt afecțiuni heterogene din punct de vedere etiopatogenetic. Poate cel mai controversat factor de risc al accidentelor vasculare cerebrale este reprezentat de hiperlipidemie, obiect a numeroase cercetări recente din literatura de specialitate, majoritatea acestora tratându-le însă global, fără a le diferenția pe tipuri etiopatogenetice (4, 5, 6).

Lucrarea de față își propune stabilirea prezenței diferitelor tipuri de hiperlipidemie la pacienții cu accidente vasculare cerebrale, precum și eventuala lor asociere cu gravitatea, răsunetul funcțional și subtipurile etiopatogenetice ale acestor afecțiuni cerebrovasculare.

Material și metodă

Materialul a fost reprezentat de un lot de 100 de pacienți internați în Clinica Neurologie Cluj în perioada ianuarie – martie 2006 cu diagnosticul de accident vascular cerebral în fază acută, diagnostic stabilit de către un medic specialist neurolog. Includerea subiecților în studiu s-a efectuat în ordinea internării, după informarea lor prealabilă asupra studiului și după obținerea consimțământului acestora.

Fiecărui pacient din lot i s-a recoltat sânge venos din venele antecubitale pentru efectuarea profilului lipidic, respectându-se indicațiile *National Cholesterol Education Program* (NCEP), momentul recoltării fiind în primele 24 de ore de la debutul simptomelor accidentului vascular cerebral, și după un repaus alimentar de cel puțin 12 ore (7, 8).

Profilul lipidic a inclus următorii parametri: colesterolul total și trigliceridele (ambele determinate prin metoda enzimatică), și HDL-colesterolul determinat prin precipitare cu acid fosfovolfamic; LDL-colesterolul a fost calculat cu ajutorul formulei Friedewald (9).

Interpretarea rezultatelor s-a realizat conform criteriilor NCEP, care acceptă la adult pentru colesterolemie: valori borderline: 200-240mg/dL și valori crescute >240 mg/dL; și pentru trigliceridemie: valori borderline: 150-200mg/dL și valori crescute >200mg/dL.(8) Pe baza acestor criterii, pacienții studiului de față au fost împărțiți în trei subloturi: pacienți cu hiperlipidemie (sublotul I), pacienți cu valori la limită ale lipidelor „borderline” (sublotul II), și pacienți cu valori ale lipidelor serice în limite normale (sublotul III).

Gruparea pacienților din sublotul I pe tipuri etiopatogenetice de hiperlipidemie s-a efectuat conform schemei simplificate, larg utilizată în activitatea clinică și conformă cu nomenclatorul OMS privind codificarea afecțiunilor, în hipercolesterolemii, hipertrigliceridemii și hiperlipidemie combinată, constituind grupurile A₁, B₁ și respectiv C₁. În funcție de aceleași criterii pacienții din sublotul II cu valori „de limită” au fost distribuiți în trei grupuri: A₂, B₂ și C₂ (8, 10, 11).

Pentru a se cuantifica gravitatea accidentului vascular cerebral în faza acută, fiecărui pacient i s-a calculat scorul NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) în primele 24 ore, iar pentru a se aprecia impactul funcțional al bolii asupra pacientului, s-a calculat scorul pe Scala Rankin la 7 zile de la debutul afecțiunii (12, 13).

Accidentul vascular cerebral suferit a fost clasificat pentru fiecare pacient în funcție de mecanismul etiopatogenetic în cinci clase: accident vascular cerebral hemoragic și, respectiv, cele patru subtipuri de accident vascular cerebral ischemic - conform criteriilor TOAST (*The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) - macroangiopatie, microangiopatie, cardioembolism și accidentul vascular cerebral prin mecanism criptogenic (14, 15).

Datele astfel obținute au fost prelucrate statistic prin metode nonparametrice, întrucât variabilele considerate sunt calitative ordinale. S-au utilizat:

a) o metodă de analiză a variației ANOVA cu un factor pentru a compara valorile

scorurilor NIHSS și Rankin între cele trei subloturi de pacienți amintite mai sus, delimitate în funcție de valorile lipidelor serice; precum și pentru compararea valorii acestor scoruri între pacienții cu cele trei forme de hiperlipidemie diagnosticate (grupurile

A₁, B₁ și C₁) din sublotul I,

b) testul Spearman pentru a stabili eventuale corelații neparametrice între valorile diferitelor fracțiuni lipidice, scorul NIHSS și scorul pe scala Rankin, la toți cei 100 pacienți luați în studiu.

Rezultate

Analiza profilului lipidic la fiecare subiect din cadrul acestui studiu prin raportare la valorile de referință furnizate de NCEP (8), a permis stabilirea prezenței hiperlipidemiilor la 29 de subiecți, grupați în sublotul I, dintre care la șase (20.7% din acest sublot) era cunoscut diagnosticul de hipercolesterolemie înainte de a dezvolta accidentul vascular cerebral, și urmau un tratament cu statine.

Valori ale lipidelor la limită conform criteriilor NCEP (8) au avut 24 de pacienți, grupați în sublotul II, cinci dintre aceștia (reprezentând 20.8% din sublot) fiind diagnosticați cu hipercolesterolemie și tratați cu statine anterior internării.

Restul de 47 de pacienți, cu valori ale lipidelor în limite normale, au format sublotul III; doi dintre aceștia erau sub tratament cu statine pentru o hiperlipidemie cunoscută anterior.

Caracteristicile pacienților și tipul de accident vascular cerebral suferit, sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I. Caracteristicile pacienților și tipul de accident vascular cerebral din cadrul celor trei loturi ale studiului

Variabila		Sublotul I (hiperlipidemie)		Sublotul II (lipide la limită)		Sublotul III (valori normale)	
Numărul de pacienți		29		24		47	
Vârsta ani (medie ± SD)		65.27 ± 12.11		68.6 ± 12.95		72.19 ± 8.29	
		n	%	n	%	n	%
Sex	Femei	16	55.2	15	62.5	23	48.9
	Bărbați	13	44.8	9	37.5	24	51.1
AVC ischemic		25	86.2	23	95.8	45	95.7
Macroangiopatie		18	62.1	15	62.5	33	70.3
Microangiopatie		6	20.7	5	20.8	6	12.7
Cardioembolism		0	0	3	12.5	6	12.7
Criptogenic		1	3.4	0	0	0	0
AVC hemoragic		4	13.8	1	4.2	2	4.3

Gruparea sublotului I pe forme etiopatogenetice de hiperlipidemie a permis următoarea încadrare: hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie și hiperlipidemie combinată la 23; 3 și respectiv 3 pacienți (Tabelul II).

Gruparea sublotului II după aceleași criterii a arătat valori la limită ale colesterolului, ale trigliceridelor, sau ale ambilor parametrii metabolici la 18; 5 și respectiv 1 pacient (Tabelul II).

Tabelul II. Gruparea pacienților din subplotul I și II în funcție de tipul hiperlipidemiei

Sublotul I			Sublotul II			Total	
Grup	n	% din lot	Grup	n	% din lot	n	% din lot
Grupul A ₁	23	23	Grupul A ₂	18	18	41	41
Grupul B ₁	3	3	Grupul B ₂	5	5	8	8
Grupul C ₁	3	3	Grupul C ₂	1	1	4	4
Total	29	29	Total	24	24	53	53

În tabelul III este redată valoarea medie și deviația standard pentru scorul NIHSS și scorul pe scala Rankin la cele trei subploturi de pacienți, iar în tabelul IV – valoarea celor două scoruri la pacienții subplotului I, grupați în funcție de tipul hiperlipidemiei, cu rezultatele analizei ANOVA în ambele situații.

Tabelul III. Scorurile NIHSS și scorul pe scala Rankin la cele trei subploturi de pacienți

		Sublotul I	Sublotul II	Sublotul III
Scorul NIHSS	media± SD	7.06± 4.84	6.67± 3.99	7.80 ±4.51
Scorul Rankin	media ±SD	3.03 ±1.54	2.95 ±1.48	3.10± 1.43

Analiza ANOVA NIHSS: $p=0,56398617 > \alpha=0.05$

Analiza ANOVA Rankin: $p=0,921552 > \alpha=0.05$

Tabelul IV. Comparația scorurilor NIHSS și Rankin între pacienții cu diferite tipuri de hiperlipidemie (Sublotul I)

	Grupul A ₁ (hipercolesterolemie) n=23	Grupul B ₁ (hipertrigliceridemie) n=3	Grupul C ₁ (dislipidemie mixtă) n=3
Scorul NIHSS (media,SD)	7.21(3.78)	9.66(11.71)	3.33 (1.15)
Scala Rankin (media,SD)	3.13(1.51)	3.66(2.08)	1.66(0.57)

Analiza ANOVA NIHSS: $p=0,271327 > \alpha=0.05$

Analiza ANOVA Rankin: $p=0,236833 > \alpha=0.05$

Aplicând, pentru toți cei 100 de pacienți studiați, testul pentru corelații neparametrice Spearman, s-au obținut pentru cele patru corelații evaluate următoarele valori ale lui p :

Colesterol total – scor NIHSS: $\rho=0.4774$ (pentru $p=0.013 < 0.05$)

Colesterol total – scor Rankin: $\rho= -0.035$ (pentru $p=0.33 > 0.05$)

Trigliceride – scor NIHSS: $\rho= 0.146$ (pentru $p=0.148 > 0.05$)

Trigliceride – scor Rankin: $\rho= -0.243$ (pentru $p=0.015 < 0.05$).

Discuții

Conform criteriilor NCEP hiperlipidemiile au fost prezente într-un procent de 29% la pacienții studiați (subplotul I). La aceștia se adăuga 24% dintre pacienți care aveau lipidele cu valori la limită (subplotul II), aceștia putând ulterior, în condițiile neschimbării stilului de viață, să dezvolte hiperlipidemii.

Este important de subliniat faptul că la un procent practic egal de pacienți din cele două subloturi (20.7% din sublotul I și 20.8% din sublotul II) diagnosticul de hipercolesterolemie era cunoscut anterior dezvoltării accidentului vascular cerebral, însă la marea majoritate a cazurilor (79.7% și respectiv 79.2%) acest diagnostic a fost stabilit cu ocazia acestei evaluări.

Dintre tipurile de hiperlipidemie, hipercolesterolemia a fost cea mai frecvent întâlnită (la 23%), la aceasta adăugându-se un procent de 18% dintre pacienți cu colesterolul total la limită, astfel că 41% dintre pacienții lotului au avut colesterolul total peste 200mg/dL.

Literatura de specialitate consemnează prevalențe variabile ale hipercolesterolemiei (valori peste 200mg/dL) atât în populația generală cât și la pacienții cu accidente vasculare cerebrale.

Astfel în populația generală sunt menționate prevalențe variabile în diferite zone geografice: 31.3% în România (16), 47.5% în Germania (17), și 55.8% în Polonia (18), prevalența hipercolesterolemiei raportată în țara noastră fiind cea mai mică!

Raportând rezultatele obținute la datele menționate, se remarcă faptul că prevalența hipercolesterolemiei constatată la pacienții cu accidente vasculare cerebrale este net superioară celei înregistrate în populația generală din țara noastră (41% versus 31.3%), permițând afirmația că hipercolesterolemia reprezintă un factor de risc pentru instalarea accidentelor vasculare cerebrale.

În ceea ce privește prevalența hipercolesterolemiei la pacienții cu accident vascular cerebral, aceasta este deasemenea diferită în diferite zone geografice: valori apropiate în Elveția și Germania; 35% (19) și respectiv 35.3% (20), foarte mari în Ungaria: 68% (21), prevalența de 41% din studiul nostru fiind apropiată de primele două constatate.

Hipertrigliceridemia (trigliceridele serice peste 150mg/dL) a fost înregistrată cu o frecvență de numai 8% în lotul studiat, comparativ cu prevalența în populația generală de aproximativ 30% în SUA (22) și 21.2% în Germania (23), și cu o prevalență de 20% la pacienții cu accident vascular cerebral într-un studiu multicentric vest-european (24).

Hiperlipidemia combinată a avut deasemenea o frecvență redusă la pacienții evaluați (4%), comparativ cu 10.2% în populația generală în SUA (25), și cu 29% la pacienții cu accident vascular cerebral într-un studiu finlandez (26).

Corelația statistic semnificativă între scorul NIHSS și valoarea colesterolemiei indică posibilul rol al acesteia ca factor implicat în determinarea gravității accidentului vascular cerebral.

În ceea ce privește celelalte două forme de hiperlipidemie (hipertrigliceridemia și hiperlipidemia combinată), numărul mic de pacienți din aceste subloturi nu permite concluzii pertinente.

Concluzii

Rezultatele studiului nostru argumentează pentru faptul că hipercolesterolemia reprezintă un factor de risc pentru instalarea accidentului vascular cerebral și în același timp un factor de gravitate.

Această constatare indică necesitatea evaluării profilului lipidic la toți pacienții cu accident vascular cerebral în scopul completării schemei terapeutice și a măsurilor de profilaxie secundară.

Bibliografie

1. ROPPER A.H., BROWN R.H.: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, Eighth Edition, McGraw-Hill, 2005, 660-700

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Declining prevalence of no known major risk factors for heart disease and stroke among adults-United States, 1991-2001, *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2004, 53 (1): 4-7
3. PETER M. ROTHWELL: Incidence, Risk factors and Prognosis of Stroke and TIA's: The Need for High-Quality, Large-Scale Epidemiological Studies and Meta- Analyses, *Cerebrovascular Diseases*, 2003, 16 (Suppl. 3): 2-10
4. AMARENCO P., BOGOUSLAVSKY J., CALLAHAN A., GOLDSTEIN L.B., HENNERICI M., et al, High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient ischemic Attack, SPARCL Investigators, *The New England Journal of Medicine*, 2006, 355 (6): 549-559
5. AMARENCO P., LABREUCHE J., LAVALLEE P., TOUBOUL P.-J.: Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis, Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis, *Stroke*, 2004, 35: 2902-2909
6. VIVANCOS-MORA J., GIL-NÚÑEZ A.C.: Lipids and Stroke:The Opportunity of Lipid- Lowering Treatment, *Cerebrovascular Diseases*, 2005, 20 (2): 53-67
7. SMITH E.E., ABDULLAH A.R., AMIRFARZAN H., SCHWAMM L.H.: Serum lipid profile on admission for ischemic stroke: failure to meet National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII) guidelines, *Neurology*, 2007, 68 (9): 660-5
8. GOTTO A.M., PIERRE AMARENCO, ASSMANN G., CARMENA R., DAVIGNON J., FRUCHART J.-C., KASTELEIN J., PAOLETTI R., TONKIN A.: *The ILIB Handbook for Clinical Practice, Dyslipidemia and Coronary Heart Disease*, 3rd Edition, International Lipid Information Bureau, New York, 2003
9. [TREMBLAY AJ](#), [MORRISSETTE H](#), [GAGNÉ JM](#), [BERGERON J](#), [GAGNÉ C](#), [COUTURE P](#).: Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population, *Clinical Biochemistry*, 2004, 37 (9): 785-790
10. HÂNCU N. și colab: *Obezitatea și Dislipidemiile în practica medicală – Ghid de buzunar pentru medicul practician*, Editura Info Medica, 1998, 84-167
11. GENEST J.: Dyslipidemia guidelines, *Canadian Medical Association Journal*, 2004, 171 (2): 118-119
12. RICHARDSON J., MURRAY D., HOUSE C.K., LOWENKOPF T.: Successful implementation of the National Institutes of Health Stroke Scale on a stroke / neurovascular unit, *The Journal of Neuroscience Nursing*, 2006, 38 (4 Suppl): 309-15
13. ERIKSSON M., APPELROS P., NORRVING B., TERENT A., STEGMAYR B.: Assessment of Functional Outcome in a National Quality Register for Acute Stroke. Can Simple Self-Reported Items Be Transformed Into the modified Rankin Scale?, *Stroke*, 2007, 38 (3)
14. PINTO A., TUTTOLOMONDO A., DI RAIMONDO D., FERNANDEZ P., LICATA G.: Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification, *International Angiology*, 2006, 25 (3): 261-7
15. ADAMS H. P. JR., BENDIXEN B.H., JAAP KAPPELLE L., BILLER J., LOVE B.B., GORDON D.L., MARSH E.E., and the TOAST Investigators: *Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial*, 1993, 24 (1): 35-41
16. [DAMȘA T](#), [SCHIOIU-COSTACHE L](#), [GEORGESCU M](#), [POPESCU A](#), [THEODORINI S](#), [TEODORESCU S](#), [STĂNESCU C](#), [MITU S](#).: Evolution of ischemic heart disease risk factors in "The Bucharest Multifactorial Preventive Trial of Coronary Heart Disease" after 15-year follow-up, [Med Interne.](#), 1990 Jul-Sep, 28 (3): 229-33

17. [LAASER U](#), [BRECKENKAMP J](#).: Trends in risk factor control in Germany 1984-1998: high blood pressure and total cholesterol, *Eur J Public Health*, 2006, 16 (2): 217-22.
18. [TENDERA M](#), [KOZAKIEWICZ K](#), [BARTNIK M](#), [MAŁECKA-TENDERA E](#).: Prevalence of main risk factors for ischemic heart disease in a cohort of 41,972 participants from Southern Poland, *Epidemiological Survey*, *Wiad Lek*, 2001, 54 (5-6): 292-304
19. FISCHER U., ARNOLD M., NEDELTCHEV K., SCHOENENBERGER R.A., KAPPELER L., P. HÖLLINGER, SCHROTH G., BALLINARI P., MATTLE H.P.: Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome; *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006, 113: 108-113
20. ARMIN J. GRAU, WEIMAR CH., BUGGLE F., HEINRICH A., GOERTLER M., NEUMAIER S., GLAHN J., TOBIAS BRANDT, WERNER HACKE, HANS CH. DIENER: Risk factors, Outcome and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke - The German Stroke Data Bank, *Stroke*, 2001, 32: 2559-2566
21. [ASZALÓS Z](#), [RADNÓTI L](#), [NAGY Z](#).: Risk factors in various groups of stroke patients (Analysis of 500 cases of the Budapest Stroke Database), *Orv Hetil*, 1999, 140(21):1155-63
22. PEJIC R. N., LEE D.T.: Hypertriglyceridemia, *J Am Board Fam Med*. 2006, 19 (3): 310-316.
23. FAUST M, KRONE W.: *Diabetesprofi*, Verlag Kirchheim&Co GmbH, Heft1/2003
24. DEPLANQUE D., LEYS D., PARNETTI L., SCHMIDT R., FERRO J., DE REUCK J., MAS J.- L., GALLAI V., SAFE II Investigators: Secondary Prevention of Stroke inPatients with Atrial Fibrillation: Factors Influencing the Prescription of Oral Anticoagulation at Discharge, *Cerebrovascular Diseases*, 2006, 21: 372-379
25. HOPKINS P.N., HEISS G., CURTIS ELLISON R., PROVINCE M.A., PANKOW J.S., ECKFELDT J.H., HUNT S.C.: Coronary Artery Disease Risk in Familial Combined Hyperlipidemia and Familial Hypertriglyceridemia A Case Control Comparison From the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study, *Circulation*. 2003,108 (5): 519-523
26. LEHTONEN-SMEDSA E.M.P., MÄYRÄNPÄÄ M., LINDSBERG P. J., SOINNEC L. SAIMANEND E., JÄRVINEND A.A.J., SALONENE O., CARPÉN O., LASSILAA R., SARNAH S. KASTEC M., KOVANENA P. T.: Carotid Plaque Mast Cells Associate with Atherogenic Serum Lipids, High Grade Carotid Stenosis and Symptomatic Carotid Artery Disease Results from the Helsinki Carotid Endarterectomy Study, *Cerebrovascular Diseases*, 2005, 19: 291-301

Hypercholesterolemia, a risk factor for stroke

T. ȘT. FISCHER, ȘTEFANIA KORY-CALOMFIRESCU,
I. MĂRGINEAN, R. CÂMPEAN

Summary

The purpose of this study was to assess the presence and the eventual role of different types of hyperlipidemia in stroke.

In 100 patients with stroke we performed a full lipid profile (total cholesterol, HDL, triglycerides, LDL was calculated using the Friedewald formula), stroke severity was evaluated using NIHSS score and handicap level at 7 days after admission was assessed with the Rankin scale. Data analysis was performed using the Spearman test for the nonparametric correlation between two qualitative variables, and the comparison between groups of patients was done using the nonparametric ANOVA test.

A number of 29 patients were diagnosed with hyperlipidemia (according with NCEP guidelines), 23 of them de novo. We found hypercholesterolemia in the majority of patients (23 patients), followed at distance by hypertriglyceridemia and combined hyperlipidemia (both were found by 3 patients).

No statistical differences were found related to stroke gravity and handicap level between dyslipidemic patients and patients with lipids in norm value, but the Spearman nonparametric test for correlations has revealed a weak correlation between NIHSS score and total cholesterol.

Key words: *Stroke, types of hyperlipidemia, NIHSS score, score on Rankin scale*

TIROIDECTOMIA TOTALĂ ÎN TIREOPATHIILE AUTOIMUNE ȘI TITRUL ANTICORPILOR ANTITIROIDIENI

G. OLTEANU¹, L. BALAZSI¹, A. ANDERCOU¹, I. GHERMAN¹,
ALEXANDRA CRĂCIUN², LILIANA ROGOJAN³, CARMEN TOMA⁴

Clinica Chirurgie II¹, Catedra de Biochimie Medicală², Catedra de Anatomie Patologică³, Clinica Endocrinologică⁴, U. M. F. "Iuliu Hațieganu"
Cluj-Napoca.

Rezumat

Producerea de anticorpi antitiroidieni în afecțiunile tiroidiene benigne autoimune este întreținută de persistența antigenului în organism reprezentată de însuși țesutul tiroidian. Marea majoritate a țesutului limfoid implicat în producerea acestor anticorpi este cantonată tot la acest nivel. Prin studiul nostru am demonstrat statistic superioritatea tiroidectomiei totale față de cea subtotală în tratamentul radical al acestor afecțiuni cu normalizarea postoperatorie a titrului acestor anticorpi.

Cuvinte cheie: tiroidită, boala Basedow-Graves, autoimun, anticorpi, tiroidectomie totală

Ipoteza de lucru

Tehnicile utilizate în prezent în chirurgia patologiei tiroidiene benigne gravitează în jurul tiroidectomiei subtotale cu variantele ei și mai recent a tiroidectomiei totale, evident extracapsulare. Dacă în ceea ce privește varianta subtotală de rezecție se pare că s-a ajuns la un oarecare consens asupra indicațiilor ei și a cantității de țesut tiroidian restant optimale (4-8g sau 2,5x1x1cm/lob), în privința indicațiilor și rezultatelor tiroidectomiei totale există o multitudine de controverse.

În urma observațiilor apărute în ultimii ani în literatura medicală de specialitate asupra oportunității și indicațiilor tiroidectomiei totale, ne-am propus să cercetăm beneficiile pe termen lung ale acestui tip de intervenție în cazurile cu patologie tiroidiană cu mecanism autoimun.

Cercetarea noastră se bazează pe cunoașterea faptului că în aceste afecțiuni anticorpii antitiroidieni sunt produși în principal de limfocitele care infiltrează țesutul tiroidian și, în mai mică măsură de țesutul limfoid ganglionar sau medular ⁽¹⁾. Doar în rare cazuri ei pot fi produși în mod spontan de limfocitele circulante ⁽²⁾. Cei mai importanți dintre aceștia sunt autoanticorpi de tipul anti-peroxidazic, anti-tireoglobulinic și anti-receptor TSH ⁽³⁾. De aici am tras concluzia că, teoretic, eliminarea în totalitate a antigenului la acești pacienți și implicit eliminarea concomitentă a celei mai mari părți din țesutul limfatic secretor de anticorpi antitiroidieni ar trebui să suspende producția acestora ⁽⁴⁾.

Cu toate că în rare cazuri se notează dispariția totală a acestor anticorpi ⁽⁵⁾, scăderea titrului acestora ar putea fi benefic prin scăderea necesarului de tratament cu corticoizi și reducerea complicațiilor prin reacții de tip încrucișat ⁽⁶⁾.

Material și metodă

Am efectuat un studiu randomizat prospectiv utilizând următoarele criterii de includere în studiu:

- pacienți operați în Clinica Chirurgie II în perioada 1997-2002, cu
- diagnostic clinic și histopatologic de afecțiune tiroidiană autoimună, cu
- tiroidectomie subtotală sau totală după tehnica standardizată, și cu
- valori preoperator crescute ale anticorpilor antitiroidieni ATPO (antiperoxidază)

Criteriile de excludere din acest studiu au fost:

- pacienți cu diagnostic clinic și histopatologic de afecțiune autoimună dar fără documentare paraclinică de laborator pre- sau postoperatorie,
- pacienți la care s-a reintervenit ulterior pentru recidive nodulare, și
- pacienți pierduți din studiu la mai puțin de 3 ani după intervenție

Am rămas astfel cu un total de 32 de pacienți care au întrunit criteriile noastre de selecție și pe care i-am grupat în două loturi. Lotul A cuprinde un număr de 22 de pacienți la care s-a practicat tiroidectomia subtotală iar lotul B cuprinde restul de 10 pacienți la care s-a practicat tiroidectomia totală. Alegerea variantei de tiroidectomie totală s-a făcut randomizat strict pe criterii morfologice și de tehnică chirurgicală (aspecte polinodulare).

Toți pacienții operați au fost în prealabil tratați cu antitiroidiene de sinteză urmate de iodid imediat preoperator. În perioada postoperatorie toți pacienții au primit un tratament substitutiv cu levotiroxină pe o durată mai mult sau mai puțin îndelungată.

Testele imunologice efectuate au constatat în titrarea anticorpilor antiperoxidazici prin electrochemoluminescență (ATPO, V.N. <35 UI/ml), atât preoperator cât și postoperator cu ocazia controalelor ecografice și endocrinologice, la intervale variate de timp de la intervenția chirurgicală, urmărirea cazurilor întinzându-se pe o perioadă de 4-8 ani.

Datorită faptului că majoritatea analizelor de control s-au efectuat la intervale neregulate de timp am grupat în studiul nostru valorile respective pe intervale de timp cu media la 1, 3 și respectiv 6 ani și am ținut cont în evaluările noastre atât de valoarea absolută a ATPO cât și de intervalul exact de timp de la intervenția chirurgicală.

Toate valorile rezultate le-am exprimat în unitățile corespunzătoare $\pm$ deviația standard. Pentru fiecare din corelațiile efectuate ulterior s-a calculat gradul de semnificație statistică.

În selectarea cazurilor și în interpretarea rezultatelor acestui studiu nu am ținut cont de starea funcțională tiroidiană, respectiv de valorile hormonilor tiroidieni, datorită faptului că la internarea în clinica noastră pacienții erau deja pregătiți pentru intervenție și deci majoritatea într-un status normofuncțional.

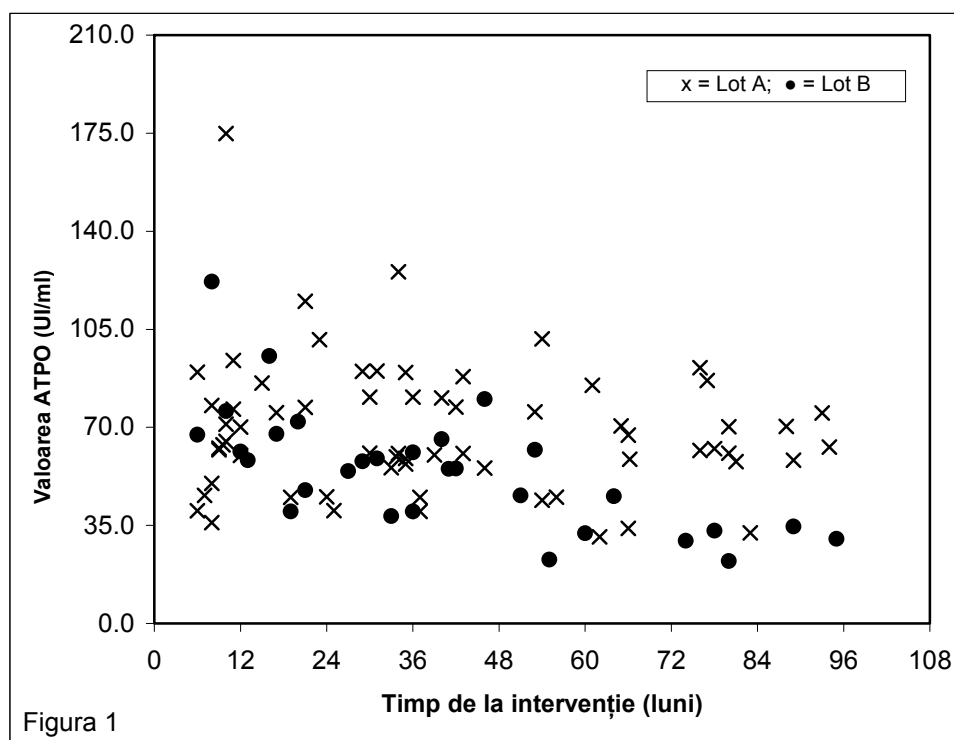
Rezultate

Așa cum se observă în tabelul 1, cele două loturi luate în studiu au fost relativ omogene din punct de vedere al vârstei, al sex-ratio și al pregătirii preoperatorii.

Tabelul 1	Lot A	Lot B
Nr cazuri	22	10
Sex (M/F)	3/19	1/9
Vârsta (ani)	46,87±9,19	48,40±8,67
Durata pregătirii preoperatorii cu antitiroidiene de sinteză (luni)	9,80±5,84	12,40±4,20
Durata tratamentului postoperator de substituție (luni)	22,98±19,28	continuu
ATPO preoperator (UI/ml)	75,83±30,53	76,33±23,12
ATPO la 12,64±5,17 luni (1an) postop (UI/ml)	74,49±30,00	70,77±23,60
ATPO la 35,40±5,75 luni (3ani) postop (UI/ml)	68,27±20,84	56,70±11,94
ATPO la 71,79±13,62 luni (6ani) postop (UI/ml)	63,74±18,75	35,78±12,11

Valoarea preoperatorie medie a ATPO a fost aproximativ egală la ambele loturi, fără vreo diferență statistică semnificativă între cele doua loturi ($p=0,96$).

Evoluția postoperatorie în timp a titlului ATPO se poate urmări în figura 1.



Scăderea titlului acestor anticorpi a intervenit imediat după intervenția chirurgicală dar într-o foarte mică măsură și fără semnificație statistică în studiul nostru.

Așa cum se poate observa în figura 2, deși scăderea valorilor ATPO este continuă în perioada postoperatorie la ambele loturi, totuși normalizarea valorilor a survenit numai la lotul B după un interval mediu postoperator de 6 ani, cu o diferență înalt semnificativă statistic, adică numai la pacienții cu tiroidectomie totală. Deși există o scădere progresivă a titlului acestor anticorpi la ambele loturi și cu predominanță

evidentă la lotul B, totuși diferența dintre cele două loturi devine semnificativă statistic doar după 6 ani de la intervenția chirurgicală.

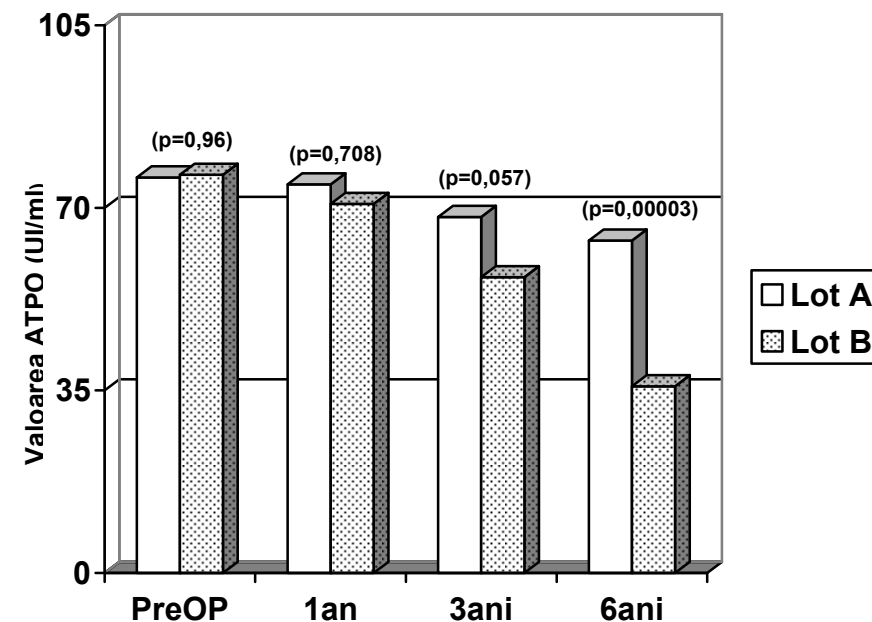


Figura 2

Concluzii

Extirparea în totalitate a glandei tiroide pare să fie singura metodă capabilă să aducă revenirea la normal a titrului anticorpilor antitiroidieni. Acest lucru se întâmplă cel mai probabil și datorită faptului că majoritatea țesutului limfoid producător al acestor anticorpi se află dispus chiar la nivelul glandei.

Tiroidectomia totală trebuie privită ca tehnica chirurgicală de elecție în patologia tiroidiană benignă autoimună. Chiar dacă aspectul anatomopatologic al glandei ar permite efectuarea unei tiroidectomii subtotale cu păstrarea unei cantități de țesut restant cu scopul de a obține o normofuncție postoperatorie și de a conferi un oarecare confort pacientului, trebuie ținut cont de faptul că o astfel de intervenție nu rezolvă în totalitate suferința pacientului, procesul autoimun continuând să se autoîntrețină atâta vreme cât mai există țesut tiroidian în organism.

Pe loturile operate de noi în ultimii 10 ani prin tiroidectomie totală am înregistrat o rată de sub 1% a accidentelor recurențiale intraoperatorii, motiv pentru care optăm întotdeauna pentru această variantă de tratament, desigur cu consimțământul informat al pacientului și al medicului curant endocrinolog.

Bibliografie

1. WEETMAN AP, MCGREGOR AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994; 15: 788-830.
2. LUCA CHIOVATO, FRANCESCO LATROFA, LEWIS E. BRAVERMAN, FURIO PACINI, MARCO CAPEZZONE, LUCIO MASSERINI, LUCIA GRASSO, ALDO PINCHERA. Disappearance of Humoral Thyroid

- Autoimmunity after Complete Removal of Thyroid Antigens. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 346-351.
3. MARCOCCI C, CHIOVATO L Thyroid-directed antibodies. In: BRAVERMAN LE, UTIGER RD, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 414-31.
 4. MICCOLI P, VITTI P, RAGO T, IACCONI P, BARTALENA L, BOGAZZI F, et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery.* 1996; 120: 1020-4; discussion 1024-5.
 5. MORI Y, MATOBA N, MIURA S, SAKAI N, TAIRA Y. Clinical course and thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies during surgical treatment of Graves' disease. *World J Surg.* 1992; 16: 647-52; discussion 652-3.
 6. WINSA B, RASTAD J, AKERSTRÖM G, JOHANSSON H, WESTERMARK K, KARLSSON FA. Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol.* 1995; 132: 406-12.

Total thyroidectomy in autoimmune thyroid pathology and anti-thyroid antibodies level

**G. OLTEANU, L. BALAZSI, A. ANDERCOU, I. GHERMAN,
ALEXANDRA CRĂCIUN, LILIANA ROGOJAN, CARMEN TOMA**

Summary

Anti-thyroid antibodies production in autoimmune thyroid pathology is stimulated and maintained by the persistence of the antigen in the patient's body, represented by the thyroid tissue itself. Most of the lymphatic tissue involved in these antibodies production is located at the same level, the thyroid gland. Our study statistically proves total thyroidectomy to be superior to subtotal thyroidectomy in the radical treatment of these patients, with postoperative normalization of the antibody levels.

Key words: thyroiditis, Basedow-Graves, autoimmune, antibodies, total thyroidectomy

NODULUL PULMONAR SOLITAR MALIGN – CORELAȚII DIAGNOSTICE

DANA ALEXANDRESCU

Universitatea “Transilvania” Brașov, Facultatea de Medicină

Rezumat

Nodulul pulmonar solitar este o descoperire radiologică comună care poate fi un cancer pulmonar, în special la persoanele care prezintă un risc crescut de a dezvolta acest tip de neoplazie. Caracteristicile morfologice computertomografice incluzând mărimea leziunii, aspectul conturului și al marginilor, prezența calcificărilor, densitatea și captarea substanței de contrast pot fi utile în încercarea de a diferenția nodulii maligni de cei benigni. În acest studiu am inclus 87 de cazuri cu noduli pulmonari solitari, toate investigate CT, apoi excizate și am evaluat corelația dintre parametrii CT, probabilitatea de malignitate și rezultatul histopatologic în toate cazurile cu diagnostic de malignitate (29 de cazuri).

Cuvinte cheie: Noduli pulmonari solitari (NPS), probabilitate de malignitate, examen computertomografic

Introducere

NPS descoperit pe radiografia standard reprezintă o problemă clinică destul de frecventă. Întrebarea majoră care succede descoperirii NPS este dacă leziunea reprezintă un proces benign sau malign, în special un cancer pulmonar primitiv. Identificarea nodulului pulmonar solitar se poate face în două moduri principale:

1. identificarea radiologică convențională prin radiografii efectuate la pacienți care prezintă diverse simptome respiratorii, care se prezintă la controale pulmonare de rutină în cadrul unor afecțiuni oncologice, în vederea unor intervenții operatorii, în screening-ul contacților TBC, în vederea angajării sau la examinări periodice legate de asigurări de viață (toate aceste cazuri fiind ulterior investigate CT).

2. depistare prin examen CT practicat pentru investigarea unei simptomatologii pulmonare sau în cadrul unui screening oncologic pentru metastaze.

Tomografia computerizată este o metodă superioară radiologiei convenționale ca sensibilitate și precizie, având avantajul procesării imaginilor și pe măsura creșterii rezoluției, a îmbunătățirii acurateții acestora, dovedindu-se un instrument foarte util diagnostic. Studiul și-a propus analiza unor caracteristici CT (computertomografice) la un lot de pacienți diagnosticați cu noduli pulmonari solitari, confirmați histopatologic ca neoplazie în urma exerezei lor și realizarea unei corelații cu probabilitatea de malignitate, stabilită inițial (1).

NPS este definit ca o leziune unică, evidențiabilă radiologic, complet înconjurată de parenchim pulmonar normal, aproximativ circulară. Ea poate fi calcificată sau ulcerată, cu diametrul sub 3 cm, neasociată cu atelectazie sau hiluri mărite (2, 3).

Pacienți și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 87 cazuri, cu noduli pulmonari solitari, internate în perioada 1 ianuarie 2001-1 octombrie 2006, toate investigate CT și diagnosticate histopatologic în urma exerezei chirurgicale. Dintre aceste cazuri au fost selectate și analizate doar 29 (cele care au avut rezultatul histopatologic de malignitate). Aparatul CT utilizat a fost de tipul General Electric Medical Systems Sytec Sinergy+, cu achiziție de tip spiral.

Analiza fiecărui caz s-a făcut prin urmărirea unor criterii descriptive CT, grupate pe categorii:

1. Diametrele nodulilor și modificarea lor în timp au fost studiate la acei pacienți la care s-au efectuat mai multe examinări succesive (4, 5);
2. Semnul convergenței vaselor;
3. Semnul haloului;
4. Conformația marginilor: margini neregulate, rotunjite sau lobulate;
5. Aspectul contururilor: contururi nete sau infiltrative;
6. Localizarea: lobară;
7. Relația cu pleura a nodulilor pulmonari periferici (prezența retracției sau a infiltrației pleurale);
8. Relația cu traiectele bronșice: dezvoltare intrabronșică, existența bronhogramelor aeriice, prezența bronhiilor amputate, dilatate sau deviate (6);
9. Studiul densităților: solide, lichidiene, mixte sau de țesut gras;
10. Structura tomodesitometrică: structură omogenă sau neomogenă;
11. Prezența de excavații;
12. Prezența și tipul de calcificări (7, 8, 9).

Caracteristicile lotului au fost următoarele: persoane cu vârste variabile cuprinse între 33 și 73 de ani, asimptomatice sau cu simptomatologie variată, îndrumate de medicii pneumologi către Serviciul de Chirurgie Toracică pentru precizare de diagnostic, în urma descoperirii pe radiografia standard toracică a unei opacități nodulare, înconjurată de parenchim pulmonar normal, neînsoțită de modificări hilare.

Pentru a stabili o metodă optimă de management a pacienților cu NPS s-a utilizat o estimare a probabilității de malignitate la care s-a aplicat un model de analiză decizională ca modalitate de abordare cantitativă. Pentru calculul probabilității de malignitate (P_{ma}) s-a aplicat teorema lui Bayes (1), utilizând o serie de date clinice și rapoartele corespunzătoare de probabilitate (LR), în care fiecare LR reprezintă raportul prevalenței unei anumite caracteristici specifice pacienților cu noduli maligni față de pacienții cu noduli benigni.

Acest studiu a folosit în formula de calcul următorii factori predictivi:

1. probabilitatea de malignitate în populația cu NPS (LR_{prev}),
2. mărimea nodulului (LR_{size}),
3. vârsta pacientului (LR_{age}),
4. istoricul fumatului (LR_{smoke}).

Estimarea P_{ma} :

1. S-au selectat valorile adecvate ale LR;
2. S-a calculat produsul acestor factori obținându-se șansa de malignitate (odds of malignancy);

3. S-a efectuat conversia șansei de malignitate în probabilitate de malignitate;
 $P_{ma} = \text{odds Ma} / (1 + \text{odds Ma})$

Aplicarea probabilității la analiza decizională a dus la încadrarea în 3 grupe: cu probabilitate foarte mare ($\geq 70\%$), intermediară (3%-69%) și foarte mică ($<3\%$).

Rezultate

După calcularea probabilității de malignitate și includerea în cele 3 grupe repartitia cazurilor a fost:

1. grupa cu probabilitate foarte mică(<3%): un caz (hemangiopericitom malign)
2. grupa cu probabilitate intermediară (3-69%): 21 de cazuri
3. grupa cu probabilitatea de cancer foarte mare ($\geq 70\%$): 7 cazuri (5 adenocarcinoame, o metastază de tumoră de colon, un carcinom epidermoid).

Diametrul nodulului pulmonar solitar reprezintă un caracter morfologic foarte important. Acesta a fost măsurat pe imaginile efectuate cu fereastră pentru vizualizarea parenchimului pulmonar în toate cele trei planuri, axial, sagital și coronal, reținându-se diametrul cel mai mare. Valori ale diametrului maxim cuprinse între 2-3 cm s-au înregistrat la 24 de pacienți (82,75%).

Numai în 2 cazuri s-a observat o modificare în timp a dimensiunilor, o diminuare în cazul unui fibroleiomom și o creștere a unei metastaze de adenocarcinom mamar.

Semnul convergenței vaselor a fost prezent în 18 cazuri (8 adenocarcinoame, 3 metastaze de adenocarcinom renal, colon, mamar, un sarcom fibroblastic, 1 carcinom epidermoid, 1 tumoră Grawitz, 2 carcinoide atipice și 1 tipic, 1 fibroleiomiosarcom), semnul haloului nu a fost prezent. Marginile neregulate au fost prezente în 24 de cazuri, marginile rotunjite în 2 cazuri și marginile lobulate în 3 cazuri. Conturul infiltrativ a fost prezent în 26 cazuri (89,65%), rețracția pleurală în 23 cazuri (79,31%), infiltrația pleurală în 3 cazuri (10,34%). Afectarea bronhică a fost prezentă în 27 de cazuri, reprezentând 93,10%. Calcificările au fost prezente în 18 cazuri. Localizarea a fost predominantă la nivelul lobilor superiori: drept (27,58%), stâng (24,13%), lob inferior stâng (20,68%) și drept (17,24%), lob mediu (10,34%).

Leziunile au avut structură omogenă în 72,41% din cazuri. Șapte persoane aveau statut de fumător (24,13%), 6 de fost-fumător (20,68%), restul de nefumător (55,19%).

Repartiția pe tip de neoplazii este: adenocarcinom 16 cazuri (55,17%), o tumoră Grawitz (3,44%), sarcom fibroblastic 1 caz (3,44%), carcinom epidermoid 3 cazuri (10,34%), carcinoid bronșic 3 cazuri (10,34%), din care unul tipic și 2 atipice, fibroleiomiosarcom 1 caz (3,44%), o metastază de adenocarcinom mamar (3,44%), o metastază de tumoră colonică (3,44%), una de adenocarcinom renal (3,44%) și un hemangiopericitom malign (3,44%), (10).

Discuții

După cum reiese din definiția NPS, acesta este reprezentat de o leziune care are o anumită formă și nu depășește 3 cm în diametrul maxim. Peste acest diametru probabilitatea ca o imagine de formă rotundă sau ovoidală să reprezinte un cancer este extrem de ridicată. Chiar sub acest diametru se observă în lotul studiat o prevalență de 82,75% a nodulilor de 2-3cm, cu caracter malign. În cadrul acestor noduli predominante au fost adenocarcinoamele primitive pulmonare în număr de 14 (48,27%), 1 tumoră Grawitz (3,44%), un sarcom fibroblastic (3,44%), 3 carcinoame epidermoide (10,34%), 2 carcinoide (6,89%), ambele atipice, un fibroleiomiosarcom (3,44%), un hemangiopericitom malign (3,44%) și o metastază de adenocarcinom mamar (3,44%). Cu cât diametrul maxim al imaginii patologice crește, cu atât este mai mare posibilitatea ca aceasta să fie de etiologie neoplazică. Acest criteriu nu trebuie interpretat în afara contextului clinic general sau imagistic.

Se observă că numai 7 cazuri sunt cu probabilitate crescută de cancer (24,13%), cele mai multe cazuri fiind situate în grupa cu probabilitate intermediară (72,41%) și numai un caz în grupa cu probabilitate foarte mică (3,44%). Criteriul de

probabilitate este un instrument util, deoarece 96,54% din cazuri au aparținut grupelor cu probabilitate intermediară și mare, dar insuficient, trebuind să fie asociat cu criterii radiologice și clinice, cum ar fi vârsta peste 40 de ani; 27 cazuri au fost cu vârste peste 40 ani (93,10%). Majoritatea cazurilor din grupa cu probabilitate mare au fost adenocarcinoame (5 cazuri din 7). Din punct de vedere al relației cu pleura, afectarea acesteia prin infiltrare sau retracție a fost prezentă în 89,65% din cazuri, fără să fie asociate cele două caracteristici. Afectarea bronhiilor a fost exprimată predominant prin dilatație, urmată de stenoză.

Concluzii

1. Calcularea probabilității de malignitate utilizând teorema lui Bayes poate reprezenta un instrument util, neinvaziv, dar este insuficientă pentru afirmarea cu certitudine a malignității, fiind necesare și alte criterii de selecție de foarte mare importanță fiind aspectul computer-tomografic, vârsta peste 40 de ani, istoricul fumatului și prezența de neoplazii în antecedente.

2. În urma analizei CT, s-au observat următoarele caracteristici predominante: existența marginilor neregulate și lobulate (93.1%), a contururilor nete (89,65%), a retracției pleurale (79.31%), a modificărilor bronșice (93,10%), a structurii omogene (72,41%) și a localizării superioare drepte (27,58%).

Bibliografie

1. GURNEY JW: Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part 1. *Theory: Radiology*, 1993, 186: 405-413.
2. NAIDICH DP, WEBB WR, MULLER NL, et al: *Focal lung disease, in Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax* (3rd edition). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1999, 296-329.
3. MUNDEN RF, PUGATCH RD, LIPTAY MJ, et al: Small pulmonary lesions detected at CT: Clinical importance. *Radiology* 202, 1997, 105-110.
4. SWENSEN SJ, VIGGIANO RW, MIDTHUN DE, et al: Lung nodule enhancement at CT: Multicenter study. *Radiology*, 2000, 214: 73-80.
5. YANKELEVITZ DF, HENSCHKE CI: Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol*, 1997, 325-328.
6. GAETA M, PANDOLFO I, VOLTA S, AT AL: Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol*, 1991, 157: 1181-1185.
7. GREWAL RG, AUSTIN JAM: CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr*, 1994, 18: 867-871.
8. TOSHIOKA S, KANAZAWA K, NIKI N, et al: Computer aided diagnosis system for lung cancer based on helical CT images. *SPIE Proceedings*, 1997, 3034: 975-984.
9. UDUPA JK: Three-dimensional visualization and analysis methodologies: A current perspective. *Radiographics*, 1999, 19: 783-806.
10. CHURG M.: *Thurlbeck's pathology of the lung*, 3rd edition, Thieme, New York, 2005, 413-418.

Malignant solitary pulmonary nodule: Diagnostic correlations

DANA ALEXANDRESCU

Summary

The solitary nodule is a commonly encountered radiological finding that might represent lung cancer, particularly in individuals at high risk of developing this disease. Morphological characteristics including lesion size, contour and edge, calcification and nodule density as well as contrast enhancement may all be helpful in the attempt to differentiate malignant from benign nodules. In this study we included 87 cases with solitary pulmonary nodules, all of them investigated with CT and operated, and we evaluated the correlation between CT parameters, the probability of malignancy and the histology in all cases with a malignant diagnosis (29 cases).

Key words: Solitary pulmonary nodules, probability of malignancy, computed tomography

CORELAȚII CLINICE ÎNTRE OCHIUL USCAT ȘI CHIRURGIA CATARACTEI

M. C. NISTOR, CRINA NISTOR

Spitalul Clinic CFR, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Chirurgia cataractei este urmată uneori de o simptomatologie de ochi uscat. Dimensiunea inciziilor, medicația topică și celelalte manopere pot fi responsabile pentru aceste fenomene. Am încercat obiectivarea acestor acuze prin testele Schirmer și timpul de rupere a filmului lacrimal. Efectele favorabile ale administrării lacrimilor artificiale confirmă această teorie.

Cuvinte cheie: cataracta, ochiul uscat, inciziile corneene

Introducere

Filmul lacrimal și suprafața oculară reprezintă o unitate strâns integrată, orice modificare în structura corneei produce instabilitatea filmului lacrimal și invers, o instabilitate prelungită a filmului lacrimal și lipsa de umezire corespunzătoare a corneei produc modificări în structura celulară a acesteia.

Inciziile corneene determină denervarea țesutului corneean ceea ce poate duce la simptomatologie de ochi uscat prin mecanismul de feed-back între suprafața corneeană și glanda lacrimală.

Obiectivul lucrării

Evidențierea fenomenelor de ochi uscat obiectivate prin măsurarea testului Schirmer și BUT înainte și la 3 și 6 luni după operația de cataractă prin facoemulsificare, în funcție de mărimea inciziilor: 3,2 mm, 5,3 mm și 6-7 mm.

Material și metodă

S-au luat în studiu 72 pacienți diagnosticați cu cataractă care s-au prezentat la Spitalul Universitar CF Cluj în vederea efectuării intervenției chirurgicale. S-a efectuat testul Schirmer I și timpul de rupere al filmului lacrimal (BUT) cu o zi înainte de intervenția chirurgicală și la 1, 3 și 6 luni postoperator. Incizia corneeană pentru facoemulsificarea nucleului s-a efectuat cu cuțitul slit de 3,2 mm, „în treaptă” la ora 2, superotemporal pentru ochiul drept, respectiv superonazal pentru ochiul stâng. S-au mai efectuat două paracenteze cu cuțitul V-Lance pentru chopper, respectiv irigație-aspirație bimanuală la orele 10 și 3. Prin incizia de 3.2mm am introdus cristaline foldabile iar prin inciziile de 5.3 și 7 mm cristaline PMMA de 5.25, respectiv de 6 mm. Inciziile de 5.3 le-am realizat prin largirea inciziei inițiale cu cuțitul clearcut de 5,25 sau 5,5 mm

Timpul de rupere a filmului lacrimal se măsoară astfel:

- Bandedeta de fluoresceina este umezită cu ser fiziologic și se atinge fornixul inferior;
- Pacientul este rugat să clipească de câteva ori;
- Filmul lacrimal este examinat la biomicroscop cu un fascicul larg în lumina albastră. După un interval de timp, pete negre sau linii apar în filmul lacrimal impregnat cu fluoresceină, indicând formarea zonelor uscate;
- BUT este intervalul de timp între ultimul clipit și apariția primelor pete uscate. Un BUT sub 10 secunde este considerat anormal.

Testul Schirmer măsoară nivelul de umezire a unei hârtii de filtru speciale (Whatman nr. 41), cu dimensiuni de 5/35 mm. Testul poate fi efectuat cu sau fără anestezie. Teoretic, când se efectuează cu anestezic (Schirmer I) măsoară secreția bazală în timp ce fără anestezic și cu stimulare nazală (Schirmer II) măsoară secreția bazală maximă și secreția reflexă. Practic, anestezia topică nu poate abolii toți stimulii senzoriali și psihologici ai secreției reflexe. Testul se efectuează astfel:

- Ochii sunt uscați prin atingerea ușoară cu un tampon;
- Hârtia de filtru este îndoită la 5 mm de un capăt și inserată la joncțiunea treimii externe cu treimea medie a pleoapei inferioare, având grijă să nu se atingă corneea sau genele;
- Pacientul este invitat să țină ochii ușor închiși;
- După 5 minute hârtia de filtru este îndepărtată și se măsoară nivelul de umezire de la nivelul pliului;
- Sub 10 mm fără anestezie și sub 6 mm cu anestezie este considerat anormal (1).

Rezultate

Din cei 72 de pacienți la un număr de 23 pacienți s-a introdus un cristalin artificial foldabil printr-o incizie de 3,2 mm, efectuându-se hidrosutura plăgilor fără sutura cu fir. La 3 luni de la operație valoarea medie a testului Schirmer a fost cu 2,55 mm sub cea preoperatorie iar la 6 luni s-a constatat o ameliorare, fiind cu numai 1,5 mm sub valoarea preoperatorie. Testul BUT a prezentat o scădere cu 4,6 s la 3 luni și cu 3,7 s la 6 luni.

La un număr de 40 pacienți din totalul de 72 pacienți, incizia a fost lărgită de la 3,2 mm la aprox. 5,3 mm pentru introducerea unui PMMA de 5,25 mm. La 25 pacienți am efectuat sutura inciziei cu 1 fir 10-0. Dintre aceștia, 2 au prezentat o hiperlăcrimare datorită capetelor firului insuficient tăiate și îngropate. După îndepărtarea firelor, între 3 și 5 săptămâni, aceștia au avut testul Schirmer cu valori mai scăzute și pe o perioadă mai lungă față de media grupului, împreună cu simptomatologia specifică ochiului uscat. În grupul cu incizia de 5,3 mm testul Schirmer a prezentat valori cu 3,1 mm sub cea preoperatorie la 3 luni și cu 1,8 mm la 6 luni. Testul BUT a prezentat o scădere cu 6,1 s la 3 luni și cu 4,4 s la 6 luni.

La un număr de 9 pacienți din totalul de 72 pacienți, incizia a fost lărgită la aproximativ 7-8 mm pentru introducerea unui PMMA de 6 mm. Aceasta s-a datorat durității nucleului care a necesitat conversia facoemulsificării în extracția manuală a fragmentelor. Aici am suturat cu 2,3 sau 4 fire separate 10-0. Aceștia au prezentat o scădere în medie a testului Schirmer postoperator cu 1,3 mm la 3 luni și cu 3,1 mm la 6 luni. Testul BUT a fost cu 7,1 s mai redus la 3 luni și cu 5,5 s la 6 luni.

Tabel I: Valoarea testului Schirmer I preoperator, la 3 și 6 luni postoperator

Nr cazuri	Incizia	Schirmer preoperator	Schirmer la 3 luni	Schirmer la 6 luni
23	3,2 mm	10,4 mm	7,25 mm	8,9 mm
40	5,3 mm	9,5 mm	6,4 mm	7,7 mm
9	7 mm	9,1 mm	7,8 mm	6,0 mm

Tabel II: Valoarea BUT preoperator, la 3 și 6 luni postoperator

Nr cazuri	Incizia	BUT preoperator	BUT la 3 luni	BUT la 6 luni
23	3,2 mm	11,5 s	6,9 s	7,8 s
40	5,3 mm	10,1 s	4,0 s	5,7 s
9	7 mm	9,5 s	2,4 s	4,0 s

Discuții

Se observă ca incizia corneeană în apropierea limbului produce o deteriorare a parametrilor filmului corneean, în majoritatea cazurilor. Se constată că mărimea inciziei influențează testele Schirmer și BUT. În general, cu cât incizia este mai largă, cu atât testele pentru filmul lacrimal sunt mai deteriorate. Pe lângă simptomatologia specifică ochiului uscat testele Schirmer și BUT prezintă o scădere mai accentuată la 3 luni, care are tendința de a se ameliora la 6 luni dar fără să revină la valorile preoperatorii.

Unele firele plasate la incizia de 7 mm au determinat o ușoară hiperlăcrimare ceea ce a făcut ca valoarea testului Schirmer la 3 luni să fie mai ridicată, dar după extracția lor simptomele de ochi uscat au fost mai accentuate și cu o durată mai lungă decât la celelalte incizii.

Duran De la Colina, MD de la University of Basque Country, Bilbao, Spania, într-un articol publicat în Eurotimes consideră că în timp ce acuzele de ochi uscat ale pacienților operați cu LASIK sunt binecunoscute, și pacienții operați de cataractă au simptome asemănătoare. Mulți dintre noi le considerăm ca fiind fenomene psihosomatice dar în prezent există suport științific care arată că modificările de la nivelul corneei sunt responsabile de aceste simptome atât în cazul pacienților operați cu LASIK cât și al celor operați de cataractă, mai spune autorul articolului. Vedem mulți pacienți operați de cataractă care văd bine dar au reale probleme datorita simptomatologiei de ochi uscat. El mai notează că pacienții operați de cataractă sunt adesea predispuși dinainte la ochi uscat datorită vârstei și efectelor secundare ale diverselor medicamente. Acestea includ medicamentele utilizate pentru dilatarea preoperatorie, antisepticele, picaturile anestezice cu conservanți, etc. În timpul chirurgiei utilizarea blefarostatului, efectuarea inciziilor, iar postoperator colirurile cu conservanți pot crea probleme. El recomandă informarea prealabilă a pacienților asupra posibilității apariției ochiului uscat mai ales la pacienții cu factori predispozanți cum ar fi laxitatea palpebrală și efectuarea unei chirurgii care să implice un traumatism minim asupra pleoapelor precum și limitarea utilizării picăturilor cu conservanți (2).

Noi am observat o legătură între inciziile corneene și ochiul uscat probabil datorită faptului ca inciziile practicate în această perioadă au fost relativ mari, în prezent existând tendința generală de reducere cât mai accentuată a dimensiunilor inciziei. Cu toate acestea, incizia sclerală (la 2-3 mm de limb) în operația de extracție extracapsulară a cataractei, în ciuda dimensiunilor mari, pare să influențeze foarte puțin stabilitatea filmului lacrimal și testul Schirmer în cazurile observate de noi. Se mai poate face referire și la stresul produs asupra inciziilor de către instrumente, care în cadrul curbei de învățare poate fi mai pronunțat iar acest factor să influențeze într-o oarecare măsură rezultatul testelor. Totuși diferențele dintre valori în funcție de mărimea inciziei sunt semnificative și nu cred că stresul asupra inciziilor are mare influență asupra

rezultatelor, mai ales că edemul corneean intra și postoperator nu a fost o complicație notabilă a acestor cazuri.

Incizia corneei, prin denervarea senzorială care o produce și datorită mecanismului de feedback negativ existent între glanda lacrimală și suprafața corneeană duce la fenomene de ochi uscat. Acest fapt este mai evident în tehnicile de chirurgie refractivă pentru viciile de refracție unde incizia corneei poate fi necesară pe 270 de grade (LASIK) ceea ce determină probabil o afectare mai pronunțată a testelor Schirmer și BUT.

Chirurgul din Statele Unite James McCully alături de italianul Luigi Oliveri și M.D. Jorge Palmares consideră că utilizarea pre și postoperatorie în chirurgia cataractei și a tehnicilor LASIK a picăturilor cu Systane sunt de un real folos în combaterea simptomatologiei de ochi uscat. Noi am folosit cu bune rezultate atât Systane, cât și Hyabak, Lubristil și Oculotect în perioada de 3-6 luni după operația de cataractă.

Este cunoscut faptul că volumul fluxului lacrimal are tendința de a fluctua, mai ales la persoanele tinere, de aceea mai multe măsurători sunt necesare pentru diagnosticul de ochi uscat (3). Rezultatele la o lună au fost contradictorii datorită hiperlăcrimării la unii pacienți.

De Joseph F. Mussoline, M.D., clinical instructor la Wills Eye Hospital și practician în domeniul privat în Philadelphia și Haddonfield atrage atenția asupra intrinsecității ochiului uscat cu conjunctivită alergică – fapt posibil și în urma administrării medicației topice în chirurgia cataractei. El afirmă că un film lacrimal funcțional capabil să dilueze și să spele alergenii de mediu reprezintă unul din modurile naturale de apărare ale ochiului împotriva conjunctivitei alergice. Deoarece atât ochiul uscat cât și conjunctivita alergică sunt afecțiuni comune, există o mare probabilitate ca aceste două afecțiuni să coexiste. Cu toate acestea, deoarece unele simptome ale ochiului uscat și conjunctivitei alergice se suprapun, ochiul uscat poate fi greșit diagnosticat drept conjunctivită alergică, în special la pacienții cu alergii cunoscute.

William D Mathers MD, profesor de oftalmologie la facultatea din Oregon afirmă că există o relație strânsă între afectarea corneeană și funcția glandei lacrimale. Nu numai o glandă lacrimală afectată distruge suprafața oculară ci și distrugerea suprafeței corneene crează un feed-back negativ care afectează glanda lacrimală. Există probabil câteva mecanisme prin care acest feed-back apare. Unul din mecanisme rezultă prin întreruperea sau afectarea terminațiilor nervoase senzoriale corneene. Afectarea nervoasă la nivelul glandei lacrimale poate fi un alt mecanism. Alterarea nivelurilor factorului de creștere în glanda lacrimală, care apare datorită leziunilor corneene, reprezintă o altă explicație posibilă (4).

Concluzii

Scăderea și mai departe în dimensiuni a inciziilor în operația de cataractă este un factor de progres, care pe lângă alte avantaje (reducerea astigmatismului, schimb mai redus de fluide cu exteriorul, scăderea incidenței endoftalmitelor, stabilitatea camerei anterioare, etc) duce și la o stabilitate mai mare a filmului lacrimal și o scădere a incidenței ochiului uscat, care oricum e foarte frecvent la vârsta de apariție a cataractei.

Semnele de ochi uscat ar trebui căutate mai atent după operația de cataractă iar terapia de substituție cu lacrimi artificiale pare să fie justificată în majoritatea cazurilor.

Bibliografie

1. JACK J. KANSKI. *Clinical Ophthalmology*, fourth edition, 2000; 80-81
2. JORGE PALMARES MD, LUIGI OLIVERI MD, JUAN DURAN DE LA COLINA MD, JAMES MCCULLEY MD, *Maintaining a healthy ocular surface after surgery*, Eurotimes, a publication by the European Society of Cataract and Refractive Surgeons, volume 10, issue 12, December 2005, 14-15.

3. JACK J. KANSKI. *Clinical Ophthalmology*, sixth edition, 2007; 209-210
4. WILLIAM D MATHERS MD. *Why the Eye Becomes Dry: A Cornea and Lacrimal Gland Feedback Model*; Conrad Berens Memorial Lecture, 2000

Clinical correlations between the dry eye and cataract surgery

M. C. NISTOR, CRINA NISTOR

Summary

Cataract procedure is sometimes followed by dry eye symptoms. The dimensions of the incisions, the topical medication and other manoeuvres are responsible for these phenomena. I tried to objective them by the break-up-time (BUT) and the Schirmer test. The favourable outcomes of artificial tears confirm this theory.

Key words: cataract, dry eye, incisions of the cornea

IMPLICAȚIILE SISTEMULUI L-ARGININĂ–OXID NITRIC ÎN PATOGENEZA DEZECHILIBRELOR METABOLICE DIN REACȚIA POSTAGRESIVĂ TOXICĂ INDUSĂ DE TETRACLORURA DE CARBON

A. BĂRĂCAN

Catedra de Fiziopatologie, UMF Cluj

Rezumat

Efectul tetraclorurii de carbon asupra hepatocitelor, dependent de doză și de timpul de expunere, se manifestă prin leziuni de steatoză hepatică, necroză centrolobulară, și în ultimă fază ciroză.

Scopul acestui studiu este de a evalua efectul L-argininei exogene, prin calea L-arginină – oxid nitric asupra leziunilor hepatice induse de tetraclorura de carbon și dezechilibrelor metabolice secundare.

Studiul s-a efectuat pe 20 de șobolani din rasa Wistar-Bratislava masculi împărțiți în două grupuri: expuși la CCl_4 și expuși la CCl_4 + L-arginină. După 10 zile, animalele sunt sacrificate și se prelevează sânge și fragmente de ficat pentru investigații biochimice și histopatologice.

Rezultatele indică reducerea efectelor toxice hepatice ale tetraclorurii de carbon și ameliorarea modificărilor metabolice sub administrare de L-arginină.

Cuvinte cheie: tetraclorură de carbon, L-arginină, oxid nitric, reacție postagresivă toxică

Introducere

Tetraclorura de carbon (CCl_4) este un agent chimic extrem de toxic. Acțiunea hepatotoxică este bine cunoscută, fiind utilizată în studiile experimentale pentru inducerea steatozei, hepatitei, cirozei și în evaluarea efectelor agenților farmacologici (1). Prin prăbușirea funcției metabolice și de detoxifiere hepatică, agenții infecțioși și compușii toxici intestinali amorsează reacția inflamatorie în parenchimul hepatic, cu evoluție spre SIRS.

În celulele endoteliale izolate din ficatul cirotic – CCl_4 -indus al șobolanilor s-a demonstrat reducerea activității NOS, consecința directă fiind creșterea presiunii portale, datorită cantității insuficiente de NO pentru a contracara efectul endotelinei-1 (2).

Studiul nostru evaluează efectele suplimentării de L-arginină asupra unor parametrii metabolici și hemostatici la șobolani intoxicați cu tetraclorură de carbon.

Materiale și metodă

Experimentul s-a efectuat pe 20 de șobolani masculi din rasa Wistar-Bratislava (proveniți din Biobaza UMF Cluj), cu greutatea medie de 170 g. Animalele au fost ținute în condiții obișnuite de laborator, cu acces liber la alimentație și apă.

Animalele au fost împărțite randomizat în două loturi egale (câte zece șobolani).

Lotul I (martor) a fost supus administrării de tetraclorură de carbon – s-a utilizat un amestec de CCl_4 (p.a.) în ulei de floarea soarelui (1 volum CCl_4 în 8 volume ulei), care a fost administrat prin gavaj 1 ml amestec/ animal/ zi timp de 9 zile. A servit determinării valorilor de referință ale parametrilor studiați.

Lotul II fost supus intoxicației cu tetraclorură de carbon similar martorului și administrării i.p. de L-arginină (Merck) (în solvent ser fiziologic) – 100 mg/kgc/zi timp de 9 zile.

În ziua a 11-a a experimentului s-a recoltat sânge prin punționarea sinusului venos retroorbital, determinându-se următorii parametrii: colesterolemia (metoda Zlatkis), trigliceridemia (determinare spectrofotometrică folosind un reactiv preformat pentru analizoare automate), proteinemia (metoda Gornall), glicemia (metoda cu o-toluidină), transaminazele (ASAT și ALAT) (metoda cu 2,4-dinitrofenilhidrazină), testul tymol (MacLagan), numărul de trombocite (numărare pe cameră), TQ (timp de protrombină), APTT (timp parțial activat de tromboplastină).

Pentru examenul histopatologic se recoltează fragmente de ficat, care sunt fixate în formol. Secțiunile se colorează: hematoxină-eozină, tricrom Masson și histochimic Oil Red O.

Prelucrarea statistică s-a făcut prin aplicarea testului t-Student.

Rezultate și discuții

Mediile, deviațiile standard și erorile standard ale parametrilor măsurați la cele două loturi de studiu sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

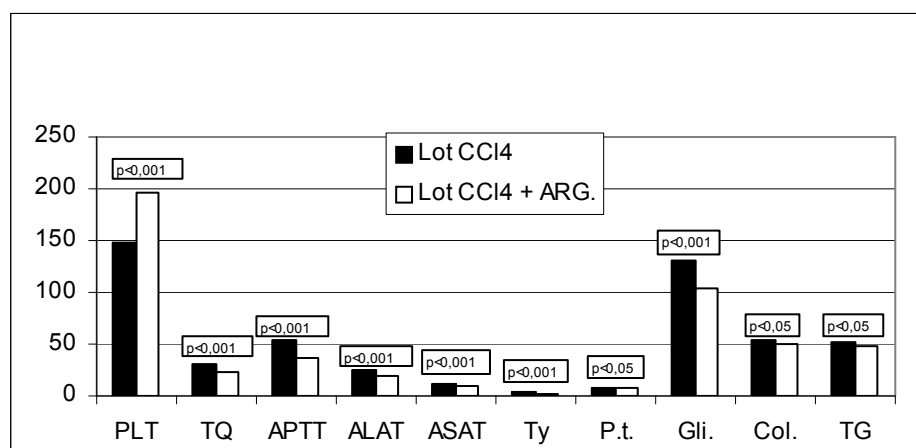
Tabelul 1. Rezultatele determinărilor la lotul I

Nr.	PLT $\cdot 10^3 / \text{mm}^3$	TQ (sec)	APTT (sec)	ALAT (U/l)	ASAT (U/l)	Ty (uML)	P.t. (g/dl)	Glicemie (mg/dl)	Coleste- rol (mg/dl)	TG (mg/dl)
X	148,37	31,37	54,50	24,12	12,50	3,12	7,81	130,00	53,75	52,25
DS	4,71	1,18	3,74	1,64	1,19	0,44	0,18	14,33	1,48	2,96
ES	1,66	0,41	1,32	0,58	0,42	0,15	0,06	5,06	0,52	1,04

Tabelul 2. Rezultatele determinărilor la lotul II

Nr.	PLT $\cdot 10^3 / \text{mm}^3$	TQ (sec)	APTT (sec)	ALAT (U/l)	ASAT (U/l)	Ty (uML)	P.t. (g/dl)	Glicemie (mg/dl)	Coleste- rol (mg/dl)	TG (mg/dl)
X	196,80	23,00	37,37	18,78	9,07	2,12	8,56	104,68	50,43	48,00
DS	7,41	1,85	1,18	0,70	0,98	0,23	0,89	5,25	2,44	4,40
ES	2,62	0,65	0,42	0,24	0,34	0,08	0,31	1,85	0,86	1,55

Rezultatele prelucrării prin testul t-Student a datelor obținute și valorile p de semnificație statistică sunt prezentate în graficul 1.



Graficul 1. Prezentarea comparativă a valorilor parametrilor metabolici și hemostatici studiați

CCl_4 reacționează cu grupele NH_2 - ale aminelor și proteinelor rezultând radicalul CCl_3 , un rol important jucând citocromul CYP2E1 (3). Acest radical alchilic modifică structura biomembranelor prin reacții de haloalchilare. Steatoza hepatică rezultată este multifactorială: blocarea secreției de lipoproteine și peroxidarea fosfolipidelor (1).

Pe preparate histologice colorate Oil Red O am demonstrat că administrarea de L-arginină reduce semnificativ steatoza hepatică indusă de tetraclorura de carbon.

În patogeniza cirozei induse prin intoxicația cu CCl_4 , se consideră importantă acțiunea de hipometilare a ADN (1).

Pe preparatele colorate tricrom Masson, la lotul I se evidențiază modificări fibrotice de stadiile II/ III și necrinflamatorii de gradul IV. La lotul II, sub administrare de L-arginină, modificările sunt mult atenuate – stadiul I, gradul I.

Pe modelele experimentale de ciroză CCl_4 - indusă s-a constatat scăderea activității NOS endoteliale, și deci scăderea producției de NO, consecință care generează vasoconstricție sinusoidală (2). Din contră, în cursul fazei hiperdinamice a sepsisului, condiție la care organismele supuse lezării filtrului hepatic prin toxicul studiat sunt predispuse, producția de NO este crescută (4; 5).

Creșterea producției de NO în ariile hepatice lezate protejează hepatocitele de apoptoză, mecanismul fiind inhibarea activării caspazelor (6).

Acțiunile NO sunt dependente de nivelul radicalilor liberi de oxigen, fiind important raportul NO/ ROS în micromediul de reacție. Asocierea de agenți limitanți ai stresului oxidativ: N-acetilcisteină și desferoxamină, reduce infiltratul inflamator și necroza hepatocitelor în intoxicația cu CCl_4 la șobolan (7; 8).

Am remarcat că: la animalele lotului II, comparativ cu lotul I, crește numărul de trombocite și se scurtează TQ și APTT ($p<0,001$); parametrii de metabolism lipidic studiați (colesterolemia și trigliceridemia) scad semnificativ statistic ($p<0,05$); proteinemia crește statistic semnificativ, statusul de disproteinemie fiind ameliorat (evidențiat prin reacția tymol). De asemenea, intensitatea hepatocitolizei (cuantificată prin măsurarea activităților ALAT și ASAT) este mult redusă.

Concluzii

Studiul nostru experimental indică faptul că efectele suplimentării de L-arginină asupra tulburărilor din reacția postagresivă toxică indusă de tetraclorura de carbon constau în:

1. Normalizarea statusului disproteinemic: creșterea proteinemiei, normalizarea testului tymol
2. Remanierarea benefică a statusului lipemic și glicemic (reducerea colesterolemiei, trigliceridemiei și glicemiei)
3. Ameliorarea parametrilor hemostatici: creșterea numărului de trombocite și scurtarea timpilor de coagulare
4. Intensitatea hepatocitolizei este mult redusă, demonstrată prin scăderea activităților transaminazelor
5. Examinările histopatologice hepatice demonstrează limitarea steatozei, necroinflamației și fibrozei, susținând observațiile asupra modificărilor parametrilor metabolici, determinați în sânge
6. În reacția postagresivă toxică indusă de tetraclorura de carbon, administrarea de L-arginină, ameliorează consecințele asupra tuturor parametrilor studiați

Bibliografie

1. JUNILA M., RAHKO T., SUKURA A., LINDBERG L.A.: Reduction of carbon tetrachloride –induced effects by oral administration by betaine in male Han-Wistar rats: a morphometric histological study, *Vet Pathol*, 2000, 37, 231-238
2. VAN DE CASTEELE M., OMASTA A., JANSSENS S., ROSKAMS T., DESMET V., NEVENS F., FEVERY J.: In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rats, *Gut*, 2002, 51: 440-445
3. INDER R.E., BRAY B.J., SIPES I.G., ROSENGREN R.J.: Role of cytochrome P450E1 in retinol's attenuation of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the Swiss-Webster mouse, *Toxicological Sciences*, 1999, 52: 130-139
4. TU W., SATOI S., ZHANG Z., et al: Hepatocellular dysfunction induced by nitric oxide production in hepatocytes isolated from rats with sepsis, *Shock*, 2003, 19: 373-377
5. LIU M.Y., CHENG Y.U., CHEN C.K., YANG B.C.: Coexposure of lead and lipopolysaccharide-induced liver injury in rats: involvement of nitric oxide-initiated oxidative stress and TNF- α , *Shock*, 2005, 23: 360-364
6. ZEINI M., HORTELANO S., TRAVES P.G., et al.: Assessment of a dual regulatory role for NO in liver regeneration after partial hepatectomy: protection against apoptosis and retardation of hepatocyte proliferation, *FASEB Journal*, 2005, published online
7. WIEST R., GROSZMANN R.J.: The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much not enough, *Hepatology*, 2002, 35: 478-491
8. RITTER C., REINKE A., ANDRADES M., et al.: Protective effect of N-acetylcysteine and desferoxamine on carbon tetrachloride-induced hepatic failure in rats, *Crit. Care. Med*, 2004, 32: 2079-2083

L-arginine – nitric oxide pathway effects on metabolic changes in the toxic stress response induced by carbon tetrachloride

A. BĂRĂCAN

Summary

The effects of carbon tetrachloride on hepatocytes, depending on the dose and exposure time, are manifested as hepatic steatosis, centrilobular necrosis, and ultimately, cirrhosis.

The aim of this paper is to study the influence of exogene L-arginine by L-arginine – nitric oxide pathway on carbon tetrachloride – induced experimental hepatic injury and its metabolical effects.

Twenty male Wistar-Bratislava rats were arranged into two groups: carbon tetrachloride – exposed rats and carbon tetrachloride + L-arginine – exposed rats. After 10 days, the animals were sacrificed. The blood and the livers were taken for biochemical analyses and histological examinations, respectively.

The results indicate that L-arginine reduces the toxic effects of carbon tetrachloride on liver cells and improves metabolical changes.

Key words: carbon tetrachloride; L-arginine; nitric oxide; toxic stress response

RAPORTAREA METODELOR UTILIZATE ÎN SINTEZA INFORMAȚIILOR, ÎN REZUMATELE META-ANALIZELOR DE DATE DE SUPRAVIEȚUIRE, ÎN MEDLINE

D. C. LEUCUȚA, A. ACHIMAȘ-CADARIU

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

Rezumat

INTRODUCERE. Datele de supraviețuire sunt un tip special de date care necesită pentru analiză metode statistice diferite de cele utilizate pentru date de tip cantitativ. De asemenea și metaanaliza de studii de date de supraviețuire necesită metode adecvate. SCOPUL acestui studiu a fost descrierea raportării metodelor statistice, estimatorilor și utilizarea datelor individuale în rezumatele publicațiilor de tip metaanaliză care analizează date de supraviețuire, indexate în Medline pe o perioadă de 10 ani. MATERIAL ȘI METODĂ. Am căutat publicații de tip metaanaliză de studii de supraviețuire în baza de date bibliografică Medline cu ajutorul interfeței web Pubmed, cu expresia de căutare: survival rate OR survival analysis, limitat la subiecți umani, publicații de tip metaanaliză, studii publicate între 1 ianuarie 1996 și 31 decembrie 2005. Fiecare rezultat al căutării a fost evaluat pe baza titlului și rezumatului pentru a vedea dacă este într-adevăr metaanaliză de date de supraviețuire. REZULTATE. Metodele statistice de sinteză a informațiilor în metaanalize de studii de supraviețuire au fost subraportate în rezumatele articolelor pentru toate tipurile de studii (descriptive, comparative, predictive). Am găsit o tendință crescătoare semnificativă de a raporta metodele statistice pe măsură ce trecem de la studii descriptive, la comparative și apoi predictive. Estimatorii au fost destul de bine raportați în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire, pentru toate tipurile de studii. Utilizarea de date individuale ale pacienților în metaanalize de date de supraviețuire a fost subraportată în toate tipurile de studii.

***Cuvinte cheie:** raportarea metodelor, metaanalize, studii de supraviețuire, rezumate*

Introducere

Datele de supraviețuire sunt un tip special de date care necesită pentru analiză metode statistice diferite de cele utilizate pentru date de tip cantitativ. Acest lucru se datorează distribuției pe care o urmează datele de supraviețuire și fenomenului numit cenzurare. Cenzurarea apare atunci când pentru anumiți subiecți urmăriți în studiu nu apare evenimentul urmărit din diverse motive. La fel cum analiza datelor de supraviețuire a studiilor originale este mai particulară, tot așa este și metaanaliza de studii utilizând date de supraviețuire.

Există mai multe metode statistice descrise care se pot utiliza în sinteza informațiilor în metaanalizele de date de supraviețuire (1, 2, 3, 4,5). Metoda cea mai

potrivită se alege în funcție de disponibilitatea datelor primare, de efortul depus de cercetători pentru a obține datele primare, de designul studiilor metaanalizate, de datele disponibile, de distribuția datelor, de omogenitatea rezultatelor studiilor diferite, de numărul de parametri doriți a fi evaluați, precum și în funcție de alte aspecte.

În literatura de specialitate nu am găsit un studiu referitor la metodele de sinteză raportate în metaanalizele datelor de supraviețuire.

Scopul acestui studiu a fost descrierea raportării metodelor statistice, estimatorilor și utilizarea datelor individuale în rezumatele publicațiilor de tip metaanaliză care analizează date de supraviețuire, indexate în Medline pe o perioadă de 10 ani. Prin cuvântul raportare, pe parcursul acestui articol s-a înțeles precizarea clară în textul rezumatului a diverse aspecte: nume de metode statistice, denumirea estimatorilor punctuali, sau menționarea utilizării de date individuale pentru realizarea metaanalizei.

Material și metodă

Eșantionul studiat. Am căutat publicații de tip metaanaliză de studii de supraviețuire în baza de date bibliografică Medline cu ajutorul interfaței web Pubmed. Expresia de căutare a fost „survival rate OR survival analysis”. Căutarea a fost limitată pe articole vizând subiecți umani, publicații de tip metaanaliză, și studii publicate între 1 ianuarie 1996 și decembrie 2005.

Am considerat metaanalize orice studiu care utiliza o metodă statistică de a sintetiza rezultatele unui număr de studii originale (studii observaționale sau trialuri). Am considerat studii de supraviețuire orice studiu care indica în mod clar că urmărește obiective legate de supraviețuire, sau orice studiu care indica să studieze obiective legate de supraviețuire sau mortalitate care au fost evaluate după o urmărire a subiecților pe o perioadă precizată de timp.

Selecția studiilor. Toate titlurile și rezumatele studiilor găsite în urma căutării au fost evaluate pentru a identifica studiile eligibile.

Criteriile de includere au fost: studii care utilizează metode statistice pentru sintetiza un rezultat unic pe baza mai multor studii originale, studii de supraviețuire, studii realizate pe subiecți umani, studii publicate între 1996 și 2005.

Extragerea datelor. Datele au fost extrase din rezumatele studiilor incluse.

Din toate rezumatele articolelor care întruneau criteriile de includere am extras metoda raportată pentru sinteza informațiilor. De asemenea am mai extras tipul de studiu (descriptiv, comparativ, predictiv), principalii estimatori raportați, și dacă s-a raportat utilizarea de date individuale.

Analiza datelor

Am numărat studiile care raportau elementele de interes, și am calculat procentul corespunzător. Datele au fost prezentate în tabele.

Pentru evaluarea globală a diferențelor de raportare a elementelor urmărite în rezumate, între tipuri diferite de studii, am utilizat testul exact Fisher. Pentru evaluarea diferențelor de raportare între tipuri de studii luate două câte două am folosit testul exact Fisher cu corecția Bonferroni (rezultatele semnificative le-am înmulțit cu numărul de comparații (3) pentru a obține o valoare corectată a lui p). Pentru evaluarea post-hoc a existenței unei tendințe legat de raportare între tipuri diferite de studii am folosit testul χ^2 pentru trend. Toate testele statistice aplicate au fost bidirecționale. Pragul de semnificație fixat a fost 0,05.

Pentru descrierea și analiza datelor am utilizat programul SPSS.

Rezultate

Rezultatele căutării. Am obținut 773 de rezultate în urma căutării pe Pubmed. Dintre acestea 401 (52%) au întrunit criteriile de includere. În funcție de tipul de studii

de supraviețuire metaanalizate am identificat 41 (10%) de studii de tip descriptiv, 273 (68%) de studii de tip comparativ și 87 (22%) de studii de tip predictiv.

Raportarea metodelor utilizate. Metodele statistice de sinteză a informațiilor în metaanalize de studii de supraviețuire pe care le-am găsit raportate în rezumate sunt prezentate în

Tabel nr. 1, pentru studii descriptive, în

Tabel nr. 2, pentru studii comparative și în

În urma testării legăturii între tipurile de studii descriptive și comparative, și raportarea sau neraportarea metodelor am găsit $p=0,84$ (testul Fisher).

Tabel nr. 3, pentru studii predictive. În urma testării globale a legăturii între tipul de studiu și raportarea sau neraportarea metodelor am găsit $p=0,003$ (testul Fisher). În urma evaluării post-hoc a existenței unei tendințe legat de raportare față de neraportare între tipuri diferite de studii am găsit $p=0,003$ (testul χ^2 pentru trend).

Tabel nr. 1 Situația raportării metodelor statistice de sinteză a informațiilor în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire de tip descriptiv, indexate în Medline pe o perioadă de 10 ani

Tip metodă	Nume metodă	Nr. rezumate (%)
Kaplan-Meier	Kaplan-Meier	2 (4,9)
actuarială	actuarială	4 (9,8)
curbe de supraviețuire	neraportat	1 (2,4)
indicatori de centralitate	media	1 (2,4)
	mediana ponderată	1 (2,4)
modele cu efecte aleatorii	neraportat	1 (2,4)
	metoda Kutzke, a proporțiilor, de analiză a supraviețuirii	1 (2,4)
alte	analiză a supraviețuirii	1 (2,4)
neraportat	neraportat	30 (73,2)
Total		41 (100)

Tabel nr. 2 Situația raportării metodelor statistice de sinteză a informațiilor în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire de tip comparativ, indexate în Medline pe o perioadă de 10 ani

Tip metodă	Nume metodă	Nr. rezumate (%)
modele cu efecte aleatorii	metoda DerSimonian-Laird	12 (4,4)
	media ponderată a ratelor	1 (0,4)
	neraportat	18 (6,6)
<i>total parțial</i>		<i>31 (11,4)</i>
modele cu efecte fixe	metoda Mantel-Haenszel	8 (2,9)
	metoda Peto	4 (1,5)
	neraportat	17 (6,2)
<i>total parțial</i>		<i>29 (10,6)</i>
regresii	regresie Cox	16 (5,9)
	regresie hazard proporțională	2 (0,7)
	metaregresie	2 (0,7)
	regresie logistică	3 (1,1)
	modelul linear generalizat	2 (0,7)
	neraportat	1 (0,4)

<i>total parțial</i>		26 (9,5)
analiză multivariată	neraportat	5 (1,8)
teste	testul log-rank	13 (4,8)
	testul Wilcoxon	1 (0,4)
	teste exacte pentru date calitative	1 (0,4)
<i>total parțial</i>		15 (5,6)
	analiză de supraviețuire ajustată fără simptome de boală sau toxicitate (Q- TWIST)	1 (0,4)
alte		
neraportat	neraportat	165 (60,4)
Total global		273 (100)

În urma testării legăturii între tipurile de studii descriptive și comparative, și raportarea sau neraportarea metodelor am găsit $p=0,84$ (testul Fisher).

Tabel nr. 3 Situația raportării metodelor statistice de sinteză a informațiilor în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire de tip predictiv, indexate în Medline pe o perioadă de 10 ani

Tip metodă	Nume metodă	Nr. rezumate (%)
Regresii	regresie Cox	14 (16,1)
	regresie Cox multivariată	3 (3,4)
	regresie Cox stratificată	1 (1,1)
	regresie Weibull	1 (1,1)
	regresie Wilcoxon	1 (1,1)
	regresie hazard proporțională	3 (3,4)
	regresie cu variabile dependente de timp	1 (1,1)
	metaregresie	2 (2,3)
	regresie logistică	2 (2,3)
	regresie Poisson cu efecte aleatorii	3 (3,4)
	regresie lineară	1 (1,1)
	model linear generalizat	1 (1,1)
	regresie multivariată	1 (1,1)
	neraportat	2 (2,3)
<i>total parțial</i>		35 (40,9)
model cu efecte aleatorii	metoda DerSimonian-Laird	1 (1,1)
	neraportat	3 (3,4)
<i>total parțial</i>		4 (4,5)
model cu efecte fixe	metoda Mantel-Haenszel	1 (1,1)
analiză multivariată	neraportat	9 (10,3)
alte	corelație	1 (1,1)
neraportat	neraportat	36 (41,4)
Total		87 (100)

În urma testării legăturii între tipurile de studii descriptive și predictive, și raportarea sau neraportarea metodelor am găsit $p=0,15$ (testul Fisher, cu corecția Bonferroni). În urma testării legăturii între tipurile de studii comparative și predictive, și raportarea sau neraportarea metodelor am găsit $p=0,006$ (testul Fisher, cu corecția Bonferroni).

Principalii estimatori pe care i-am găsit a fi raportați în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire, în funcție de tipul de studiu sunt prezentați în Tabel nr. 4. În urma testării globale a legăturii între tipul de studiu și raportarea sau neraportarea estimatorilor am găsit $p=0,08$ (testul Fisher).

Tabel nr. 4 Situația raportării estimatorilor în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire, în funcție de tipul de studiu, indexate în Medline pe o perioadă de 10 ani

Tip de studiu	Estimator principal	Nr. (%)
Descriptive	rată	31 (75,6)
	mediana	6 (14,6)
	media	1 (2,4)
	neraportat	3 (7,3)
Total		41 (100)
Comparative	rata hazardului	62 (22,7)
	rată	80 (29,3)
	mediana	13 (4,8)
	media	4 (1,5)
	rata șansei	51 (18,7)
	riscul relativ	33 (12,1)
	neraportat	30 (11,0)
Total		273 (100)
Predictive	rata hazardului	26 (29,9)
	rată	26 (29,9)
	mediana	5 (5,7)
	rata șansei	4 (4,6)
	riscul relativ	8 (9,2)
	coeficient de corelație	1 (1,1)
	neraportat	17 (19,5)
Total		87 (100)

Situația raportării utilizării de date individuale ale pacienților în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire în funcție de tipul de studiu este prezentată în

Tabel nr. 5. În urma testării globale a legăturii între tipul de studiu și raportarea sau neraportarea utilizării de date individuale am găsit $p=0,24$ (testul Fisher).

Tabel nr. 5 Situația raportării utilizării de date individuale ale pacienților în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire în funcție de tipul de studiu, indexate în Medline pe o perioadă de 10 ani

Tip de studiu	Utilizare date individuale ale pacienților	Nr. (%)
descriptive	raportat	7 (17,1)
	neraportat	34 (82,9)
Total		41 (100)
comparative	raportat	68 (24,9)
	neraportat	205 (75,1)
Total		273 (100)
predictive	raportat	27 (31,0)
	neraportat	60 (69,0)
Total		87(100)

Discuții

Principalele rezultate. Metodele statistice de sinteză a informațiilor în metaanalize de studii de supraviețuire au fost subraportate în rezumatele articolelor în general. Între diferitele tipuri de studii raportarea metodelor statistice de sinteză a informațiilor a fost semnificativ diferită. Am găsit o tendință crescătoare semnificativă de a raporta metodele statistice pe măsură ce trecem de la studii descriptive, la comparative și apoi predictive. Estimatorii au fost destul de bine raportați în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire. Utilizarea de date individuale ale pacienților în metaanalize de date de supraviețuire a fost subraportată în toate tipurile de studii, în special în rezumatele studiilor de tip descriptiv și predictiv. Metodele statistice de sinteză a informațiilor cel mai frecvent raportate în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire de tip descriptiv au fost: metoda Kaplan-Meier și metoda actuarială; de tip comparativ au fost: modelele cu efecte aleatorii, modelele cu efecte fixe și regresile; de tip predictiv au fost: regresile în principal Cox și analizele multivariate. Principalii estimatori raportați în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire de tip descriptiv au fost: rate; de tip comparativ au fost: rate, rata hazardului și rata șanse; de tip predictiv au fost: rata hazardului și ratele.

Aprecierea critică a calității și validității rezultatelor

Numărul de subiecți. Din punctul de vedere al numărului de studii evaluate el a fost suficient pentru a putea trage concluzii.

Selecția subiecților. Selecția studiilor pe baza căutării doar în Medline prin interfața Pubmed reduce relevanța studiului la acoperirea acestei baze de date. Totuși Medline indexează milioane de studii (6). Evaluarea tipului de studiu, ca fiind metaanaliză de date de supraviețuire doar pe baza titlului și a rezumatului, fără a avea la dispoziție întreg articolul poate sugera posibila existența a unui bias de selecție în principal cu scăparea din vedere a unor studii care ar fi avut îndeplinite criteriile de includere.

Metoda de lucru utilizată. Metoda de lucru a fost adecvată scopului propus.

Ipoteze. Raportarea în rezumate a metodelor utilizate în metaanaliza datelor de supraviețuire nu este în mod necesar legată de utilizarea acestor metode în studiile respective. Orice interpretare care se face pe baza acestei raportări nu are decât cel mult valoarea unei ipoteze care ar trebui evaluată prin studii adecvat concepute. Atât pentru metoda statistică de sinteză a informației, cât și pentru estimatori, cele mai frecvente raportate metode respectiv cei mai frecvent raportați estimatori au fost și cei mai adecvați utilizării.

Concluzii

Raportarea în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire a metodelor statistice de sinteză a informațiilor a fost slabă. Raportarea metodelor statistice a fost statistic semnificativ diferită și progresiv mai bună pornind de la studiile descriptive, apoi comparative și respectiv predictive. Raportarea estimatorilor în rezumatele metaanalizelor de studii de supraviețuire a fost destul de bună. Raportarea utilizării de date individuale a pacienților este slabă. Raportarea estimatorilor respectiv raportarea utilizării de date individuale a pacienților nu diferă în funcție de tipul de studiu.

Bibliografie

1. SUTTON AJ, ABRAMS KR, JONES DR, SHELDON TA, SONG F. *Methods for Meta-analysis in Medical Research*, John Wiley & Sons, West Sussex, 2000, 277-288.

2. PARMAR MKB, Torri V, Stewart S. Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*, 1998, 17, 2814-2834.
3. HUNINK MGM, WONG JB. Meta-analysis of failure-time data with adjustment for covariates. *Med Decis Making*, 1994, 14, 59-70.
4. COLE BF, GELBER RD, GOLDBIRSH A. A quality-adjusted survival meta-analysis of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Stat Med*, 1995, 14, 1771-1784.
5. SRINIVASAN C, ZHOU M. A note on pooling Kaplan-Meier estimators. *Biometrics* 1993, 49, 861-864.
6. Fact Sheet-MEDLINE [online]. [cited 2007]. Available from: URL: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>

Reporting summarizing methods in abstracts of meta-analyses of survival data, in Medline

D. C. LEUCUȚA, A. ACHIMAȘ-CADARIU

Summary

INTRODUCTION. Survival data is a special type of data that has to be analysed using appropriate statistical methods, which differ from those used for qualitative data. Meta-analyses of survival data may require special methods too. The AIM of this paper was to assess reporting of the summarizing methods used in abstracts of meta-analyses of survival data, in Medline, over a ten years period. **MATERIALS AND METHODS.** Meta-analysis publications of survival data were searched in MEDLINE using the expression survival rate OR survival analysis, limited to human subjects, meta-analysis publication type, and to studies published between January 1 1996 and December 31 2005. Retrieved articles were assessed for inclusion based on title and abstract to see if they were meta-analyses of survival data. **RESULTS.** Summarizing statistical methods in meta-analyses of survival data were underreported in abstracts of papers for all types of studies (descriptive, comparative, predictive). We found a statistically significant increasing tendency of reporting summarizing statistical methods, raising from descriptive studies to comparative studies and then again to predictive ones. Estimators were well reported in the abstracts of meta-analyses of survival data, for all types of studies. The use of individual patient data in abstracts of meta-analyses of survival data was underreported for all types of studies.

Key words: reporting methods, meta-analyses, survival analysis studies, abstracts

ARTERA TALAMO-PERFORANTĂ ANTERIOARĂ. VARIANTE

B. KORY-MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO

Catedra de Anatomie și Embriologie Umană, U.M.F. Cluj-Napoca

Rezumat

Artera comunicantă posterioară (ACoP) participă la vascularizația talamusului în 60-70% din cazuri. Ea realizează acest lucru printr-o arteră unică bine definită, artera talamo-perforantă anterioară (artera polară). Teritoriul ei cuprinde polul anterior al regiunii laterale până la fasciculul mamilo-talamic. Această arteră este cea mai mare ramură colaterală a ACoP. Ea emerge la nivelul treimii mijlocii a ACoP, intră în creier pe partea laterală a corpului mamilar și urcă vertical spre fața inferioară a talamusului, unde începe să se ramifice. Teritoriul ei are o întindere variabilă. Acesta cuprinde anterior polul anterior al talamusului (n. reticularis și polul anterior al F. lateralis), nu atinge nucleul anterior, iar posterior se deschide pentru a înconjura teritoriul paramedian. Au fost descrise: modul ei de ramificare, întinderea teritoriului ei și variantele ei de origine.

Cuvinte cheie: artera talamo-perforantă anterioară, talamus, artera comunicantă posterioară, vascularizație cerebrală

Introducere

Ramurile ACoP sunt puțin cunoscute, în special cele talamice. Existența unei artere talamice unice este particulară și a fost demonstrată doar parțial și incomplet în traiectul său extracerebral de Lazorthes (1956) [1], iar în traiectul intracerebral de către Büttner (1960) [2].

Obiectivele lucrării

Obiectivul lucrării a fost de a descrie originea, traiectul modul de ramificare și variantele de teritorii de irigație ale unei artere unice.

Material și metodă

A fost efectuat un studiu pe 37 emisfere cerebrale aparținând unor indivizi decedați de cauze non-neurologice, dintre care 8 au prezentat leziuni cerebrale, din care 1 talamică. Fiecărui preparat anatomic (creier) i s-a întocmit un protocol care conține descrierea variantei, desene, fotografii. Substanța injectată a fost un amestec de roșu de Congo, nitrolac incolor, ulei de ricin și acetonă. Creierile injectate au fost congelate și apoi secționate. Disecțiile au fost însoțite de desene.

La 16 emisfere cerebrale ACoP a fost injectată selectiv între două ligaturi. În 3 cazuri au fost obținute injectări de foarte bună calitate (emisferele 6S, 16 S și 20S), iar

în alte 3 cazuri calitatea injectărilor a fost mai slabă (5S, 17S și 18D). Substanța injectată a fost un amestec de roșu de Congo, nitrolac, ulei de ricin și acetonă.

Creierile injectate au fost congelate și apoi secționate. Secțiunile au fost proiectate pe o serie de 2-5 planșe pentru a obține grupuri tridimensionale. Au fost reprezentate principalele artere injectate. Teritoriul injectat a fost proiectat pe contururile nucleilor.

Rezultate

a) Număr: nu am observat niciodată mai mult de 1 arteră talamică să emeargă din ACoP.

b) Frecvență. Pe cele 37 emisfere cerebrale studiate, existența unei artere talamice unice și bine diferențiate a apărut sigură în 8 cazuri, fie că traiectul său a fost urmărit prin disecție, fie că artera a fost injectată și reconstruită. Această existență a fost probabilă în 18 cazuri după examenul macroscopic. În 6 cazuri absența arterei a fost sigură (absența întregii artere care era cea mai voluminoasă sau teritoriul polar era irigat din altă sursă). La injectare s-a observat un teritoriu polar prin intermediul arterelor paramediane (talamo-perforante posterioare) în 3 cazuri din 8, ceea ce poate fi interpretat că artera polară există în 5 cazuri din 8. Aceste cifre determină procentaje de frecvență a arterei polare situate între 60-70%.

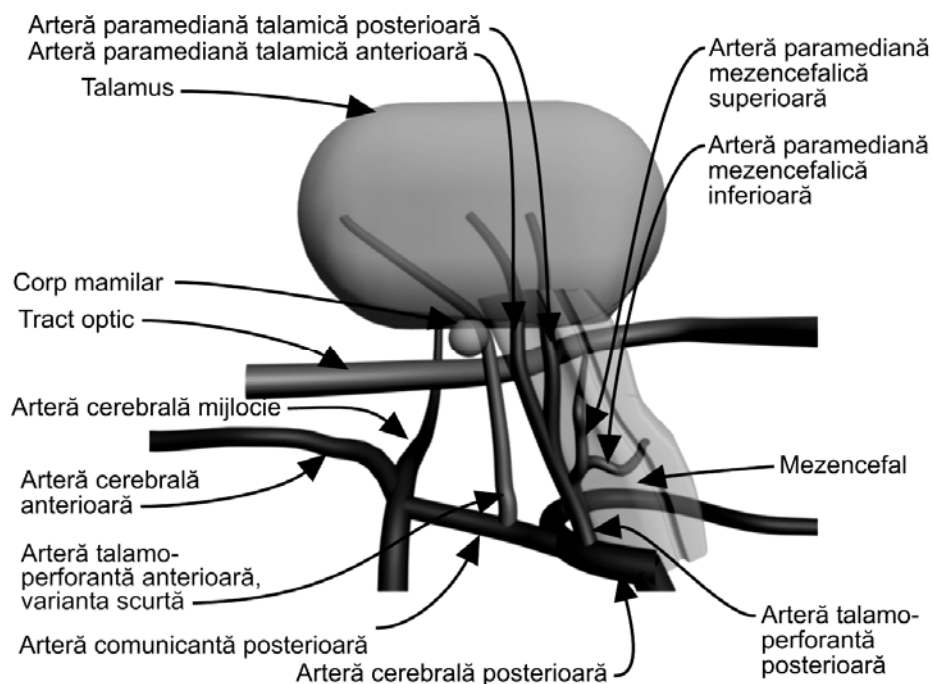


Fig. 1 A. talamică polară (talamo-perforantă anterioară) varianta scurtă, verticală (cu origine în porțiunea posterioară a a.comunicante posterioare), dinspre medial

c) Originea arterei talamo-perforante anterioare. Artera emerge la nivelul treimii mijlocii a ACoP.

Studiind emisferele cerebrale în care există artera talamică se poate observa că dacă în 2 cazuri (6S, 5S), ACoP are un diametru mare (tipul „fetal” sau tipul III Padget, 1944), în alte 2 cazuri (16S1, 17S2) ea are din contră un diametru foarte redus. În încă alte 2 cazuri (20D și 20S), se poate vedea că artera talamică are un diametru aproape la fel de mare ca artera din care emerge. Într-un caz diametrul arterei talamice părea chiar

să corespundă cu suma diametrelor părților anterioară și posterioară ale arterei comunicante posterioare. Studiind emisferele cerebrale fără arteră talamică observabilă, există un caz în care ACoP este subțire, dar în alte 2 cazuri (19D și 19S) ea are un diametru mediu, iar într-un caz ea are un diametru voluminos. Nu există simetrie între cele două părți (dreaptă și stângă).

d) Traiectul extracerebral al arterei talamo-perforante anterioare. Dacă artera talamică este scurtă, atunci este verticală. Dacă este lungă și emerge mai anterior, ea este culcată pe nervul optic, paralelă cu ACoP și cu artera coroidiană anterioară, de care este foarte apropiată. Artera ocolește marginea medială a tractului optic și cotește brusc spre superior.

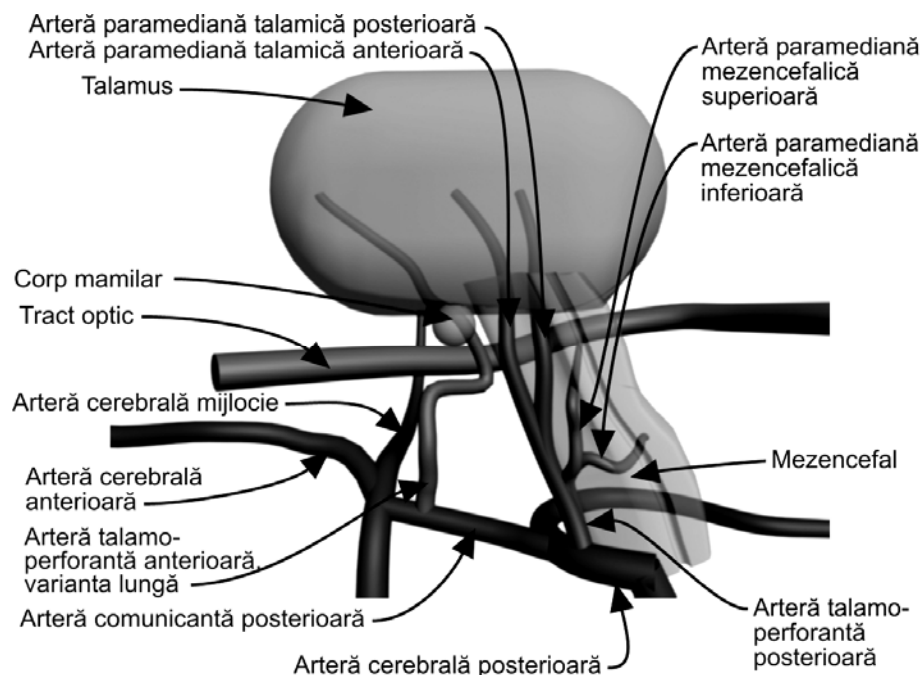


Fig. 2. Arteră talamică polară (talamo-perforantă anterioară) varianta lungă (cu origine din porțiunea anterioară a ACoP), văzută din spre medial

e) Punctul de intrare în creier a arterei talamo-perforante anterioare este destul de constant. Nu am observat ramuri talamice din ACoP care să intre în talamus anterior de corpii mamilari, cum ar lăsa să se înțeleagă termenul de „pedicul premamilar”. Locul de intrare este în triunghiul format lateral de tractul optic (TO), medial de corpul mamar (CM) și posterior de pedunculul cerebral. Punctul de intrare este uneori mai posterior, intrând prin baza pedunculului cerebral sau prin șanțul dintre baza pedunculului cerebral și corpul mamar.

f) Traiectul intracerebral al trunchiului arterei talamo-perforante anterioare. Este constant. Artera pătrunde în hipotalamusul posterior, se îndreaptă spre medial, trece antero-medial de nucleul subtalamic (corpul Luys), traversează regiunea subtalamică în porțiunea medială, apoi porțiunea medială a zonei incerta, continuă curbura sa și se apropie de fasciculul mamilotalamic, de marginea căruia se alătură.

g) Ramuri și terminație. Trunchiul arterei se termină după emergența primelor ramuri importante. Aceasta are loc la marginea inferioară a talamusului sau uneori puțin inferior de zona incerta, în regiunea subtalamică. Trunchiul arterial se prelungește printr-o arcadă arterială curbă, paralelă cu peretele ventriculului III și care se apropie de

adeziunea intertalamică. Ramurile laterale emerg în unghi drept, paralele una cu alta și se merg postero-supero-lateral.

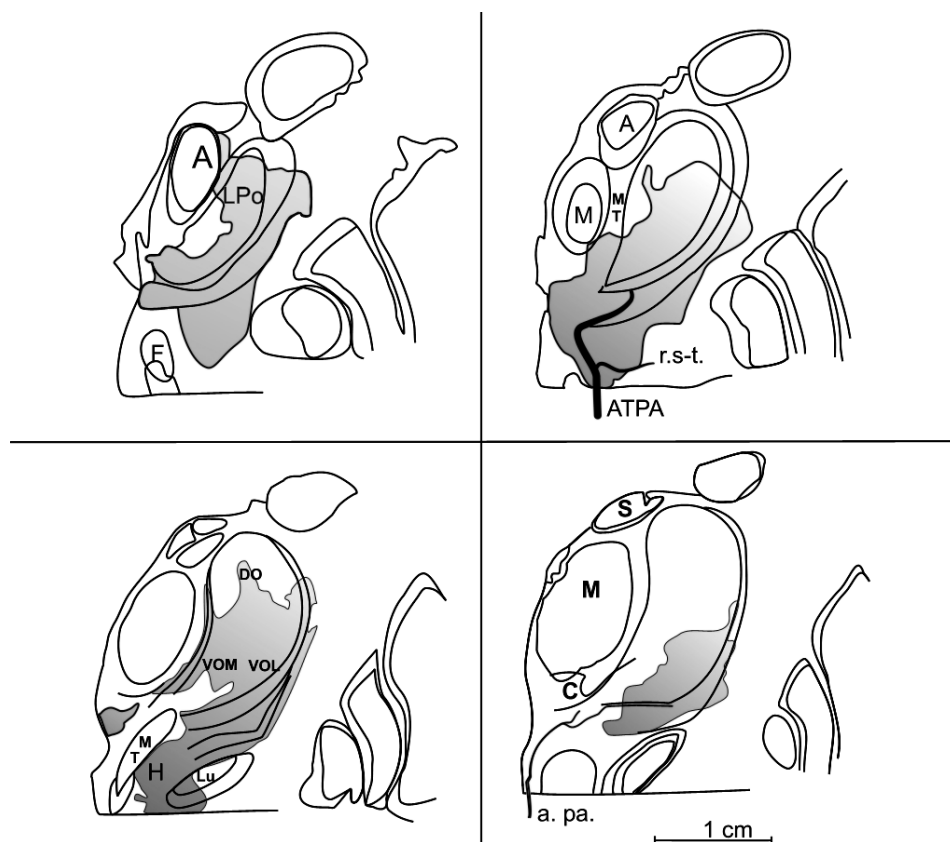


Fig. 3. Injectare selectivă a ACoP. Sus: teritoriul talamic cuprinde nucleul lateral polar (LPo) și nu atinge nucleul anterior (A). F: Fornix. A. polară (a.pol) dă origine ramurilor subtalamic (r.s-t.). Teritoriul atinge fasciculul mamilo-talamic (MT) dar nu atinge nucleul medial (M). Jos: teritoriul talamic cuprinde nucleul ventral oral lateral (VOL), o porțiune a nucleilor ventral oral medial (VOM) și dorsal oral (DO). Teritoriul subtalamic cuprinde câmpul lui Forel (H), corpul Luys (Lu) dar nu atinge fasciculul mamilo-talamic. C: nucleul central; S-nucleul superficial; a.pa.: a. paramediană.

h) Teritoriul talamic vascularizat. Este variabil. Se observă în 6 cazuri. Prima sa particularitate este caracterul polar. Teritoriul include partea polară a nucleului reticular (formatio reticularis perithalamica) și cea mai mare parte a nucleului lateral polar (sau nucleul ventral anterior) al masei laterale. Spre medial cuprinde regiunea paraventriculară inferioară și adeziunea intertalamică. Spre superior respectă întotdeauna într-o manieră remarcabilă nucleul anterior. Posterior, la abordarea fascicului mamilotalamic, teritoriul se deschide în porțiunea sa mijlocie și se prezintă în formă de U înclinat spre infero-medial, cu 2 benzi diagonale inferioară și superioară, reunite spre lateral. Teritoriul vascular încrucișează fasciculul mamilotalamic din care cel puțin o parte pare inclusă întotdeauna în acest teritoriu vascular. În masa laterală, întinderea vascularizației nucleului dorsal oral este variabilă în înălțime, dar și spre posterior. În porțiunea ventrală teritoriul nu include decât neregulat și incomplet nucleul ventral oral medial (VOM), dar include frecvent nucleul ventral oral lateral (VOL). Teritoriul poate chiar să atingă nucleul ventral intermediar. Întinderea laterală a teritoriului se poate limita la marginea laterală a formațiunii laterale, dar o poate depăși

uneori în mod neregulat, atingând lamina lateralis thalami și nucleul reticular. Această graniță neregulată a teritoriului vascular descris se opune celei inverse a teritoriului coroidian anterior, care este situat lateral de el.

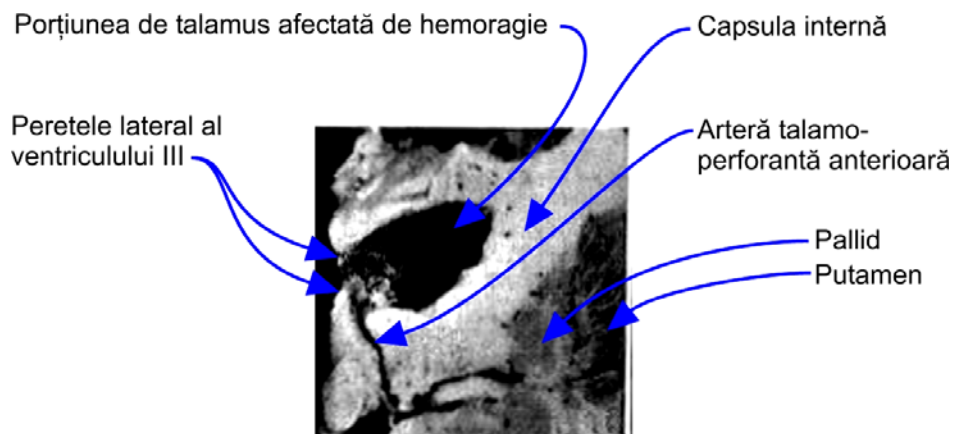


Fig. 4. Aspect hemoragic în teritoriul arterei talamo-perforante anterioare (teritoriul polar); fotografii ale secțiunilor macroscopice ale creierului. Se observă atingerea peretelui ventriculului III.



Fig. 5. În secțiunea histologică colorată se observă cele 2 benzi de hemoragie care lasă intactă banda intermediară vascularizată de către o arteră paramediană.

i) Variații de origine a teritoriului polar. Dacă teritoriul polar nu depinde de ACoP el își ia originea din arterele paramediane (talamo-perforante posterioare) ale segmentului P1 al arterei cerebrale posterioare. În acest studiu nu a fost observată nici o altă sursă.

j) Variații de întindere a teritoriului polar. Întinderea antero-posterioară a teritoriului variază în funcție de importanța relativă a teritoriului paramedian. Ea variază la fel în funcție de importanța teritoriului inferior și lateral, care depinde de trunchiul arterei cerebrale posterioare, care îi este situat în postero-lateral. Dacă acesta se întinde anterior de F.lateralis el poate decala destul de mult spre anterior limita posterioară a teritoriului polar. Variațiile de contur superior ale teritoriului urmează variațiile inverse ale teritoriului paramedian și ale teritoriului supero-medial, dependent de artera coroidiană și talamică postero-supero-medială.

În figura 3 (5S) se observă că teritoriul reprezentat este mai puțin întins decât cele care au fost studiate mai sus. Este intermediar între acestea și cel din 18D1. Nu mai există banda de vascularizație superioară atingând n.medialis și care să dea aspectul

caracteristic de U în partea posterioară a teritoriului. Această bandă este complet dispărută în 18D1 unde limita superioară nu atinge decât partea inferioară a F.lateralis a talamusului. Teritoriul cuprinde zona incertă și câmpul lui Forel. Aceasta reprezintă întinderea minimă a teritoriului polar. În plus el nu mai are nici vascularizația talamică și nici artera suficient de voluminoasă pentru a fi caracterizabil.

k) Infarctul hemoragic în teritoriul polar. Am studiat un caz de infarct hemoragic electiv a acestui teritoriu (fig. 4). Artera polară a putut fi observată direct pe o secțiune. Teritoriul se suprapune cu cele observate în 16S1 și 6S1.

Discuții

1 Există date necesare în studiile lui Fawcett și Blackford (1906) [3], Padget (1944) [4], Alpers și colab. (1959) [5], Riggs și Rupp (1963) [6], Baptista (1964) [7], Laveille și colab. (1966) [8], care arată că prezența sau absența arterei talamo-perforante anterioare (și a teritoriului său) nu influențează variațiile ACoP.

2 Frecvența participării ACoP la vascularizația talamică a fost estimată în cifre doar de Lazorthes și colab. (1969) [10]. Procentajul lor (25 %) diferă de cel de 60-70 %, observat de mine.

3 Traiectul extracerebral al unei ramuri talamice unice a ACoP a fost studiat de Lazorthes și colab. (în 1956) [1] a efectuat acest lucru și nu a mai revenit în publicațiile sale ulterioare din 1961 [11], 1969 [10] și 1971 [12]).

4 Diviziunea arterei în interiorul talamusului nu a fost descrisă înainte decât de Buttner (1960) [2]. Artera numită artera frontală mare sau artera mare anterioară a talamusului pare să aibă doar un teritoriu talamic restrâns care este intermediar între ce s-a observat pe 5G și 18D.

5 Teritoriul talamic al ACoP a fost descris de Déjerine (1901) [13] și mai amănunțit de Beevor (1907-1909) [14], care a insistat asupra faptului că vascularizația polului anterior al talamusului nu include nucleul anterior. Nu se găsesc date suplimentare asupra variațiilor individuale ale întinderii acestui teritoriu.

6 Bricourt și Guiot (1964) [19], Kaplan și Ford (1966) [9], Lazorthes și colab. (1969) [10], Salamon (1971) [20] descriu în articolele lor o arteră polară. Lindenberg a descris (1957) [21] o arteră polară. Goetzen (1959) [22] a descris o arteră cu caracteristici de arteră polară, care depășește marginea talamusului pentru a merge până la nucleul caudat. Nu am observat o astfel de arteră în studiul prezent. Se poate observa în lucrările lui Lazorthes și colab. (1969) [10], în cele lui Salamon (1971) [20], că teritoriul polar poate fi irigat de arterele paramediane. Posibilitatea unei astfel de origini a fost observată de asemenea și de Plets și colab. (1970) [23].

Concluzii

Prezența sau absența arterei talamo-perforante anterioare nu depinde de diametrul și tipul morfologic al ACoP.

ACoP nu participă întotdeauna la vascularizația talamusului. Frecvența acestei participări se situează între circa 60–70 %. Dacă participă la vascularizația talamusului printr-o arteră talamică, aceasta este unică. Vascularizația polului anterior al nucleului medial al talamusului este variabilă.

Artera talamo-perforantă anterioară, denumită și artera laterală anterioară sau arteră polară, are un caracter unic și particular.

Bibliografie

1. LAZORTHES G., GOUAZE A Conception fonctionelle du polygone de Willis. *C. R. Ass. Anat.* 1970, 149: 826-836.

2. BÜTTNER J. Die Blutgefäße im menschlichen thalamus. *Acta Anat.* (Basel), 1960, 41, 279-299.
3. FAWCETT E., BLACKFORD J. V. The circle of Willis. Examination of 700 specimen. *J. Anat. Physiol.* 1905, 40, 63-70
4. PADGET D. H. The circle of Willis. Its embryology and anatomy. In: W. E. DANDY „*Intracranial arterial aneurysms*”, Comstock 1944.
5. ALPERS B. J., BERRY R. G., PADDISON R. M. Anatomical studies of the circle of Willis in normal. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1959, 81, 40.
6. RIGGS H.E., RUPP C. Variation in form of circle of Willis., *Arch. Neurol.* 1963, 8, 8-14.
7. BAPTISTA A. G. Studies on the arteries of the brain: Circle of Willis. Morphological features. *Acta Neurol. Scand.* 1964, 40, 398-414.
8. LAVEILLE J., CHOUX M., SEDAN R., Étude anatomo-radiologique de l'artère communicante postérieure. *Neurochir.* (Paris). 1966, 12, 717-731.
9. KAPLAN H. A., FORD O. H., *The brain vascular system.* Elsevier edit. Amsterdam, 1966, 230 p.
10. LAZORTHES G., SALAMON G., COMBALBERT A. Études anatomique et radio-anatomique de la vascularisation artérielle du thalamus. „*Journée du thalamus*” CGR, Marseille, 1969, p.21-35.
11. LAZORTHES G. *Vascularisation et circulation cérébrales.* Masson, Paris, 1961.
12. LAZORTHES G., SALAMON G., The arteries of the thalamus: an anatomical and radiological study. *J. Neurosurg.*, 1971, 34, 23-26.
13. DEJERINE J. *Anatomie des centres nerveux.* Rueff., Paris, 1901
14. BEEVOR C.E. on the distribution of the different arteries supplying the human brain. *Philos. Trans.* II. 1909, 200, 1-55.
15. DURET H. Recherches anatomiques sur la circulation de l'encephale. *Arch. Physiol. Norm. Pathol.* 1874, 1, 60-80, 2, 80-91, 5, 664-693, 6, 919-957.
16. FOIX C., HILLEMAND P., Les artères de l'axe encéphalique jusqu'au diencéphale inclusivement. *Rev. Neurol.*, (Paris), 1925 a, 2, 705-739.
17. FOIX C., HILLEMAND P., Irrigation de la couche optique. *C.R. Soc. Biol.* 1925 b, 1, 62.
18. HILLEMAND P. *Contribution à l'étude des syndromes de la région thalamique.* Thèse médecine. Jouve, édit. Pris, 1925.
19. BRICOURT J. GUIOT G., Atlas stéréotaxique du réseau artériel des noyaux gris centraux. *Ann Radiol.*, 1964, 7, 701-722.
20. SALAMON G. *La vascularisation artérielle du cerveau chez l'homme.* Sandoz, Paris, 1971.
21. LINDENBERGH R. Die Gefäßversorgung und ihre Bedeutung für Art und Ort von kreislaufbedingten Gewebeschäden und Gefäßprozessen. In: BAUSCH, KENKE, ROSSLE, „*Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*”. Springer Verlag Berlin 1957.
22. GOETZEN B. Vascularisation artérielle de la capsule interne du cerveau. *Arch. Path.* 1959, 7, 155-164.
23. PLETS C. DEREUCK J. VANDEN ECKEN H. VAN DEN BERGH R. The vascularisation of the human thalamus. *Acta Neurol. Belg.* 1970, 70, 685-767.

The anterior thalamo-perforating artery. Variants

B. KORY-MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO

Summary

The posterior communicating artery (PCoA) contributes to the blood supply of the thalamus in 60-70% of cases. It supplies the thalamus by a single, well-defined thalamo-perforating artery (polar artery). Its territory spans from the anterior pole of the lateral region to the mammi-lo-thalamic tract. This artery is the biggest collateral branch of PCoA. Its origin is in the middle third of PCoA, it enters the brain on the lateral aspect of the mammillary body and climbs vertically towards the inferior side of the thalamus, where it gives its branches. Its territory has a variable size and includes the anterior pole of the thalamus (n. reticularis and the anterior pole of F. lateralis), but never touches the anterior nucleus. Posterior the territory opens in order to surround the paramedian territory. The artery branching pattern, territorial span and variants of origin were described.

Key words: anterior thalamo-perforating artery, thalamus, posterior communicating artery, cerebral blood supply

VARIANTE ANATOMICE ALE ARTEREI TALAMICE POSTERO-MEDIALE

B. KORY-MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO

Catedra de Anatomie și Embriologie Umană, U.M.F. Cluj-Napoca

Rezumat

Sistemul coroidian postero-medial aparține, împreună cu sistemul coroidian postero-lateral și cu arterele talamo-geniculate, pediculului talamic postero-inferior. Acest sistem arterial prezintă patru tipuri de dispoziții arteriale: tipul A (cu origine anterioară, cel mai frecvent), tipul P (cu origine posterioară, mai rar), tipul D (arteră dublă, foarte rar), tipul O (absența unilaterală a arterei, teritoriul fiind suplinat din partea contralaterală, foarte rar).

Cuvinte cheie: artera talamică postero-medială, artere coroidiene, talamus, vascularizație cerebrală

Introducere

În literatura anatomică sunt descrise variante ale sistemului arterial coroidian și talamic postero-medial după cum au arătat studiile mai multor autori (Foix și Hillemand [1], Duret [2], Percheron [3] și alții), iar frecvența tipurilor este variabilă, în funcție de diferenții autori.

Obiectivele lucrării

Obiectivele lucrării au fost de a studia frecvența variantelor sistemului arterial coroidian și talamic postero-medial. Au fost studiate 28 emisfere cerebrale prin injectare, fixare și disecție sau secționare. Fiecărui preparat anatomic (creier) i s-a întocmit un protocol care conține descrierea variantei, desene, fotografii. Substanța injectată a fost un amestec de roșu de Congo, nitrolac incolor, ulei de ricin și acetonă. Creierul injectat a fost congelat și apoi secționat. Secțiunile au fost proiectate pe o serie de 2-5 planșe pentru a obține grupuri tridimensionale. Au fost reprezentate principalele artere injectate. Teritoriul injectat a fost proiectat pe contururile nucleilor.

Rezultate și discuții

Se pot descrie 4 tipuri de dispoziții individuale: **tipul A** (arteră cu origine antero-inferioară), **tipul P** (arteră cu origine postero-inferioară), **tipul D** (arteră dublă), **tipul O** (arteră absentă).

Tipul A cu origine antero-inferioară sau tipul Foix și Hillemand (fig. 1, tipul A).

Este tipul cel mai frecvent: 15 emisfere din cele 27 interpretabile (2S, 8D, 9S, 12D, 13D, 14D, 15D, 17S). Există o arteră unică și lungă, care este o ramură a segmentului precomunicant al arterei cerebrale posterioare (ACP) care emerge în

dreptul bazei pedunculului. Artera are un traiect medial de ACP. Trece lateral de baza pedunculului, apoi lateral de tectum. Trece inferior de corpul geniculat medial, iar apoi inferior de pulvinar, ocolește marginea posteromedială a pulvinarului și trece între pulvinar și epifiză. Inferior de habenula, ea abordează plexul coroidian al ventriculului III și fața superioară a talamusului pe care îl însoțește până la tuberculul anterior. Este o arteră coroidiană, dar de asemenea și o arteră talamică. De această arteră lungă se pot apropia artere mai scurte (21D și 21S), care nu ating tuberculul anterior.

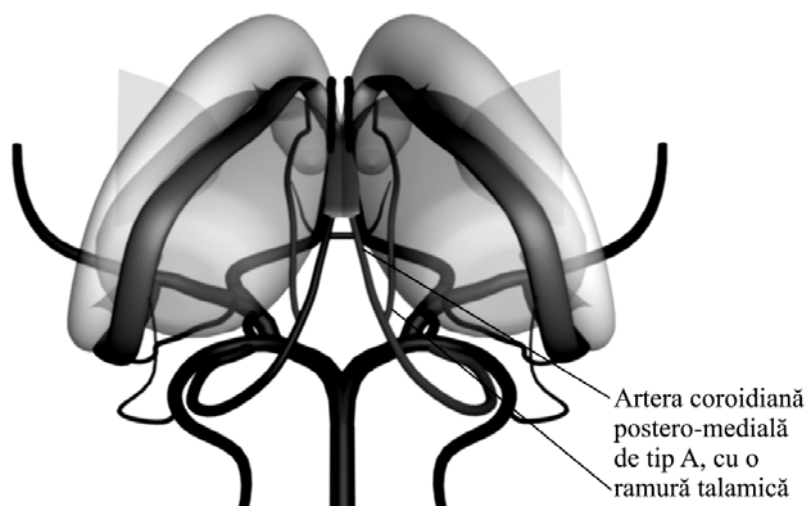


Fig. 1. Tipul A (cu origine antero-inferioară), reprezentare schematică tridimensională, vedere din incidență postero-superioară

Tipul P sau originea posterioară sau tipul Duret (fig. 3, tipul P). Este o variantă mai puțin frecventă, care a fost observată de 6 ori la 19 emisfere (2D, 4D, 11D, 11S, 12S, 15S). La acest tip, artera coroidiană postero-medială vizibilă pe fața superioară a talamusului, care participă la vascularizația plexului coroid al ventriculului III, emerge posterior de polul posterior al pulvinarului.



Fig. 2. Arteră coroidiană postero-medială de tip A, observată la o piesă injectată și disecată, din incidență posterioară, ușor din dreapta

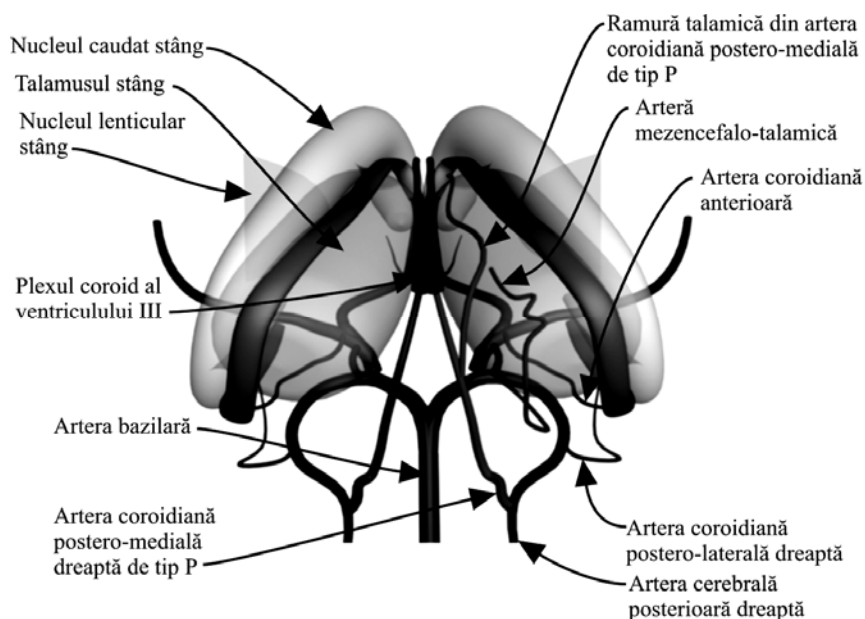


Fig. 3. Reprezentare schematică tridimensională, vedere din incidență postero-superioară, ușor din stânga: în partea dreaptă se observă o arteră coroidiană postero-medială de tipul P (cu origine posterioară)

Această arteră are aceleași caracteristici ca și porțiunea terminală supratalamică a unei artere de tipul A. Ea este denumită arteră coroidiană postero-medială tip P. Denumirile a și p, care desemnează tipul particular al unei singure artere, sunt pentru a face diferența față de ansamblul dispoziției vasculare a unui individ (tipul P) care poate avea 2 artere consecutive.

Dacă există o arteră de tip P se observă frecvent o altă arteră pe fața inferioară a talamusului. Această arteră emerge din același loc ca o arteră de tip A, urmează același traiect perimezencefalic, dar se termină în vecinătatea colicului superior, adică la nivelul unde emerge artera coroidiană postero-medială de tip P.

Totul este organizat ca și echivalentul unui cerc arterial din varianta anterioară, care dacă ar fi complet în tipul A, ar fi întrerupt în 2 artere de tipul P: o arteră supratalamică [coroidiană postero-medială de tip (p)] și o arteră infratalamică. Aceasta nu participă la vascularizația vreunui plex și deci nu merită numele de arteră coroidiană; mai potrivit ar fi numele de arteră mezencefalo-talamică (m.th.), cum a fost denumită de Percheron [3]. O astfel de arteră seamănă din multe puncte de vedere cu artera mezencefalică circumferențială superioară (m.c.s., „artera cvadrigeminală mijlocie” a lui Duret, (1874) [2], sau „artera cvadrigeminală” a lui Foix și Hillemand, 1925 [1]).

Artera mezencefalică circumferențială superioară și artera mezencefalo-talamică au traiecte foarte apropiate și prezintă variații relative. Caracterizarea lor respectivă depinde puțin de definiția lor.

Artera mezencefalică circumferențială superioară este constantă. Este o ramură a segmentului P1 (precomunicant) al arterei cerebrale posterioare sau a arterei bazilare comunicante, cum a fost denumită de Percheron în 1976 [3]. Din 19 emisfere, originea ei se află în 14 cazuri medial de anastomoza cu artera comunicantă posterioară și de 3 ori la acel nivel.

O astfel de arteră este simplă mult mai frecvent (9 cazuri) decât bifurcată (6 cazuri). În două cazuri există două artere cu două origini separate (2S, 12S). Artera mezencefalică circumferențială superioară se termină de obicei la nivelul colicului superior (14 cazuri), fie pe fața sa laterală, fie pe fața sa posterioară (17D).

Artera mezencefalo-talamică din contra este în mod obișnuit o ramură a arterei cerebrale posterioare, ca și arterele coroidiene postero-mediale de tip a. Ea emerge din segmentul P2 (postcomunicant) al arterei cerebrale posterioare în 2D, 11S, 17D și la nivelul joncțiunii P1-P2 în 11D. Traiectul ei este mai superior și mai lateral decât cel al unei artere mezencefalice circumferențiale superioare. Mai multe cazuri arată că aceste diferențe pot avea doar o valoare relativă. În 12S o dispoziție foarte particulară a poligonului Willis face ca artera mezencefalo-talamică să emeargă dintr-un segment P1 foarte lung și subțire. În 15S o arteră unică, ramură a segmentului P1 al arterei cerebrale posterioare, va da ramuri pentru pulvinar.

Variantele cu arterele mezencefalice circumferențiale nu interesează doar arterele mezencefalo-talamice. În 19S arterele coroidiene postero-mediale cu origine anterioară emerg din artera cerebrală posterioară și se termină la nivelul pulvinarului.

Se poate descrie un sub-tip particular al tipului P, sub-tipul P anastomozat (P.an.). La 2 emisfere (11D și 12S), terminația arterei mezencefalo-talamice este anastomozată cu porțiunea proximală a unei artere coroidiene postero-mediale de tip P. Acest sub-tip particular reprezintă un tip de formă de tranziție între tipurile A și P.

Tipul D (1 emisferă: 14S). Sistemul arterial coroidian și talamic postero-medial este dublu. Există o juxtapunere, la fața superioară a talamusului, a unei artere cu origine anterioară comparabilă cu o arteră de tip A și a unei artere cu origine posterioară comparabilă unei artere de tip P.

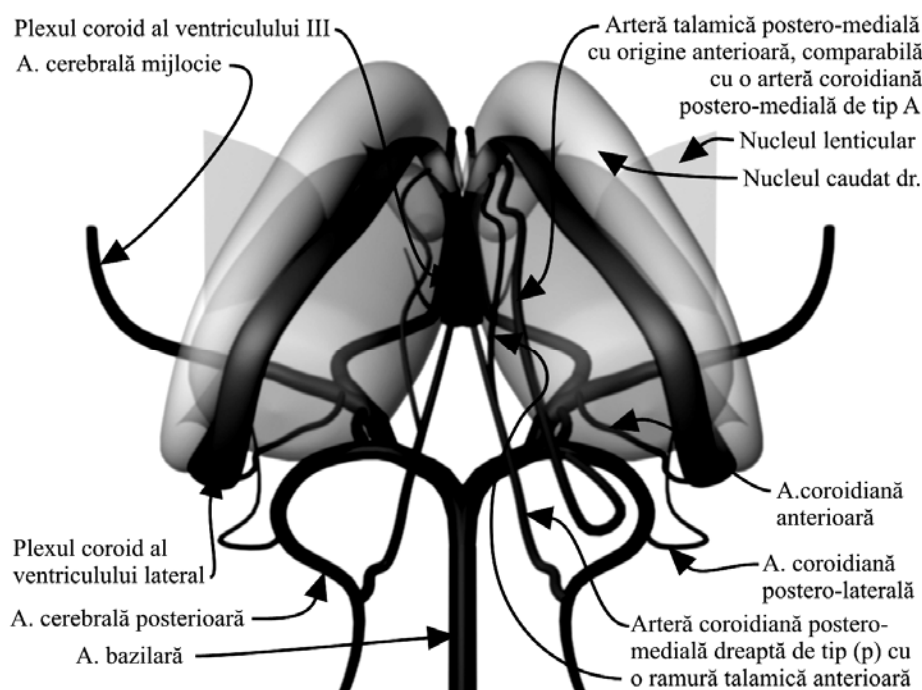


Fig 4. Reprezentare schematică tridimensională, vedere din incidență postero-superioară: în partea dreaptă se observă o arteră coroidiană postero-medială de tipul D sau a. dublă

Tipul O (1 emisferă: 1D). Nu există pe fața supero-medială a talamusului arteră cu originea din artera cerebrală posterioară homolaterală. În acest caz artera avea probabil o origine contralaterală căci teritoriul supero-medial este injectat din artera contralaterală. În alte cazuri o suplinire poate fi furnizată fie printr-o arteră postero-laterală, fie printr-o arteră splenio-talamică.

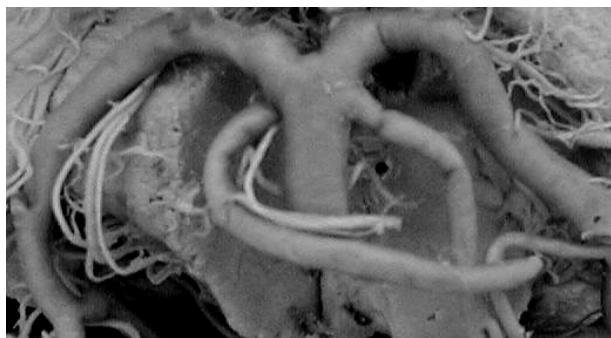


Fig. 5. O dispoziție particulară (observată la o singură piesă): artera coroidiană postero-medială dreaptă tip A emerge sub forma unui buchet de 3 ramuri (artera cerebeloasă superioară dreaptă a fost trasă spre stânga)

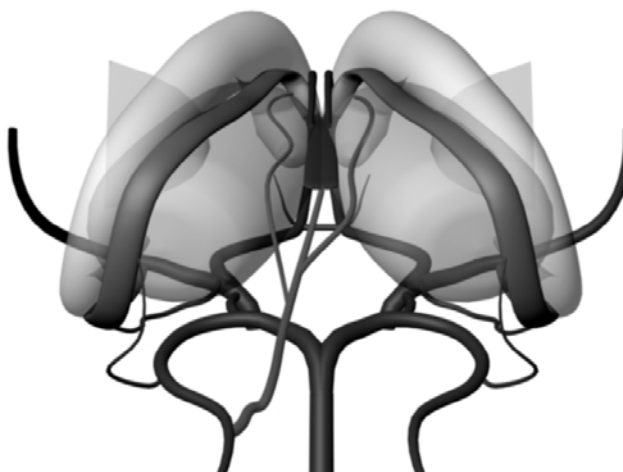
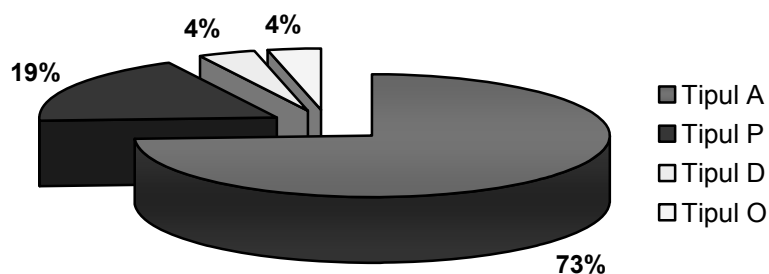


Fig. 6. Reprezentare schematică tridimensională, vedere din incidență postero-superioară: în partea dreaptă se observă o arteră coroidiană postero-medială de tipul O (absența arterei, teritoriul fiind injectat din partea contralaterală)

Frecvența tipurilor de dispoziții individuale din piesele injectate și disecate (27 interpretabile) este reprezentată în graficul următor.



Graficul 1: Frecvența tipurilor de dispoziții individuale ale arterei coroidiene postero-mediale

Concluzii

Sistemul arterial coroidian și talamic postero-medial are 4 tipuri de dispoziții individuale.

Tipul A sau tipul Foix și Hillemand (arteră cu originea anterioară) este tipul întâlnit cel mai frecvent, tipul P sau Duret (arteră cu originea posterioară) este mai rar iar tipurile D (arteră dublă) și O (absența arterei din partea respectivă, teritoriul fiind suplinat din artera contralaterală) au fost prezente într-un singur caz.

Bibliografie

1. FOIX C., HILLEMAND P. Les artères de l'axe encéphalique jusqu'au diencephale inclusivement. *Rev. Neurol.* (Paris), 1925, 11, 6, 705-739.
2. DURET H. Recherches anatomiques sur la circulation de l'encéphale. *Arch. Physiol. Norm Pathol.*, 1874, 1, 60-80, 2, 80-91, 5, 664-693, 6, 919-957.
3. PERCHERON G. *Étude anatomique du thalamus de l'homme adulte et de sa vascularisation artérielle*. Thèse Méd., Paris, 1966, 350p.
4. LAZORTHES G. *Vascularisation et circulation cérébrales*. Masson, Paris, 1961.
5. LAZORTHES G., SALAMON G., The arteries of the thalamus: an anatomical and radiological study. *J. Neurosurg.*, 1971, 34, 23-26.
6. DEJERINE J. *Anatomie des centres nerveux*. Rueff., Paris, 1901
7. BEEVOR C.E. on the distribubtion of the different arteries supplying the human brain. *Philos. Trans.* II. 1909, 200, 1-55.
8. DURET H. Recherches anatomiques sur la circulation de l'encephale. *Arch. Physiol. Norm. Pathol.* 1874, 1, 60-80, 2, 80-91, 5, 664-693, 6, 919-957.
9. FOIX C., HILLEMAND P., Les artères de l'axe encephalique jusqu'au diencephale inclusivement. *Rev. Neurol.*, (Paris), 1925 a, 2, 705-739.
10. FOIX C., HILLEMAND P., Irrigation de la couche optique. *C.R. Soc. Biol.* 1925 b, 1, 62.
11. HILLEMAND P. *Contribution à l'étude des syndromes de la région thalamique*. Thèse médecine. Jouve, édit. Pris, 1925.
12. BRICOURT J. GUIOT G., Atlas stéréotaxique du réseau artériel des noyaux gris centraux. *Ann Radiol.*, 1964, 7, 701-722.
13. SALAMON G. *La vascularisation artérielle du cerveau chez l'homme*. Sandoz, Paris, 1971.
14. PERCHERON G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretaion of the thalamic vascular pathology. *Z. Neurol.* 1973, 205, 1, 1-13.

The anatomic variants of the postero-medial thalamic artery

B. KORY-MERCEA, FR. GRIGORESCU-SIDO

Summary

The postero-medial choroidal system belongs to the postero-inferior thalamic arterial pedicle (which comprises also the postero-lateral choroidal system and the thalamo-geniculate arteries). This arterial system has four individual arterial patterns: A (anterior origin, the most frequent), P (posterior origin, less frequent), D (double artery, incidentally), O (unilateral absence of artery, the territory being supplied from the contralateral side, incidentally).

Key words: postero-medial thalamic artery, choroidal arteries, thalamus, cerebral blood supply

ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE ANALYZED BY AN APTT-BASED ASSAY

LUCIA DICAN, IOANA BRUDAȘCĂ, ANCA GOINA,
M. CUCUIANU, S. POP

Catedra de Biochimie UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj și Clinica Medicală I

Summary

A high incidence of deep vein thrombosis occurring in subjects who displayed resistance to activated protein C (APC) had been demonstrated by Dahlback et al in 1993 and this impaired anticoagulant mechanism was attributed in 1994 by Bertina et al to the Arg506Gln mutation in the long chain of clotting factor V. Detection of APC-resistance may therefore be obtained by either molecular biology techniques detecting the mutation or by functional assays demonstrating a poor anticoagulant response to APC in patients plasma. By using an APTT-based assay in plasma samples previously diluted with factor V deficient plasma (COATEST-APC resistance V) this abnormal response to APC was detected by our laboratory in 30,8% of the 39 patients with deep vein thrombosis but also in 7,14% of the 56 subjects who had never experienced thrombotic events. Although APC resistance impairs an important feed-back anticoagulant mechanism and would also delay fibrinolysis, its pathologic role seems to be conditioned by association with other prothrombotic conditions.

Key words: *activated protein C resistance, deep vein thrombosis, APTT-based assay.*

Protein C (PC) is a vitamin K-dependent serine protease secreted by the liver as an inactive zymogene. It is activated by thrombin bound to thrombomodulin, a glycoprotein located on the surface of endothelial cells membrane. Activated protein C (APC) in complex with its cofactor protein S (PS) and with phospholipids would then proteolitically degrade activated clotting factor V (Va) and VIII (VIIIa) thereby interrupting the coagulation cascade and thus providing an important anticoagulant mechanism (fig. 1). The importance of the protein C system is demonstrated by the recurrent thrombotic episodes occurring in subjects genetically deficient in PC or PS (1-3).

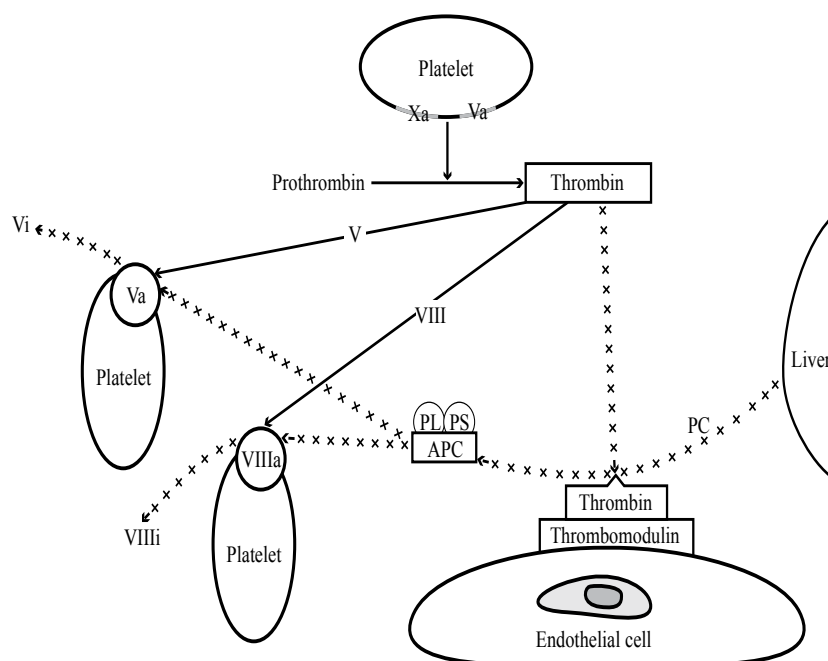


Fig. 1. Anticoagulant effects of the protein C system. To be noted the bivalent activities of thrombin which, on one side may activate clotting factors V and VIII thereby generated their active state (Va and VIIIa) while on the other hand, the same thrombin bound to thrombomodulin on the surface of endothelial cell membrane would lose its procoagulant activity and by activating liver secreted protein C zymogen would generate activated protein C (APC) which in complex with its cofactor protein S (PS) and phospholipids (PL) would then proteolitically degrade factors Van and VIIIa leading to the inactive Vi and VIIIi.

Procoagulant activities are shown as full arrows, while the anticoagulant feedback effects are indicated by discontinuous arrows. According to date in the literature (1.5).

In 1993 Dahlbach and co-workers (4) reported that plasma samples from some patients with thrombotic disease had poor anticoagulant response to added APC. This abnormal behaviour was termed APC resistance, it was found to be rather frequently encountered (5,6) and stimulated sustained research on the possibly involved mechanisms. Actually it was rather quickly demonstrated that APC-resistance is caused by mutations in the factor Va molecule rendering it resistant to APC mediated proteolytic degradation. It was emphasised that inactivation of Va involves sequential cleavage of this factor's heavy chain at Arg 306, 506 and 679. In principle mutations in each of these sites could produce APC-resistance. It was however established that the Arg506Gln mutation is the main molecular basis for APC resistance and this mutation was denominated factor V Leiden (7). In a mini-review (8) it was reported that APC resistance could in principle be diagnosed by two procedures:

- a) a molecular biology based technique attempting to detect the factor V Leiden mutation.
- b) An APTT-based coagulometric assay measuring the effect of added APC on the prolongation of the clotting time.

Functional chromogenic assay were also envisaged.

In our medical centre the study of APC-resistance was initiated in 1998 at the Dept of Medical Biochemistry (Prof. Jebeleanu and Dr. biochem Lucia Procopciuc who prepared her doctoral thesis on this item in 2000) (9). It was then considered that

polymerase chain reaction (PCR) detecting the mutation was more adequate because the functional (APTT-based) assay had some drawbacks, being greatly influenced by variations of clotting factors levels in patients plasma and being therefore unsuitable for the investigation of patients treated with oral anticoagulants (vitamin K-antagonists). By using the molecular diagnostic approach the factor V Leiden mutation could be detected in 33% of patients with venous thrombosis and in 45% of those with varicous leg ulcers (9).

The PCR technique is however pretentious and not suitable for a clinical laboratory. It requires special instrumentation such as thermocycler for programmed automated DNA amplification and electrophoresis equipment for the migration of the digested DNA segments into agarose or polyacrylamide gel. Furthermore this procedure requires primers, deoxyribonucleotide triphosphate mixture, Taq polymerase and restriction enzymes. It is also time consuming.

The functional APTT-based assay had been however substantially improved and kits provided with APC as well as with factor V deficient plasma are now commercially available (COATEST-APC-Resistance V). Because the investigated plasma is diluted 1 : 5 with factor V deficient plasma which nevertheless contains all the other clotting factors, the patient's factor V quantity and quality becomes rate-limiting to the clotting time and to the effect of added APC (10,11).

As we were able to obtain from CHROMOGENIX a kit for APTT-based APC-resistance assay and because the clinical laboratory from Medical Clinic Nr. I is provided with an ACL – 9000 automated coagulometric instrument able to perform programmed assays for APC resistance, a study on the feasibility and utility of investigating the above mentioned prothrombotic abnormality was initiated.

Patients and Methods

The 95 investigated subjects included 56 ones (30 men, 26 women) who had never experienced thrombotic events and 39 patients (20 men, 19 women) who had been afflicted by deep vein thrombosis.

Subjects' age ranged 15 – 59 years and no attempt was made to select the clinical material, which was randomly included.

APC-Resistance was measured as an APTT-based assay by means of the above mentioned COATEST – APC resistance V 82312063.

Procedure

- 1) one volume of thoroughly centrifuged platelet-free patient's plasma or control plasma was prediluted with four volumes of factor V deficient plasma;
- 2) one volume of prediluted plasma and an equal volume of APTT reagent were added to the cuvette and incubated for 5 min at 37°C;
- 3) one volume of CaCl_2 0.025 mol/l is added and the clotting time is recorded;
- 4) a second analysis on the prediluted, APTT added plasma is performed, exchanging the CaCl_2 with APC/ CaCl_2 and the time required for clot formation is recorded.

The programmed automated coagulometric instrument ensures the correct time-table for adequate warming, pipetting, mixing and recording of clotting times and would also calculate the APC ratio and the normalized ratio (NR).

$$\text{APC ratio} = \frac{\text{clotting time with APC/CaCl}_2}{\text{clotting time with CaCl}_2} \quad \text{also noted} \quad \frac{\text{APC/APTT}}{\text{APTT}}$$

$$\text{NR} = \frac{\text{APC ratio in patient's plasma}}{\text{APC ratio in calibration plasma}}$$

Results

As shown in fig. 2, an abnormally low NR compatible with an APC-resistance heterozygous state was noted in 12 of the 39 patients with deep vein thrombosis (30.8%) but also in 4 of the 56 subjects who had never experienced thrombotic events (7.14%). The incidence of APC-resistance was more than four times higher in patients with deep vein thrombosis than in control subjects, being statistically significant ($p < 0.01$ as calculated by χ^2).

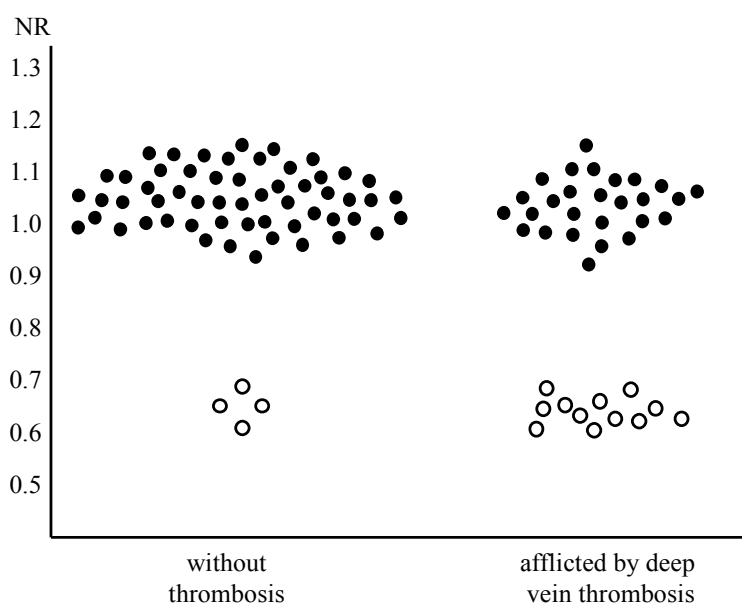


Fig. 2. Incidence of APC - resistance expressed as normalized ratio (NR) in control subjects who had not experienced thrombotic events and in patients who had been afflicted by deep vein thrombosis. Noteworthy APC-resistance was detected also in control subjects. APC resistant individuals are indicate by open circles, all being heterozygotes.

Also as shown in table I an obviously clear cut difference between APC responsive and APC-resistant plasma samples could be noted with no overlapping of individual values. According to the APC-ratio (and NR) all APC-resistant individuals were heterozygotes.

Table 1. The ratio between APTT - based plasma clotting times in the presence and in the absence of activated protein C ($APTT \cdot APC / APTT$) as well as the calculated normalized ratio (NR) in normally responsive subjects and in APC - resistant individuals. Mean values and range.

	APTT $\cdot$ APC/APTT (APC - ratio)	NR
Plasma samples from 83 normally APC responsive subjects	2.73 (2.47-3.06)	1.06 (0.96-1.15)
Plasma samples from 12 APC resistant individuals	1.79 (1.57-1.97)	0.66 (0.61-0.71)

To be noted the clear-cut difference between APC - responsive and APC resistant plasma samples with no overlapping of individual values, when using the COATEST - APC resistance V reagent.

Discussion

The presently obtained results are confirming previously reported data (6) emphasizing the high incidence of APC-resistance in patients with venous thrombosis, and appear to be most frequently encountered inherited prothrombotic abnormality. Actually according to data in the literature compiled by Halbmayer et al in 1993 (12) the incidence of familial antithrombin deficit ranged 2 – 4% in patients with recurrent venous thrombosis, familial deficiencies in protein C and protein S ranged 3 – 8% and inherited factor XII deficit occurred in 10% of such patients, while dysfibrinogenemia, dysplasminogenemia and heparin cofactor II deficiency were noted in only 1 – 2% of cases with thrombotic disease. In contrast to the above mentioned inherited abnormalities, APC-resistance was detected in 40% of the patients with deep vein thrombosis investigated by Svensson and Dahlback in 1994 (6). No doubt that the incidence rate of the reported APC-resistance depends on the selection of the clinical material and should be higher when young patients with recurrent venous thrombosis and a history of thrombotic disease in their first degree relatives are preferentially included in the study.

The presently investigated patients with deep vein thrombosis were quite randomly included in the study and the clinical material comprised 10 patients from the Oncological Institute, two with APC-resistance, in whom the thrombotic complications may have occurred in relation to malignancy and surgery.

As expected, subjects with homozygous APC-resistance were found to be at higher risk for thrombosis than the heterozygotes (8).

“In vitro” and “in vivo” experiments are suggesting that thrombogenic mechanisms related to APC-resistance are extending beyond the impairment of the anticoagulant feed-back mechanism shown in fig. 1 and may also impair fibrinolysis. It was actually reported that fibrin clots prepared from plasma of individuals homozygous for factor V Leiden are resistant to the profibrinolytic effect of APC (13). Furthermore an impaired thrombolysis of experimentally produced pulmonary clots was demonstrated in not only homozygous but also to a lesser extent in heterozygous mice expressing a murine homolog of factor V Leiden (14). A reasonable explanation of these findings is provided by data emphasizing that the enhanced and sustained generation of thrombin occurring in APC-resistant individuals would activate a procarboxypeptidase termed thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) which would then cleave C-terminal lysine residues from fibrin fragments, thereby inhibiting fibrinolysis by reducing the recruitment of circulating plasminogen to blood clots, a process normally mediated by the lysine binding sites (LBS) in the plasminogen molecule (15, 16).

In spite of such prothrombotic mechanisms, a significant percentage of APC-resistant heterozygotes remain free of thrombotic disease, at least for a rather long time (6-8), a finding presently confirmed and illustrated in fig. 2. The reduced number of control subjects included in this study does not allow to make a statement about the incidence of APC-resistance in the Romanian population. It is however noteworthy that a similar incidence of about 7% was found in Italy and Greece (17) and in Sweden (6). Surprisingly the incidence of APC-resistance is much higher in European than in Asian or African populations (8, 17).

Although APC-resistance is commonly found in association with venous thromboembolism, its rather high frequency in subjects who had not experienced thrombotic events suggests that only a small percentage of those that carry the factor V Leiden mutation develop thrombosis, so that its pathogenic role is lower than the thrombogenic effect attributed to other deficiencies of anticoagulant mechanisms. It is estimated that only 6% of those that carry the mutation will develop a thrombosis over a 30 year period, whilst for antithrombin, protein C or protein S inherited deficiencies, this figure is nearer to 60% (8). In other words the pathogenic role of APC-resistance is

rather conditional, favouring thrombosis mainly when associated with other prothrombotic conditions. An increased incidence of thrombotic events was actually noted when APC-resistance was accompanied by deficiencies in antithrombin (18), protein C (19) or protein S (20). Patients with homocysteinemia (21) as well as those with high plasma levels of low molecular weight lipoprotein (a) (22) are also potentiating the high risk for developing venous or arterial thrombosis in APC resistant individuals.

A recognised prothrombotic condition is represented by the association of APC-resistance with a sustained use of oral contraceptives (23). Malignancy, surgery and severe trauma as well as inflammation and the acute phase reaction accompanying all these pathologic conditions may enhance the risk for thrombotic complications in APC-resistant patients. Noteworthy addition of proinflammatory TNF- α to cultured endothelial cells was found to induce the internalization and intracytoplasmatic degradation of thrombomodulin, thereby rendering inefficient the protein C-system (24).

During pregnancy, there are alterations in the levels of many clotting factors resulting in an increased thrombotic tendency and the APC-resistant condition would not only enhance the risk of thromboembolism but would also be involved in second trimester miscarriages and pre-eclampsia (25, 26).

Studies performed in such cases of pathologic pregnancy, surprisingly detected that about 30% of the APC-resistant pregnant women were not carriers of the factor V Leiden mutation, and the APC-resistance factor Leiden negative condition was reported to be an independent risk factor for venous thrombosis, although possibly influenced by elevated clotting factor VIII levels (27, 28). By studying a large prospective cohort including 2480 gravidae, Lindqvist et al (20) could establish that the APC-resistance ratio noted in patients heterozygous for factor V Leiden was quite similar to that recorded in APC-resistant women who did not carry this mutation. Those last mentioned patients were at a lower risk for preeclampsia but proved to be at high risk for second trimester fetal loss. They also displayed a tendency to be overweight.

Mechanisms underlying APC-resistance in the absence of factor V Leiden are so far rather poorly understood. It should however be mentioned that antiphospholipid antibodies were reported to prevent the inactivation of factor Va by APC (30). Natural inhibitors of APC had also been described (31, 32) and their level was found to be increased in overweight and hypertriglyceridemic patients (33). However there has been till now provided no substantial evidence for the pathogenic relevance of such moderately increased levels of the APC natural inhibitors.

From the 382 Iranian patients with thromboembolism, the authors included in their study only patients with APC-resistance and excluded those with conditions that might have led to acquired APC-resistance such as: a) pregnancy; b) use of contraceptive pill; c) plasma factor VIII been above 150%; d) hormonal replacement therapy; e) positive lupus anticoagulant tests.

In the remaining 65 APC-resistant patients (both men and women) 53 (82%) were heterozygotes for factor V Leiden and 12 (18%) did not have this mutation. Among these 12 patients other factor V mutations were however detected, namely: 104 Ala, 385 Met/Thr, 386 Lys, and 1736 Val/Met (34).

The above mentioned data suggest that several acquired abnormalities and genetic mutations, other than factor V Leiden may produce APC-resistance, which can now be rather easily and accurately detected by improved APTT-based functional assay.

References

1. CLOUSE LH, COMP PC. The protein C system. *New Engl J Med* 1986; 314: 1298 – 1304.
2. RICK ME. Protein C and protein S. Vitamin K-dependent inhibitors of blood coagulation. *JAMA* 1990; 263 (5): 701-703.
3. PABINGER I, KYRLE PA, HEISTINGER M, EICHINGER S, WITTMANN E, LECHNER K. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 1994; 71 (4): 441 - 445.
4. DAHLBÄCK B, CARLSSON M, SVENSSON P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 1004 – 1008.
5. BAUER KA. Hypercoagulability--a new cofactor in the protein C anticoagulant pathway. *N Engl J Med* 1994; 330: 566 – 567.
6. SVENSSON PJ, DAHLBACK B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517 - 522.
7. BERTINA RM, KOELEMAN BP, KOSTER T, ROSENDAAL FR, DIRVEN RJ, DE RONDE H, VAN DER VELDEN PA, REITSMA PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64 – 67.
8. PERRY DJ, PASI KJ. Resistance to activated protein C and factor V Leiden. *QJM* 1997; 90: 379 - 385.
9. PROCOPCIUC L, DRUGAN C, HAS C, JEBELEANU GHE. Detection of factor V Leiden using polymerase chain reaction. *Journal of Medicine and Biochemistry* 1999; 3: 295 – 300.
10. [JORQUERA JI, MONTORO JM, FERNANDEZ MA, AZNAR JA, AZNAR J.](#) Modified test for activated protein C resistance. *Lancet* 1994; 344: 1162 - 1163.
11. TROSSAERT M, CONARD J, HORELLOU MH, SAMAMA MM. Influence of storage conditions on activated protein C resistance assay. *Thromb Haemost* 1995; 73: 163 - 164.
12. HALBMAYER WM, HAUSHOFER A, FISCHER M. Thrombophilia screening I. *Labor Aktuell* 1993; 5: 10 – 14.
13. BAJZAR L, KALAFATIS M, SIMIONI P, TRACY PB. An antifibrinolytic mechanism describing the prothrombotic effect associated with factor V Leiden. *J Biol Chem* 1996; 271: 22949 - 22952.
14. PARKER AC, MUNDADA LV, SCHMAIER AH, FAY WP. Factor V Leiden inhibits fibrinolysis in vivo. *Circulation*; 110: 3594 - 3598.
15. BAJZAR L, NESHEIM ME, TRACY PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996; 88: 2093 – 2100.
16. NESHEIM M, WANG W, BOFFA M, NAGASHIMA M, MORSE J, BAJZAR L. Thrombin, thrombomodulin and TAFI in the molecular link between coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 386 – 391.
17. REES DC, COX M, CLEGG JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133 – 1134.
18. VAN BOVEN HH, REITSMA PH, ROSENDAAL FR, BAYSTON TA, CHOWDHURY V, BAUER KA, SCHARER I, CONARD J, LANE DA. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75: 417 – 421.
19. KOELEMAN BP, REITSMA PH, ALLAART CF, BERTINA RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84: 1031 – 1035.

20. KOELEMEN BP, VAN RUMPT D, HAMULYAK K, REITSMA PH, BERTINA RM. Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb Haemost* 1995; 74: 580 – 583.
21. RIDKER PM, HENNEKENS CH, SELHUB J, MILETICH JP, MALINOW MR, STUMPFER MJ. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777 - 1782.
22. ANAND S, KLIBER A, KOSCHINSKY ML. Activated protein C resistance and low molecular weight lipoprotein (a): dual pathogens for atherosclerosis? *Thromb Res* 2005; 115: 491 - 494.
23. VANDENBROUCKE JP, KOSTER T, BRIET E, REITSMA PH, BERTINA RM, ROSENDAAL FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453 – 1457.
24. MOORE KL, ESMON CT, ESMON NL. Tumor necrosis factor leads to the internalization and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine endothelial cells in culture. *Blood* 1989; 73: 159 – 165.
25. RAI R, REGAN L, HADLEY E, DAVE M, COHEN H. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92: 489 – 490.
26. DIZON-TOWNSON DS, NELSON LM, EASTON K, WARD K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902 - 905.
27. DE VISSER MC, ROSENDAAL FR, BERTINA RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999; 93: 1271 – 1276.
28. GRAF LL, WELSH CH, QAMAR Z, MARLAR RA. Activated protein C resistance assay detects thrombotic risk factors other than factor V Leiden. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 52 – 60.
29. LINDQVIST PG, SVENSSON P, DAHLBACK B. Activated protein C resistance -- in the absence of factor V Leiden -- and pregnancy. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 361 – 366.
30. BORRELL M, SALA N, DE CASTELLARNAU C, LOPEZ S, GARI M, FONTCUBERTA J. Immunoglobulin fractions isolated from patients with antiphospholipid antibodies prevent the inactivation of factor Va by activated protein C on human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1992; 68: 268 – 272.
31. SUZUKI K. Activated protein C inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10: 154 – 161.
32. VAN DER MEER FJ, VAN TILBURG NH, VAN WIJNGAARDEN A, VAN DER LINDEN IK, BRIET E, BERTINA RM. A second plasma inhibitor of activated protein C: alpha 1-antitrypsin. *Thromb Haemost* 1989; 62: 756 – 762.
33. BRUDAȘCĂ I. *Contribuții la fiziopatologia proeteinei C*: Teză de doctorat. UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj 1994.
34. CHEGENI R, KAZEMI B, HAJIFATHALI A, POURFATHOLLAH A, LARI GR. Factor V mutations in Iranian patients with activated protein C resistance and venous thrombosis. *Thromb Res* 2007;119: 189 - 193.

Rezistența la proteina C activată analizată printr-un procedeu bazat pe testul APTT

**LUCIA DICAN, IOANA BRUDAȘCĂ, ANCA GOINA,
M. CUCUIANU, S. POP**

Rezumat

Dahlback și colab. au evidențiat în 1993 o mare incidență a trombozelor venoase profunde în cazul subiecților cu rezistență la proteina C activată (APC) iar acest defect al mecanismului anticoagulant a fost atribuit de către Bertina și colab. în 1994, unei mutații Arg 506Gln în lanțul lung al moleculei factorului V al coagulării. Rezistența la APC poate fi deci detectată fie prin metodele biologiei moleculare, detectându-se mutația, fie prin procedee funcționale, demonstrând un răspuns anticoagulant redus la adaosul de APC. Utilizând un procedeu bazat pe testul APTT aplicat la plasma diluată cu plasmă deficitară în factorul V (COATEST-APC resistance V) s-a găsit că rezistența față de APC a survenit la 30,8% din cei 39 pacienți cu tromboză venoasă profundă, dar și la 7,14% din cei 56 subiecți care nu au fost vreodată afectați de procese trombotice. Deși rezistența la APC perturbă un important mecanism anticoagulant și în plus încetinește fibrinoliza, rolul patogen al acestei anomalii pare a fi condiționat de asocierea cu alte stări protrombotice.

Cuvinte cheie: rezistență la proteina C activată, tromboză venoasă profundă, testare bazată pe APTT.

EVALUAREA ACTIVITĂȚII FAGOCITARE ÎN PERITONITA EXPERIMENTALĂ INDUSĂ CU ZYMOSAN

C. FLOARE

Fiziopatologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Rezumat

Prin studiul de față am testat ipoteza că sinteza de oxid nitric joacă un rol în patogeneza peritonitei induse cu zymosan la șobolan prin reglarea activității fagocitelor. Pentru aceasta am modulat sinteza de NO prin administrarea de L-arginină (300mg/kg), L-NAME (5mg/kg), diclofenac (20mg/kg) și pentoxifilină (25 mg/kg) și am evaluat activitatea fagocitelor din exudatul peritoneal și sânge prin testul de fagocitoză in vitro. Conform rezultatelor am concluzionat: 1. în peritonita indusă cu zymosan activitatea fagocitelor din exudatul peritoneal și de la nivel seric prezintă o creștere dependentă de timp. 2. administrarea L-ARG mărește gradul de activare al fagocitelor din exudatul peritoneal și de la nivel seric și mai păstrează paralizia imună inițială. 3. administrarea NAME și a inhibitorilor selectivi ai NOS2, diclofenac și pentoxifilină, reduc gradul de activare al fagocitelor și paralizia imună.

Cuvinte cheie: peritonita, zymosan, oxid nitric, fagocite

Introducere

În peritonitele acute difuze tratamentul rămâne o problemă majoră. Pentru a putea concepe strategii terapeutice eficiente este esențial să se studieze bazele fiziopatologice ale acestei boli.

Peritoneul este implicat în reacțiile de apărare locală prin producția de citochine și chemochine, care reglează recrutarea și migrarea leucocitelor în cavitatea peritoneală. La început sistemul inflamator este hiperactiv, prin implicarea mecanismelor celulare și umorale de apărare. În stadii mai avansate anumite mecanisme de apărare nespecifice sunt inhibate, în special funcția fagocitelor neutrofile și macrofage, ceea ce duce la o hiporeactivitate a mecanismelor de apărare și paralizie imună. Acest fenomen reprezintă un risc pentru dezvoltarea infecțiilor nosocomiale (1,2).

În ultimii ani a fost semnalată și analizată implicarea stresului oxidativ în patogeneza peritonitelor, a stării septică și a insuficienței multiple de organ asociate. Fagocitele expuse la microorganisme sau stimuli chemotactici produc specii reactive ale oxigenului (SRO). Acestea joacă un rol important atât în apărarea antimicrobiană cât și în leziunile tisulare provocate de stresul oxidativ. Nivelul plasmatic al peroxidilor lipidici și indicatorii de insuficiență de organ nu pot fi detectați suficient de repede pentru a putea preveni insuficiența de organ (3,4).

În aceleași condiții fagocitele exprimă și nitric oxid sintetază indusă (iNOS/NOS2), care produce oxid nitric (NO). Studiile *in vitro* și *in vivo* au evidențiat

rolul inhibitor al NO produs de NOS2 asupra migrării neutrofilelor, prin inhibarea mecanismului de adeziune al neutrofilelor la endoteliu (3,4).

S-a constatat că prezența bacteriilor în cavitatea peritoneală influențează răspunsul fagocitelor din lichidul peritoneal, respectiv un număr mare de *Escherichia coli* crește necroza PMN, iar un număr scăzut de *Escherichia coli* reduce apoptoza PMN. Din acest motiv studiul activității fagocitelor peritoneale este indicat să se facă pe modele aseptice de peritonită experimentală (1-4).

Scopul acestui studiu a fost să evalueze modificările activității fagocitelor la nivel seric și peritoneal după administrarea unor substanțe ce reduc sinteza indusă de NO, pe un model experimental de peritonită aseptică indusă la șobolan prin administrare intraperitoneală de zymosan.

Material și metodă

Animalele

Au fost utilizați 48 de șobolani adulți masculi Wistar Bratislava, împărțiți randomizat în loturi de 8 animale: lot martor (MAR) la care s-a administrat intraperitoneal ser fiziologic (1ml), lot cu peritonită aseptică experimentală indusă prin administrare intraperitoneală de zymosan (ZYM) (500 mg/kg), lot ZYM tratat cu L-arginină (300 mg/kg) intraperitoneal, lot ZYM tratat cu L-N-argininmetilester (L-NAME) (5 mg/kg) intraperitoneal, lot ZYM tratat cu diclofenac (20mg/kg) intraperitoneal, lot ZYM tratat cu pentoxifilină (250 mg/kg) intraperitoneal (5-8).

Recoltarea probelor biologice

După 4 ore și respectiv 8 ore de la inducerea ZYM s-a recoltat pe anticoagulant (EDTA) sânge prin puncție retroorbitală și lichid peritoneal după introducerea prealabilă de 10 ml ser fiziologic în cavitatea peritoneală și s-a efectuat testul de fagocitoză in vitro.

Testul de fagocitoză in vitro

Acest test s-a făcut prin incubarea probelor de sânge și respectiv de lichid peritoneal, cu o suspensie de *E. Coli* (4×10^6 germeni/ml, în ser fiziologic, în proporție de 0.2 ml probă la 20 μ l suspensie de *E. Coli*), la 37°C, timp de 20 minute, agitate prin rotație lentă (4 rotații / minut).

După aceea s-au întins frotiuri, care au fost colorate May-Grünwald-Giemsa. Pe acestea a fost apreciată activitatea fagocitelor prin determinarea procentului de leucocite care au fagocitat măcar un germeni (**IF= indice fagocitar**) și a numărului de germeni fagocitați de către 100 de leucocite (**AF= activitate fagocitară**) (9-11).

Analiza statistică

Rezultatele au fost exprimate ca medie aritmetică $\pm$ eroare standard. Compararea dintre grupurile studiate s-a făcut cu testul ANOVA. Semnificația statistică s-a considerat la $p < 0,05$.

Rezultate

Indicele fagocitar al exudatului peritoneal (IF)

IFP a crescut semnificativ la lotul ZYM față de martor, valorile cele mai mari fiind înregistrate la 8 ore. Administrarea L-argininei (ARG) a determinat o mărire impotantă a IFP, fără a prezenta o creștere mult mai importantă la 8 ore față de 4 ore. Inhibitorul neselectiv al NOS, L-NAME, a produs scăderea aproape de nivelul martorului atât la 4 ore cât și la 8 ore. Cei doi inhibitori selectivi indirecți ai NOS2 testați, diclofenacul (DIC) și pentoxifilina (PEN) au redus IFP semnificativ față de ZYM, dar mai puțin decât NAME. Nu s-au constatat diferențe semnificative între valorile de la 4 și 8 ore după administrarea DIC sau PEN (tabel 1).

Activitatea fagocitară a exudatului peritoneal (AFP)

Administrarea ZYM a intensificat AFP mai mult la 8 ore. Adăugarea ARG a amplificat AFP, tot mai mult la 8 ore. Reducerea sintezei de NO cu inhibitorul neselectiv NAME a scăzut la fel de mult AFP la 4 ore și la 8 ore. Inhibitorii selectivi ai NOS2, DIC și PEN au micșorat mai puțin AFP decât NAME, dar totuși semnificativ și la fel de mult la ambele determinări (tabel 1).

Tabel 1: Indicele fagocitar (IFP) și activitatea fagocitară (AFP) în exudatul peritoneal, la 4 (H4) și 8 (H8) ore de la inducerea peritonitei cu zymosan.

LOT	IFP/H4	IFP/H8	AFP/H4	AFP/H8
MAR	15 ± 0.6	15 ± 2.3 g	20 ± 0.4	20 ± 0.6 g
ZYM	24 ± 1.2 c	32 ± 1.6 cei	46 ± 0.2 c	65 ± 2.4 ci
ZYM/ARG	44 ± 1.5 cf	48 ± 1.9 cfh	58 ± 1.5 cf	80 ± 1.2 cfi
ZYM/NAME	14 ± 2.3 af	16 ± 1.1 afg	25 ± 0.7 be	31 ± 1.6 cfi
ZYM/DIC	20 ± 0.4 cf	25 ± 2.1 cfh	32 ± 2.1 cf	38 ± 1.7 cfh
ZYM/PEN	21 ± 0.9 cf	21 ± 0.8 cfg	32 ± 1.1 cf	40 ± 0.7 cfi

$a=p>0.05$, $b=p<0.05$, $c=p<0.01$ vs martor (MAR)

$d=p>0.05$, $e=p<0.05$, $f=p<0.01$ vs ZYM

$g=p>0.05$, $h=p<0.05$, $i=p<0.01$ H4 vs H8

Indicele fagocitar sanguin (IFS)

IFS a crescut moderat lotul ZYM față de martor, la 8 ore valorile fiind ceva mai mari. Administrarea L-argininei (ARG) a indus la ambele dozări, 4 și respectiv 8 ore, o mărire semnificativă a IFS. L-NAME, în calitate de inhibitor neselectiv al NOS, a redus IFS ușor semnificativ față de ZYM atât la 4 ore cât și la 8 ore. Diclofenacul (DIC) și pentoxifilina (PEN) fiind inhibitori selectivi indirecti ai NOS2 testați, au scăzut IFS la 4 și 8 ore, față de ZYM, dar mai puțin decât NAME (tabel 1).

Activitatea fagocitară sanguină (AFS)

ZYM a crescut AFS foarte mai mult la 4 și la 8 ore. ARG, în calitate de substrat pentru NOS, a mărit AFS, în special la 8 ore. Inhibitorul neselectiv NAME a redus AFS foarte semnificativ și la fel de intens la 4 ore și la 8 ore. Inhibitorii selectivi ai NOS2, DIC și PEN au determinat o scădere importantă a AFS, dar mai mică decât NAME (tabel 1).

Tabel 2: Indicele fagocitar (IFS) și activitatea fagocitară (AFS) în serul sanguin, la 4 (H4) și 8 (H8) ore de la inducerea peritonitei cu zymosan.

LOT	IFS/H4	IFS/H8	AFS/H4	AFS/H8
MAR	20 ± 0.2	20 ± 1.4 g	40 ± 0.3	40 ± 1.20.6 g
ZYM	35 ± 2.2 c	45 ± 1.2 ci	65 ± 2.1 c	89 ± 2.8 ci
ZYM/ARG	66 ± 1.2 cf	65 ± 2.1 cfh	97 ± 2.4 cf	142 ± 3.2 cfi
ZYM/NAME	25 ± 1.3 af	32 ± 1.6 bei	42 ± 1.2 af	42 ± 1.3 afi
ZYM/DIC	30 ± 0.5 bf	35 ± 1.7 beh	50 ± 1.4 ce	55 ± 1.5 cfh
ZYM/PEN	35 ± 1.1 bf	37 ± 1.4 beh	53 ± 2.2 ce	51 ± 0.9 cfh

$a=p>0.05$, $b=p<0.05$, $c=p<0.01$ vs martor (MAR)

$d=p>0.05$, $e=p<0.05$, $f=p<0.01$ vs ZYM

$g=p>0.05$, $h=p<0.05$, $i=p<0.01$ H4 vs H8

Discuții

În inflamațiile acute apare o sinteză excesivă de oxid nitric, care prin intermediul stresului oxidativ, nitrativ și de nitrozare determină tulburări funcționale sau

structurale. De aceea modularea sintezei de NO este unul din scopurile tratamentului din bolile inflamatorii acute.

În peritonita cu zymosan s-a constatat o creștere semnificativă a numărului total de leucocite și a concentrației de nitriți și nitrați în exudatul peritoneal. În același timp s-a înregistrat o creștere importantă a nitritilor și nitraților serici. Literatura semnalează că această sinteză sporită este determinată de NOS2 și NOS1/eNOS (12).

Tot în peritonitele difuze s-a mai observat că concentrația de NO peritoneală și plasmatică este dependentă de timp. Astfel, a fost înregistrată o scădere a sintezei de NO în primele 4 ore, pentru ca apoi să se înregistreze o creștere importantă. Mai multe studii propun ca mecanism pentru paralizia imună creșterea eliberării de catecolamine și efectul lor celular de creșterea cAMP, ceea ce duce la creșterea arginazei și reducerea l-argininei disponibile pentru NOS2. Tot în peritonite s-a identificat o creștere plasmatică a IL-10, o citochină antiinflamatoare majoră implicată în paralizia imună și un stimulator a expresiei arginazei în macrofagele sanguine (13,14).

Rezultă că scăderea NO ar fi o etapa de inhibiție prin competiția pentru substrat. În plus, NO este un inhibitor al NF-kB, factor de stimulare a transcripției citochinelor proinflamatorii, prin nitrozilarea acestuia.

Aceste mecanisme explică de ce rezultatele obținute au evidențiat o creștere mai redusă a activării fagocitelor atât la nivel seric cât și la nivel peritoneal în primele 4 ore, față de valorile de la 8 ore.

Unii autori au constatat că donorii de NO reduc adeziunea PMN sistemic, dar nu au efect benefic local peritoneal. În studiul de față administrarea ARG, substratul NOS pentru sinteza NO, a determinat însă o creștere importantă a IF și AF în sânge și exudatul peritoneal (15).

Inhibitorii selectivi de NOS2 și neselectivi ai NOS au evidențiat că în peritonita experimentală scăderea NO este un instrument terapeutic antiinflamator, deoarece NO este implicat în modificările locale și sistemice, respectiv insuficiența multiplă de organ. Scăderea NO pare a fi eficientă în modularea hiporeactivității vasculare și a permeabilității peritoneale din peritonite. Reducerea activității fagocitare scade riscul aderențelor după peritonita difuză (16-18).

Pentoxifilina este un inhibitor al TNF- α , al fosfodiesterazei și a NF-kappa, ceea ce determină scăderea sintezei mediatorilor inflamatori, inclusiv a NO de către NOS2. Administrarea PEN nu a determinat în acest experiment o reducere importantă a activării fagocitelor, ceea ce reprezintă un argument împotriva concepției că scăderea mediatorilor inflamatori în ansamblu ameliorează evoluția peritonitelor septice difuze (19,20).

Rezultatele obținute cu NAME, ca inhibitor neselectiv al NOS și respectiv cu DIC ca inhibitor al ciclooxigenazei și al NOS2, au confirmat constatările studiilor făcute de alți autori. În plus, s-a putut observa că administrarea inhibitorilor NOS face ca să nu se mai înregistreze în timp, diferențe semnificative ale activității fagocitelor, atât în ceea ce privește IF cât și AF.

Concluzii

Pe baza rezultatelor obținute am concluzionat: 1. în peritonita difuză indusă cu zymosan activitatea fagocitelor în exudatul peritoneal și la nivel seric prezintă o creștere dependentă de timp, respectiv la început mai puțin și apoi mai intens. 2. administrarea L-ARG ca substrat al sintezei de NO, mărește mai mult gradul de activare al fagocitelor din exudatul peritoneal și de la nivel seric, dar nu influențează dependența de timp. 3. administrarea inhibitorului neselectiv de NOS NAME sau a inhibitorilor selectivi ai NOS2, DIC și PEN, reduce gradul de activare al fagocitelor și dependența de timp din peritonita experimentală cu zymosan.

Bibliografie

1. ATTALAH HL, HONORÉ S, EDDAHIBI S, MARCOS E: Decreased exhaled nitric oxide as a marker of postinsult immune paralysis, *J Appl Physiol*, 2004, 97, 1188-1194.
2. STEPHAN F, YANG K, TANKOVIC J, SOUSSY CJ, DHONNEUR G, DUVALDESTIN P, BROCHARD L, BRUN-BUISSON C, HARF A, DELCLAUX C: Impairment of polymorphonuclear neutrophil functions precedes nosocomial infections in critically ill patients, *Crit Care Med*, 2002, 30, 315-322.
3. TAVARES-MURTA BM, MACHADO JS, FERREIRA SH, CUNHA FQ: Nitric oxide mediates the inhibition of neutrophil migration induced by systemic administration of LPS, *Inflammation*, 2001, 25, 247-253.
4. KATO C, MIKAMI M, SAITO K: The participation of nitric oxide in peritoneal exudate cell cytotoxicity of mice by *Fusobacterium nucleatum*, *Microbiol Immunol*, 2004, 48(8), 607-615.
5. HUBBARD WJ, CHOUDHRY M, SCHWACHA MG, KERBY JD, RUE LW, BLAND KI, CHAUDRY IH: Cecal ligation and puncture, *Shock*, 2005, 24, Suppl. 1, 52-57.
6. YAO V, MCCAULEY R, COOPER D, PLATELL C, HALL JC: Zymosan induces nitric oxide production by peritoneal mesothelial cells, *ANZ J Surg.*, 2004, 74(4), 266-9.
7. KOYLUOGLU G, KAYA T, BAGCIVAN I, YILDIZ T: Effect of L-NAME on decreased ileal muscle contractility induced by peritonitis in rats, *J Pediatr Surg.*, 2002, 37(6), 901-5.
8. KOO DJ, YOO P, CIOFFI WG et al: Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline during sepsis: maintenance of adrenomedullin responsiveness and downregulation of proinflammatory cytokines, *J Surg Res*, 2000, 91(1), 70-76.
9. DUNN PA, TYRER HW: Quantitation of neutrophil phagocytosis using fluorescent latex beads: correlation of microscopy and flow cytometry. *J Lab Clin Med*, 1981 98(3), 374-381.
10. ODA T, MADEA H: A new simple fluorometric assay for phagocytosis. *J Immunol Methods* 1986, 88: 175-183.
11. BAE JS, JANG KH, JIN HK: Comparison of intraperitoneal anti-adhesive polysaccharides derived from *Phellinus* mushrooms in a rat peritonitis model, *World J Gastroenterol*, 2005, 11(6), 810-816.
12. FERRIER ML, COMBET S, VAN LANDSCHOOT M, STOENOIU MS, CNOPS Y, LAMEIRE N, DEVUYST O: Inhibition of nitric oxide synthase reverses changes in peritoneal permeability in a rat model of acute peritonitis. *Kidney Int*. 2001 Dec; 60(6): 2343-50.
13. TSUEI BJ, BERNARD AC, SHANE MD, SHIRLEY LA, MALEY ME, BOULANGER BR, KEARNEY PA, OCHOA JB: Surgery induces human mononuclear cell arginase I expression, *J Trauma*, 2001, 51, 497-502.
14. SEWNATH ME, OLSZYNA DP, BIRJMOHUN R, TEN KATE FJ, GOUMA D, VAN DER PT: IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J. Immunol*, 2001, 166, 6323-6331
15. SECCO DD, PARON JA, DE OLIVEIRA SH, FERREIRA SH, SILVA JS, CUNHA FDE Q: Neutrophil migration in inflammation: nitric oxide inhibits rolling, adhesion and induces apoptosis. *Nitric Oxide* , 2003, 9, 153-164.
16. BENJAMIM CF, FERREIRA SH, CUNHA FQ: Role of nitric oxide in the failure of neutrophil migration in sepsis, *J Infect Dis* , 2000, 182, 214-223.
17. GOTLOIB L, WAJSBROT V, CUPERMAN Y, SHOSTAK A.: Acute oxidative stress induces peritoneal hyperpermeability, mesothelial loss, and fibrosis, *J Lab Clin Med*. 2004 , 143(1), 31-40.

18. KIM HW, GREENBURG AG: Nitric oxide scavenging, alone or with nitric oxide synthesis inhibition, modulates vascular hyporeactivity in rats with intraperitoneal sepsis. *Shock*. 2002 May; 17(5): 423-6.
19. SINGLETON KD, WISCHMEYER PE: Distance of cecum ligated influences mortality, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression following cecal ligation and puncture in the rat. *Eur. Surg. Res*, 2003, 35, 486–491.
20. PFEFFER K: Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(3–4), 185–91.

Phagocyte activity assessment in zymosan-induced peritonitis

C. FLOARE

Summary

In the present study we tested the hypothesis that nitric oxide may play a role in the pathogenesis of the zymosan-induced peritonitis in rats, by regulating phagocyte activity. We modulated NO synthesis by the administration of L-arginine (300 mg/kg), L-NAME (5 mg/kg), diclofenac (20mg/kg) and pentoxifiline (250 mg/kg), and we assessed phagocyte activity by the in vitro phagocytosis test in blood and peritoneal exudate. According to the results we concluded: 1. the elevation of the phagocyte activity in blood and peritoneal exudate observed in zymosan-treated rats depends on time. 2. L-arginine increased phagocyte activity in blood and peritoneal exudate, maintaining the time dependent change. 3. NAME and the tested selective NOS2 inhibitors, diclofenac and pentoxifiline reduced phagocyte activation and the time dependent differences.

Key words: peritonitis, zymosan, nitric oxide, phagocytes

EVALUAREA SINTEZEI DE OXID NITRIC ÎN PERITONITA INDUSĂ PRIN LIGATURAREA CECULUI

C. FLOARE

Fiziopatologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Rezumat

Devine tot mai evident că peritonitele acute se asociază cu o sinteză crescută de NO, secundară expresiei crescute a izoformelor de NOS. În acest studiu am evaluat efectele stimulării cu L-arginină și ale inhibării NOS cu NAME, diclofenac și pentoxifilină, la un model de peritonită indusă prin ligaturarea și perforarea cecului (PLC), prin măsurarea nitriților și nitraților serici și din exudatul peritoneal. Rezultatele au demonstrat că: 1. în PLC există o paralizie imună ce face ca la început sinteza NO să fie mai scăzută decât după 8 ore. 2. L-arginina crește sinteza de NO și blochează fenomenul de paralizie imună. 3. NAME reduce sinteza NO aproape de nivelul bazal. 4. diclofenacul și pentoxifilina scad sinteza NO mai puțin decât NAME și nu influențează fenomenul de paralizie imună.

Cuvinte cheie: peritonită, oxid nitric

Introducere

În peritonite reacția inflamatorie locală poate activa rapid un răspuns inflamator sistemic, care se extinde și se întreține prin răspândirea mediatorilor proinflamatori. Apărarea imună nespecifică exagerată determină leziuni tisulare sistemice și duce la insuficiența multiplă de organ. Având în vedere aceste aspecte, se impune necesitatea găsirii unor indicatori care să evalueze severitatea procesului patologic, stadiul și prognosticul peritonitelor. Numeroase studii au utilizat ca indicatori cele mai implicate citochine, respectiv IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8. S-a dovedit însă că acești mediatori nu au suficientă sensibilitate și specificitate (1,2,3).

NO produs de fagocite este citotoxic pentru microorganisme prin depleția tiolilor, inhibarea sintezei ATP și ADN. În același timp însă, NO secretat excesiv de nitricoxidsintetaza indusă (NOS2/iNOS) poate deveni nociv și pentru țesuturile gazdei. Prin reacția NO cu anionul superoxid se formează peroxinitritul (ONOO $\cdot$). Acesta determină leziuni celulare prin oxidarea proteinelor și lipidelor, lezarea ADN, nitrarea tirozinei din proteine, nitrozarea grupărilor sulfhidril din diverse molecule (3-6).

Scopul acestui studiu a fost să evalueze modificările sintezei de NO la nivel seric și peritoneal, înainte și după administrarea unor medicamente ce modulează sinteza indusă de NO, pe un model experimental de peritonită septică indusă prin ligaturarea și perforarea cecului la șobolan.

Material și metodă

Animalele

Au fost utilizați 48 de șobolani adulți masculi Wistar Bratislava, împărțiți randomizat în loturi de câte 8 animale: lot martor (MAR) la care s-a făcut doar o incizie abdominală, lot cu peritonită experimentală indusă prin ligaturarea și înțeparea cecului (PLC), lot PLC tratat cu L-arginină (ARG) (300 mg/kg) intraperitoneal, lot PLC tratat cu L-N-argininmetilester (L-NAME) (5 mg/kg) intraperitoneal, lot PLC tratat cu diclofenac (DIC) (20mg/kg) intraperitoneal, lot PLC tratat cu pentoxifilină (PEN) (250 mg/kg) intraperitoneal. Toate animalele au fost anesteziate în prealabil, prin administrare intraperitoneală de fenobarbital (50mg/kg) (7-16).

Peritonita septică indusă la șobolan prin ligaturarea și perforarea cecului

Animalele au fost puse la post de 16 ore înainte de intervenție, cu acces liber la apă. După ce au fost bărbierite pe abdomen și s-a făcut dezinfectia cu betadină, în condiții sterile s-a practicat o incizie mediană de aproximativ 5 cm și s-a expus cecul la exterior. Apoi s-a aplicat pe cec o ligatură cu un fir de mătase 3-0 (Ethicon), distal de valva ileocecală, astfel încât să nu provoace o ocluzie intestinală. S-a practicat o înțepătură a cecului cu un ac de seringă 19-G și s-a strâns ușor cecul până au ieșit fecale prin înțepătură. Apoi s-a reintrodus cecul ligaturat în cavitatea abdominală și s-a suturat abdomenul în două straturi. Animalele au primit postoperator 10ml ser fiziologic subcutan, pentru rehidratare și au fost repuse în cuști cu acces liber la apă (7,13,14,16).

Recoltarea probelor biologice

După 4 ore (H4) și respectiv 8 ore (H8) de la inducerea PLC s-a recoltat sânge prin puncție retroorbitală și lichid peritoneal prin puncție peritoneală după introducerea a 10 ml ser fiziologic în cavitatea peritoneală.

Determinarea nitriților și nitraților

Clasic, măsurarea nitriților în probele biologice deproteinizate cu acid tricloracetic, se face prin reacția Griess. Nitrații se măsoară la fel după reducerea lor cu clorură de vanadiu la nitriți (17).

Reactivi

N-naftil-etilendiamină, Sulfamidă, Clorură de vanadiu, Acid triclor acetic, N-(1_Naphthyl)ethylenediamine dihydrochloride, Sulfanil amidă, Clorură de Vanadiu (VCl 3), Nitrit de sodiu (MERCK).

Analiza statistică

Rezultatele au fost exprimate ca medie aritmetică $\pm$ eroare standard. Comparatia dintre grupurile studiate s-a facut cu testul ANOVA. Semnificatia statistica s-a considerat la $p < 0,05$.

Rezultate

Nitriții și nitrații din exudatul peritoneal

Prin comparație cu lotul martor (MAR) animalele cu PLC au prezentat o creștere semnificativă a sintezei de NO în exudatul peritoneal la 4 ore de la inducerea peritonitei. După 8 ore secreția de NO a lotului PLC a rămas semnificativ mai mare decât la MAR, dar față de nivelul PLC la 4 ore concentrația la 8 ore este mai mare.

Administrarea L-argininei (L-ARG) a crescut sinteza de NO foarte mult față de lotul MAR, dar puțin față de PLC la ambele determinări, H4 și H8.

Inhibitorul neselectiv al NOS, NAME, scade producția de NO până la un nivel comparabil cu MAR. Cei doi inhibitori selectivi ai NOS2 testați, DIC și PEN au determinat reducerea semnificativă a nitriților și nitraților față de PLC, dar fără a ajunge la valorile MAR. În timp, inhibitorii selectivi au scăzut sinteza indusă de NO mai mult la 4 ore și mai puțin la 8 ore (tabel 1).

Tabel 1: Concentrațiile nitriților și nitraților în exudatul peritoneal și ser (medie aritmetică $\pm$ eroare standard), la 4 ore și la 8 ore de la inducerea peritonitei prin ligaturarea cecului (PLC).

Nitriți Nitrați $\mu\text{mol/L}$	+	Exudat peritoneal H4	Exudat peritoneal H8	Ser H4	Ser H8
MAR		3.6 $\pm$ 0.2 h	3.4 $\pm$ 0.1	2.6 $\pm$ 0.1 h	2.4 $\pm$ 0.8
PLC		7.6 $\pm$ 1.05 ch	8.8 $\pm$ 1.6 c	7.9 $\pm$ 0.2 ch	9.9 $\pm$ 0.6 c
PLC/L-ARG		10.5 $\pm$ 1.3 cfh	11.3 $\pm$ 0.4 ce	11.06 $\pm$ 1.4 cfh	12.2 $\pm$ 2.1 ce
PLC/L-NAME		3.7 $\pm$ 1.01 bfg	3.8 $\pm$ 0.06 bf	2.6 $\pm$ 1.01 bfg	2.8 $\pm$ 0.4 bf
PLC/DIC		4.7 $\pm$ 0.4 cfg	4.6 $\pm$ 0.9 cf	4.8 $\pm$ 0.2 cfg	5.7 $\pm$ 0.7 cf
PLC/PEN		4.9 $\pm$ 0.3 cfh	5.8 $\pm$ 1.7 cf	6.9 $\pm$ 1.1 cfh	7.4 $\pm$ 0.5 cf

a=p>0.05, b=p<0.05, c=p<0.01 vs martor (MAR)

d=p>0.05, e=p<0.05, f=p<0.01 vs PLC

g=p>0.05, h=p<0.05, i=p<0.01 H4 vs H8

Nitriții și nitrații serici

La nivel seric PLC a determinat o creștere mai importantă a sintezei de NO. A păstrat aceeași evoluție în timp ca sinteza peritoneală, respectiv la 4 ore a fost mai redusă decât la 8 ore. ARG sporește semnificativ nitriții și nitrații serici, fără a prezenta în timp diferențe marcate.

Injectarea NAME a determinat o scădere importantă a concentrației serice de nitriți și nitrați, dar nu se mai menține diferența între valorile de la 4 ore și 8 ore de la inducerea PLC.

Inhibitorii selectivi ai NOS2, DIC și PEN, scad nivelul nitriților și nitraților serici semnificativ, dar mai puțin decât NAME. DIC și PEN respectă aceeași tip de dependență față de momentul evaluării, respectiv valori mai scăzute la 4 ore și mai ridicate la 8 ore (tabel 1).

Discuții

Stările septice și răspunsurile inflamatorii sistemice induc disfuncții microvasculare, scăderea reactivității vasculare, maldistribuția fluxului sanguin, alterarea interacțiunii leucocite-endoteliu vascular, creșterea permeabilității vasculare, scăderea suprafeței de schimb gazos cu scăderea extracției oxigenului. Printre factorii implicați în acest proces sunt modificările reologice determinate de scăderea deformabilității leucocitelor, agregarea hematiilor și hipotensiunea determinată de secreția indusă de NO (1).

NO este implicat în scăderea deformabilității hematiilor prin acțiunea directă asupra citoscheletului și indirect prin oxidarea proteinelor celulare de către peroxinitrit (18).

În peritonitele difuze concentrația de NO peritoneală și plasmatică este dependentă de timp. În peritonite s-a constatat o scădere a sintezei de NO în primele 4 ore, pentru ca apoi să se înregistreze o creștere importantă. Mai multe studii propun ca mecanism pentru paralizia imună creșterea eliberării de catecolamine și efectul lor celular de creșterea cAMP, ceea ce duce la creșterea arginazei și reducerea l-argininei disponibile pentru NOS2. Rezultă că scăderea NO ar fi o etapa de inhibiție prin competiția pentru substrat (13).

La grupul CLP concentrația de NO a crescut moderat la început, iar după 8 ore a crescut excesiv în exudatul peritoneal cât și în ser. Literatura semnalează că această sinteză sporită este determinată de NOS2 și NOS1/eNOS. Astfel se explică importante efecte ale inhibitorului neselectiv al NOS, L-NAME, asupra sintezei NO la PLC.

NAME face ca să nu se mai observe diferențe semnificative în timp în ceea ce privește sinteza peritoneală și serică de NO (12).

Administrarea de L-ARG, substratul pentru toate tipurile de NOS pentru sinteza de NO, a avut efecte pozitive, crescând concentrația de nitriți și nitrați. În plus după ARG nu s-au mai observat diferențe semnificative între nivelul sintezei de NO la 4 ore și respectiv la 8 ore. Aceasta sugerează faptul că excesul de substrat anulează diminuarea sintezei de NO ce apare la debutul PLC.

Stresul oxidativ asociat peritonitelor acute predispune la fibroze. Evaluarea stresului oxidativ prin determinarea lipidelor peroxidate a evidențiat că acestea sunt maxime în faza inițială a peritonitei experimentale septice. Alte studii au constatat scăderea antioxidanților. De aceea administrarea antioxidanților postoperator s-a dovedit benefică (5,15,19,20).

Administrarea de inhibitorii selectivi de NOS2 și neselectivi ai NOS, a evidențiat că în peritonita experimentală scăderea NO este un instrument terapeutic antiinflamator și antioxidant deoarece NO este implicat în modificările locale și sistemice, respectiv insuficiența multiplă de organ. În același timp scăderea NO pare a fi eficientă în modularea hiporeactivității vasculare și a permeabilității peritoneale din peritonite. S-a constatat că expresia proteinelor de stres inhibă expresia NOS2 după 22 ore și scade hiporeactivitatea vasculară (5,12,13).

TNF- α este unul dintre cei mai puternici stimulatori ai inflamației. El crește secreția de acid arahidonic furnizând substrat pentru fosfodiesterază și ciclooxygenase. Pentoxifilina (PEN), ca inhibitor al TNF- α , al fosfodiesterazei și a NF-kappa, determină și scăderea sintezei de NO de către NOS2. DIC, ca antiinflamator nesteroidian inhibă COX, dar și NOS2 (15). Astfel se explică de ce PEN și DIC au scăzut mai puțin sinteza NO în PLC și nu anulează fenomenul de paralizie imună de la începutul PLC.

Concluzii

Pe baza rezultatelor obținute am concluzionat: 1. în peritonita PLC sinteza de NO este redusă în primele 4 ore, pentru ca apoi să crească. 2. administrarea de L-arginină crește mult excesul de NO din PLC și paralizia imună inițială dispăre. 3. inhibitorul neselectiv al NOS, NAME, reduce sinteza NO aproape de nivelul bazal al matorului, ceea ce face să nu mai existe deosebiri în timp ale intensității sintezei NO. 4. inhibitorii selectivi ai NOS2, diclofenacul și pentoxifilina scad doar sinteza indusă de NO și nu influențează paralizia imună inițială din PLC.

Bibliografie

1. HIRABAYASHI N, TANIMURA H, YAMAUE H: Nitrite/nitrate oxide and cytokines changes in patients with surgical stress. *Dig. Dis. Sci.* 2005, 50, 893–897.
2. MARGETTS PJ, KOLB M, YU L, HOFF CM, HOLMES CJ, ANTHONY DC, GAULDIE J: Inflammatory cytokines, angiogenesis, and fibrosis in the rat peritoneum. *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 2285–2294.
3. ZANOTTI S, KUMAR A, KUMAR A: Cytokine modulation in sepsis and septic shock. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11(8), 1061–75.
4. FISCHER L G, HILPERT JAN H, FREISE H, WENDHOLT D, VAN AKEN H, SIELENKATMPER F, SIELENKATMPER AW.: Inducible Nitric Oxide Synthase Dependent in a Peritonitis Sepsis Model, *Anesth Analg*, 2004, 99, 864–71.
5. KIM HW, GREENBURG AG: Nitric oxide scavenging, alone or with nitric oxide synthesis inhibition, modulates vascular hyporeactivity in rats with intraperitoneal sepsis. *Shock*. 2002 May; 17(5): 423–6.

6. MUNFORD RS, PUGIN J : Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 316–321.
7. HUBBARD WJ, CHOUDHRY M, SCHWACHA MG, KERBY JD, RUE LW, BLAND KI, CHAUDRY IH: Cecal ligation and puncture, *Shock*, 2005, 24, Suppl. 1, 52–57.
8. KOYLUOGLU G, KAYA T, BAGCIVAN I, YILDIZ T: Effect of L-NAME on decreased ileal muscle contractility induced by peritonitis in rats, *J Pediatr Surg.*, 2002, 37(6), 901-5.
9. BUYNE OR, BLEICHRODT RP, VERWEIJ PE, GROENEWOUD HMM, VAN GOOR H, HENDRIKS T: A peritonitis model with low mortality and persisting intra-abdominal abscesses, *Int. J. Exp. Path.*, 2006, 87, 361–368.
10. DEITCH EA, Rodent models of intra-abdominal infection, *Shock*, 2005, 24, Suppl. 1, 19–23.
11. FERRI LE, PASCUAL J, SEELY AJ, GIANNIAS B, CHRISTOU NV: Intra-abdominal sepsis attenuates local inflammation mediated increases in microvascular permeability at remote sites in mice in vivo, *Surgery*, 2004, 135, 187–195.
12. FERRIER ML, COMBET S, VAN LANDSCHOOT M, STOENOIU MS, CNOPS Y, LAMEIRE N, DEVUYST O: Inhibition of nitric oxide synthase reverses changes in peritoneal permeability in a rat model of acute peritonitis. *Kidney Int.* 2001, 60(6), 2343-50.
13. HAUSER GJ, WASSERLOOS K, DAYAO EK, PITT BR: Effect of sodium arsenite on iNOS expression and vascular hyporeactivity associated with cecal ligation and puncture in the rat, *Shock.*, 2001, 15(1), 73-6.
14. MAIER S, TRAEGER T, ENTLEUTNER M, WESTERHOLT A, KLEIST B, HUSER N, HOLZMANN B, STIER A, PFEFFER K, HEIDECHE CD: Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis. *Shock*, 2004, 21, 505–511.
15. MODZELEWSKI B, JANIĄK A, Pentoxifylline as a cyclooxygenase (cox-2) inhibitor in experimental sepsis, *Med Sci Monit*, 2004, 10(7), BR233-237.
16. PARKER SJ, WATKINS PE: Experimental models of gram-negative sepsis. *Br. J. Surg*, 2001. 88, 22–30.
17. MIRANDA KM, ESPEY MG, WINK DA: A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite, *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 2001, 1, 62-71.
18. BATEMAN RM, JAGGER JE, SHARPE MD, ELLSWORTH ML, MEHTA S, ELLIS CG: Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280: H2848–H2856.
19. PETROSYAN EA, SERGIENKO VI, SUKHININ AA, ZAKHARCHENKO IS, OGANESYAN SS.: Prooxidant and antioxidant systems of the blood during experimental bile peritonitis, 2005, 139(1), 15-7.
20. PETROSYAN EA, SERGIENKO VI, SUKHININ AA, ZAKHARCHENKO IS, OGANESYAN SS.: Effect of combined treatment with sodium hypochlorite and alpha-tocopherol on prooxidant and antioxidant system of the blood during experimental bile peritonitis *Bull Exp Biol Med*, 2005, 139(4), 400-3.
21. MODZELEWSKI B: Lipid peroxidation products in experimental peritonitis, *Pol Merkuriusz Lek.* 2005, 8(106), 421-3.

Nitric oxide synthesis assessment in cecal ligation peritonitis

C. FLOARE

Summary

It is becoming increasingly apparent that acute peritonitis is associated with enhanced production of nitric oxide (NO), secondary to up-regulation of NOS isoforms. We have evaluated the effect of a stimulant, L-arginine, and some inhibitors (NAME, diclofenac, pentoxifiline) on the nitric oxide production in a peritonitis model (cecal ligation and perforation - CLP) by measuring nitrite and nitrate concentrations in peritoneal exudates and serum. The results showed: 1. In CPL there is an early immune paralysis in NO synthesis. 2. L-arginine increases NO production and blocks immune paralysis. 3. NAME reduces NO synthesis almost to the basal level. 4. Selective NOS2 inhibitors diclofenac and pentoxifiline reduce just the induced NO synthesis and maintain the immune paralysis.

Key words: peritonitis, nitric oxide

LAMBOURI PE PERFORANTE DIN ARTERA RADIALĂ: CONSIDERAȚII EXPERIMENTALE ȘI CLINICE

ILEANA MATEI, AL. GEORGESCU

UMF «IULIU HATIEGANU» CLUJ NAPOCA

Rezumat

Reconstrucția optimă a defectelor simple sau complexe de substanță la nivelul mâinii și antebrațului presupune utilizarea unor țesuturi cât mai apropiate structural și funcțional de cele originale, cu prețul unei morbidități cât mai reduse sau absente la nivelul zonei donatoare.

Lucrarea de față, pe baza unui studiu experimental pe cadavru proaspăt și a aplicării în clinică a rezultatelor obținute, își propune să demonstreze superioritatea utilizării, ori de câte ori este posibil, a lambourilor regionale bazate pe perforante din artera radială, în chirurgia reconstructivă a mâinii.

Cuvinte cheie: lambouri pe perforante, reconstrucție mână și antebraț, artera radială

Introducere

Aprofundarea cunoștințelor privind vascularizația diferitelor țesuturi a culminat cu descrierea și utilizarea lambourilor vascularizate prin perforante ale principalelor vase la nivelul corpului și îndeosebi a vaselor axiale la nivelul membrelor. Utilizate inițial aproape exclusiv ca lambouri libere, în ultimii ani ele au început să fie utilizate, îndeosebi la nivelul membrelor, și sub forma de lambouri regionale pediculate sau lambouri locale de transpoziție⁽¹⁻¹⁰⁾. Aceste lambouri pot fi numite lambouri microchirurgicale non-microvasculare, deoarece ele presupun o disecție minuțioasă prin tehnici microchirurgicale, dar nu necesită suturi microvasculare⁽¹¹⁾.

În ceea ce privește antebrațul, toate cele 4 artere axiale (arterele radială, ulnară, interosoase anterioară și posterioară), denumite generic “surse arteriale”, emit ramuri perforante musculocutanate și septocutanate, apte să asigure vascularizația unor lambouri simple sau compozite prelevate la nivelul antebrațului^(1-8,11-15).

În lucrarea de față, autorii prezintă rezultatele unui studiu experimental pe antebraț de cadavru proaspăt, în care demonstrează prezența perforanțelor din treimea distală a arterei radiale, precum și transpunerea în clinică a acestor rezultate.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat în două etape principale:

1. Practicarea pe 4 antebrațe de cadavru proaspăt a unor lambouri fasciocutanate insulare pe pedicul fasciosubcutanat distal, vascularizate prin perforantele ce emerg din treimea distală a arterei radiale (Fig. 1).

În scopul evidențierii substratului vascular al acestor lambouri, după ridicarea lor și ligatura la origine a arterei cubitale, s-a injectat Roșu de Congo în artera humerală și s-a urmărit gradul de umplere cu colorant a rețelei vasculare de la nivelul lamboului.

Săgeata neagră: demonstrează pătrunderea substanței colorante până la nivelul distal al lamboului.



Fig. 1 Specimen de cadavru proaspăt: lambou fasciocutanat pe pedicul fasciosubcutanat distal. **Săgeata albă:** perforantă din artera radială;

2. Aplicații clinice

Cazul 1 (Fig. 2) – Pacient în vârstă de 47 ani, victimă a unui traumatism prin strivire la nivelul mâinii stângi, soldat cu defect de părți moi la nivelul feței dorsale și bordului radial al policelui și eminentei tenare (10/3 cm) și fractură deschisă cominutivă intraarticulară interfalangiană. Sub banda hemostatică, după debridarea chirurgicală, reducerea fracturii și reconstrucția aparatului capsulo-ligamentar, defectul de substanță a fost acoperit cu un lambou insular fasciocutanat pe pedicul fasciosubcutanat distal, vascularizat prin perforantele distale ale arterei radiale. Insula tegumentară, în suprafață de 12/4 cm a fost croită la nivelul treimii medii a antebrațului, cu axul mare longitudinal și centrată de traiectul arterei radiale. De la polul distal al lamboului, de asemenea pe proiecția arterei radiale, s-a practicat o incizie sinuoasă superficială, până în grosimea stratului subcutanat, care s-a prelungit distal până la aproximativ 2 cm proximal de stiloida radială. Marginile acestei incizii au fost decolate în plan subcutanat pe câte 2 cm fiecare, în așa fel încât a rezultat un pedicul cu lățimea egală cu lățimea maximă a lamboului și centrat de traiectul arterei radiale. Un strat suficient de țesut subcutanat a fost lăsat pe lambourile tegumentare decolate, pentru a asigura viabilitatea acestora. Pediculul fasciosubcutanat rezultat a fost apoi incizat de o parte și de alta, incluzând și fascia profundă. Lamboul și pediculul său au fost apoi disecate în plan subfascial și ridicate de pe zona donatoare până la aproximativ 4 cm proximal de stiloida radială. După ridicarea benzii hemostatice s-a constatat prezența sângerării la nivelul întregului lambou și a pediculului său, precum și prezența pulsului capilar la nivelul lamboului.

Lamboul a fost transpus la nivelul defectului printr-o incizie unind zona donatoare cu zona receptoare. După sutura lamboului la defect și închiderea parțială a zonei donatoare prin sutură directă, defectul restant la nivelul acesteia din urmă (cca. 15 cm²) a fost acoperit cu piele liberă despicată. Mâna a fost imobilizată pe atelă gipsată antebrăhiopalmară și menținută în poziție proclivă.

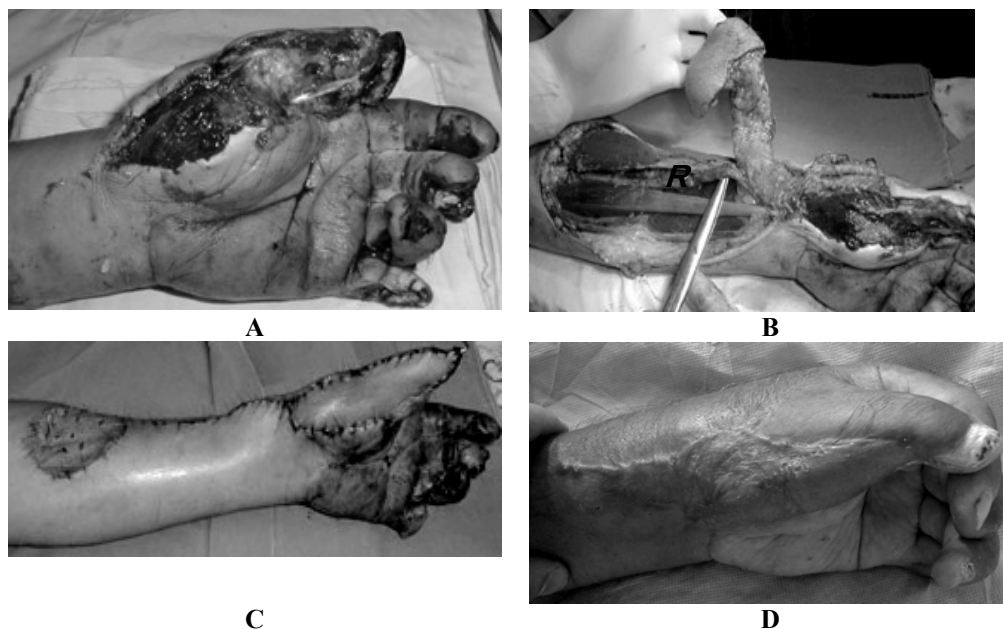


Fig. 2. Traumatism prin strivire la nivelul mâinii stângi, cu defect de părți moi la nivelul feței dorsale, bordului radial al policelui și eminentei tenare și fractură deschisă cominutivă intraarticulară interfalangiană. **A.** Aspect preoperator; **B.** După ridicarea unei insule tegumentare de 12/4 cm din 1/3 medie și proximală a antebrăului și scheletizarea pediculului fasciosubcutanat; **RA** – artera radială în continuitate, lamboul fiind bazat doar pe perforantele ei distale; **C.** Aspect postoperator imediat; **D.** Aspect la 3 luni postoperator (integrarea perfectă a lamboului; mică deformare a patului unghial)

Cazul 2 (Fig. 3) – pacient în vârstă de 47 ani, victimă a unui traumatism prin strivire interesând falanga distală a policelui drept, cu defect osos cvasicomplet al acesteia și defect tegumentar dorsal.

S-a hotărât utilizarea unui lambou compozit osteofasciosubcutanat pe pedicul distal, vascularizat de perforante din artera radială și incluzând un segment osos de 2/1 cm din radius.

Recoltarea componentei fasciosubcutanate a fost făcută după tehnica descrisă. În ceea ce privește recoltarea segmentului osos radial, în vederea conservării rețelei vasculare fascioperiostale, în lambou a fost inclus un fragment de aproximativ 1 cm lățime din mușchiul flexor lung al policelui pe toată lungimea segmentului osos. Zona donatoare a fost închisă prin sutură directă. Lamboul a fost transpus la nivelul defectului; osteosinteza a fost realizată prin broșare centromedulară. Pediculul lamboului a rămas exteriorizat. Acoperirea lamboului s-a efectuat în a 5a zi, iar secționarea pediculului la 14 zile postoperator. Extragerea broșei s-a efectuat la 21 zile, iar suprimarea imobilizării o săptămână mai târziu.



A



B



C



D



E



Fig. 3. Traumatism prin strivire interesând falanga distală a policelui drept, cu defect osos cvasicomplet al acesteia și defect tegumentar dorsal. **A.** Aspect clinic preoperator; **B.** Aspect radiografic preoperator (fractură intraarticulară interfalangiană cu defect osos); **C.** Lamboul osteofasciosubcutanat prelevat; **Săgeata albă:** artera radială în continuitate; **Săgeata neagră:** segmentul osos; **D.** Aspect la 4 zile postoperator (pediculul lamboului granulat); **E.** Aspect radiografic la 4 zile postoperator; **Săgeata albă:** fragmentul osos; **F.** După degranulare și grefarea pediculului lamboului; **G.** Aspect clinic la 4 săptămâni postoperator; **H.** Aspect radiografic la 4 săptămâni postoperator.

Rezultate

Studiul experimental

La toate cele 4 lambouri ridicate pe antebrațe de cadavru proaspăt, cu suprafața insulei tegumentare între 60-160 cm², după injectarea substanței colorante, s-a evidențiat prezența acesteia până la extremitatea proximală a lambourilor.

Aplicații clinice

În ambele cazuri clinice, evoluția imediată a lambourilor a fost fără suferință vasculară, fără complicații septice, cu priza și integrarea lor perfectă. În cazul lamboului fasciosubcutanat, priza grefelor aplicate la 4-5 zile postoperator, după degranulare, a fost perfectă.

Pediculul exteriorizat al lamboului osteofasciosubcutanat, deoarece a fost în permanență menținut umed, nu a avut nici un fel de suferință.

Evoluția la distanță a fost de asemenea foarte bună, cu integrarea perfectă a lambourilor, consolidare de bună calitate în cazul lamboului compozit cu os și recuperare funcțională de bună calitate. O singură observație în ceea ce privește defectul de la nivelul policelui, la care, deoarece defectul inițial a interesat și matricea unghială, pacientul a prezentat o deformare a unghiei.

Discuții

Membrul superior și îndeosebi mâna și antebrațul sunt dintre cele mai frecvent implicate segmente anatomice în diverse traumatisme. Cheia de boltă în tratamentul

unor astfel de traumatisme este reprezentată de precocitatea reconstrucției și a reabilitării funcționale.

Atingerea acestor obiective trebuie să țină seama de câteva repere tactice: a) folosirea unor lambouri cu prețul unei cât mai mici morbidități la nivelul zonei donatoare; b) asigurarea unei similarități tisulare cât mai mari; c) asigurarea unei poziții postoperatorii cât mai confortabile și care să permită o bună imobilizare și/sau mobilizare precoce, precum și drenajul postural.

Deci, întrebarea care se pune este: ce fel de lambou poate fi folosit în cazul defectelor simple sau complexe de la nivelul mâinii și antebrațului?

Folosirea unui lambou pediculat la distanță a devenit practic anacronică, ea fiind rezervată numai acelor cazuri la care absolut nici o altă metodă nu este operantă.

Utilizarea lambourilor regionale axiale (radial, cubital, interosos posterior) are avantajul folosirii pentru reconstrucție a unor țesuturi similare, dar și dezavantajul sacrificării unei axe vasculare principale.

Lambourile liber transferate microchirurgical au marele avantaj al rezolvării cazurilor cu defecte întinse de substanță, dar și dezavantajul similarității tisulare greu de obținut și al morbidității zonei donatoare.

Recent descrisele lambouri perforante, respectiv lambouri a căror vascularizație este asigurată prin perforante directe (musculocutanate) sau indirecte (septocutanate), au reprezentat un mare progres⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Aceste lambouri au fost folosite inițial numai ca lambouri libere, cel mai des utilizate în chirurgia reconstructivă a membrului superior fiind lamboul anterolateral al coapsei și lamboul toracodorsal. Marele avantaj al acestor lambouri este morbiditatea minimă la nivelul zonei donatoare și posibilitatea acoperirii unor defecte tisulare întinse.

În ultimii ani au căpătat o popularitate din ce în ce mai mare lambourile perforante locale/regionale^(1-8,11-15). Acestea pot fi considerate lambouri microchirurgicale non-microvasculare, deoarece necesită disecția microchirurgicală minuțioasă, dar nu necesită anastomoze vasculare microchirurgicale⁽¹¹⁾. Singurele dezavantaje ale acestor lambouri sunt reprezentate de aspectul zonei donatoare și de un grad de suferință venoasă constatat la unele lambouri. În ceea ce privește aspectul cosmetic al zonei donatoare, acesta poate fi mult ameliorat prin recoltarea lambourilor fasciosubcutanate, a căror zonă donatoare poate fi închisă prin sutură directă.

Referitor la suferința venoasă, există câteva metode care pot duce la diminuarea ei, în așa fel încât să nu influențeze negativ evoluția lambourilor: a) neincluderea unei vene mari superficiale în lambou; b) reaplicarea și reutilizarea lamboului după 3-4 zile; c) folosirea lipitorilor.

În ceea ce privește lambourile fasciocutanate sau fasciosubcutanate pe pedicul distal și vascularizate de perforante din artera radială, folosirea lor s-a dovedit – pe baze experimentale și clinice – a fi posibilă și sigură. Acest tip de lambouri este vascularizat prin una sau mai multe dintre cele 5-8 perforante cu calibrul adecvat ce emerg din porțiunea distală a arterei radiale, respectiv pe segmentul de 4-6 cm aflat imediat proximal de stiloida radială^(1-6,11,19-23). Aceste perforante se anastomozează transversal cu ramuri similare ale arterelor cubitală, interosoasă anterioară și posterioară, ceea ce crește și mai mult siguranța prelevării lambourilor pediculate. Un alt fapt de mare importanță este prezența anastomozelor longitudinale existente între perforantele arterei radiale și ale căror arcade se întind practic până în treimea superioară a antebrațului. Acest fapt explică posibilitatea recoltării unei insule tegumentare de la nivelul treimii medii sau proximale a antebrațului pe un pedicul fasciosubcutanat distal și foarte lung, precum și a lambourilor fasciosubcutanate de mare lungime.

Din punct de vedere tehnic, insula tegumentară poate fi croită transversal sau longitudinal, dar este bine ca atât ea cât și pediculul, a cărui lățime este de preferat să fie egală cu partea cea mai lată a lamboului, să fie centrate de traiectul arterei radiale⁽¹¹⁾.

În ceea ce privește aspectul estetic al zonelor donatoare și receptoare, este cert aspectul net superior al unei zone donatoare închise prin sutură directă; pe de altă parte

însă, la nivelul zonei receptoare, este mult mai convenabil aspectul obținut prin utilizarea unei insule tegumentare regionale, decât cel după utilizarea unui lambou fasciosubcutanat grefat cu piele liberă despicată.

Investigațiile noastre viitoare vor merge în direcția obținerii unor hărți cât mai exacte ale perforantelor ce emerg din cele 4 artere axiale ale antebrățului, stabilirii cât mai exacte a dimensiunilor maxime ale unor astfel de lambouri, posibilităților de diminuare la maxim a problemelor de drenaj venos și stabilirii exacte a bazelor anatomice ce permit folosirea unor lambouri incluzând și alte elemente anatomice vascularizate (os, tendon, nervi senzitivi), după principiul angiosomilor, descris de Cormack & Lamberti⁽¹⁹⁾ și de Taylor⁽²¹⁾.

Concluzii

Prin evitarea întreruperii axelor vasculare importante, lambourile locale de transpoziție și lambourile regionale pediculate bazate pe artere perforante sunt mult mai bune în acoperirea defectelor mici și medii la nivelul mâinii și antebrățului, iar situsul donor are aspect acceptabil. Folosirea lor precoce permite păstrarea structurilor nobile, cu o morbiditate redusă și cu un debut timpuriu al tratamentului fiziokinetoterapic. În plus, acest tip de lambouri elimină indicația imperativă de a folosi alte proceduri chirurgicale mai complicate și cu consum mai mare de timp.

Bibliografie

1. WEINZWEIG 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: 675-684
2. KOSHIMA I, MORIGUCHI T, ETOH H, et al. The radial artery perforator based adipofascial flap for dorsal hand coverage. *Ann. Plast. Surg.* 1995; 35: 474-479
3. 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
4. JENG S-F, WEI F-C. The distally based forearm island flap in hand reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 102: 400-406
5. GEORGESCU AV, IVAN O. Lambeau radial antebraçial en ilot base sur des perforantes distales. A propos d'un cas clinique. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2000; 45: 58-61
6. CHANG S-M, HOU C-L, ZHANG F, et al. Distally based radial forearm flap with preservation of the radial artery: Anatomic, experimental and clinical studies. *Microsurgery.* 2003; 23: 328-337
7. FUJIWARA M, KAWAKATSU M, YOSHIDA Y, et al. Modified posterior interosseous flap in hand reconstruction. *Techniques in Hand and Upper Extremity Surg.* 2003;7(3):102-109
8. KIM KS. Distally based dorsal forearm fasciosubcutaneous flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 389-396
9. KOSHIMA I, MORIGUCHI T, OHTA S, et al. Vasculature and clinical application of the posterior tibial perforator based flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992; 90: 643-649
10. HALLOCK GG. Anatomic basis of the gastrocnemius perforator based flap. *Ann. Plast. Surg.* 2001; 47: 517-522
11. GEORGESCU A. Microsurgical non-microvascular flaps in upper limb reconstruction. In: Loda G, editor. *Proceedings of the III Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery.* Buenos Aires (Argentina), 2005. Monduzzi Editore. 2005. p 9-14

12. AKN S. V-Y advancement island flap based on the perforator of the anterior interosseous artery. *Ann. Plast. Surg.* 2003; 51: 51-56
13. OMOKAWA S, TANAKA Y, RYU J, et al. Anatomical basis for a vascular pedicled island flap from the dorsal area of the wrist. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg.* 2005; 39: 90-94
14. KIM KS. Distally based dorsal forearm fasciosubcutaneous flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 389-396
15. GUMENER R, MONTANDON D. Discussion: Distally based forearm fasciosubcutaneous flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 397-399
16. CHANG S-M, HOU C-L, ZHANG F, et al. Distally based radial forearm flap with preservation of the radial artery: Anatomic, experimental and clinical studies. *Microsurgery.* 2003; 23: 328-337
17. FUJIWARA M, KAWAKATSU M, YOSHIDA Y, et al. Modified posterior interosseous flap in hand reconstruction. *Techniques in Hand and Upper Extremity Surg.* 2003; 7(3): 102-109
18. KIM KS. Distally based dorsal forearm fasciosubcutaneous flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 389-396
19. LAMBERTY BGH, CORMACK GC. The forearm angiotomes. *Br. J. Plast. Surg.* 1982; 35: 420
20. TIMMONS MJ. The vascular basis of the radial forearm flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986; 77: 80-89
21. INOUE Y, TAYLOR GI. The angiosomes of the forearm: Anatomic study and clinical implications. *Plast. Reconstr. Surg.* 1996; 98: 195-210
22. CORMACK GC, LAMBERTY BGH, editors. *The arterial anatomy of skin flaps.* New York: Churchill Livingstone, Inc: 1986. p175
23. TIENGO C, MACCHI V, PARZIONATO A, et al. Anatomical study of perforator arteries in the distally based radial forearm fasciosubcutaneous flap. *Clin. Anat.* 2004; 17: 636-642

Radial artery perforator flaps: Experimental and clinical considerations

ILEANA MATEI, AL. GEORGESCU

Summary

The optimal reconstruction of the simple and complex tissue defects in hand and forearm requires the use of structurally and functionally similar tissues with the original ones, with a minimal or absent donor site morbidity.

This paper, based on an experimental study on fresh cadaver and the application in practice of the findings, wishes to demonstrate the superiority of using regional flaps based on the radial artery, whenever possible, in hand reconstructive surgery.

Key words: radial artery perforator flaps, hand and forearm reconstruction, radial artery

CHIST DE PUNGĂ RATHKE SUPRAINFECTAT. CONSIDERAȚII PE MARGINEA UNUI CAZ

SIMONA BUCERZAN¹, CARMENCITA LUCIA DENES¹,
P. FLORESCU², DIANA BOLCA¹, PAULA GRIGORESCU-SIDO¹

¹Catedra Pediatrie I,

²Catedra Morfopatologie,

U.M.F. «Iuliu Hațieganu» Cluj-Napoca

Rezumat

Chistul de pungă Rathke este un chist intraselar benign, cu origine embrionară în regiunea lobului intermediar al glandei hipofize.

Autorii prezintă observația clinică a unei fete în vârstă de 3 ani 11 luni cu chist de pungă Rathke suprainfectat, acesta fiind primul astfel de caz publicat în literatura de specialitate din România. Boala a îmbrăcat o formă deosebit de gravă, caracterizată prin debut precoce și manifestări clinice severe (meningită recurentă, panhipopituitarism), dar cu evoluție postoperatorie favorabilă sub tratament hormonal substitutiv.

Cuvinte cheie: chist de pungă Rathke suprainfectat, evoluție severă, copil

Introducere

Chistul de pungă Rathke, chist intraselar benign, cu origine embrionară în regiunea lobului intermediar al glandei pituitare, descris prima dată în 1913, de către Goldzieher, este descoperit incidental la autopsie sau ca și constatare radiologică. În literatura de specialitate sunt raportate până în prezent doar 13 cazuri de chist de pungă Rathke suprainfectat.

Observație clinică

Pacienta L. P., în vârstă de 3 ani 11 luni, provenită din mediu rural, a fost internată în Clinica Pediatrie I Cluj, în luna mai 2004, pentru poliurie, polidipsie și cefalee. Fetița provine din părinți afirmativ sănătoși, în frătrie existând încă 2 surori, de 5 ani și respectiv 2 ani, sănătoase. S-a născut la termen, cu greutatea de 3.400 g, lungimea de 53 cm, scorul Apgar = 10, iar dezvoltarea psiho-motorie a fost corespunzătoare diferitelor etape de vârstă.

Nu a prezentat alte semne clinice de boală până în luna februarie 2004, când febra, cefaleea, vărsăturile și fotofobia au impus internarea în Clinica de Boli Infecțioase Cluj. S-a stabilit diagnosticul de: Meningită acută bacteriană și s-a instituit tratament antiinfecțios, evoluția fiind favorabilă. La o săptămână de la externare, se reinternează în această clinică, prezentând o erupție maculo-papulo-veziculoasă, pruriginoasă, diseminată pe tegumente și pe pielea păroasă a capului, febră și sindrom meningean. Taboul clinic a fost interpretat ca meningo-encefalită variceloasă; sub tratamentul specific evoluția a fost favorabilă, constatându-se însă prezența unui

sindrom poliuro-polidipsic pentru evaluarea căruia pacienta a fost trimisă în clinica noastră.

La internare prezenta poliurie, polidipsie, cefalee, tegumente uscate, aspre, cruste postgrataj, distribuite difuz la nivelul toracelui anterior și posterior. Examinările paraclinice au evidențiat: poliurie (diureza = 5.500 ml/24 ore), cu diureza diurnă și cea nocturnă la valori sensibil egale (2.800 ml, respectiv 2.700 ml); subizostenurie (densitate urinară = 1003); polidipsie secundară (consum lichide/24 ore = 4.200 ml); teste funcționale renale în limite normale (uree = 24 mg/dl, creatinina = 0,36 mg/dl); glicemia = 68 mg/dl. Testul la administrarea de desmopresin, analog sintetic al hormonului antidiuretic natural (Adiuretin 2 x 1 picături intranazal, la 12 ore interval) a fost pozitiv, diureza s-a normalizat (760 ml/24 ore), iar densitatea urinară a crescut (1018).

Aceste modificări au fost interpretate ca diabet insipid, secundar meningoencefalitei variceloase. S-a continuat tratamentul cu Adiuretin, 2 x 1 pic/zi, intranazal, în 2 subdoze.

La 6 săptămâni de la externare, prezintă: stare generală alterată, cefalee, somnolență, vărsături, fotofobie, tegumente și mucoase uscate, poliurie, polidipsie. Examinările paraclinice relevă: sindrom bioumoral inflamator (VSH: 100 mm la 2 ore) cu leucocitoză (10.600/mm³) și neutrofilie (76%); examen LCR: culturi negative, frotiu: coci Gram + în diplo, câmp plin cu polimorfonucleare; glicorahie = 30 mg/dl; albuminorahie = 89 mg/dl; examen oftalmologic: scăderea acuității vizuale, hemianopsie bitemporală, mai accentuată la ochiul drept; radiografie de șa turcică: șa turcică de dimensiuni normale, corespunzătoare vârstei, de 11/7 mm, cu clinoide anterioare și posterioare de aspect normal; CT cerebral: formațiune chistică selară, cu extensie supraselară, structură inomogenă, încapsulată, de aproximativ 17/17/24 mm, hiperdensă, iodofilă.

Prezența formațiunii chistice selare a impus tratamentul chirurgical efectuat în data de 24.08.2004 la Clinica de Neurochirurgie Cluj. Intraoperator (craniotomie transfrontală), s-a evidențiat o formațiune intraselară cu diametru de 1,5 cm, culoare roșu-cenușiu, consistență elastică, moderat vascularizată, cu o zonă chistică care conținea un lichid gălbui, vâscos. S-a efectuat ablarea microscopică subtotală (aproximativ 80%) a formațiunii chistice. Examenul bacteriologic a evidențiat prezența stafilococului aureu hemolitic, iar examenul histopatologic a relevat un perete chistic, tapetat de un epiteliu cubic, cu întregul perete bogat infiltrat cu leucocite polimorfonucleare, aspectul descris fiind de chist de pungă Rathke suprainfectat.

Postoperator, sub tratament antibiotic (Ceftriaxonă), dexametazonă și Adiuretin, evoluția a fost lent favorabilă, cu ameliorare neurologică și oftalmologică, dar cu instalarea unui panhipopituitarism: hipotiroidism central: TSH: 0,735 uUI/ml (VN = 1,36 – 8,8); free T₄: 7,24 pmol/l (VN = 12,1 – 22); hipocortizolism central: ACTH matinal și vespéral < 10 pg/ml (VN = < 46); cortizol – ora 8: 1,3 μg/dl (VN = 5 – 25); ora 20: 0,9 μg/dl (VN = 2 – 12); deficit de STH: creștere staturală de 2,5 cm în 14 luni; IGF1: 42,6 ng/ml (VN = 49 – 289); STH bazal = 1 ng/ml; STH stimulat la 30 min = 0,4 ng/ml; STH stimulat la 60 min = 0,2 ng/ml.

În această situație, la tratamentul inițial cu Adiuretin, s-a asociat: L-Thyroxina (50 μg/24 ore); prednison (5 mg/24 ore) și Genotropin (0,03 mg/kgc/24 ore).

Discuții

Chistul de pungă Rathke este un chist intraselar benign, cu origine embrionară în regiunea lobului intermediar al glandei hipofize (1, 2, 3, 4). În 1913, Goldzieher a descris primul caz de chist de pungă Rathke ca o descoperire întâmplătoare, postmortem (3). De obicei, este asimptomatic și este descoperit incidental la autopsie sau ca și constatare radiologică (3, 5, 6), progresul tehnicilor imagistice evidențiindu-l tot mai frecvent (5, 7, 8, 9, 10).

Astfel, chistul de pungă Rathke s-a raportat la 2 – 26% din glandele pituitare studiate la autopsie (11), sau, după alt studiu, la 33% dintre acestea (12).

Nu se cunoaște o predilecție rasială (3).

Este mai frecvent la sexul feminin (raport F/M = 2 :1) (Voelker), iar vârsta pacientului în momentul stabilirii diagnosticului se situează între limite foarte largi (4 – 73 ani), mai frecvent în jurul vârstei de 50 – 60 ani (3, 13).

De obicei, chistele sunt asimptomatice, majoritatea lor având un diametru sub 2 cm (3, 9, 14).

Suprainfecția chistului de pungă Rathke este foarte rară. Până în anul 2006 au fost raportate doar 13 cazuri în literatura de specialitate (7, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

Tabloul clinic este dat, pe de o parte, de efectul de masă al formațiunii tumorale, iar pe de altă parte, de tulburările endocrine, secundare compresiunii glandei hipofize (2, 10, 25, 26). Disfuncția endocrină se poate corela și cu existența hipofizitei, inflamație cronică indusă de eliberarea conținutului iritant al chistului, prin fisurarea acestuia (8, 27).

Principalele manifestări clinice sunt reprezentate de cefalee (91,7% din cazuri), tulburări vizuale (50% din cazuri) și disfuncții endocrine (50% din cazuri) (6, 9, 11, 13, 28, 29, 30, 31). În cadrul acestora din urmă se citează ca fiind cele mai frecvente – hiperprolactinemia și diabetul insipid (13) sau, după un alt studiu, retardul de creștere (11). Alte manifestări clinice ale chistului de pungă Rathke, mai puțin frecvente și derivate din complicațiile acestuia, sunt: apoplexia pituitară, chistele gigante, meningita aseptică, abcesele intrachistice, sinuzitele sfenoidale, sindromul de șă turcică goală (3, 8, 9, 22, 32, 33, 34).

La pacienta noastră, debutul clinic al bolii a fost mai puțin obișnuit, printr-o complicație (meningita). Meningita se consideră că este aseptică și se datorează scurgerii conținutului chistului în spațiul subarahnoidian, cu iritație datorită conținutului caustic al chistului și nu datorită infecției bacteriene (6, 8, 13, 32). La scurt timp s-a instalat și disfuncția endocrină hipofizară, reprezentată inițial de diabetul insipid și ulterior de panhipopituitarism (hipotiroidism central, hipocortizolism central, deficit de STH). Deși retardul de creștere se consideră a fi unul din principalele semne clinice (11), la pacienta noastră s-a instalat numai postoperator.

De asemenea, hiperprolactinemia, considerată drept cea mai frecventă disfuncție endocrină ce apare în astfel de cazuri (5, 7, 13), nu a fost prezentă la pacienta noastră (prolactina = 159 uUI/ml; VN = 57 – 413).

Examinarea LCR poate fi utilă chiar în absența unui sindrom meningitic. Relevă o ușoară pleiocitoză, conținut proteic crescut și o concentrație scăzută a glucozei, sugerând un focar de inflamație parameningeal (17, 34), aspect întâlnit și la cazul nostru.

Chistul de pungă Rathke asimptomatic nu modifică de obicei șaua turcică, datorită dimensiunilor reduse cu lipsa afectării osului adiacent, de aceea aspectul radiologic este normal (3). La pacienții simptomatici însă se evidențiază o șă turcică anormal configurată, ce variază de la o ușoară asimetrie la o eroziune masivă (3, 34, 35, 36). Pacienta noastră, deși simptomatică, a prezentat un aspect radiologic normal al șei turcice.

Rezonanța magnetică nucleară reprezintă examinarea imagistică de elecție pentru detectarea chistului de pungă Rathke, deși aspectul este variabil (13, 14, 33, 37, 38, 39). Tomografia computerizată este, de asemenea, utilă pentru evidențierea remodelării osoase asociate și pentru evaluarea calcificării (3, 6, 9, 14, 40, 41, 42). Chistul de pungă Rathke apare ca o masă selară bine circumscrisă, hipodensă, ce poate avea extensie supraselară (3, 38). Datorită diferenței în conținutul chistului, acesta poate fi izo sau hiperdens relativ la parenchim și are de obicei un perete subțire ce poate fi hiperintens (3, 9, 28, 34, 38), aspect asemănător cu cel descris la cazul nostru.

Aspectele imagistice în cadrul tumorilor selare fiind foarte variabile, diagnosticul nu poate fi stabilit cu certitudine doar în baza acestor modificări.

Diagnosticul pozitiv este precizat numai după intervenția chirurgicală, în baza examenului histopatologic. În cultura prelevată intraoperator s-a identificat stafilococul aureu, bacterie Gram pozitivă frecvent întâlnită în abcesele pituitare (28, 34), iar modificările histopatologice descrise au fost patognomonice pentru chistul de pungă Rathke suprainfectat.

Terapia de elecție este reprezentată de drenajul chirurgical prin abord transfenoidal urmat de antibioterapie. Alte abordări pot conduce la diseminarea intracraniană a infecției (5).

Complicațiile postoperatorii sunt reprezentate de: meningită, encefalită, injuria vasculară infecțioasă și fistula LCR (5, 28).

Rata mortalității este apreciată diferit în diferite studii: 0% (9) sau sub 10% (28). Rata de recurență variază de la 5 – 10% (11), la 19% (5, 9) și respectiv 33% (43, 44).

Cefaleea și tulburările vizuale sunt ameliorate, în general, postoperator, însă disfuncția endocrină persistă, necesitând terapie hormonală substitutivă (5, 28).

Și la pacienta noastră, după intervenția chirurgicală, cefaleea și modificările oftalmologice s-au remis și s-a instalat un panhipopituitarism, pentru care urmează tratamentul substitutiv menționat anterior.

Concluzii

Pacienta prezentată este primul caz de chist de pungă Rathke suprainfectat publicat în literatura de specialitate din țara noastră. Boala a îmbracat o formă deosebit de gravă, caracterizată prin debut precoce și manifestări clinice severe (meningită recurentă, panhipopituitarism), dar cu evoluție postoperatorie favorabilă sub tratament hormonal substitutiv. Cazul atrage atenția asupra unei cauze rare, dar severe, de tumoră intraselară la copil.

Bibliografie

1. THORNER M.O., VANCE L.M., LAWS E.R., HORVATH E., KOVCS K.: The Anterior Pituitary. In: WILLIAMS R.H.: *Textbook of endocrinology*, WB Saunders, Philadelphia, 1998, 249-340
2. SHOLMO MELMED: Tumor mass effects of lesions in the hypothalamus and pituitary, In: DEGROOT L.J.: *Endocrinology*, WB Saunders, Philadelphia, 1995, 458-466
3. ISLAM O., BUTT T., ABRAHAM J.: Rathke Cleft Cyst, Available from URL: <http://www.emedicine.com/radio/topic594.htm>, 2005
4. BILLER B.M.K., DANIELS G.H.: Reglarea neuroendocrina și afecțiunile hipofizei anterioare și ale hipotalamusului, In: HARRISON T.R.: *Principiile medicinei interne*, Teora, București, 2003, 2167-2169
5. AHO C.J., LIU C., ZELMAN V., COULDWELL W.T., WEISS M.H.: Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts, *J. Neurosurg*, 2005, 102: 189-193
6. CUMMINGS T.J., CHU C.T., HULETTE C.M.: Final diagnosis: Rathke's Cleft Cyst, *Brain Pathology*, 1999, 9(2): 425-426
7. THOMAS N., WITTERT G.A., SCOTT G., REILLY P.L.: Infection of a Rathke's cleft cyst: a rare cause of pituitary abscess. Case illustration, *J Neurosurg*, 1998, 89: 682
8. SHIMOJI T., SHINOHARA A., SHIMIZU A., SATO K., ISHII S.: Rathke cleft cysts, *Surg. Neurol.*, 1984, 21(3): 295-310
9. SHIN J.L., ASA S.L., WOODHOUSE L.J., SMYTH H.S., EZZAT S.: Cystic Lesions of the Pituitary: Clinicopathological Features Distinguishing Craniopharyngioma, Rathke's Cleft Cyst, and Arachnoid Cyst, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999, 84(11): 3972-3982

10. JAGANNATHAN J., DUMONT A.S., JANE J.A., LAWS E.R.: Pediatric Sellar tumors: diagnostic procedures and management, *Neurosurg. Focus*, 2005, 18(6)
11. VOELKER J.L., MULLER J.: Clinical, radiographic, and pathological features of symptomatic Rathke's cleft cysts, 1991, *J Neurosurg.*, 74: 535–544
12. DAIKOKUYA H., INOUE Y., NEMOTO Y.: Rathke's cleft cyst associated with hypophysitis: MRI, *Neuroradiology*, 2000, 42(7): 532-534
13. KIM J.E., KIM J.H., KIM O.L., PAEK S.H., KIM D.G., CHI J.G., JUNG H.W.: Surgical treatment of symptomatic Rathke cleft cysts: clinical features and results with special attention to recurrence, *J. Neurosurg.*, 2004, 100(1): 33-40
14. KUCHARCZYK W., PECK W.W., KELLY W.M., NORMAN D., NEWTON T.H.: Rathke cleft cyst: CT, MR imaging and pathologic features, *Radiology*, 1987, 165: 491-495
15. BOGNÁR L., SZEIFERT G.T., FEDORCSÁK I., PÁSZTOR E.: Abscess formation in Rathke's cleft cyst, *Acta Neurochir (Wien)*, 1992, 117: 70-72
16. OBENCHAIN T.G., BECKER D.P.: Abscess formation in Rathke's cleft cyst. Case report, *J Neurosurg.*, 1972, 36: 359–362
17. PERUN G.J., EIRAS J., CARCAVILLA L.I.: Intrasellar abscess into a cyst of the Rathke's pouch, *Neurochirurgie*, 1981, 27(3): 201-205
18. KIMURA H., FUKUSHIMA T., MATSUDA T.: Abces Intrasellaire au sein d'un kyste de la poche de Rathke, Abscess formation in a Rathke's cleft cyst, *NoTo Shinkei*, 1994, 46: 392-395
19. SATO M., MATSUSHIMA Y., TAGUCHI J.: A case of pituitary abscess caused by infection of Rathke's cleft cysts, *No ShinkeiGeka*, 1995, 23: 991-995
20. SONNTAG V.K.H., PLENKE K.L., BALIS M.S.: Surgical treatment of an abscess in a Rathke's cleft cyst, *Surg. Neurol.*, 1983, 20: 152-156
21. MENAULT F., SABOURAUD O., JAVALET A., MADIGAUD M.: Cyst of Rathke's cleft, *Rev. Otoneuroophthalmology*, 1979, 51(4): 383-390
22. ISRAEL Z.H., [Yacoub M.](#), [Gomori J.M.](#), [Dotan S.](#), [Fellig Y.](#), [Shoshan Y.](#), [Spektor S.](#): Rathke's cleft cyst abscess, *Pediatric Neurosurg*, 2000, 33: 159-161
23. CELIKOGLU E., BORAN B.O., BOZUBA M.: Abscess formation in Rathke's cleft cyst. *Neurol India* 2006, 54: 213-214
24. SIGNORELLI A., BIROLI F., BARBO R.: Abscess formation in Rathke's cleft cyst. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol 99 (suppl 1), 1997: 183-185
25. GRIGORESCU-SIDO P.: Tumoriile hipofizare si de vecinatate. In: GRIGORESCU-SIDO P.: *Tratat elementar de pediatrie IV*, Casa Cărții de Știință, Cluj, 2000, 165-172
26. GEFFNER M.E.: Childhood Hypopituitarism, *Cancer control*, 2002, 9(3): 212-222
27. HAMA S., [ARITA K.](#), [NISHISAKA T.](#), [FUKUHARA T.](#), [TOMINAGA A.](#), [SUGIYAMA K.](#), [YOSHIOKA H.](#), [EGUCHI K.](#), [SUMIDA M.](#), [HEIKE Y.](#), [KURISU K.](#): Changes in the epithelium of Rathke cleft cyst associated with inflammation, *J. Neurosurg.*, 2002, 96: 209-216
28. VATES G.E., BERGER M.S., WILSON C.B.: Diagnosis and management of pituitary abscess: a review of twenty four cases, *J Neurosurg*, 2001, 95: 233–241
29. EGUCHI K., ARITA K., KURISU K., YANO T., SUMIDA M., TAKECHI A., PANT B.: Pituitary function in patients with Rathke's cleft cyst: significance of surgical management, *Endocr. J.*, 1994, 41: 535–540
30. SHIN J.H., LEE H.K., CHOI C.G., SUH D.C., KIM C.J., HONG S.K.: MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay, *Korean J. Radiol.*, 2001, 2(4): 222-230
31. DIENGDOH J.V., GRIFFITHS D., CROCKARD H.A.: Rathke cleft cyst, *Clin. Neuropathol.*, 1984, 3(2): 72-75
32. NAKAYAMA Y., TANAKA A., NARITOMI K., YOSHINAGA S.: Hyponatremia-induced metabolic encephalopathy caused by Rathke's cleft cyst: a case report, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1999, 101(2): 114-117

33. KLEINSCHMIDT DEMASTERS B.K., LILLEHEI K.O., STEARS J.C.: The pathologic, surgical, and MR spectrum of Rathke cleft cysts, *Surg. Neurol.*, 1995, 44(1): 19-27
34. HANEL R.A., KOERBEL A., PREVEDELLO D.M.S., MORO M.S., ARAÚJO J.C.: Primary pituitary abscess. Case report, *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 2002, 60(3-B): 861-865
35. LINDHOLM J., RASMUSSEN P., KORSGAARD O.: Intrassellar or pituitary abscess, *J Neurosurg*, 1973, 38: 616-619
36. WITTE R.J., MARK L.P., DANIELS D.L., HAUGHTON V.M.: Radiographic Evaluation of the Pituitary and Anterior Hypothalamus, In: DEGROOT L.J.: *Endocrinology*, WB Saunders, Philadelphia, 1995, 467-486
37. DICKOB M., SCHARPHUIS T., DISTELMAIER P., HOFFMAN G.: Die Diagnostik des Hypophysenabszesses mittels MRI und hochauflösender CT, *Neurochirurgia*, 1989, 32: 184-186
38. NAYLOR M.F., SCHEITHAUER B.W., FORBES G.S., TOMLINSON F.H., YOUNG W.F.: Rathke cleft cyst: CT, MR and pathology of 23 cases, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1995, 19(6): 853-859
39. ELSTER A.D.: Imaging of the sella: anatomy and pathology, *Semin. Ultrasound CT MR*, 1993, 14(3): 182-194
40. ENZMANN D.R., SIELING R.J.: CT of pituitary abscess, *AJNR*, 1983, 4:79-80.50. *Neurochirurgia* 1989; 32: 184-186
41. BOSSARD D., HIMED A., COLS B.C.E.: MRI and CT in a case of pituitary abscess, *J. Neuroradiol.*, 1992, 19: 139-144
42. OVALI G.Y., TARHAN S., FIENTÜRK H., BAYINDIR P., PABUFIÇU Y.: Pituitary Abscess Simulating Macroadenoma, *Turk J Med Sci*, 2004, 34, 337-339
43. KASPERBAUER J.L., ORVIDAS L.J., ATKINSON J.L., ABOUD C.F.: Rathke cleft cyst: diagnostic and therapeutic considerations, *Laryngoscope*, 2002, 112(10): 1836-1839
44. MUKHERJEE M.M., KALTSAS G., LOWE D.G.: Clinical, radiological, and pathological features of patients with Rathke's cleft cysts: tumours that may recur, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82: 2357-2362

Infection of a Rathke's cleft cyst: Considerations on a case

**SIMONA BUCERZAN, CARMENCITA LUCIA DENES,
P. FLORESCU, DIANA BOLCA, PAULA GRIGORESCU-SIDO**

Summary

Rathke's cleft cyst is a benign intrasellar cyst of embryologic origin, located in the region of the intermediary lobe of the pituitary gland.

The authors present the clinical observation of a 3 year 11 months old little girl, with Rathke's cleft cyst abscess, this being the first case with this kind of pathology reported in Romanian medical literature. The form of the disease was particularly severe, characterized by an early onset and an impressive clinical picture (recurrent episodes of meningitis, panhypopituitarism), but with a favorable postoperative outcome due to adequate hormonal replacement therapy.

Key words: Rathke's cleft cyst abscess, severe course, child

TRATAMENTUL CONSERVATOR ÎN TRAUMATISMUL ABDOMINAL CU RUPTURĂ DE SPLINĂ

V. CORFARIU¹, GH. FUNARIU²

¹Spitalul Municipal Mediaș, Secția Chirurgie Generală

²Catedra Chirurgie Generală, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca

Rezumat

Toți clinicienii care au raportat astfel de cazuri, remarcă dificultatea de a stabili criterii clare pentru includerea unui pacient în tratamentul conservator al rupturii splenice, alegerea metodei bazându-se mai ales pe experiența personală. Articolul de față prezintă două cazuri în care tratamentul conservator a permis rezolvarea rupturilor splenice.

Cuvinte cheie: ruptura splenică, tratament conservator, chirurgie.

Introducere

Traumatismele abdominale cu interesarea viscerelor parenchimatoase reprezintă o eventualitate tot mai frecventă a traumatologiei actuale, splina fiind lezată în 60% din cazuri (1,2), ceea ce duce la o preocupare a clinicienilor în stadializarea tratamentului. Observațiile din practica chirurgicală care au demonstrat posibilitatea de hemostază spontană în anumite leziuni traumatiche ale splinei, o bună cicatrizare a parenchimului splenic, cu rupturi secundare rare precum și riscul septicemic post splenectomie au dus la ideea tratamentului non-chirurgical în rupturile splenice. Selectarea unui pacient pentru tratament conservativ necesită îndeplinirea unor criterii riguroase:

- pacient stabil hemodinamic, cu traumatism închis;
- leziune splenică documentată imagistic;
- necesitatea perfuzării a maximum 2U de sânge /24 ore;
- internare în terapie intensivă cu examen clinic de două ori pe zi sau ori de câte ori este necesar
- absența semnelor de peritonită difuză, respectiv absența unor leziuni ale tubului digestiv.

Dacă evoluția este favorabilă se va efectua CT (3) și/sau scintigrafie splenică în prima zi după traumatism și va fi repetată în ziua a treia, ziua a șaptea și înainte de externare, care poate avea loc la 14-20 de zile posttraumatic. Se va efectua control ecografic sau CT la opt săptămâni, vindecarea completă realizându-se la trei săptămâni. Dacă pacientul devine instabil hemodinamic ori se certifică extinderea hematomului sau apar semne de iritație peritoneală se reconsideră oportunitatea tratamentului conservativ în favoarea tratamentului chirurgical (3).

Lucrarea de față prezintă două cazuri de traumatism splenic tratate conservator cu succes.

Material și metodă

Pacienta L. M. în vârstă de 67 de ani din mediu rural se internează de urgență în 17.06.2001. Debutul bolii este brusc în urmă cu 12 ore printr-un traumatism abdominal închis al hipocondrului sting. Posttraumatic au apărut paloare intensă, vedere încețoșată, sete, tahicardie, agitație, pacienta adresându-se serviciului de ambulanță. În momentul prezentării la centrul de primire al urgențelor prezenta durere la nivelul hipocondrului sting, vertij ortostatic. La examenul obiectiv pulsul este tahicardic 105-110/minut, tensiunea arterială 90/50mmHG cu scădere în ortostatism, abdomenul prezentând împăstarea hipocondrului stâng. Ecografia efectuată în momentul internării prezintă o întrerupere a continuității peritoneului la nivelul feței externe a splinei cu acumulare de sânge în loja splenică, fără inundarea întregii cavități peritoneale (Fig I).



Fig. I. Ecografie splenică în urgență. Pacienta L.M. 67 ani. Aspect de ruptură splenică cu inundarea lojei splenice

Pacienta F.I. în vârstă de 54 de ani din mediu urban se internează de urgență în 24.02.2003. Debutul bolii este brusc în urma cu 2 ore, prin cădere de la un nivel la altul, pacienta suferind un traumatism abdominal închis al hipocondrului stâng. Posttraumatic au apărut paloare intensă, vedere încețoșată, agitație, pacienta adresându-se serviciului de ambulanță. În momentul prezentării la centrul de primire al urgențelor prezenta durere la nivelul hipocondrului stâng, vertij ortostatic. La examenul obiectiv pulsul este tahicardic 90-100/minut, tensiunea arterială 95/50mmHG cu scădere în ortostatism, menținându-se constantă la măsurătorile ulterioare, abdomenul prezentând împăstarea hipocondrului stâng. Ecografia efectuată în momentul internării prezintă o întrerupere a continuității peritoneului la nivelul feței externe a splinei cu acumulare de sânge în loja splenică, fără inundarea întregii cavități peritoneale (Fig. II).

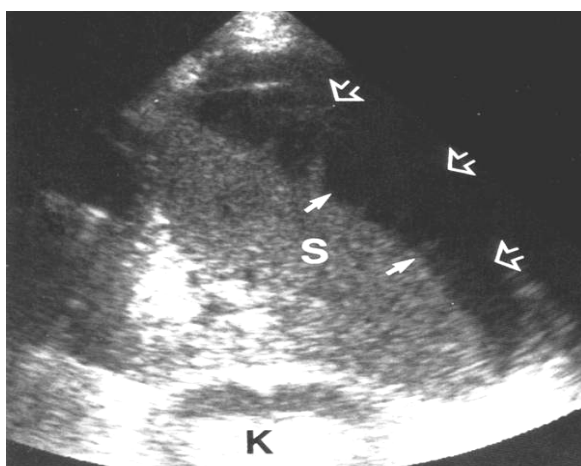


Fig. II. Ecografie splenică în urgență. Pacienta F.I. 54 ani. Aspect de hematom perisplenic

Având în vedere ca ambele cazuri s-au încadrat în criteriile de tratament conservator ale rupturilor splenice s-a decis monitorizarea lor în continuare. Radiografia toracică efectuată nu a evidențiat leziuni osoase la nivelul rebordului costal stâng.

Ecografiile repetate au relevat absența extinderii hematomului perisplenic, modificările imagistice apărute în timp au sugerat organizarea hematomului. Examinările de laborator efectuate în dinamică au arătat inițial o scădere a valorilor hemoleucogramei la pacienta F.I., fiind necesară corectarea lor cu doua unități de sânge, ulterior valorile evoluând spre normalizare. Externarea pacientei L.M. s-a efectuat după 14 zile de la traumatism, iar a pacientei F.I. la 18 zile de la traumatism. La ambele paciente nu au apărut complicații hemodinamice sau septice în cursul evoluției, externarea realizându-se după remisia simptomatologiei clinice.

Discuții

Complexitatea leziunilor splenice din traumatismele închise, tendințele spre o chirurgie conservatoare a parenchimului splenic sau un tratament non-operativ, precum și necesitatea codificărilor terapeutice au dus la utilizarea unor clasificări morfopatologice. Voi reda doar pe cele care fundamentează conduita terapeutică actuală. Asociația Americană pentru Chirurgia Traumatismelor adoptă în 1987, scala de severitate a leziunilor traumatiche ale viscerelor parenchimotoase (4), inclusiv ale spline (Tabel I) (3).

Tabel I.

Grad*	Leziuni**
I	• Hematom subcapsular capsular ce nu se extinde, < 10% din suprafața splinei • Ruptură capsulară nesângerândă, cu profunzime < 1 cm în parenchim
II	• Hematom subcapsular neexpansiv, ocupând 10-15% din suprafața organului • Hematom intraparenchimos neexpansiv, cu diametrul mai mic de 2 cm. • Ruptură capsulară cu hemoragie activă, cu profunzime în parenchim de 1-3 cm. și care nu interesează vasele trabeculare
III	• Hematom subcapsular ce afectează peste 50% din suprafața splinei sau hematom expansiv • Hematom subcapsular rupt, cu hemoragie activă • Hematom în parenchim cu diametrul de peste 2 cm sau expansiv • Ruptură parenchimală cu profunzime peste 3 cm sau interesând vase trabeculare
IV	• Hematom intraparenchimal rupt cu hemoragie activă • Rupturi ce interesează vasele hilare sau segmentare cu devascularizație majoră (peste 25% din organ)
V	• Fragmentarea totală a splinei (distrucție splenică completă) • Leziuni vasculare hilare care devascularizează organul

Legendă: * crește cu 1 grad dacă există leziuni multiple ale aceluiași organ

** se bazează pe evaluarea corectă prin investigații imagistice complete, intraoperator sau la autopsie.

Clasificarea se bazează pe evaluarea detaliată a leziunilor morfologice necesitând coroborarea explorărilor intraoperatorii cu examinările imagistice preoperatorii și uneori cu examenul anatomopatologic al piesei de splenectomie ceea ce este foarte dificil la pacienții care necesită laparotomie de urgență. Cu această motivație chirurșii germani (4) propun utilizarea unei clasificări mai simple (Tabel II) (3).

Tabel II.

Clasificarea rupturilor splenice (26)

Grad	Leziuni traumatiche
0	• hematom subcapsular
1	• ruptură capsulară
2	• rupturi superficiale ale parenchimului fără interesarea hilului
3	• rupturi parenchimale profunde interesând parțial hilul și arterele segmentare • fragmentarea totală a unui pol splenic
4	• fragmentarea completă a splinei și/sau • ruptură hilară totală

Metodele de tratament al leziunilor splenice se selecționează în raport cu gravitatea leziunilor splenice, cu severitatea hemoragiei și terenul biologic al pacientului.

Obiectivele terapiei actuale a traumatismelor splinei normale sunt:

- reechilibrarea funcțiilor vitale
- oprirea rapidă și definitivă a hemoragiei
- conservarea pe cit posibilă a parenchimului splenic funcțional (3).

În cursul tratamentului conservativ, monitorizarea clinică și imagistică a pacientului va lua în considerare posibilitatea laparotomiei, care va fi indicată în următoarele situații (5):

- reapariția instabilității hemodinamice
- necesitatea transfuzării a peste 2U de sânge pe 24 ore
- imagistica pledând pentru extinderea hematomului din loja splenică
- conturarea tabloului de abdomen acut chirurgical.

Proporția pacienților cu leziuni splenice tratați conservativ în diverse centre variază între 13% și 46%, cu o rată de succes între 6-30% (6,7,8,9,10,11).

Concluzii

1. Salvarea splinei fără hemostaza chirurgicală este posibilă în cazuri riguros selecționate.
2. Ambele cazuri s-au înscris în criteriile de tratament conservator.
3. Urmărirea în dinamica a valorilor tensionale și imagistica au permis aprecierea evoluției.
4. Absența CT sau a scintigrafiei deși reduc acuratețea informațiilor obținute nu au reprezentat un impediment major.
5. Tratamentul conservator al splinei traumatizate reprezintă cea mai bună alternativă în profilaxia complicațiilor infecțioase severe ale splenectomiei.
6. Cazurile au beneficiat de asistența din partea unei echipe anestezico-chirurgicale.

Bibliografie

1. IONESCU G., SZABO I. - *Splina*. Ed. Dacia, Cluj Napoca 1993.
2. FUNARIU GH. - *Chirurgia abdominală*. Ed. Dacia, Cluj Napoca 2002.
3. ANGELESCU N. - *Tratat de patologie chirurgicală*. Ed. Medicală, București 2003.
4. URANIUS S. - *Current Spleen Surgery*. W. Zuckschwerdt Publ., Munich-Bern-Viena-New York 1995.
5. CATHEY K. L., BRADY W. J. JR., BUTLER K., BLOW O., CEPHAS G. L., YOUNG J. S. - Blunt splenic trauma: Characteristics of patients requiring urgent laparotomy. *Amer. Surg.*, 1998, 64: 450-454.
6. BAIN J. M., KIRBY R. M. - 10 year experience of splenic injury: An increasing place for conservative management after blunt trauma. *Injury*, 1998, 29: 177-182.
7. CLANCY T. V., RAMSHAW D. G., MAXWELL J. G., COVINGTON D. L., CHURCHILL M. P., RUTLEGE R., OLLER D. W., CUNNINGHAM P. R., MEREDITH J. W., THOMASON M. H., BAKER C. C. - Management outcomes in splenic injury: A state wide trauma center review. *Ann. Surg.* 1997, 226: 17-24.
8. CLARKE J. P., MORRIS P. J. - *Surgery of the spleen*. In: *Oxford Textbook of Surgery*, volume 2, Ed by P. J. MORRIS and R. A. MALT, Oxford Medical Publication, New York-Oxford-Tokyo, Oxford University Press, 1994: 2121-2133.
9. FINGERHUT A., ETIENNE J. C., CAYOL V., COMANDELLA M. G., VINSON-BONNET B. - Le point actuel sur le traitement des traumatismes de la rate. *Cahiers d'Anesthesiol.*, 1997, 45: 19-28.
10. HOLDSWORTH R. J., IRVING A. D., CUSHCHIERI A. - Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br. J. Surg.*, 1991, 78: 1031-1038.
11. PACHTER H. L., GUTH A. A., HOFSTETTER S. R., SPENCER F. C. - Changing patterns in the management of splenic trauma: the impact of nonoperative treatment. *Ann. Surg.* 1998, 227: 708-717.

Conservative treatment in abdominal traumatism with spleen rupture

V. CORFARIU, GH. FUNARIU

Summary

The reported clinical observation in spleen rupture reveals great difficulties in establishing clear criteria for choosing conservative treatment. The choice of a non-operative program depends on personal experience. This article presents two cases treated with the non-operative method.

Key words: spleen rupture, non-operative treatment, surgery.

CONSERVAREA VITALITĂȚII PULPEI DENTARE REALIZATĂ CU DOUĂ MATERIALE DE COAFĂJ DIRECT

LOREDANA COLCERIU¹, SANDA CÎMPEAN¹, ADA DELEAN¹,
MARIOARA MOLDOVAN², CRISTINA PREJMERIAN²,
AURORA COLCERIU²

¹Catedra de Odontologie, Universitatea "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

²Institutul de Cercetări în Chimie "Raluca Ripan", Cluj-Napoca

Rezumat

Orientarea actuală a terapiei conservative se îndreaptă spre concepția biologică de păstrare a vitalității pulpei dentare o perioadă cât mai mare de timp, fiind bine cunoscut faptul că pulpa indemnă este capabilă să inițieze mecanisme de apărare împotriva invaziei bacteriene, obiectiv care se poate obține în cazul unei deschideri accidentale a camerei pulpare prin coafaj direct. Problema esențială a succesului terapeutic ar fi aplicarea unui material de coafaj direct care să asigure o închidere „ermetică a camerei pulpare”, să aibă proprietăți antiseptice de durată, fără a exercita o acțiune iritantă asupra pulpei dentare precum și capacitatea de a induce neodentinogeneza. Pornind de la proprietățile neodentinogenetice ale materialelor pe baza de hidroxid de calciu, în această cercetare am testat un produs românesc, „Calcidenta” elaborat în cadrul Institutului de Chimie “Raluca Ripan”, ceea ce dovedește că și în țara noastră continuă preocuparea pentru introducerea unor noi materiale dentare.

Cuvinte cheie: neodentinogeneza, sistem de digă, coafaj direct, Mineral Trioxid Aggregate

Introducere

Una dintre principalele provocări cu care medicul stomatolog este zilnic confruntat o reprezintă terapia cariilor profunde, formă clinică ce implică un diagnostic corect și un tratament individualizat. Succesul și progresul înregistrate în menținerea vitalității dentare depind de materialele ce se utilizează. Hidroxidul de calciu este folosit ca material de elecție pentru stimularea mecanismului de neodentinogeneza. Proprietățile antiinflamatorii se datorează neutralizării acidității dintr-un mediu inflammat precum și stimulării unei ATP-aze calcico-dependente. Proprietățile antibacteriene sunt generate de pH-ul ridicat (12). Concepția actuală privind terapia conservatoare a pulpei dentare se bazează pe realizarea unei etanșeități superioare a reconstituirii dentare capabilă să împiedice recontaminarea cu germeni microbieni a organului pulpar. Sigilarea de la nivelul orificiului de comunicare al cavității cu camera pulpară se poate realiza cu ajutorul unor biomateriale noi dintre care în acest studiu am utilizat Mineral Trioxid Aggregate (MTA). Principala calitate a acestui produs este reprezentată de gradul înalt de etanșeitate, capacitatea de sigilare a materialului nefiind influențată de contaminarea cu sânge sau salivă, în timp ce efectul său antibacterian se datorează pH-ului alcalin.

Studiile din literatură efectuate pe dinți cu coafaj direct au urmărit evoluția acestui tratament intervale scurte de timp, iar rezultatele au fost controversate. Astfel, unii autori (1,2) arată o rată de succes de 97,8 % după 2 ani, criteriul după care s-a apreciat reușita tratamentului a fost dispariția simptomatologiei clinice subiective iar alții (3) au obținut o rată de succes a acestei terapii de 61,4 % după 5 ani, criteriile de apreciere ale acestora fiind atât în funcție de sensibilitatea pulpară cât și de evoluția radiologică a procesului. Pornind de la datele din literatură scopul studiului nostru a fost de a evalua clinic rata reușitei coafajului direct realizat cu două materiale diferite Calcidenta, material pe bază de hidroxid de calciu și MTA, subliniind care dintre factorii clinici influențează reușita tratamentului.

Materiale si metodă de lucru

În studiul de față s-au tratat un număr de 150 dinți de la 120 de pacienți. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 10 și 40 ani. După stabilirea unui diagnostic clinic de carie simplă, în anestezie locală, de contact cu lidocaină 10% și de infiltrație cu articaină și adrenalină 1 :100000, se prepară cavitatea prin exereza dentinei alterate cu ajutorul unei freze globulare la viteză convențională. Pe peretele parapulpar dentina alterată restantă va fi îndepărtată ușor, fără presiune, evitându-se afectarea pulpei. Este foarte importantă eliminarea în totalitate a dentinei alterate înaintea efectuării coafajului direct. După exereza dentinei alterate vom palpa peretele parapulpar cu un ac Miller prin exercitarea unor mișcări ușoare în direcția coarnelor pulpare în vederea depistării deschiderii camerei pulpare neevidențiată clinic prin inspecție. Dinții studiați sunt izolați cu ajutorul sistemului de digă, evitându-se astfel contaminarea cu saliva. Toaleta de la nivelul pulpei dentare expuse se va face prin irigații cu ser fiziologic, după care se va realiza uscarea cu o buletă de vată sterilă. Atunci când hemostaza este completă aplicăm materialul de coafaj la nivelul deschiderii camerei pulpare, restul cavității obturându-se cu ciment oxid de zinc-eugenol (IRM).

În acest studiu s-au folosit următoarele materiale de coafaj direct:

1. *Calcidenta* care are următoarea compoziție: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 42%, ZnO 25,8%, CMC 3,2%, Glicerina 29%. Preparatul se prezintă în sistem monocomponent, sub formă de pastă albă și se păstrează în cutii ermetice închise, ferit de aer, deoarece în contact cu gazul carbonic se transformă rapid în carbonat de calciu inactiv, are masă moleculară 74,10, un pH =12 și solubilitatea sa scade cu creșterea temperaturii.
2. *Mineral Trioxid Aggregate* (DENTSPLY) comercializat sub denumirea de ProRoot MTA. Materialul se prezintă ca o pulbere constituită din particule hidrofile prin a căror hidratare cu apa distilată se formează un gel coloidal, ce se va solidifica ulterior transformându-se după priză într-o structură dură. În compoziția sa intră: silicat de calciu, compuși ai calciului conținând fier și aluminiu și sulfat de calciu hidratat. Produsul poate conține până la 0,6 % reziduuri insolubile (siliciu cristalin în stare liberă). Alte urme de constituenți includ: oxidul de calciu, oxidul de magneziu, sulfatul de potasiu și sodiu.

Criterii de apreciere a reușitei coafajului direct :

Se consideră o reușită atunci când dintele răspunde pozitiv la testele de vitalitate, relevând o sensibilitate egală cu cea a dinților omologi sănătoși atât înainte de realizarea tratamentului cât și după efectuarea acestuia, în absența unei simptomatologii de pulpită ireversibilă (durere spontană, sensibilitate crescută la agenți termici și percuție în ax pozitivă) posttrament.

Evoluția dinților studiați a fost urmărită printr-un control clinic și radiologic pe o perioadă de 2 ani la un interval de 3 luni. Controlul clinic a constat în aprecierea evoluției simptomatice, integrității obturației precum și în efectuarea unor teste de vitalitate. Controlul radiologic efectuat urmărește evoluția procesului de neodentinogeneză și de remineralizare a dentinei decalcificate de pe baza cavității,

existența unor calcificări intrapulpare prin comparație cu dinții vecini netratați și a permis aprecierea statusului apical.

Rezultate și discuții

În studiul de față s-au tratat prin coafaj direct un număr de 150 dinți de la 120 de pacienți (84 femei și 36 bărbați) cu vârste cuprinse între 10 și 40 ani care s-au prezentat în Clinica de Odontologie din Cluj-Napoca. Prelucrarea și analiza statistică a datelor s-a efectuat cu testul χ^2 . Pragul de semnificație statistică a fost stabilit pentru un $p < 0,05$. La sfârșitul perioadei de studiu (după 24 de luni) din cele 120 de cazuri înregistrate inițial au fost selectate cazurile cu eșec (21 de cazuri). În urma acestei operații au rămas un număr de 99 de cazuri înregistrate cu posibile reușite.

În ceea ce privește procentul reușitei tratamentului în funcție de materialul utilizat, ambele materiale au înregistrat rezultate similare, rata succesului obținută pentru cele 2 materiale având valori apropiate de 81,48 % pentru MTA respectiv de 78,26 % pentru Calcidenta (tabelul I).

Tabelul I: Repartiția procentuală a succesului în funcție de materialul utilizat

Materialul de coafaj	Nr dinți succes	Nr dinți eșec	Rata succesului (%)
Ca (OH) ₂	54	15	78,26
MTA	66	15	81,48

În continuare voi sublinia câțiva dintre factorii de care depinde reușita acestei terapii. Între factorii generali care influențează rata de succes a coafajului direct am amintit vârsta pacienților. Pacienții au fost împărțiți în funcție de vârstă în 3 grupe și au fost comparate între ele ratele de succes ale fiecărui grup (tabelul II).

Tabelul II: Rata de succes a coafajului direct repartizată pe grupe de vârstă în lotul de pacienți examinați

Vârsta	Nr cazuri succes	Nr cazuri eșec	Rata succesului (%)
10-20 ani	30	0	100
20-30 ani	30	3	90,90
30-40 ani	48	9	84,21

S-a observat în prezentul studiu influența vârstei asupra ratei de succes a tratamentului, cel mai mare procent înregistrându-se la pacienții sub 20 ani, fapt subliniat și datele din literatură (4).

Dintre factorii locali am evidențiat localizarea deschiderii camerei pulpare, cervical sau ocluzal, dinții examinați fiind astfel împărțiți în două grupe. În acest studiu am găsit diferențe semnificative statistic între rezultatele tratamentului la cele două loturi de pacienți procentul reușitei în cazul localizării comunicării pe suprafața ocluzală fiind superior celor localizate zona cervicală (tabelul III).

Tabelul III: Relația dintre rata reușitei terapiei prin coafaj direct și localizarea deschiderii camerei pulpare

Localizarea deschiderii	Nr dinți succes	Nr dinți eșec	Rata succesului (%)
Ocluzal	87	8	91,57
Cervical	33	22	60

Pentru a aprecia relația dintre diametrul deschiderii camerei pulpare și rata reușitei tratamentului de conservare a pulpei vii dinții au fost împărțiți în 4 grupe funcție de mărimea orificiului de comunicare (tabelul IV).

Tabelul IV: Influența diametrului comunicării cu camera pulpară asupra reușitei terapiei de conservare a vitalității pulpare

Simptomatologie obiectivă	Observații	Nr dinți succes	Nr dinți eșec	Rata succesului (%)
Diametrul orificiului de deschidere al camerei pulpare: φ (mm)	$\varphi \leq 0,5$	36	3	92,30
	$0,5 < \varphi \leq 1,0$	54	6	90,00
	$1,0 < \varphi \leq 2,0$	30	6	83,33
	$\varphi > 2,0$	0	15	0

Se observă relația invers proporțională dintre dimensiunile orificiului de comunicare cu pulpa dentară și rata succesului în cazul deschiderilor accidentale ale camerei pulpare tratate prin coafaj direct. Pentru grupul unde diametrul orificiului de comunicare a depășit 2 mm, rata de succes este 0, coafajul direct fiind considerat un eșec.

În literatură rata de succes pentru coafajul direct, găsită de Imanishi K și col. (5) a fost de 78,8 % după 6 luni, în timp ce studiul nostru a arătat o rată a reușitei de 89,7 % după 6 luni. Procentul înregistrat de noi este similar cu cel amintit de Lim KC, Kirk EEJ (6) cuprins între 80-90%, după o evaluare pe termen lung.

Concluzii

1. Terenul cel mai favorabil pentru reușita unui coafaj direct îl constituie dinții permanenți tineri deoarece au o mare capacitate de reacție, cu multiple resurse de apărare.
2. În ceea ce privește factorii locali rata de succes a acestei terapii depinde de diametrul orificiului de deschidere a camerei pulpare care nu trebuie să depășească 2 mm și de localizarea locului de comunicare cu camera pulpară pe suprafața dintelui, procentul dinților înregistrați cu succes fiind semnificativ mai mare în cazul deschiderilor accidentale ale camerei pulpare localizate la nivelul feței ocluzale.
3. Studiul de față a demonstrat că progresele obținute, urmare a unor cercetări îndelungate în domeniul materialelor de conservare a vitalității pulpare, s-au materializat prin obținerea unor produse cu calități superioare acestea generând reușitele în cazul tratamentelor prin coafaj direct.

Bibliografie

1. ARMSTRONG AND HOFFMAN. Pulp cap study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 15: 1505-9
2. BARTHEL, CLAUDIA ROXANE, ROSENKRANZ, BIANCA, LEUENBERG, ARIANE, ROULET, JEAN-FRANCOIS. Pulp capping of carious exposures: treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study. *J Endod* 2000; 26: 525-8
3. FITZGERALD M, HEYS RJ. A clinical and histological evaluation of conservative pulp therapy in human teeth. *Oper Dent* 2001; 16: 101-12
4. BAUME LJ, HOLZ J. Long term clinical assessment of direct pulp capping. *Int Dent J* 2001; 31: 251-60

5. IMANISHI K, MATSUO T, NAKAHASHI Y, SAMEJIMA Y, EBISU S, OKADA H. Clinical findings in relation to the success rate of direct pulp-capping. *Jpn J Conserv Dent* 1999; 32: 1745-1750
6. LIM KC, KIRK EEJ Direct pulp capping: a review. *Endod Dent Traumatol* 1997; 3: 213-9

Clinical study regarding the influence of the factors affecting the success of the conservation of the pulp's vitality in case of accidental opening of the pulp chamber, realized with two types of capping materials

**LOREDANA COLCERIU, SANDA CIMPEAN, ADA DELEAN,
MARIOARA MOLDOVAN, CRISTINA PREJMEREAN,
AURORA COLCERIU**

Summary

Direct pulp capping of carious exposed pulps was performed on 150 teeth. We evaluated the success rate of the direct pulp capping applied to the pulp that had been exposed at the end of the removal of carious dentine, and we analyzed the relationship between the clinical findings and the success rate of this procedure in order to determine which clinical findings of the involved tooth were predictive for a high success rate. In addition, radiographs were taken to assess periapical status. The type of tooth or the material used had no bearing on the success rate. These results showed that direct pulp capping was applicable to carious exposed pulp; the age of the patients and the diameter of the pulpal exposure are indicative for the prognosis of this treatment.

Key words: neodentine-genesis, direct capping, Mineral Trioxide Aggregate, rubber dam system

FACTORII PSIHOLOGICI ȘI LICHENUL PLAN ORAL

DOINA IULIA ROTARU

Catedra de Odontologie, Facultatea de Medicină Dentară,
U. M. F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Lichenul plan oral este frecvent asociat cu stressul, anxietatea, depresia și diverse tulburări psihice. Mai mult chiar, gravitatea leziunilor pare să fie direct proporțională cu nivelul de stress al pacienților, iar pacienții depresivi, anxioși sau cu diverse tulburări psihice răspund mai greu la tratament. Din aceste considerații, studiul de față și-a propus precizarea frecvenței afecțiunilor psihice la pacienții cu LPO, stabilirea profilului psihologic, evaluarea anxietății, măsurarea depresiei la acești subiecți, precum și stabilirea unei corelații între factorii psihologici și răspunsul terapeutic la pacienții cu leziuni erozive de LPO.

Din studiul de față rezultă că LPO este o dermatoză corelată etiologic cu afecțiunile psihice și modificările psihologice; testarea psihologică trebuie să facă parte din protocolul investigative al pacienților cu LPO; modificările psihologice scad răspunsul terapeutic al leziunilor de lichen plan oral; psihoterapia poate influența favorabil evoluția leziunilor de LPO.

Cuvinte cheie: lichen plan oral, afecțiuni psihice, profil psihologic, Inventar de personalitate al lui Cattell 16PF, anxietate, STAI (Spielberger State-Trait-Anxiety-Inventory), depresie, Inventarul Depresiei lui Beck, factori psihosociali, răspuns terapeutic.

Introducere

În ciuda eforturilor depuse, la ora actuală etiologia lichenului plan oral este incomplet elucidată, presupunându-se implicarea unei multitudini de factori sistemici și locali în declanșarea și întreținerea afecțiunii. Un aspect important îl reprezintă asocierea lichenului plan oral cu stressul, anxietatea, depresia și diverse tulburări psihice. Stressul a căpătat în ultimii ani o amploare fără precedent datorită noilor condiții de viață și de muncă a oamenilor. Evoluția accelerată a societății, modernizarea tehnologică rapidă, mobilitatea accentuată solicită eforturi suplimentare de adaptare a oamenilor la condițiile schimbătoare ale mediului lor de viață [1-6]. Mai mult chiar, gravitatea leziunilor pare să fie direct proporțională cu nivelul de stress al pacienților, iar pacienții depresivi, anxioși sau cu diverse tulburări psihice răspund mai greu la tratament [7].

Obiectivele lucrării

Lucrarea de față își propune :

- precizarea frecvenței afecțiunilor psihice la pacienții cu lichen plan oral
- stabilirea profilului psihologic
- evaluarea anxietății

- măsurarea depresiei la subiecții cu lichen plan oral
- stabilirea unei corelații între factorii psihologici și răspunsul terapeutic la pacienții cu leziuni erozive de lichen plan oral

Material și metodă

Lotul de studiu a fost selectat dintre pacienții care s-au adresat pentru consult stomatologic în Ambulatorul Clinicii de Odontologie-Parodontologie. Dintre cei 10910 pacienți consultați pentru diverse afecțiuni stomatologice și selectați în lotul de studiu, diagnosticul de lichen plan oral (LPO) a fost stabilit în 120 cazuri; diagnosticul a fost pus pe baza manifestărilor clinice caracteristice mucoase (bucală și genitală), asocierii leziunilor tipice cutanate și/sau ale fanerelor (păr, unghii), iar în unele cazuri cu diagnostic incert s-a efectuat examenul histopatologic pentru confirmare. Au fost excluși din studiu pacienții care au primit medicație psihoactivă.

S-au notat datele demografice ale pacienților și s-au efectuat examen clinic stomatologic, determinarea profilului psihologic pe baza Inventarului de personalitate al lui Cattell 16PF, evaluarea anxietății pe baza STAI (Spielberger State-Trait-Anxiety-Inventory) și măsurarea depresiei pe baza Inventarului Depresiei lui Beck. Evaluarea factorilor psihosociali (pe baza unui interviu după o schemă concepută de Axtelius B. și Nilsson A) a fost efectuată în 22 cazuri. Testările psihologice au fost efectuate prin sprijinul acordat de cabinetul psihologic din cadrul Centrului de Diagnostic și Tratament Cluj-Napoca.

Datele rezultate în urma examinărilor au fost înregistrate în fișa special realizată.

Lotul martor a fost selectat dintre pacienții care s-au adresat pentru consult stomatologic Ambulatorului Clinicii de Odontologie-Parodontologie, pe baza următoarelor criterii: subiecți fără modificări patologice ale mucoasei orale, cu aproximativ aceeași medie de vârstă, proporție de fumători și deprinderi de igienă orală ca și cei din lotul de studiu, fără tulburări psihosomatice sau aflați sub tratament cu medicație psihoactivă.

Toți pacienții au fost informați asupra studiului și și-au dat consimțământul pentru participare.

S-a efectuat analiza statistică a parametrilor clinici și paraclinici: datele demografice, testele psihologice, formele clinice de lichen plan. Analiza statistică s-a făcut în colaborare cu Catedra de Informatică a U.M.F. Cluj-Napoca.

Rezultate

Afecțiunile psihiatrice au fost prezente în 40 cazuri (33,3%). Cifra este semnificativă statistic ($p < 0,001$) în raport cu procente de prevalență a afecțiunilor psihiatrice în populația generală a țării noastre, care sunt de 7,6% [8]. Femeile prezintă un procent evident mai mare de implicare psihiatrică decât bărbații: 22,50% femei (27) respectiv 10,83% (13) bărbați din lotul de 120 de pacienți cu lichen.

Comparând lotul de studiu al pacienților cu LPO cu lotul martor, am obținut următoarele rezultate:

- Pe baza evaluării după chestionarul de personalitate al lui Cattell 16 PF, pacienții cu LPO au prezentat diferențe semnificative față de lotul martor în privința anumitor factori (tabel nr. 1).

Tabel nr. 1. Rezultatele obținute pe baza chestionarului de personalitate al lui Cattell 16 PF în loturile studiate

Factor	Valori medii		Testul Student	p value
	LS (LPO)	LM		
A: afectivitate	4,91	4,76	-	>0,05
C: stabilitate emoțională	6,15	6,17	-	>0,05
E: dominanță	5,34	5,44	-	>0,05
F: impulsivitate	5,64	6,02	-	>0,05
H: îndrăzneală	6,04	5,82	-	>0,05
I: sensibilitate emoțională	6,1	7,08	-3,03	0,003
L: suspiciune	6,15	7,04	-2,82	0,006
M: imaginație autistă	5,1	4,68	-	>0,05
N: istețime	6,48	4,64	5,85	0,0001
Q: tendința de a se simți vinovat	5,7	6,36	-2,21	0,029
Q1: răzvrătire	3,56	5,72	-6,09	0,0001
Q2: mulțumire de sine	6,38	6,78	-	>0,05
Q3: autocontrol	4,75	4,3	-	>0,05
Q4: anxietate variabilă	4,83	5,54	-	>0,05
QI : extroversie	4,81	4,48	-	>0,05
QII: anxietate	4,70	2,20	3,07	0,003
QIII : curtoazie sau severitate	4,42	4,86	2,19	0,03
QIV: independență	5,31	5,54	-	>0,05

Pacienții cu lichen plan oral au fost mai conservativi, foarte afectivi și cu un foarte bun autocontrol; în plus au avut o personalitate înalt inflexibilă. Ei s-au dovedit capabili de a se adapta foarte bine la norme prestabilite, dar foarte inflexibili în fața unor situații neprevăzute care necesită adaptabilitate.

În chestionarul STAI al lui Spielberger, pacienții cu lichen plan oral au prezentat anxietatea ca stare (AS) semnificativ mai mult ca o stare tranzitorie a organismului, iar anxietatea ca trăsătură (AT) mai mult ca o tendință de a percepe situațiile ca amenințătoare (tabel nr. 2).

Tabel nr. 2. Rezultatele testului STAI Spielberger în loturile studiate

Anxietatea	Valori medii		Testul Student t	p value
	LS	LM		
AS	56,58	42,42	2,80	0,006
AT	58,05	42,06	2,94	0,004

În Inventarul depresiei lui Beck, valorile găsite la pacienții cu lichen plan oral au arătat o ușoară tendință la depresie, respectiv la cei din lotul martor nu au indicat prezența depresiei. Compararea statistică a lotului de studiu cu lotul martor a evidențiat diferențe semnificative statistic (tabel nr. 3).

Tabel nr. 3. Rezultatele Inventarului depresiei lui Beck în loturile studiate

Test psihologic	Valori medii		Testul Student t	p value
	LS	LM		
Inventarul depresiei lui Beck	7,23	2,28	3,71	0,0001

De asemenea, s-a observat că pacienții cu forme erozive de lichen plan oral au prezentat o mai mare tendință la depresie comparativ cu cei care aveau forme neerozive (tabel nr. 4).

Tabel nr. 4. Rezultatele Inventarului depresiei lui Beck prezentate comparativ la pacienții cu LPO eroziv și neeroziv

Test psihologic	Valori medii		Testul Student t	p value
	LPO eroziv	LPO neeroziv		
Inventarul depresiei lui Beck	15,2	11,8	-2,10	0,038

Evaluarea factorilor psihosociali s-a efectuat în 22 cazuri: 11 în care s-a obținut răspuns terapeutic (R - tratamentul instituit a influențat favorabil evoluția leziunilor orale), respectiv 11 în care nu s-a obținut răspuns (FR - tratamentul instituit nu a influențat evoluția leziunilor orale). Rezultatele testelor au arătat că în grupul persoanelor la care nu s-a obținut răspuns terapeutic a existat un procent mai mare de persoane cu o situație psihosocială mai vulnerabilă, atât în trecut cât și în prezent (necășătorite, cu studii superioare, mai puțini copii rezultați din relația actuală, traume mai severe în primii 15 ani de viață și ale căror mame au avut probleme mai persistente de sănătate) (tabel nr. 5).

Tabel nr. 5. Comparația statistică a grupurilor de pacienți cu LPO cu și fără răspuns terapeutic

Variabilă	Grupul R	Grupul FR	Testul	Semnificație
studii universitare	36% (da)	0% (da)	Fischer	0,090
numărul copiilor rezultați din relația actuală	18% (da)	64% (da)	Fischer	0,081
traume în primii 15 ani de viață	36% (da)	0% (da)	Fischer	0,090
dificultăți la adormire	2 (mediana)	1	Mann-Whitney U	0,065
probleme de sănătate ale mamei	3 (mediana)	1	Mann-Whitney U	0,065

Discuții

Frecvența afecțiunilor psihiatrice în grupul total al pacienților cu lichen plan oral este de 33,5%. Cifra este semnificativă statistic în raport cu procentele de prevalență a afecțiunilor psihiatrice în populația generală a țării noastre, care sunt de 7,6% [8]. Aceasta ne arată că între lichenul plan oral și afecțiunile psihiatrice există o corelație etiologică; de asemenea rezultă necesitatea testării psihologice a tuturor pacienților cu LPO.

Femeile au prezentat un procent mai mare de implicare psihiatrică decât bărbații (22,5% respectiv 10,83%).

Corelația lichenului plan oral cu stressul, anxietatea și modificările emoționale au constituit obiectul a numeroase controverse. Astfel, pe baza unui studiu efectuat pe

600 pacienți cu lichen plan, Shklar G [6] arată că stressul este un element frecvent întâlnit la acești pacienți. Puchalski, Szlendak [1], McCartan, Andreason etc. [2,9] au observat de asemenea valori foarte mari ale anxietății la pacienții cu lichen plan. Pe de altă parte stressul a căpătat în ultimii ani o amploare fără precedent datorită noilor condiții de viață și de muncă a oamenilor. Evoluția accelerată a societății, modernizarea tehnologică rapidă, mobilitatea accentuată solicită eforturi suplimentare de adaptare a oamenilor la condițiile schimbătoare ale mediului lor de viață [1 - 6]. Important este și faptul că gravitatea leziunilor pare să fie direct proporțională cu nivelul de stress al pacienților, iar pacienții depresivi, anxioși sau cu diverse tulburări psihice răspund mai greu la tratament [7]. Există însă studii care găsesc corelația între lichenul plan oral și factorii psihologici nesemnificativă, concluzionând că aceștia nu ar avea rol în instalarea leziunilor orale [3-5]. Pornind de la aceste controverse am urmărit existența unei corelații între modificările psihologice și leziunile de lichen plan oral la pacienții din lotul de studiu.

Evaluarea personalității pacienților cu LPO a fost efectuată în studiul de față pe baza chestionarului lui Cattell 16 PF; rezultatele au arătat că pacienții cu lichen plan oral prezintă trei caracteristici ale personalității: o bună integrare în grup (sunt pozitivi la factorul G), sunt isteți (pozitivi pentru factorul N) și răzvrățiți (negativi pentru factorul Q1). Acestea sunt persoane conservative, cu un foarte bun autocontrol; au o personalitate înalt inflexibilă: s-au dovedit capabili de a se adapta foarte bine la norme prestabilite, dar foarte inflexibili în fața unor situații neprevăzute care necesită adaptabilitate.

În ceea ce privește anxietatea, rezultatele studiului efectuat pe baza Inventarului STAI Spielberger au arătat că pacienții cu lichen plan oral prezintă o stare de anxietate mai accentuată, iar anxietatea ca trăsătură este prezentă în mai mare măsură decât în lotul martor.

Valorile depresiei - apreciate pe baza Inventarului Depresiei lui Beck – au arătat o ușoară tendință la depresie a pacienților cu lichen plan oral. Comparația statistică cu lotul martor a evidențiat diferențe semnificative, ceea ce arată că starea depresivă este corelată cu lichenul plan oral. S-a observat de asemenea că pacienții cu forme erozive de lichen plan oral au prezentat o tendință mai mare la depresie comparativ cu cei care aveau forme neerozive.

Rezultatele obținute sunt în corelație cu majoritatea celor existente în literatură și vin să susțină concluziile studiilor anterioare. Este dificil însă de apreciat în ce măsură modificările psihologice reprezintă o cauză directă a lichenului plan oral sau dimpotrivă, sunt doar o consecință a leziunilor orale. Pentru clarificarea acestor aspecte va fi necesară efectuarea altor studii.

Consultațiile și tratamentele stomatologice sunt situații conflictuale ce implică disconfort, durere și în egală măsură anxietate. Pe baza evaluării factorilor psihosociali a pacienților cu lichen plan oral înainte și după instituirea tratamentului s-a remarcat faptul că pacienții care au răspuns la tratament (R) și respectiv cei fără răspuns terapeutic (FR) prezintă o situație psihosocială diferită. Astfel, în grupul pacienților la care nu s-a obținut răspuns terapeutic, s-au evidențiat variați indicatori de stress și de vulnerabilitate atât în trecut cât și în prezent.

În studiul de față pacienții FR au prezentat tendința spre o situație psihosocială mai vulnerabilă atât în trecut cât și în prezent; rezultatele studiului le-am interpretat ca indicând un grad mai mare de reactivitate emoțională la această categorie de pacienți. Această observație este în concordanță cu rezultatele studiului lui Axtelius și colab. din 1997 [10,11]. Pacienții FR au prezentat în proporție mai mare dificultăți la adormire. Acesta este un fenomen întâlnit în stările depressive, iar în studiul de față poate reflecta starea actuală mai vulnerabilă a acestor pacienți.

Concluzii

Din studiul de față rezultă că:

- LPO este o dermatoză corelată etiologic cu afecțiunile psihice și modificările psihologice.
- Testarea psihologică trebuie să facă parte din protocolul investigativ al tuturor pacienților cu LPO.
- Modificările psihologice scad răspunsul terapeutic al leziunilor de lichen plan oral.
- Psihoterapia poate influența favorabil evoluția leziunilor de LPO.

Bibliografie

1. PUCHALSKI Z, SZLENDAL L, Angst als Zustand und Angst als Persönlichkeitseigenschaft bei Patienten mit Alopecia areata, Rosacea und Lichen ruber planus. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1983; 58: 1038-48.
2. MCCARTAN BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 273-8.
3. ALLEN CCM, BECK FM, ROSSIE KM, KAUL TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 44-50.
4. MACLEOD RI. Psychological factors in oral lichen planus. *Br Dent J* 1992; 173: 88.
5. HUMPHRIS G, FIELD EA. Psychological factors in oral lichen planus. *Br Dent J* 1992; 173: 331.
6. SHKLAR G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 376-88.
7. REGEZY JA, SCIUBA J. *Oral Pathology. Clinical-pathologic correlations*, 2nd ed, WB Saunders Company 1993, p. 615
8. AHA guideline-Evidence Based Guidelines for Cardiovascular Diseases. Prevention in women, *Circulation*, 2004; 109, 672-93.
9. ANDREASON JO. Oral lichen planus: a clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31-41.
10. AXTELIUS B, SÖDERFELDT B, EDWARDSSON S & ATTSTRÖM R. Therapy-resistant periodontitis (I). Clinical and treatment characteristics. *Journal of Clinical Periodontology* 1997, 9: 640-5.
11. AXTELIUS B, SÖDERFELDT B, EDWARDSSON S & ATTSTRÖM R. Therapy-resistant periodontitis (II). Compliance and general and dental health experiences. *Journal of Clinical Periodontology* 1997, 9: 646-53.

Psychologic factors and oral lichen planus

DOINA IULIA ROTARU

Summary

Objective. The purpose of this study was to analyze the importance of psychologic factors in patients with oral lichen planus, and attempts were to identify possible personality features characteristic of patients with oral lichen planus.

Study design. The study involved 120 patients with oral lichen planus. We applied the following psychometric tests: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, Cattell Personality Questionnaire 16 PF and Beck Depression Inventory.

Results. The patients with oral lichen planus were found to exhibit greater anxiety, as reflected statistically by the scores at the anxiety tests that were used (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, Cattell Personality Questionnaire 16 PF). The patients with oral lichen planus exhibited greater depression than the controls at the Beck Depression Inventory test. Three features (conformity to the group, astuteness, and rebelliousness) defined the personalities of our patients with oral lichen planus, according to the Cattell Personality Questionnaire 16 PF. Finally, those patients with erosive lichen planus exhibited higher depression scores than patients with nonerosive lichen planus.

Key words: oral lichen planus, psychologic alterations, psychologic profile, Cattell Personality Questionnaire, 16PF, anxiety, STAI (Spielberger State-Trait-Anxiety Inventory), depression, Beck Depression Inventory, psychosocial factors, therapeutical response.

STUDIU PRIVIND CLINICA ȘI PREVALENȚA AFECȚIUNILOR PARODONTALE LA UN LOT DE SUBIECȚI CU TRANSPLANT RENAL

SORANA BACIU¹, SORINA SAȚA², ALEXANDRA ROMAN³,
DIANA DUDEA¹, VOICHIȚA SĂBĂDUȘ¹,
MARIANA CONSTANTINIUC⁴, IOANA GIOSAN

¹Catedra de Propedeutică Stomatologică UMF Cluj-Napoca

²Catedra de Materiale Dentare

³Catedra de Odontologie-Parodontologie UMF Cluj-Napoca

⁴Catedra de Protetică Dentară UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Fenomenele hiperplazice parodontale întâlnite la bolnavii care au fost supuși transplantului renal și cărora li se administrează o medicație imunosupresoare sunt frecvente și în unele cazuri dificil de tratat. În scopul prevenirii instalării acestora, pacienții din această categorie de risc trebuie luați în evidență și monitorizați cât mai timpuriu după realizarea transplantului. Realizarea unui studiu epidemiologic vast asupra prevalenței afecțiunilor parodontale asociate hiperplaziilor gingivale ar putea orienta mai exact tipul de tratament parodontal care trebuie abordat.

Cuvinte cheie: afecțiuni parodontale, transplant renal, medicație imunosupresoare.

Introducere

Bolnavii cu insuficiență renală cronică în stare terminală și cu transplant renal, prezintă leziuni parodontale deosebit de grave (1). Acești pacienți sunt supuși unor tratamente imunosupresoare (ciclosporină, azatioprină și cortizon) în vederea scăderii ratei de rejet a transplantelor (2)(3).

Mecanismul de acțiune al ciclosporinei în sensul reducerii răspunsului imun pentru a preveni rejetul transplantului nu este pe deplin elucidat (4). Ciclosporina are pe lângă efectul imunosupresor și numeroase efecte secundare: nefrotoxicitate, hepatotoxicitate, hirsutism și hiperplazii gingivale.

Etiologia hiperplaziei gingivale ciclosporinice nu este clarificată (5)(6)(7)(8)(9), dar în orice caz ea este considerată multifactorială (10), fiind dependentă de doza de ciclosporină administrată precum și de factorii iritanți locali. Faptul că o igienă orală perfectă nu a putut preveni instalarea hiperplaziilor la bolnavii sub tratament ciclosporinic, indică implicarea și a altor factori (11) în lanțul etiopatogenetic (12)

Ipoteză de lucru, obiective

În studiul de față ne-am propus evaluarea statusului parodontal prin diverși indici parodontali la bolnavii cu insuficiență renală cronică în stadiu terminal în antecedente și care au fost supuși transplantului renal și consecutiv acestuia unui

tratament imunosupresor cu cilosporină în scopul scăderii eșecurilor terapeutice prin rejet.

Material și metodă

Lotul luat în studiu a fost compus din 28 pacienți cu transplant renal, aflați în observația Clinicii de Nefrologie din care 17 au fost femei și 11 bărbați (fig.1). Vârsta subiecților a fost cuprinsă între 25 și 49 de ani (fig. 2).



Fig. 1. Repartiția pe sexe a lotului luat în studiu.

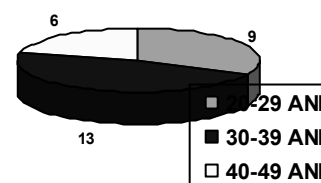


Fig. 2. Repartiția lotului cu transplant renal în funcție de vârstă

Perioadele parcurse de subiecți din momentul realizării transplantului până la prima examinare realizată în cadrul prezentului studiu au fost cuprinse între 12 și 60 de luni.

Repartiția subiecților în funcție de perioada scursă de la transplant până în momentul examinării a fost următoarea:

- 6 dintre subiecți s-au prezentat în primul an după transplant
- 8 dintre subiecți erau în al doilea an după transplant
- 7 subiecți au fost examinați în al treilea an după transplant
- 5 subiecți erau în al patrulea an după realizarea transplantului
- 2 subiecți erau în al cincelea an după transplant

După completarea anamnezei am realizat o examinare parodontală complexă care s-a efectuat în cabinetul stomatologic al Clinicii de Propedeutică Stomatologică, la lumină artificială.

Am înregistrat și monitorizat: prezența sau absența factorilor iritanți locali, nivelul igienei orale cu ajutorul API (approximal plaque index) și CI (indicele de tartru) și gradul de hiperplazie gingivală prin indicele HI și gradul de inflamație (9) prin următorii parametri: GI_s (sângerarea gingivală) (13), GD (profundimea pungilor), mobilitatea dentară și recesiunea gingivală.

Rezultate

Pe baza indicilor menționați corobați cu datele obținute în urma examenului radiologic, am elaborat diagnosticul parodontal pentru toți subiecții lotului luat în studiu.

Indicii care evaluează statusul igienei orale (API și CI) au avut următoarele valori înaintea optimizării igienei orale și aplicării manoperelor profesionale de igienizare (fig 4):

- nu s-a depistat nici un caz fără placă bacteriană
- 1 subiect a prezentat placă bacteriană pe 0-25% din suprafețe
- 15 subiecți au prezentat placă bacteriană pe 25-50 % din suprafețe
- 9 subiecți au prezentat placă bacteriană pe 50-75 % din suprafețe

- 3 subiecți au prezentat placă bacteriană pe peste 75 % din suprafețe.

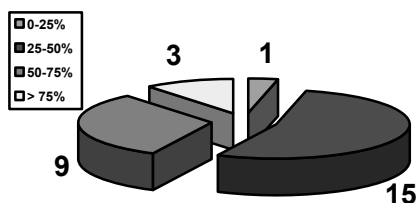


Fig. 4. Repartiția subiecților în funcție de indicele de placă

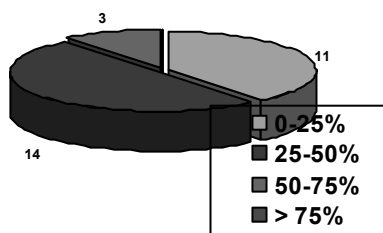


Fig. 5. Repartiția subiecților în funcție de indicele de tartru

Indicele de tartru a prezentat următoarele valori (fig. 5):

- 11 subiecți au prezentat tartru pe 0-25% din suprafețele dentare
- 14 au prezentat tartru pe 25-50% din suprafețele dentare
- 3 au avut peste 50-75% din suprafețe acoperite de tartru
- nici un subiect nu a avut tartru peste 75% din suprafețele dentare.

Indicele de sângerare gingivală simplificat Gis (13) a prezentat următoarele valori (fig 6):

- 9 subiecți au prezentat indicele de sângerare la sondare cu valoarea cuprinsă între 0-25%
- 13 subiecți au avut indicele de sângerare între 25-50%
- în cazul a 5 subiecți am depistat valori de 50-75%
- numai un singur subiect a avut valoarea indicelui gingival de sângerare simplificat peste 75%.

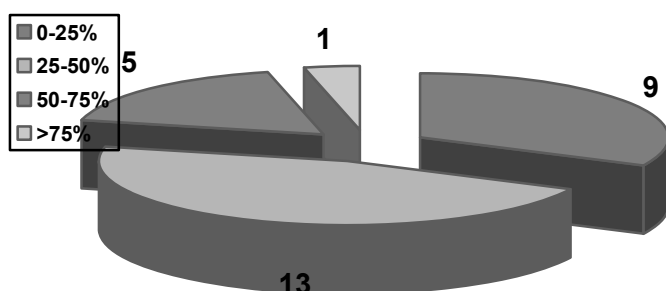


Fig. 6. Repartiția subiecților în funcție de valorile indicelui de sângerare.



Fig. 7. Aspectul hiperplaziilor gingivale la nivelul maxilarului - caz 1



Fig. 8. Aspectul hiperplaziilor gingivale la nivelul mandibulei- caz 1

La măsurarea profunzimii pungilor parodontale am depistat următoarele valori (fig 9):

- 3 subiecți au prezentat valori între 0-1 mm
- 4 subiecți au avut valori cuprinse între 1-2 mm
- 3 subiecți au prezentat valori între 2-3 mm
- 5 subiecți au avut valori de 3-4 mm
- 7 subiecți au prezentat valori de 4-5 mm
- 6 subiecți au prezentat valori de peste 6 mm.

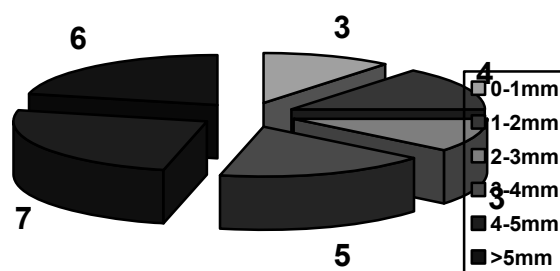


Fig. 9. Repartiția subiecților în funcție de profunzimea pungilor parodontale

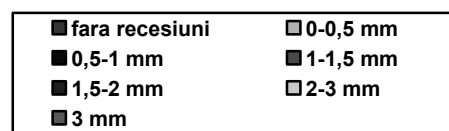


Fig. 10. Repartiția subiecților în funcție de mărimea recesiunilor

Fenomenele degenerative studiate prin măsurarea recesiunilor gingivale au arătat următoarea situație (fig 10):

- 15 subiecți nu au prezentat recesiuni gingivale
- 1 subiect a prezentat valori între 0-0,5 mm
- 3 subiecți au avut valori între 0,5-1 mm
- 2 subiecți au avut valori de 1-1,5 mm
- 1 subiect a prezentat valori de 1,5-2 mm
- 3 subiecți au avut valori de peste 2-3 mm
- 3 subiecți au avut valori de peste 3 mm.

În urma monitorizării mobilității dentare am obținut următoarele valori (fig. 11):

- 31 dinți cu mobilitate gradul I
- 24 dinți cu mobilitate gradul II
- 13 dinți cu mobilitate gradul III.

Hiperplazia gingivală a fost apreciată prin indicele HI (indicele de hipertrofie gingivală). Din cei 28 de subiecți peste 30% au fost încadrați în categorie „cu reacție la tratament”, zonele afectate, atât din zona frontală cât și din cea laterală, reducându-se, valorile HI de la o valoare medie de la 3,28+/- 1,95 la 0,67 +/- 0,79 pentru zona frontală și 1,74 +/- 1,37 la 0,79 +/- 0,75 pentru zona laterală.

Din punct de vedere al diagnosticului, care s-a pus pe baza examenului clinic și radiologic, subiecții au fost împărțiți în felul următor:

- nu am găsit nici un subiect cu parodonțiu indemn
- 13 subiecți au avut diagnosticul de gingivită și parodontită marginală cronică superficială
- 15 subiecți au avut diagnosticul de parodontită marginală cronică profundă.

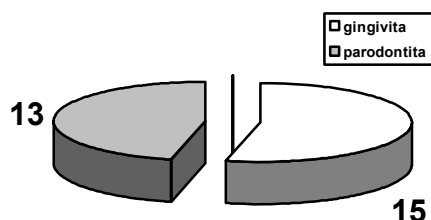


Fig. 11. Împărțirea subiecților în funcție de diagnosticul parodontal



Fig 12 Aspectul parodonțiului marginal: maxilar și mandibulă înainte și după tratament caz 2

Discuții

Problema depistării prevalenței afecțiunilor parodontale inflamatorii asociate hiperplaziilor gingivale la subiecții cu transplant renal a fost studiată deja de mai mulți practicieni (11,1). Scopul acestora a fost evaluarea efectelor tratamentelor parodontale non chirurgicale în cazuri cu transplant renal și hiperplazie gingivală consecutivă tratamentelor ciclosporinice.

Rezultate obținute de către noi pe lotul luat în studiu în ceea ce privește GIs se explică prin caracteristicile clinice ale hiperplaziilor gingivale: ginigie mărită de volum, boselată, de consistență fibroasă la palpare și în general cu tendință mai scăzută la sângerare. Datorită faptului că se adaugă și o componentă inflamatorie cauzată de

imposibilitatea de igienizare perfectă cu apariția plăcii bacteriene și tartrului, indicele de sângerare a prezentat totuși valori cuprinse între 0-50% la majoritatea subiecților.

Trebuie specificat faptul că o parte dintre subiecții depistați cu gingivită marginală cronică au prezentat valori mărite ale profunzimii pungilor, fiind însă pungi false datorate hiperplaziilor gingivale, fără o pierdere de atașament. Valorile găsite ale indicelui de hiperplazie gingivală au fost comparabile cu cele din literatura de specialitate (14) (valoare medie de la 2.22 $\pm$ 1.95 la 0,42 $\pm$ 0,77 pentru zona frontală și 1,24 $\pm$ 1,57 la 0,39 $\pm$ 0,85 pentru zona laterală.)

În urma stabilirii gravității leziunilor asociate și frecvenței lor s-a instaurat un tratament parodontal corect. Rezultatele au arătat că motivarea pacienților și îmbunătățirea igienei orale, precum și aplicarea unui tratament etiologic, reduce indicii de placă, de tartru, sângerare și indicele de hiperplazie gingivală.

Deoarece lotul din acest studiu nu a fost numeros, rezultatele nu au fost exprimate procentual și nu am realizat un studiu statistic, însă protocolul și valorile indicilor parodontali au fost comparabile cu cele găsite în diverse studii realizate pe loturi reprezentative (1)(14).

Concluzii

1). Particularitățile întâlnite la bolnavii cu transplant renal (tratamentul imunosupresor, caracteristicile leziunilor la nivel oral) justifică ideea acestui studiu. De asemenea, lipsa unor cercetări în acest domeniu la pacienții cu transplant aflați în evidența clinicilor de Nefrologie și Urologie Cluj, deschide perspectiva unor studii mai aprofundate în viitor.

2). Lotul luat în studiu a prezentat leziuni de gravitate diferită, care au putut fi stadializate în urma examenului clinic și radiologic.

3). În urma diagnosticării și stadializării leziunilor, s-a instituit un tratament adecvat fiecărui caz în parte. Controalele periodice efectuate după încheierea tratamentului au permis controlul nivelului igienei orale și precum și urmărirea evoluției leziunilor hiperplazice.

4). Îmbunătățirea igienei orale a subiecților, ședințele de igienizare profesională efectuate cu ocazia controalelor periodice, precum și reducerea dozei de ciclosporină, au avut ca efect ameliorarea leziunilor hiperplazice și a celor inflamatorii la majoritatea pacienților.

Bibliografie

1. ENGEL D. - The Effect of Immunosuppressive Drugs on Periodontal Inflammation in Human Renal Allograft Patients; *Journal of Periodontology*, 1982, 53: 245-248.
2. BOTTOMLEY W. K., PERLIN E., ROSS G. R.- Antineoplastic Agents and their Oral Manifestations; *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*, 1977, 44: 527-534
3. SEYMOUR R. A., THOMASON J. M., ELLIS J. S. - Oral And Dental Problems In The Organ Transplant Patient; *Dent. Update*, 1994, Jun., 21, 5: 209-12.
4. MORRIS P. J.- *Kidney Transplantation, Principles and Practice*; 4th Ed., 1996; 112-114.
5. CALNE R.Y., ROLLES K., WHITE D. J. G. et al. - Cyclosporin A in Clinical Organ Grafting. *Trans Proceedings*, 1981; 13: 349-358.
6. BARBER M. T., SAVAGE N. W, SEYMOUR G. J. - The Effect of Cyclosporin and Lipopolysaccharide on Fibroblasts: Implications for Cyclosporin-Induced Gingival Overgrowth; *Journal of Periodontology*, 1992, 63: 397-404.
7. BARTOLD P. M. - Regulation of Human Gingival Fibroblast Growth and Synthetic Activity by Cyclosporine A in vitro; *Journal of Periodontal Research*, 1988, 24: 314-321.

8. BROWN R. S., BEAVER W. T., BOTTOMLEY W. K. - On the Mechanism of Drug Induced Gingival Hyperplasia; *J. Oral Pathol. Med.*, 1991; 20: 201-209
9. PERNU H. E., PERNU L. M., HUTTUNEN K. R., NIEMINEN P. A., KNUUTTILA M. L.- Gingival Overgrowth Among Renal Transplant Recipients Related to Immunosuppressive Medication and Possible Local Background Factors; *J Periodontol.* 1992 Jun; 63, 6: 548-53
10. SOMACARERRA M. L., HERNANDEZ G., ACERO J., MOSKOW B. S. - Factors Related to the Incidence and Severity of Cyclosporin-Induced Gingival Overgrowth in Transplant Patients. A Longitudinal Study; *J. Periodontol.*, July, 1994; 671-675
11. DALEY T. D., WYSOCKI G. P. - Cyclosporine. Transplant Drug Impacts Dentistry; *Ont Dent.* 1987, Jun., 64, 6: 15-16.
12. SEYMOUR R. A., THOMASON J. M., ELLIS J. S. - The Pathogenesis Of Drug-Induced Gingival Overgrowth; *J. Clin. Periodontol.*, 1996, Mar., 23, 3 Pt 1: 165-175.
13. ABBAS F., VAN DER VELDEN U., HART, A. A. M. - Bleeding Plaque Ratio and the Development of Gingival Inflammation; *J. Clin. Periodontol*, 1986, 13: 774-782.
14. AIMETTI M., ROMANO F., PRIOTTO P., DEBERNARDI C. - Non-surgical periodontal therapy pf cyclosporin A gingival overgrowth in organ transplant patients. Clinical results at 12 months; *Minerva Stomatol.* 2005 May; 45(5): 311-9.

Clinical study of periodontal aspects in patients with kidney transplants

**SORANA BACIU, SORINA SAVA, ALEXANDRA ROMAN,
DIANA DUDEA, VOICHIȚA SĂBĂDUȘ,
MARIANA CONSTANTINIUC, IOANA GIOSAN**

Summary

Gingival overgrowth is frequently encountered in patients with kidney transplant, undergoing immunosuppressive treatment. In order to prevent the association between inflammation and gingival hyperplasia, this category of risk has to be monitorized as soon as possible after the transplant. A study regarding the prevalence of periodontal disease associated with gingival hyperplasia can provide a proper perspective on the complex periodontal treatment.

Key words: periodontal disease, kidney transplant, immunosuppressive drugs.

Farmacie

CENTRUL DE INFORMARE ASUPRA MEDICAMENTULUI AL UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “IULIU-HAȚIEGANU”, CLUJ-NAPOCA

CORINA MACAVEI, C. MAIER, M. BOJIȚĂ

Catedra de Analiza Medicamentului,
Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Una dintre condițiile esențiale în procesul de utilizare rațională a medicamentelor o reprezintă disponibilitatea informației independente despre medicamente.

Primul Centru de Informare asupra Medicamentului (CIM) din România a fost înființat la UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, în colaborare cu Agenția Statelor Unite pentru Dezvoltare Internațională (USAID) și a Farmacopeei Statelor Unite ale Americii (USP). Organizarea și activitățile CIM sunt similare celorlalte centre care funcționează în alte țări. CIM furnizează informații gratuite despre medicamente tuturor profesioniștilor din domeniul medical. Cele mai frecvente întrebări adresate cuprind informații despre medicament, administrare în timpul sarcinii și alăptării, reacții adverse, indicații terapeutice, etc.

Cuvinte cheie: Centru de informare asupra medicamentului, informație actuală, gratuită

Introducere

După 1950, numărul medicamentelor a început să crească și literatura referitoare la medicamente să se extindă. Evaluarea literaturii de către profesioniștii din domeniul medical ocupă o mare parte din timpul necesar pentru desfășurarea activităților legate de pacient și menținerea sănătății publice. Apare astfel nevoia constituirii organizațiilor specializate în furnizarea informațiilor actuale, exacte și obiective despre medicamente. Primul centru care a furnizat informații despre substanțe chimice și medicamente a fost Centrul de toxicologie din Chicago în 1953. În doar câțiva ani, centre similare au fost deschise în mai multe orașe ale SUA precum și în Marea Britanie, Suedia, Germania și alte țări europene (1, 5).

Pe piața farmaceutică au fost lansate un număr tot mai mare de medicamente, care au în general potență mai crescută, fiind mai selective; formulările devenind din ce în ce mai complexe. Datorită exploziei de medicamente, precum și a numărului mare de generice existente pe piață după expirarea patentului (autorizației), profesioniștii din domeniul sănătății se confruntă cu tot mai multe probleme datorită informațiilor publicate în legătură cu aceste medicamente. La fel ca și în SUA, în România a fost necesară înființarea și dezvoltarea unui centru de informare asupra medicamentului (CIM) care să furnizeze medicilor și farmaciștilor informații despre medicamente validate științific, gratuite, imparțiale despre medicamente (3,4).

Materiale și metodă

Activitatea CIM constă în preluarea întrebărilor adresate de profesioniștii din domeniul medical, elaborarea buletinului informativ, întreținerea bazei de date și a site-ului CIM. Ne propunem să analizăm datele înregistrate în CIM în perioada 01.03.2004 – 28.02.2006: numărul întrebărilor adresate lunar, anual, categoria întrebărilor, categoriile solicitanților, sursele bibliografice care au fost consultate pentru elaborarea răspunsurilor la întrebările adresate, prin prelucrarea datelor înregistrate în baza de date a CIM.

Rezultate și discuții

În perioada 01.03.2004 – 31.08.2006 au fost înregistrate în baza de date a CIM un număr de 434 de întrebări: 35,94% - în anul 2004, 41,47% - în anul 2005 și 22,58% - în anul 2006. Media numărului de întrebări înregistrate lunar a fost de 15 (minim 5 – maxim 21).

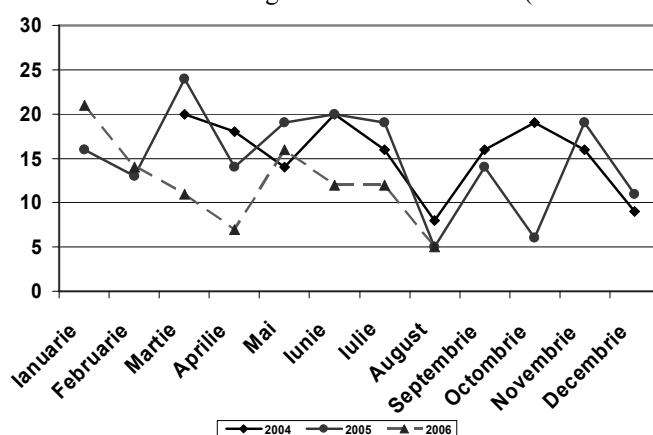


Fig. 1. Numărul întrebărilor adresate CIM/ lună/ an

Serviciile CIM au fost utilizate de către medici, farmaciști, studenți ai facultăților de medicină și farmacie și pacienți. (Fig. 2). 20% din întrebări au fost adresate de *farmaciști*, 21 % de către *farmaciști specialiști*, 11% au fost adresate de către *medici specialiști*, 3% de către *medici de familie*. În anul 2005 a crescut numărul pacienților care au adresat întrebări CIM, aceasta fapt datorându-se probabil accesibilității site-ului CIM.

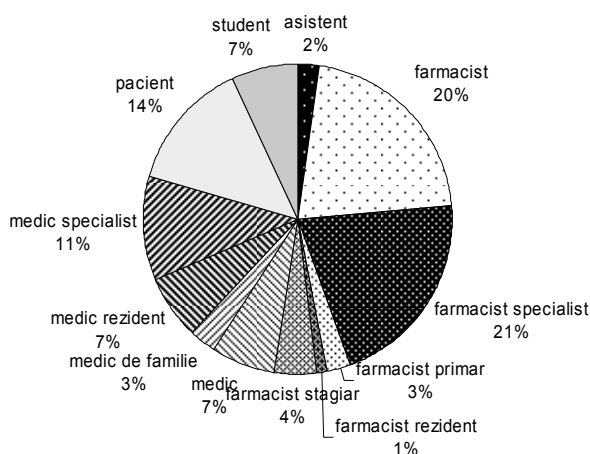


Fig. 2. Categoriile de solicitanți

Cele mai frecvente întrebări fac referire la detalii despre medicament (39,95%), fiind urmate ca frecvență de întrebări referitoare la reacții adverse – 11%, eficacitate terapeutică – 11%, interacțiuni medicamentoase – 8%, utilizarea medicamentelor la copii – 8% și utilizarea medicamentelor în sarcină și alăptare – 6,45%.

În ceea ce privește categoria întrebărilor înregistrate, predomină întrebări cu caracter general, ceea ce înseamnă că este necesară activitatea de informare desfășurată de CIM datorită numărului mare de medicamente existent pe piața farmaceutică, a timpului insuficient pentru consultarea surselor bibliografice (cărți, jurnale, a bazelor de date electronice) dar și datorită costului ridicat de acces la aceste surse (13,14).

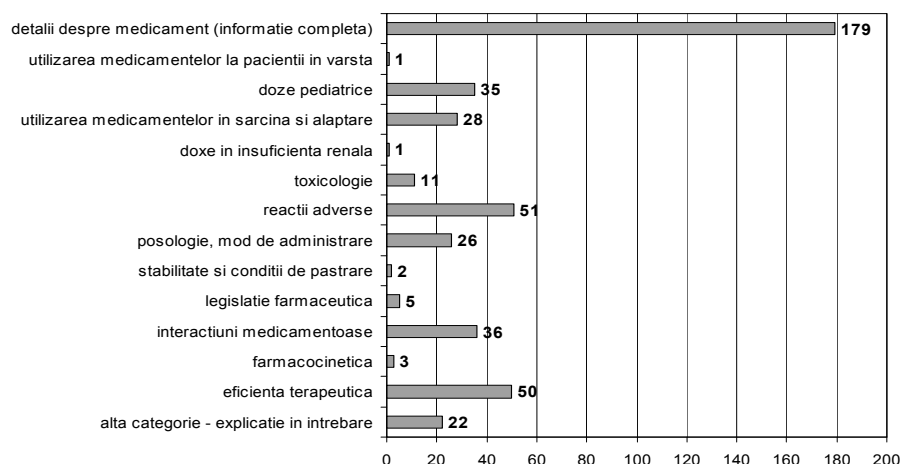


Fig. 3. Categorii întrebări adresate CIM

Din tabelul nr. I (valorile sunt exprimate procentual) se observă că în cel de-al doilea an de activitate (perioada 01.03.2005 – 28.02.2006) numărul întrebărilor cu caracter general despre medicament sau care solicitau informații complete despre un medicament a scăzut, crescând în schimb numărul întrebărilor care solicitau informații specifice privind *eficiența terapeutică sau reacțiile adverse*. De asemenea în perioada 01.03.2005 – 28.02.2006 s-au înregistrat noi categorii de întrebări, privind farmacocinetica sau păstrarea medicamentelor.

Tabel I – distribuția categoriilor de întrebări adresate

Categorie întrebare	01.03.2004 28.02.2005	01.03.2005 28.02.2006
Detalii despre medicament	47.4 %	41.66 %
<i>Eficiență terapeutică</i>	<i>6.36 %</i>	<i>15 %</i>
Interacțiuni medicamentoase	10.98 %	6.11 %
Posologie și mod de administrare	5.20 %	4.44 %
<i>Reacții adverse</i>	<i>9.25 %</i>	<i>15 %</i>
Toxicologie	2.89 %	2.78 %
Utilizarea medicam. în insuficiența renală	0.58 %	0 %
Utilizarea medicam. în sarcină și alăptare	9.25 %	5 %
Utilizarea medicamentelor la copii	8.09 %	7.78 %
<i>Farmacocinetică</i>	<i>0 %</i>	<i>1.11 %</i>
<i>Stabilitate și condiții de păstrare</i>	<i>0 %</i>	<i>1.11 %</i>

În România, predomină întrebările adresate de farmaciști stagiaari, rezidenți, specialiști, în timp ce centrele din alte țări înregistrează mai multe întrebări adresate de către medici rezidenți și specialiști (7, 8).

Pentru asigurarea și menținerea calității, prin furnizarea informației pasive, literatura consultată pentru elaborarea răspunsurilor la întrebări este evaluată critic. Elaborarea unui răspuns se efectuează în urma consultării literaturii de specialitate (terțiară, secundară sau primară) existentă în CIM. Principala sursă de informare pentru elaborarea răspunsurilor o reprezintă baza de date Micromedex Healthcare Series (226 de consultări pentru elaborarea răspunsurilor).

Tabel II – Surse bibliografice utilizate pentru elaborarea răspunsurilor

Sursa bibliografică	Număr întrebări	Sursa bibliografică	Număr întrebări
Agencia Nacională a Medicamentului (www.anm.ro)	52	Micromedex Healthcare Series	226
AHFS Drug Information, 2003	55	Ministerul Sănătății și Familiei (www.msf-dgf.ro)	45
Biam (http://www2.biam2.org)	15	PDR, 57th edition 2003	32
Drugs in Pregnancy & Lactation,	25	Pub Med	37
Goodman&Gilman's	18	The Merck Manual,	31
Harrison's Principles of Internal Medicine	20	The Pediatric Drug Handbook,	9
Martindale - The complet drug reference	96	Theriaque	19
Medline	17	USP DI Volume 1 and 2	64

Întrebările parvin CIM - ului în formă scrisă prin intermediul e-mailului, faxului, a formularului web (www.cim.umfcluj.ro) sau uneori prin scrisoare adresată; răspunsurile se emit întotdeauna în format scris. Atunci când din motive de urgență răspunsurile sunt furnizate prin telefon, informația comunicată verbal este urmată și de trimiterea în formă scrisă, prin e-mail sau fax. 51% din răspunsuri au fost trimise prin intermediul e-mailului, 14% prin fax, 15% au fost furnizate personal, de către colectivul CIM, iar la 20% din întrebări răspunsul a fost furnizat prin telefon, ulterior fiind trimis și în scris prin intermediul faxului sau al e-mailului.

Au fost înregistrate întrebări atât Cluj-Napoca (76%,) cât și din alte zone ale țării (București – 4%, Alba – 3%, urmate de Timisoara, Oradea, Bistrita, etc)

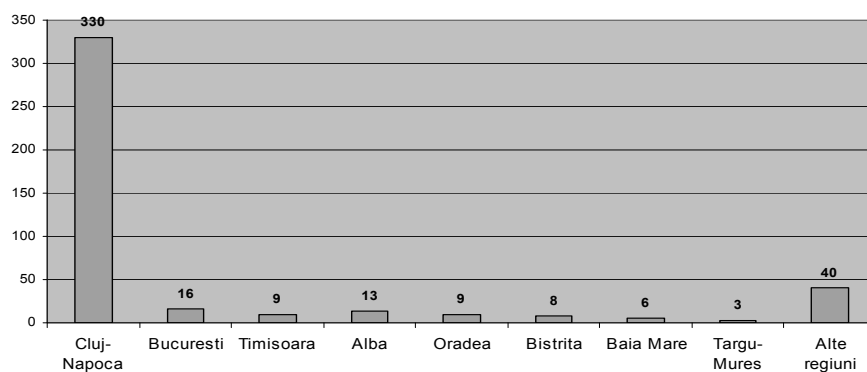


Fig. 4 Distribuția solicitărilor adresate CIM/ județe

Serviciile oferite de CIM au fost utilizate atât de medici, cât și de farmaciști, atât din Cluj-Napoca, dar și din alte orașe ale țării.

Periodic, activitatea și serviciile oferite de CIM sunt prezentate la rapoartele de garda din clinicile și spitalele din Cluj-Napoca. În aproximativ doi ani de activitate CIM a furnizat informații despre medicamente, numărul răspunsurilor furnizate fiind de aproximativ 440. Ne propunem ca în anul 2007 să intensificăm promovarea acestor servicii în rândul medicilor rezidenți și al medicilor de familie.

Concluzii

În întreaga sa activitate CIM a furnizat informații despre medicamente corecte, precise, comprehensive, imparțiale și gratuite, medicilor, farmaciștilor, asistenților și altor profesioniști din domeniul medical.

Serviciile CIM au fost utilizate atât de farmaciști dar și de medici. Utilitatea centrelor de informare existente în alte țări a fost demonstrată în timp; datorită accesibilității situ-lui CIM, a promovării efectuate cu ocazia diverselor manifestări științifice, s-au stabilit noi contacte cu profesioniști medicali, din regiuni diferite ale României.

Aportul centrului la menținerea sănătății publice este important, CIM reprezentând o resursă utilă pentru obținerea informațiilor imparțiale despre medicamente și terapie medicamentoasă. Adaptarea serviciilor la nevoile reale ale medicului, farmacistului și pacientului reprezintă una din prioritățile serviciilor farmaceutice și o strategie a CIM.

Bibliografie

1. USP - Drug Information Center Management – Participants Manual (April 1999)
2. ALFONSO R. GENNARO, ARA H DER MAEDEROSIAN, GLEN R HENSON, THOMAS MEDWICK, NICHOLAS G POPOVICH, ROGER L SCHNAARE, H STREVE WHITE: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 2000, 20th edition, 3-69
3. Guvernul României. *Strategii naționale în domeniul sănătății*, 2000, <http://www.guv.ro/obiective/msf/vol1.pdf>
4. Raport anual 2003. Agenția Națională a Medicamentului <http://www.anm.ro/ /Brosura ANM 2003.pdf>
5. USP Profile: Center for the Advancement of Patient Safety (CAPS) <http://www.usp.org/patientSafety/briefsArticlesReports/qualityReview/qr772003-04-01.html>
6. *Systematic Approach for answering a Drug Information Request: The Seven Steps* – www.samford.edu/schools/pharmac/dic/eval.htm
7. MONAH P. JOSHI: Drug information service at teaching hospitals in developing countries, *Indian Journal of Pharmacology* 1998; 30: 1 – 5
8. LASSANOVA M, TISONOVA J, BOZEKOVA L, KRISKA M: Drug Information Center, *Bratislava LekListrz* 2001; 102 (6): 302 – 306
9. H. MULLEROVA AND J. VLCEK: European Drug Information Centers, *Pharm. World Sci* 1998; 20 (3): 131 – 135
10. The society of hospital Pharmacists of Australia Committee of Specialty Practice in Drug Information, Guidelines for Quality Assurance of Drug Information Centers, *Australian Journal of Hospital Pharmacy* Volume 23, No. 6, 1993
11. B. ÖHMAN, H. LYRVALL, E. TÖRQVIST, G. ALVAN, AND E. SJÖRVIST, Clinical Pharmacology and the provision of drug information, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1992) 42: 563 – 568
12. Health Plan Members View on Forgiving medical errors, *Am J Care*. 2005;11:49-52

13. *Dialogue in pharmacovigilance, more effective communication*, published by the Uppsala Monitoring Centre, Sweden, 2002
14. *The role and function of the pharmacist in Europe*, Publications Groningen 1989

**Drug Information Center of the “Iuliu-Hațieganu”
University of Medicine and Pharmacy of Cluj-Napoca**

CORINA MACAVEI, C. MAIER, M. BOJIȚĂ

Summary

One of the essential conditions for the rational use of drugs is the availability of independent information about them.

In Romania, the first Drug Information Center (DIC) was set up at the Cluj-Napoca University of Medicine and Pharmacy in collaboration with the United States Agency for International Development (USAID) and the United States Pharmacopeia (USP). The structure and the activities of DIC Romania are similar to those of other centers based in countries around the world. DIC provides free drug information for medical professionals. The most frequent questions addressed to DIC concern general information about drugs, pregnancy and breastfeeding, adverse reactions, therapeutic use etc.

Key words: Drug Information Center, free and up-to-date information

EFECTELE UNOR DERIVAȚI TIAZOLIL-TIAZOLO-TRIAZOLICI ASUPRA DEZVOLTĂRII MIDIEI ALBASTRE (MYTILUS EDULIS)

H. MIREȘAN^{1,4}, V. ZAHARIA², DOINA GHIRAN³,
EUFEMIA ȘTEFĂNESCU¹

¹Universitatea "Ovidius", Constanța, Facultatea de Medicină Dentară și Farmacie, Disciplina de Toxicologie

²UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie organică

³UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie, Catedra de Chimie farmaceutică

Rezumat

Midiile sunt moluște care habitează în mările și oceanele lumii și reprezintă un important indicator biologic al calității mediului marin, studiat în laborator. S-a studiat influența unor compuși cu structură tiazolil-tiazolo-triazolică asupra dezvoltării midiilor din Marea Neagră. Ca indicatori ai stresului oxidativ s-a urmărit activitatea a două enzime: catalaza (CAT, EC 1.11.1.6) și superoxid-dismutaza (SOD, EC 1.15.1.1). Pe toată durata experimentului (21 zile), midiile au fost menținute în condiții constante de pH, temperatură și salinitate. S-au înregistrat numărul de decese și numărul de organisme viabile. Activitatea enzimelor a fost determinată spectrofotometric. Studiul confirmă utilitatea midiilor ca bioindicatori ai monitorizării poluării.

Introducere

Midia albastra (*Mytilus edulis*) este o moluscă ce aparține familiei Mytilidae și habitează sub formă de colonii în apele marine, la adâncimi de până la 50 m. Este o moluscă lamelibranhiată, de formă alungită, cu partea anterioară dreaptă iar cea posterioară umflată, cu o lungime de 4-10 cm și o masă totală de 10-100g. Prezintă două valve care se închid prin niște dinți lungi. Culoarea exterioară a valvelor este brună sau violet închis iar cea exterioară, albastru violet. Viabilitatea midiilor se apreciază prin atingerea lor, dacă sunt vii, valvele se închid imediat. Midia albastră reprezintă, pe lângă valoarea ei nutritivă, un important bioindicator al poluării apelor marine cu metale, produse petroliere și substanțe organice. Ele au capacitatea de a acumula și fixa numeroși poluanți (1-8)

În aceste experiment s-a urmărit influența unor compuși cu structură tiazolil-tiazolo-triazolică noi sintetizați (12), asupra dezvoltării midiilor și asupra stresului oxidativ indus de aceștia (utilizându-se ca indicatori, activitatea catalazei, CAT și superoxid dismutazei, SOD), pe parcursul a 21 de zile. Superoxid dismutaza catalizează reacția dintre radicalul superoxid și ionii de hidrogen, cu formare de apă oxigenată: $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$. Catalaza catalizează reacția de descompunere a apei oxigenate: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$. Activitatea catalazei a fost determinată prin metoda descrisă de Sizer și Beers (10). Activitatea superoxid dismutazei a fost determinată prin metoda descrisă de Winterbourn (9).

Pe toată durata experimentului, miile au fost menținute în condiții constante de pH ($7,5 \pm 0,5$), temperatură ($20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$) și salinitate ($18\text{‰} \pm 1\text{‰}$).

Materiale și metode

Materiale

-Tampon fosfat $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,05 M, cu pH 7,0; Soluție tampon fosfat 0,067 M, cu pH 7,8; Soluție de peroxid de oxigen 0,059 M; Soluție riboflavină 0,12 mM; Soluție de NBT (clorură de 2,2-di(p-nitrofenil)-5,5-difenil-3,3-(3,3-dimetoxi-4,4-difenil tetrazoliu)) 1,5 mM; Soluție EDTA Na_2 0,1 M, cu pH 7,8

-compuși cu structură tiazolil-tiazolo-triazolică testați (12), sunt prezentați în figura 1:

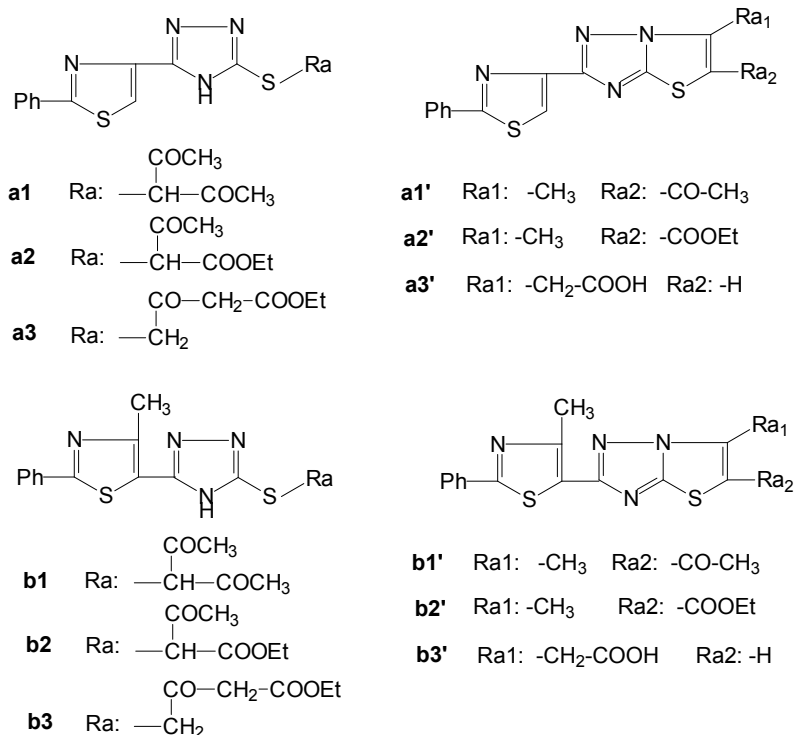


Fig. 1.

-Centrifuga; pH-metru digital; Spectrofotometru UV-VIS; Refractometru

Animale de experiență: midii culese de pe litoralul Mării Negre, zona Vama Veche, în luna octombrie 2005, în greutate medie totală de 40 g, cu lungimea cuprinsă între 4 și 5 cm. Acestea au fost repartizate în 13 loturi, fiecare conținând un număr de 21 midii (excepție lotul martor), după cum urmează: lotul 0 (lotul martor, netratat, 25 midii); lotul 1 (**a1**); lotul 2 (**a2**); lotul 3 (**a3**); lotul 4 (**a1'**); lotul 5 (**a2'**); lotul 6 (**a3'**); lotul 7 (**b1**); lotul 8 (**b2**); lotul 9 (**b3**); lotul 10 (**b1'**); lotul 11 (**b2'**); lotul 12 (**b3'**). Cele 13 loturi de animale au fost introduse fiecare în câte un acvariu cu 4 litri de apă marină, și ținute în condiții constante de temperatură ($20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$), pH ($7,5 \pm 0,5$), salinitate ($18\text{‰} \pm 1\text{‰}$) și aerare permanentă, pe toată durata experimentului. Substanțele testate au fost administrate sub formă de suspensie fină, în concentrații de 50 $\mu\text{g/l}$.

Înainte de începerea experimentului, cele 13 loturi au fost lăsate să se aclimatizeze timp de 3 zile, în condițiile experimentului. Durata experimentului: 21 zile.

Timpi de prelevare: T_0 (la începutul experimentului, înainte de tratare), T_3 (la 3 zile), T_{10} (la 10 zile), T_{21} (la sfârșitul experimentului).

Metode:

S-a urmărit modificarea activității enzimice în timp, la o concentrație de 50 $\mu\text{g/l}$ compus testat. Pe parcursul experimentului s-au înregistrat: numărul de decese, numărul de organisme viabile și variația masei corporale la toate cele 13 loturi. Activitatea enzimatică a CAT și SOD, în funcție de timp, a fost determinată pe câte 6 animale viabile, după sacrificare, la timpii T_0 , T_3 , T_{10} , T_{21} .

Activitatea catalazei, exprimată în U/g țesut, a fost determinată spectrofotometric, la 240 nm, prin consumarea peroxidului de hidrogen (10). O unitate enzimatică descompune 1 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{minut}$, la 25°C și pH 7,0.

Activitatea superoxid dismutazei, exprimată în U/g țesut, a fost determinată spectrofotometric, la 560 nm, prin inhibarea reducerii clorurii de NBT, cu radicalii peroxid (9). O unitate enzimatică reprezintă cantitatea de enzimă care realizează 50 % inhibiție, în condiții standard. Radicalii superoxid sunt generați, în mediul de reacție, prin fotoreducerea riboflavinei, în urma iluminării timp de 5 minute, la un neon de 40 W.

Rezultate și discuții

Rezultatele înregistrate sunt prezentate în tabelul 1 (pentru CAT) și în tabelul 2 (SOD):

Tabel 1. Activitatea catalitică a CAT (U/g țesut proaspăt)

Compus	T_3			T_{10}			T_{21}		
	M*	DS	DSR	M*	DS	DSR	M*	DS	DSR
a1	6199,67	60,27	0,972	5242,33	71,34	1,361	4541,50	69,31	1,526
a2	6175	71,93	1,165	5228,50	79,74	1,525	4521,67	75,77	1,675
a3	6155,67	83,94	1,364	5211,17	60,42	1,159	4504,83	76,19	1,691
a1'	6264,17	56,20	0,897	5309,33	49,91	0,940	4600	45,55	0,990
a2'	6216,17	67,52	1,086	5260,33	52,10	0,990	4558,33	55,15	1,209
a3'	6236,33	50,19	0,804	5278,50	51,17	0,969	4579,17	42,70	0,932
b1	6208,17	66,11	1,065	5251,67	63,68	1,212	4550	61,49	1,352
b2	6190,50	62,92	1,016	5239,83	74,94	1,430	4534,17	67,41	1,486
b3	6161,33	88,11	1,430	5220,50	66,42	1,272	4515,33	75,58	1,674
b1'	6292,17	86,27	1,371	5322,83	42,54	0,799	4613,83	43,39	0,941
b2'	6225,67	61,64	0,990	5268,67	57,61	1,093	4569,50	47,20	1,033
b3'	6246	45,35	0,726	5284,50	63,97	1,211	4584,83	43,07	0,939
Martor	T_0 5387	T_3 5201,12		T_{10} 5048,50		T_{21} 4953,40			

M activitate catalitică, * media a 6 determinări, DS deviație standard, DSR deviație standard relativă

Tabel 2. Activitatea catalitică a SOD(U/g țesut proaspăt)

Compus	T_3			T_{10}			T_{21}		
	M*	DS	DSR	M*	DS	DSR	M*	DS	DSR
a1	715	49,71	6,953	561,17	52,72	9,394	547,17	33,60	6,140
a2	695,50	47,62	6,846	542,50	45,73	8,430	534,50	21,10	3,949
a3	684,66	49,51	7,231	522,83	27,81	5,319	524,17	12,73	2,429
a1'	789,50	13,62	1,725	615,66	27,37	4,446	587,50	15,83	2,695
a2'	741,66	45,71	6,164	576,33	42,85	7,434	559,83	28,41	5,074
a3'	772,33	13,71	1,775	588,17	33,82	5,750	573,83	23,29	4,059
b1	725	40,44	5,577	568,83	50,36	8,853	550,50	31,22	5,671
b2	705,16	52,02	7,377	551,66	47,94	8,691	538,83	28,38	5,266
b3	690,83	49,42	7,154	538,33	48,74	9,054	530,50	17,96	3,386
b1'	800,50	12,39	1,547	695,83	13,61	1,956	597,33	13,02	2,179
b2'	763,50	12,17	1,595	582	40,03	6,878	569,16	29,38	5,162
b3'	784	14,28	1,822	605,50	28,83	4,762	579,16	20,39	3,520
Martor	T_0 657,80	T_3 638,45		T_{10} 611,34		T_{21} 581,77			

M activitate catalitică, * media a 6 determinări, DS deviație standard, DSR deviație standard relativă

Modificările comparative ale activității celor două enzime, induse de compușii testați, pe parcursul experimentului, sunt redată în figurile 2 și 3.

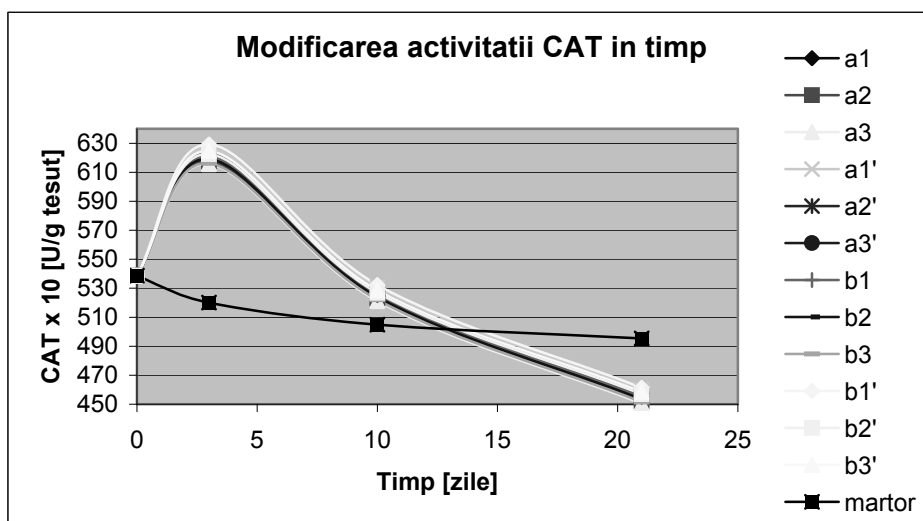


Fig. 2. Modificarea activitatii CAT in timp

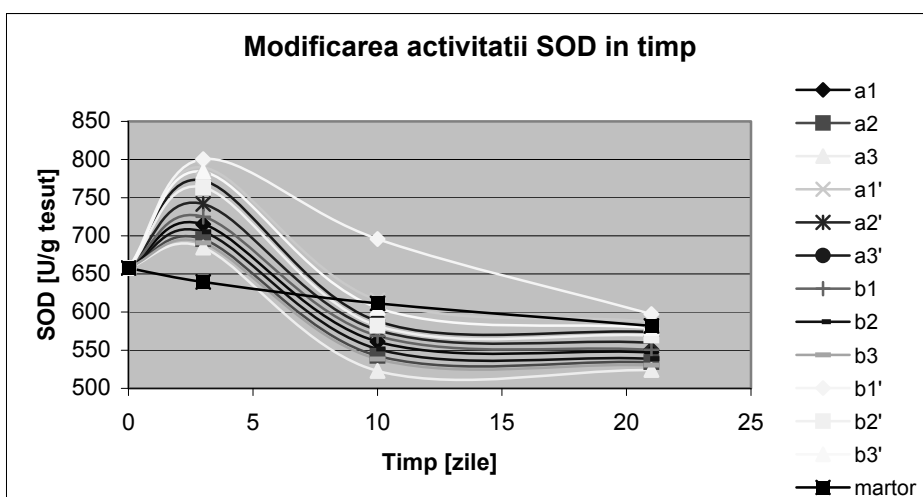


Fig. 3. Modificarea activitatii SOD in timp

La concentrația de 50 $\mu\text{g/l}$ compus studiat, activitatea CAT se modifică în timp, înregistrând initial o creștere (la 3 zile) pentru toți compușii studiați, comparativ cu lotul martor, creștere care este cea mai pronunțată în cazul compușilor b1' și a1'. La a zecea zi de experiment, toți compușii prezintă valori ale concentrației CAT, superioare lotului martor, creșterea activității enzimaticice fiind mai semnificativă pentru compușii b1' și a1'. Toți compușii determină în zilele 11-21 ale experimentului, o scădere a activității CAT, comparativ cu lotul martor, scăderea cea mai evidentă înregistrându-se în cazul compușilor a3 și b3.

La concentrația de 50 $\mu\text{g/l}$ compus studiat, activitatea SOD se modifică în timp, înregistrând initial o creștere (la 3 zile) pentru toți compușii studiați, comparativ cu lotul martor. Din a patra zi de experiment, derivații acetilați, a1' și b1' prezintă valori

ale concentrației SOD, superioare lotului martor, creșterea activității enzimatică fiind mai semnificativă pentru derivatul b1' (seria 2-fenil-4-metil-tiazol-5-il-mercaptotriazoli). Toți ceilalți compuși determină în zilele 4-21 ale experimentului, o scădere a activității SOD, comparativ cu lotul martor.

Concluzii

În acest studiu, s-a urmărit influența unor compuși tiazolil-tiazolo-triazolici, sintetizați de noi, asupra dezvoltării midiei albastre și inducerii stresului oxidativ.

În cazul CAT, toți compușii testați determină o creștere a activității, în primele 3 zile de experiment, comparativ cu lotul martor, creștere care este cea mai pronunțată în cazul compușilor b1' și a1'. Din ziua a 11-a a experimentului, toți compușii studiați, determină o scădere a activității CAT, comparativ cu lotul martor, scăderea cea mai evidentă înregistrându-se în cazul compușilor a3 și b3.

În cazul SOD, compușii testați determină o creștere a activității SOD, în primele 3 zile de experiment. Derivații acetilați, prezintă un efect de stimulare a activității SOD, pe toată durata experimentului, având probabil un potențial antioxidant. Derivații neciclizați (tioeterii) scad acțiunea catalitică a SOD.

Rezultatele acestui studiu confirmă utilitatea midiei albastre ca indicator al stresului oxidativ indus de substanțele chimice.

Bibliografie

1. SUKHOTIN A. A., ABELE D., PORTNER H. O., Growth, metabolism and lipid peroxidation in *Mytilus edulis*: age and size effects, *Marine Ecology Progress Series*, 2002, 226: 223-234
2. REGOLI F., HUMMEL H., AMIARD-TRIQUET C., LARROUX C., SUKHOTIN A., Trace metals and variations antioxidant enzymes in arctic bivalve populations, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 1998, 35: 594-601
3. ANGEL D. L., FIEDLER U., EDEN N., KRESS N., ADELUNG D., HERUT B., Catalase activity in macro- and microorganisms as an indicator of biotic stress in coastal waters of eastern Mediterranean Sea, *Helgol Mar Res*, 1999, 53: 209-218
4. MUBIANA VALENTINE, VERCAUTEREN KATHLEEN, BLUST R., The influence of body size, condition index and tidal exposure on the variability in metal bioaccumulation in *Mytilus edulis*, *Environmental Pollution*, 2006, 140: 1-8
5. DA ROS L., NASCI C., CAMPESAN G., SARTORELLO P., STOCO G., MENETTO A., Effects of linear alkylbenzene sulphonate and cadmium in digestive gland of mussel, *Mytilus* sp., *Marine Environmental Research*, 1995, 39: 321-324
6. FUNES V., ALHAMA J., NAVAS J. I., LOPEZ_BAREA J., PEINADO J., Ecotoxicological effects of metal pollution in two mollusc species from the Spanish South Atlantic littoral, *Environmental Pollution*, 2006, 139: 214-223
7. EERTMAN R. H. M., GROENINK C. L. F. M. G., SANDEE B., HUMMEL H., Response of the mussel *Mytilus edulis* following exposure to PAHs or contaminated sediment, *Marine Environmental Research*, 1995, 39: 169-173
8. REGOLI F., PRINCIPATO G., Glutathione, glutathione-dependent and antioxidant enzymes in mussel, *Mytilus galloprovincialis*, exposed to metals under field and laboratory conditions: implications for the use of biochemical biomarkers, *Aquatic Toxicology*, 1995, 31: 143-164
9. WINTERBOURN C., HAWKINS R., BRIAN M., CARRELL R., The estimation of red cell superoxid dismutase activity, *J Lab Chem Med*, 1975, 85: 337
10. SIZER I., BEERS R., A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide, *J Biol Chem*, 1952, 195: 133-140

11. *Farmacopeea Română*, ediția a X-a, Editura Medicală, București, 1993
12. ZAHARIA V., MIREȘAN H., CHIRTOC ILEANA, PALIBRODA N., MATINCA DOINA, Obținerea și evaluarea potențialului antimicrobian al unor tiazolil-tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoli, *Al XII-lea Congres de Farmacie*, 17-19 octombrie, 2002, Bucuresti, Rezumat, pp: 92-93

Effects of some thiazolyl-thiazolo-triazoles on mussels (*Mytilus edulis*)

**H. MIREȘAN, V. ZAHARIA, DOINA GHIRAN,
EUFEMIA ȘTEFĂNESCU**

Summary

Blue Mussels (*Mytilus edulis*) are mollusks that dwell in the seas and oceans of the world and represent a highly important biological indicator of the quality pertaining to the marine environment. The influence of some thiazolyl-thiazolo-triazoles compounds on the Blue Mussel development in the Black Sea has been thoroughly studied. The examined biological responses included the concentration of thiazolyl-thiazolo-triazoles and the activity of several enzymes. As an indicator of the oxidation stress we have watched closely the activity of two enzymes: catalase (CAT, EC 1.11.1.6) and superoxide dismutase (SOD, EC 1.15.1.1). During the entire experiment (21 days) the mussels have been maintained in a pH-constant environment with a well balanced salinity and temperature. The number of deaths and the number of viable organisms have been recorded. The activity of catalase and superoxide dismutase has been spectrophotometrically established. The present study confirms the utility of mussels as bioindicators in monitoring pollution.

Key words: Thiazolyl-thiazolo-triazoles, Blue Mussel, bioindicators, oxidation stress, catalase, superoxid-dismutase.

EVALUAREA CAPACITĂȚII ANTIOXIDANTE A UNOR COMPUȘI NATURALI UTILIZÂND VOLTAMETRIA CICLICĂ

SIMONA MIREL¹, S. LOTREAN¹, IOANA TIUCA¹,
ALEXANDRA TOMA¹, R. SÂNDULESCU¹, M. TĂMAȘ²

¹Catedra de Chimie Analitică și Analiză Instrumentală

²Catedra de Botanică Farmaceutică

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

Rezumat

Prin acest studiu au fost evaluate prin voltametrie ciclică (CV) proprietățile antioxidante ale unor flavonoide pure (quercetol, rutozidă, vitexin 4'-ramnozidă) și a fost estimată capacitatea antioxidantă a unor extracte de *Crataegus monogyna* (obținute din flori, frunze, fructe). Voltamogramele flavonoidelor au evidențiat că pH-ul influențează semnificativ semnalul voltametric, dar indiferent de valoarea acestuia, potențialul de oxidare descrește în ordinea: quercetol > rutozidă > vitexin-4'-ramnozidă, indicând faptul că cel mai puternic antioxidant este quercetolul. Voltamogramele ciclice înregistrate pentru extractele de *Crataegus monogyna* (păducel) permit estimarea capacității antioxidante totale, fără determinarea contribuției individuale a componentelor. Comportarea electrochimică este asemănătoare, dar o capacitate antioxidantă mai accentuată se poate atribui tincturii obținute din fructele de păducel. Studiul argumentează premisa potrivit căreia voltametria ciclică este o metodă eficientă, simplă, economică și sensibilă, fiind adecvată pentru evaluarea capacității antioxidante totale a extractelor vegetale.

Cuvinte cheie: voltametrie ciclică, capacitate antioxidantă, flavonoide, *Crataegus monogyna*

Introducere

Datele existente în literatură privind implicarea radicalilor liberi în etiologia unor boli grave și a reducerii riscului de apariție a acestora ca urmare a creșterii aportului de antioxidanți a determinat creșterea interesului față de compușii cu presupusă activitate antioxidantă și - în primul rând - a antioxidanților naturali (1-3). Metodele uzuale de analiză ale proprietăților antioxidante (spectroscopia UV-VIS, spectroscopia de fluorescență, chemiluminiscența, cromatografia de gaze și de lichide de înaltă performanță) sunt costisitoare și consumatoare de timp (4-7). De aceea, cercetarea analitică își propune elaborarea de noi metode de analiză adecvate, simple, economice și sensibile pentru investigarea proprietăților antioxidante. Ținând seama de faptul că metodele electrochimice prezintă aceste avantaje, în prezentul studiu s-a utilizat voltametria ciclică drept metodă de evaluare a capacității antioxidante a unor compuși naturali.

Material și metodă

S-au caracterizat din punct de vedere electroanalitic trei compuși flavonoidici cu activitate antioxidantă cunoscută (quercetol, rutozidă, vitexin-4'-ramnozidă), estimându-se proprietățile lor antioxidante prin voltametrie ciclică. Prin aceeași metodă a fost evaluată capacitatea antioxidantă totală în probe cu matrici complexe (extracte de *Crataegus monogyna*).

Analiza unei voltamograme oferă informații privind comportamentul redox al speciilor chimice din punct de vedere calitativ (potențial redox, grad de reversibilitate al sistemului electrochimic) și cantitativ (intensitatea curentului de pic, constanta de viteză a transferului de sarcină). În voltametria ciclică informația analitică este constituită din două componente (8, 9):

- *potențialul de pic* - a cărui valoare este cu atât mai mică cu cât capacitatea antioxidantă este mai mare și
- *intensitatea curentului maxim de pic* - direct proporțională cu concentrația antioxidantului

Pentru evaluarea calitativă a capacității antioxidante sub aspect calitativ am comparat potențialele de oxidare ale compușilor luați în studiu, considerând cel mai bun antioxidant compusul al cărui potențial este cel mai apropiat de 0 V.

În cazul extractelor vegetale analiza capacității antioxidante utilizând voltametria ciclică presupune evaluarea puterii reducătoare totale a componentelor, respectiv estimarea capacității antioxidante totale (10, 11).

Aparatură:

- Sistem electrochimic modular (Autolab, Eco Chemie, Olanda) echipat cu potentiostat PGSTAT30 cuplat la PC și soft GPES
- celulă electrochimică standard (10 ml)
- sistem cu 3 electrozi (electrod de lucru: carbon vitros; electrod de referință: Ag/AgCl; contraelectrod: fir de Pt)

Reactivi:

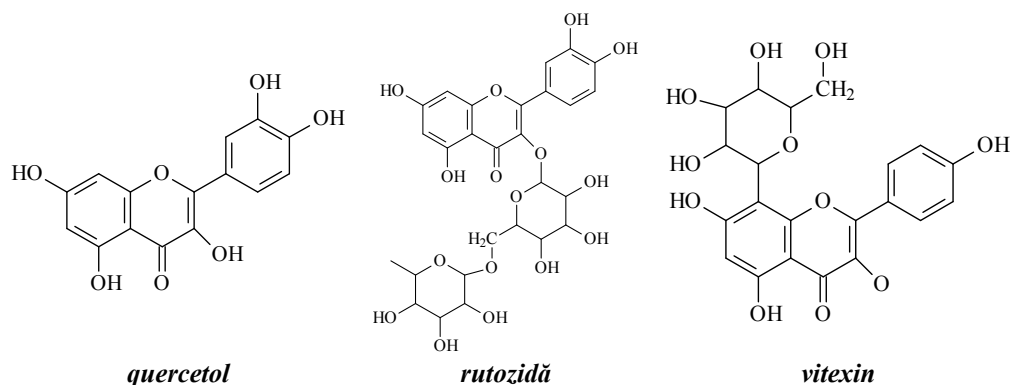
- **Quercetol** (Merck) ; **Rutozidă** (Biofarm Bucuresti) ; **Vitexin-4'-ramnozidă** (Roth)

(Toate soluțiile compușilor flavonoidici au fost soluții etanolice 10^{-4} mol/L preparate proaspăt și menținute la 4°C și la întuneric pentru a se evita formarea compușilor de degradare oxidativă).

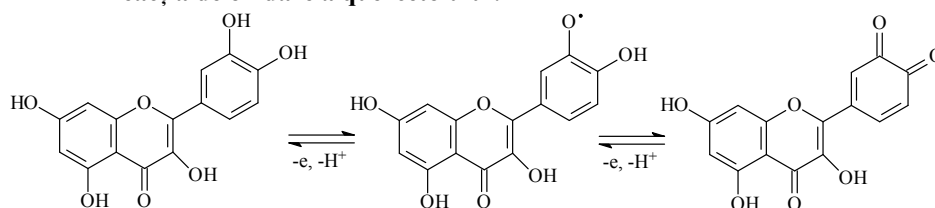
- **Tinctura de fructe** (1:10) - preparată din fructe proaspete, după tehnica indicată de Farmacopeea Homeopată, prin macerare.
- **Extract fluid din frunze și flori** (1:1) - obținut prin tehnica Squibb prin repercolare.
- **Extract 3:1** (3 părți tinctură fructe : 1 parte extract fluid de frunze și flori)
- **Soluții tampon** (fosfat, acetat), de concentrație 0,2M și diferite valori de pH, preparate din reactivi Merck, în apă bidistilată.

Rezultate și discuții

Formulele structurale ale celor trei flavonoide luate în studiu indică electroactivitatea acestora datorată caracterului reducător al grupării hidroxil fenolice (12-14), iar datele din literatură menționează capacitatea antioxidantă a speciei *Crataegus monogyna* datorată în primul rând compușilor flavonoidici (15-16).



Reacția de oxidare a quercetolului:



S-au stabilit și optimizat parametrii mediului de lucru (electrolit suport, pH), înregistrându-se voltamogramele ciclice ale compuşilor studiați pe diferite domenii, cu diferite viteze de baleiaj, pentru evaluarea comparativă alegându-se aceleași condiții de lucru (E inițial : 0 V, E final: 1,2 V, viteză de baleiaj: 100 mV/s).

S-a observat că pH-ul influențează semnificativ semnalul voltametric. Cu cât pH-ul este mai bazic, cu atât potențialul de oxidare este deplasat spre valori mai mici, apropiate de 0 V (fig.1).

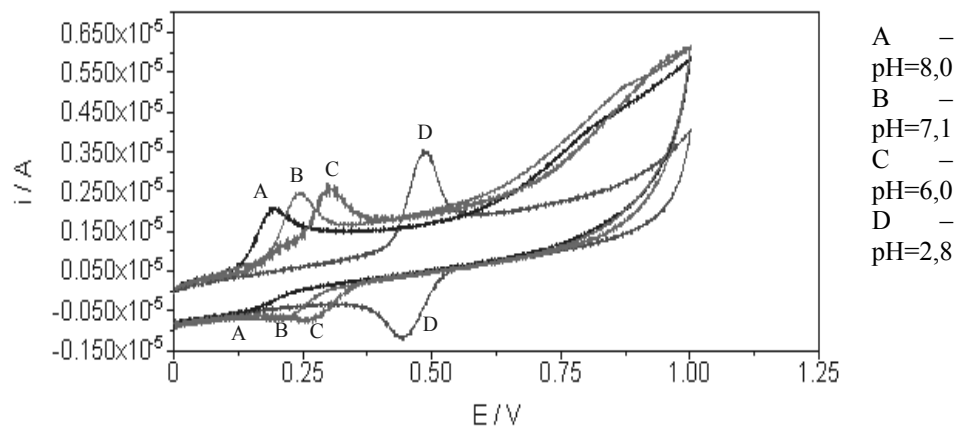


Fig. 1. Influența pH-ului asupra semnalului voltametric la analiza rutozidei

La pH 7,1 potențialul de oxidare pentru quercetol apare la +0,152V, pentru rutozidă la +0,237, iar pentru vitexin-4'-ramnozidă la +0,744, indicând faptul că cel mai puternic antioxidant este quercetolul (fig. 2).

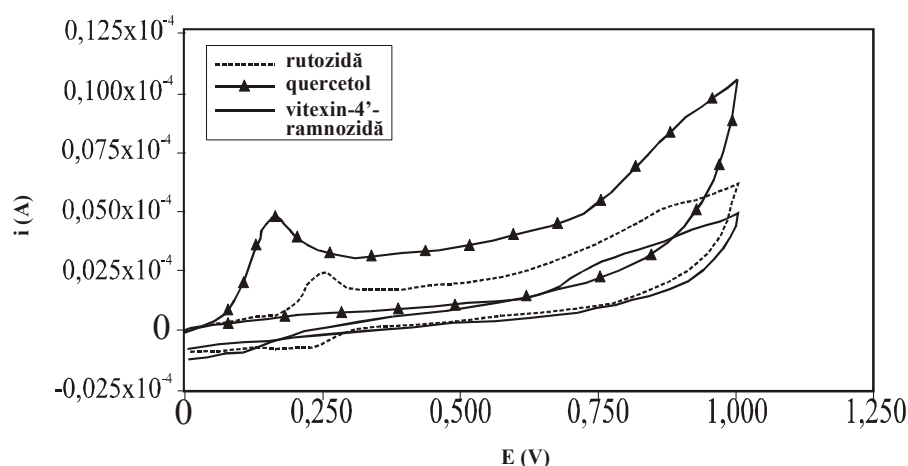


Fig. 2. Voltamogramele compușilor flavonoidici studiați în tampon fosfat la pH 7,1

S-au determinat potențialele redox caracteristice compușilor investigați (E), potențialele redox standard (E^0) și gradul de reversibilitate al sistemelor investigate ($\Delta\epsilon_p$), reacția fiind reversibilă doar în cazul quercetolului și rutozidei (Tab. 1).

Capacitatea antioxidantă a compușilor studiați descrește - indiferent de valoarea pH-ului- în ordinea: quercetol > rutozidă > vitexin-4'-ramnozidă.

Tab. 1. Potențiale redox pentru compușii flavonoidici la diferite valori ale pH-ului

Compus \ pH		2,8	6,0	7,1	8,0
Rutozidă	E_{ox} (V)	0,483	0,300	0,237	0,188
	E_{red} (V)	0,443	0,270	0,213	0,156
Quercetol	E_{ox1} (V)	0,424	0,238	0,152	0,070
	E_{ox2} (V)	0,678	0,643	-	0,202
	E_{red} (V)	0,322	0,115	0,092	0,036
Vitexin -4'-ramnozidă	E_{ox1} (V)	0,900	0,771	0,744	0,703
	E_{ox2} (V)	-	0,959	0,903	-
	E_{red} (V)	-	-	-	-

Prin aceeași metodă s-a evaluat capacitatea antioxidantă totală a unor extracte vegetale de *Crataegus monogyna* (frunze, flori, fructe). S-a observat că procesul de oxidare începe la +0,180 V pentru tinctura de fructe și la +0,250V pentru extractul de flori și frunze (Fig. 3). Capacitatea antioxidantă totală a fost estimată și în funcție de un alt parametru, și anume aria de sub picul de oxidare (10) (Tab.2). Astfel, se poate aprecia că extractele studiate au un comportament electrochimic comparabil, dar o activitate antioxidantă mai accentuată se poate atribui tincturii obținute din fructele de păducel. De menționat că în cazul extractelor capacitatea antioxidantă nu poate fi atribuită unui anumit component, ci poate fi interpretată ca fiind rezultatul activității antioxidante a compușilor polifenolici conținuți (cu posibil efect sinergic, aditiv sau antagonic).

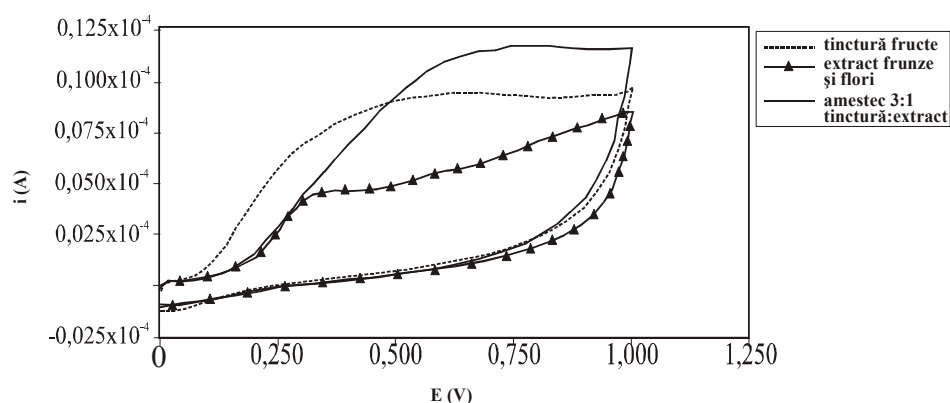


Fig. 3. Voltamograme obținute pentru extractele vegetale de *Crataegus monogyna*

Tab. 2. Parametrii estimării capacității antioxidante pentru extractele de *Crataegus monogyna*

Preparat Crataegus	Potențial de oxidare (E)	Aria de sub pic (S)
Tinctura de fructe	0,348	$3,748 \cdot 10^{-4}$
Extract frunze : flori	0,529	$8,710 \cdot 10^{-6}$
Ameștec tinctura : extract (3:1)	0,372	$2,379 \cdot 10^{-5}$

Concluzii

S-au caracterizat electroanalitic prin voltametrie ciclică trei compuși polifenolici, determinându-se potențialele redox caracteristice. S-a evaluat capacitatea antioxidantă a compușilor studiați care descrește în ordinea: quercetol > rutozidă > vitexin-4'-ramnozidă. Prin aceeași metodă s-a evaluat capacitatea antioxidantă totală a unor extracte vegetale de păducel (frunze, flori, fructe). Se poate aprecia ca extractele studiate au o comportare electrochimică asemănătoare, dar o activitate mai accentuată se poate atribui tincturii obținute din fructele de *Crataegus monogyna*.

Mulțumiri

Prezentul studiu a fost finanțat din fonduri ale grantului CEEX Matnantech 6/2005

Bibliografie

1. MIRON A., STANESCU U., *Antioxidanți naturali între medicament și aliment*, Editura "Gr. T. Popa", UMF Iași, 2003, 40-74
2. LOPACZYNSKI W., ZEISEL S. H., Antioxidants, Programmed cell death, and cancer, *Nutrition Research*, 2001, 21, 295-307
3. ALONSO M.G., PASCUAL-TERESA S., SANTOS-BUELGA C., RIVAS-GONZALO J. C., Evaluation of the antioxidant properties of fruits, *Food Chemistry*, 2004, 84, 13-18, 2004
4. CAMPANELLA L., BONANNI A., BELLANTONI D., TOMASSETI M., Biosensors for determination of total antioxidative capacity of phytotherapeutic integrators: comparison with other spectrophotometric, fluorimetric and voltametric methods, *Journal of pharmaceutical and biomedical Analyses*, 2004, 35, 303-320

5. CALDWELL C. R, Oxygen Radical Absorbance Capacity of the Phenolic Compounds in Plant Extracts Fractionated by High-Performance Liquid Chromatography, *Analytical Biochemistry*, 2001, 2, 232-238
6. TRIANTIS T., STELAKIS A., DIMOTIKALI D., PAPADOPOULOS K., Investigations on the antioxidant activity of fruit and vegetable aqueous extracts on superoxide radical anion using chemiluminescence techniques, *Analytica Chimica Acta*, 2005, 536, (1-2), 101-105
7. DORNELLES MELLO L., SOTOMAYOR M., KUBOTA L. L., HRP-based amperometric biosensor for the polyphenols determination in vegetables extract, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2003, 96, (3), 636-645
8. KILMARTIN, P. A., Electrochemical detection of natural antioxidants: principles and protocols, *Antioxid. Redox Signal*, 2001, 3 (6), 941-955
9. LITESCU S., RADU G. L., DIACONU M., Antioxidative Power Evaluation of Some Phenolic Antioxidants-Electroanalytical Approach, *Electroanalysis*, 2001, 13 (8-9), 804-806.
10. CHEVION S., ROBERTS M., CHEVION M., The use of cyclic voltammetry for the evaluation of antioxidant capacity, *Free Radical Biology & Medicine*, 2000, 28 (6), 860-870
11. LLESUY S., P.EVELSON, CAMPOS A. M., LISSI E., Methodologies for evaluation of total antioxidant activities in complex mixtures. A critical review, *Biological. Reserch*. 2001, 34 (2), 1-20
12. SOUSA W. R., DA ROCHA C., CARDOSO C. L., SILVA D. H., ZANONI M. V., Determination of the relative contribution of phenolic antioxidants in orange juice by voltammetric methods, *Journal of food composition and analysis*, 2004, 17, 619-633
13. SKERGET M., KOTNIK P., HADOLIN M., HRAS A. R., SIMONIC M., KNEZ Z., Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities, *Food Chemistry*, 2005, 89 (2), 191-198
14. HANUSTIAK P., MIKELOVA R., POTESIL D., HODEK P., STIBOROVA M., KIZEK R., Electrochemical behaviour of flavonoids on a surface of a carbon paste electrode, *Biomed. Papers*, 149 (1), 44-47
15. KIRAKOSYAN A., SEYMOUR E., KAUFMAN P. B., WARBER S., BOLLING S., CHANG S. C., Antioxidant capacity of polyphenolic extracts from leaves of *Crataegus laevigata* and *Crataegus monogyna* (Hawthorn) subjected to drought and cold stress, *J. Agric. Food Chem*, 2003, 51 (14), 3973-3976
16. BAHORUN T., TROTIN F., POMMERY J., VASSEUR J., PINKAS M., Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med.* 1994, 60: 323 - 328.

The use of cyclic voltammetry for the evaluation of the antioxidant capacity of natural compounds

**SIMONA MIREL, S. LOTREAN, IOANA TIUCA,
ALEXANDRA TOMA, R. SANDULESCU, M. TAMAS**

Summary

In this study, the antioxidant properties of some pure flavonoides (quercetinum, rutosid, vitexin 4'-rhamnoside) were evaluated through cyclic voltammetry (CV). The antioxidant capacity of the extracts obtained from different vegetative organs of

Crataegus monogyna was also determined. The CV tracings of the pure compounds show the pH values influence, but the anodic current (I_a) decreases in the following order: quercetin > rutosid > vitexin 4'-rhamnoside. This indicates that quercetin is the most active antioxidant. The cyclic voltammogram (CV tracings) for *Crataegus monogyna* extracts describes the integrated antioxidant capacity, without the specific determination of the contribution of each individual component. The electrochemical behavior is similar for different extracts, but the antioxidant capacity increases for fruits extracts. The study showed that the CV method is an efficient tool for evaluating the total antioxidant capacity. CV measurements are easy to perform and can be used for the convenient monitoring of the antioxidant capacities of plant extracts.

Key-words: cyclic voltammetry , antioxidant capacity, flavonoides, *Crataegus monogyna*

EVALUATION BY ATOMIC ABSORPTION SPECTROSCOPY WITH FLAME OF THE CONTENT OF OLIGOELEMENTS IN THE FRUIT OF AESCULUS HIPPOCASTANUM L.

TÜNDE HORVATH, ELENA CUREA, ILDIKO SZABO

¹Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Oradea

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

Summary

The following study was made on the fruit of Aesculus hippocastanum L. tree (the pig chestnut tree), originally coming from three regions of the Bihor county. The fruits were extracted in periods of vegetation corresponding to their complete growth and treated for the purpose of analyzing the oligoelements (Cu, Zn, Mn, Ni, Cr, Cd, Pb) in the pericarp, in the tegument and in the seeds, through the atomic absorption spectroscopy with flame (AASF)

Key words: atomic absorption spectroscopy with flame (AASF), oligoelements, Aesculus hippocastanum L.

Introduction

By name, oligoelements evoke the notion of elements found in small quantity of µg order, in soils or living tissues. They play the role of catalyst or enzyme for numerous metabolic processes. Taking into account that oligoelements are indispensable to the metabolism of the living organism, they have been classified [1] as follows:

-essential oligoelements (indispensable to life) also named minerals playing a very important physiological role: Zn, Se, Mn, Cu, I, Co, Cr, Mo, F.

-non-essential oligoelements (the risk of their deficiency for the human being is non-existing): St, V, Ni, Au, Ag, Al, Bi, Ga, Ba.

-abnormal oligoelements (with a toxic effect): Br, Sr, Cd, As, Pb, Hg, Li.

The analysis of these oligoelements in the vegetal products raises some difficult problems because on one side, quantitatively, their presence is quite reduced and on the other side, there are the operations of separation and extraction of inorganic elements under a form to be dosed.

During our researches we have used the atomic absorption spectroscopy (AAS) as an analytical method for the evaluation of oligoelements: Cu, Zn, Mn, Ni, Cr, Cd și Pb in the fruit of Aesculus hippocastanum L. (pericarp, seminal tegument, seeds).

Materials and methods

1-2 kg of Aesculus hippocastanum L. fruits were extracted, ingathered during the year 2005, from different areas: the central area of Oradea city, an area deprived of pollution and an industrial area in Bihor county.

The extracted samples were treated, for the purpose of obtaining a ionized form by means of oxidation, and determined by the atomic absorption spectrometry with flame (AASF)[2,3].



Fig. 2 HIPPOCASTANI FRUCTUS
Chestnut fruits



Fig. 1 HIPPOCASTANI SEMEN
Chestnut seeds

Sample preparation:

Chestnuts are collected in September and October, daily, as they are falling down from the tree. We select the ones that are entire, wholesome, clean. Stretched out on layers of 25-30 cm in thickness, in dry places, sheltered and with a proper ventilation, they gradually become dry during three weeks, being kept at room temperature. In drying rooms with warm temperature they are being kept at 40°C, for an hour, then the temperature is raised up to 60°C [4,5,6]. The dry samples are cut into small pieces: the pericarp and the seeds are cut with a rustless knife, the tegument is triturated and in the end, the samples are being homogenised by screening or sifting (sieve IV) (according RF X). Out of 1,5 – 2 kg of fresh chestnuts, it results, by means of drying, in 1 kg of dry product, that will be wrapped up into textile sacks.

Method of work:

We weigh $0,5000 \pm 0,0001$ g of dry vegetal material, finely cut and then, quantitatively it will be shifted in a dry Erlenmayer balloon (100 mL). Over the sample we add 10 mL of oxidating mixture (1:1) nitric acid conc: percloric acid conc. and we leave it until the next day at room temperature. Further on, the sample is to be heated on a thermo-electric heater at 150°C under basket funnel. We continue the heating at the same temperature until the nitrate vapours vanish and the solution will lose colour. The discolouring of the solution is also enhanced by the addition of 1 mL H₂O₂ 30 %. The samples rendered soluble and filtered are brought to the line with double distilled water in containers of 10 mL [7]. The sample prepared according to the above mentioned instructions is subjected to determination through AAS.

The witness proof (M) – For each set of determinations we perform a witness proof, that consists in double-distilled water treated in the same conditions applied to the sample to be determined.

As for the quantitative analysis of the oligoelements in the obtained extracts, we have used: the atomic absorption spectrometry AAS, a method that corresponds to the level of sensibility and specificity that the analysis of these elements in tracks, in the studied vegetal samples, requires. The detection limit of Cu, Zn, Mn, Ni, Cr and Pb is 10^{-2} µg/mL, and of Cd is 10^{-3} µg/mL.

The parameters of apparatus: flame air/acetylene, fond correction with deuterius lamp, length of the burner – 10 cm, double-fascicled optical system. The command of the apparatus and the operation of data are performed by an Avanta software.

The apparatus standardization: from the reserved standard solution (1 g/L), we prepare, through dilution, a working solution (100 mg/L). Afterwards, from this solution, we prepare the calibration standards with the following concentrations: 0,5 mg/L; 1,0 mg/L; 3,0 mg/L; 5,0 mg/L. We set the apparatus according to the instructions

[8]. We establish the wavelength corresponding to the element to be determined, according to the table I.

Table I. The wavelength of some oligoelements

Nr. crt.	THE ELEMENT	λ -Wavelength (nm)
1.	Cu	324,8
2.	Zn	213,9
3.	Mn	279,5
4.	Ni	232,0
5.	Cr	357,9
6.	Cd	228,8
7.	Pb	217,0

Calculation formula: $\mu\text{g element} / \text{g} = (A-M) \times V/m$

where: A- absorbability of the sample

M- absorbability of the witness (M=0)

V- volume (mL) in which the sample was brought

m- mass of the analysed vegetal product (0,5 g)

Results and discussion

In the atomic absorption spectrometry with flame (AASF), the atoms of an element put in flame can receive energy both from the heat of the flame, and from a radiation having a proper wavelength, that is passing through the flame. In both cases, the atoms can be stimulated from an initial power state to a different superior state, accepted by the spectroscopic laws.

The absorbability of the atoms in the flame is directly proportional to the vaporized atoms, that exist in fundamental state, being independent of the flame temperature. The absorbed intensity is independent of the excitation energy of the atoms, but it is directly proportional to the thickness of the absorbent layer [8]. The obtained results are calculated for each element and the average of individual determinations (n=3) are specified in table II.

Table II. The content of oligoelements in the *fruit* of *Aesculus hippocastanum* L. evaluated through AAS ($\mu\text{g/g}$)

OE	PERICARP *			SEMINAL TEGUMENT *			SEED *		
	P1 ($\mu\text{g/g}$)	P2 ($\mu\text{g/g}$)	P3 ($\mu\text{g/g}$)	T1 ($\mu\text{g/g}$)	T2 ($\mu\text{g/g}$)	T3 ($\mu\text{g/g}$)	S1 ($\mu\text{g/g}$)	S2 ($\mu\text{g/g}$)	S3 ($\mu\text{g/g}$)
Cu	6,665	185,375	6,170	7,855	16,425	6,605	13,265	18,830	10,010
Zn	15,760	169,630	28,605	31,090	30,540	16,480	74,815	75,325	34,435
Mn	43,180	14,905	19,700	24,800	20,255	30,215	6,060	6,365	8,105
Cr	0,011	0,012	0,014	0,012	0,013	0,012	0,014	0,014	0,013
Ni	0,024	0,022	0,023	0,024	0,024	0,023	0,026	0,025	0,025
Cd	0,910	0,765	0,490	1,220	1,030	0,730	0,850	1,070	0,600
Pb	0,091	0,107	0,092	0,060	0,058	0,029	0,065	0,049	0,038

1 - Industrial area, 2 – The city center, 3 – Adoni village

* - The average of a number of 3 determinations (n=3)

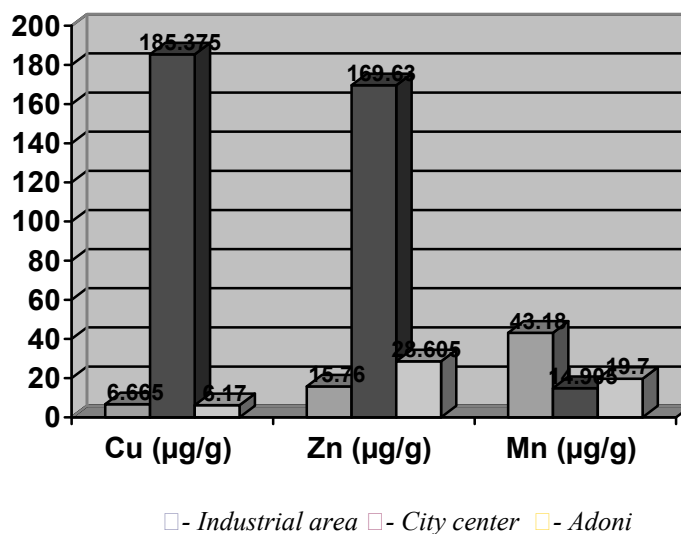


Fig. 3. The concentration of some oligoelements in *the pericarp* of Aesculus hippocastanum L. (µg/g) determined by AAS

Essential oligoelements (Cu, Zn, Mn) are found, with maximum concentrations, in *the pericarp* of the chestnut, that also comes into direct contact with the pollution agents : Cu – Oradea pericarp, Zn – Oradea pericarp, Mn – industrial area pericarp.

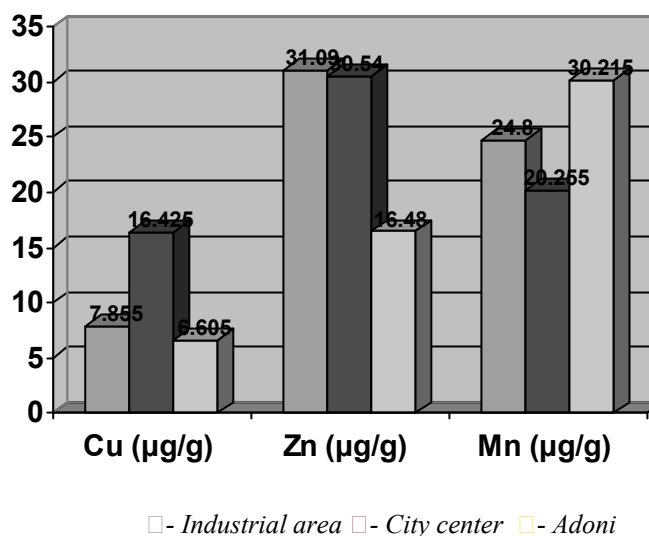
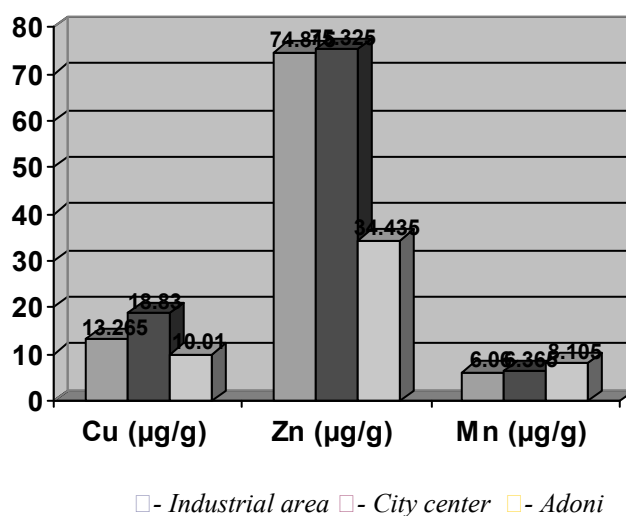


Fig. 4. The concentration of some oligoelements in the *seminal tegument* of Aesculus hippocastanum L. (µg/g) determined by AAS

Big concentrations of Cu, Zn and Mn have been determined in the *seminal tegument* of the fruit from the samples collected in the industrial area and the center of Oradea city. The concentration of Cu and Zn in Adoni (an unpolluted area) is smaller than in the other areas, but the concentration of Mn is bigger in Adoni.

Table III. The content of oligoelements in *Hippocastani semen* ($\mu\text{g/g}$)

OLIGOELEMENT ($\mu\text{g/g}$)	INDUSTRIAL AREA OF ORADEA SEEDS	CENTER OF ORADEA SEEDS	ADONI SEEDS
<i>Cu</i>	13,265	18,830	10,010
<i>Zn</i>	74,815	75,325	34,435
<i>Mn</i>	6,060	6,365	8,105
<i>Cr</i>	0,014	0,014	0,013
<i>Ni</i>	0,026	0,025	0,025
<i>Cd</i>	0,850	1,070	0,600
<i>Pb</i>	0,065	0,049	0,038

**Fig. 5.** The concentration of some oligoelements in *Hippocastani semen* determined by AAS

Maximum concentrations of Zn (over 70 $\mu\text{g/g}$) have been determined in the samples collected from Oradea (the center and the industrial area), concentrations relatively bigger (over 10 $\mu\text{g/g}$) for Cu in the same areas and Mn under 10 $\mu\text{g/g}$ both in the unpolluted area (Adoni) and in Oradea.

Conclusion

Atomic absorption spectrometry with flame (AASF) used for the quantitative evaluation of concentration of oligoelements Cu, Zn, Mn, Cr, Ni, Cd and Pb in the pericarp, seminal tegument and seeds of *Aesculus Hippocastanum* L tree, lead to conclusive results concerning the analysed samples, having the origins in three areas of Bihor county.

As a result of the analysis of the experimental data, we notice more important quantities of essential oligoelements in the pericarp: Cu (185 $\mu\text{g/g}$), Zn (169 $\mu\text{g/g}$), Mn (43 $\mu\text{g/g}$); in the seminal tegument: Mn (30 $\mu\text{g/g}$); in seeds Zn (75 $\mu\text{g/g}$). The values of concentrations of Cr are relatively similar in the three parts of the fruit and are comprised between 0,011-0,014 $\mu\text{g/g}$.

As concerning the presence of non-essential oligoelements or noxious to the human organism (Ni, Cd, Pb) in all the samples, we notice concentrations surpassing the admitted limits.

Concentrations relatively similar in the pericarp, seminal tegument and seeds are found for Ni (0,022-0,026 µg/g) or slightly variable for Cd (0,490-1,220 µg/g and Pb (0,029-0,107 µg/g).

Lower values for all the mineral elements are noticed in the samples resulted from areas with reduced pollution (Adoni).

Bibliografie

1. CHAPPUIS, P.: *"Les oligoéléments en médecine et biologie"*, Ed. Médicales Internationales, Paris, 1991
2. CIULEI, I., ISTUDOR, VIORICA, PALADE, MADELENA, NICULETE, ELENA, GÂRD, CERASELA ELENA: *Analiza farmacognostică și fitochimică a produselor vegetale*, Ed. Tehnoplast, București, Vol. I., 1995
3. CIULEI, I., ISTUDOR, VIORICA, PALADE, MADELENA, NICULETE, ELENA, GÂRD, CERASELA ELENA: *Analiza farmacognostică și fitochimică a produselor vegetale*, Ed. Tehnoplast, București, Vol. II., 409-418, 1995
4. PREDA, M.: *Dicționar dendrofloricol*, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1989
5. BOJIȚĂ, MARIUS, SÂNDULESCU, ROBERT, ROMAN, LIVIU, OPREAN, RADU: *Analiza și controlul medicamentelor*, Vol I, II, Editura Intelcredo, Deva, 2003
6. MUNTEANU, DANIELA LUCIA, BOJIȚĂ, MARIUS: *Controlul Medicamentelor; Metode Spectrale cromatografice și electroforetice de analiză*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca 2004
7. CORDOȘ, D.: *"Analiza prin spectrofotometrie atomică"*, Ed. Institutului Național de Optoelectronică, București 1998
8. SERACU, DAN I.: *Spectrometria de absorbție atomică și emisia atomică în flacără, utilizarea lor în analizele agrochimice și de chimie alimentară – Centrul de material didactic și propagandă agricolă, București, 1986*
9. *** *Pharmacopée Européenne*, Ed. 4., 1997
10. *** *British Pharmacopoeia*, 2002 (format electronic)
11. *** *United States Pharmacopoeia XXV, 2004*
12. FR X-Farmacopeea Română, *Ediția a X-a; Ed. Medicală, București, 1993*

Evaluarea prin spectroscopie atomică de absorbție în flacără a conținutului în oligoelemente din fructul de *Aesculus hippocastanum L.*

TÜNDE HORVATH, ELENA CUREA, ILDIKO SZABO

Rezumat

S-a luat în studiu fructul arborelui *Aesculus hippocastanum L.* (castan sălbatic) originar din trei zone ale județului Bihor. Fructele au fost prelevate în perioade de vegetație corespunzătoare maturării complete, tratate în vederea analizei oligoelementelor (Cu, Zn, Mn, Ni, Cr, Cd, Pb) din pericarp, tegument și semințe, prin spectroscopie atomică de absorbție în flacără (SAAF).

Evaluarea comparativă a conținutului în oligoelemente din diferite părți ale fructului și din cele trei zone de origine a fost realizată în lucrare.

Cuvinte cheie: spectroscopie atomică de absorbție în flacără (SAAF), oligoelemente, *Aesculus hippocastanum L.*

Recenzii

FELIX MARIAN – MEDICI ȘI FARMACIȘTI DIN MARAMUREȘ

Moroșan adoptiv încă de la absolvire, originar din Cluj, Doctorul Felix Marian și-a dedicat viața Medicinii Muncii, atras fiind în ultimele trei decenii și de studiul perseverent al iatroistoriei din legendarul spațiu nordic, oferindu-ne a treia monografie, după „Doctorul fără arginți” și „La început a fost Hipocrate”.

Tinzând să aducă în lumină viața și opera celor ce și-au dăruit existența prevenirii și alinării suferinței umane, autorul a reușit să extragă din sursele oficiale păstrate în bibliotecile universitare (Cluj, Budapesta, ș.a.) și arhivele sanitare datele biografice cardinale pentru întocmirea a 120 C.V. Între acestea apar ilustre personalități ce s-au afirmat prin opere remarcabile pe parcursul a cca. 600 de ani (sec. XVI - XXI). Începând cu Banfihunyadi Janos (1576 - 1646), băimărean, înrudit (poate) cu spița huniazilor lui Matei Corvin (1440 - 1490), profesor universitar farmacolog (a predat în mai multe centre europene încheindu-și cariera la Londra), Csasz Marton (1796 - 1860), anatomist, decan al Facultății de Medicină din Budapesta și alte figuri proeminente ale medicinei aplicative într-o zonă în care patologia profesională a mineritului a fost mereu în fruntea suferinței umane.

Consistența volumului este dată de marele număr al medicilor din secolele XIX – XX între care se disting marii corifei, fondatori de specialități în învățământul medical universitar: Profesorul Gheorghe Bilașcu (1863 - 1926), întemeietor al stomatologiei (Cluj) și Profesorul Florian Ulmeanu (1903 - 1973), Precursor al medicinei sportive (București), ambii născuți în Maramureș. La fel ca întreaga constelație de profesori clujeni dispăruți: Ioan Prodan, Dezideriu Duma, Nicu Ghergulescu, Leon Prodan, Alexandru Ciplea, Vasile Cosma sau în viață :Nicolae Costin, Ileana Benga, George Petrescu, Lidia Cucu, Valentin Zaharia, Ovidiu Oniga ș.a.

Alături de aceștia iradiază o mare pleiadă de medici practicieni care au slujit la patul bolnavului în toate secțiile din multitudinea așezămintelor spitalicești ori în cabinetele circumscripțiilor rurale, între care doctorii Ivan Dan (1882 - 1974) și Gavril Iusco (1897 - 1985), transmit peste vreme exemplul lor de nețărmurită pasiune dublată de un devotament eroic închinat sănătății publice. Demni de amintire au rămas și cei care pe lângă realizări medicale au lăsat în urmă pagini de scrieri literare (Artemiu Anderco, Ștefan Werner, Nicolae Horincaru, Nemeth Laszo, Lidia Cucu, Ioan Boloș, George Petrescu ș.a.), colecții de artă (Victor Pop, ș.a.).

În complectarea galeriei băștinașe se situează cohorta colegilor maramureșeni adoptivi născuți pe alte meleaguri, dar care au profesat de la început, temporar ori toată viața în unitățile din jurul Gutinului. Dintre aceștia s-au desprins adevărate talente ale medicinei și culturii universitare devenind profesori, șefi de catedre între care Dumitru Dumitrașcu, distins și prin lucrările sale de eseistică și plastică, Corneliu Duda și cei trecuți în eternitate: Aurel Chișu (1925 - 1984), Mihai Manasia (1927 - 1992), Emil Gherman (1921 - 1987). Toți revenind din nordul legendar, nu numai cu o valoroasă experiență, ci și cu benefică influență de contact cu tradițiile și înțelepciunea unei străvechi populații descendentă din dacii liberi („A fi mare, nu-i mirare – A fi om îi lucru mare”).

Fără îndoială că pe parcursul atâtor secole și într-un spațiu atât de bogat în localități cu atestare documentară de peste 600 – 800 de ani , numărul medicilor maramureșeni a fost cu mult mai mare, sute în plus (I. Dunca, Gh. Kormosi, I. Braun,

G. Vlad, ș.a.). Readucerea acestora în memoria iatroistoriei necesită eforturi de investigații supradimensionate față de posibilitățile umane ale unui singur cercetător. De altfel modestia componenței echipelor de acest profil se observă și în Catedrele de Istoria Medicinii, inexistente fiind și în Institutele Academiei. În această penurie de preocupare pentru trecutul medicinei românești truda plină de dăruire a colegului Felix Marian capătă o valoare deosebită, dorindu-i mult succes în continuarea descoperirilor de sub stratul tăcut al vremurilor apuse. De un mare folos i-ar fi un sprijin oficial și organizarea unui voluntariat printr-o asociație recunoscută juridic.

Prof. Dr. GEORGE PETRESCU

FRACTURILE DIAFIZARE ALE OASELOR LUNGI

V. T. TURDEAN

Nimic nu îl caracterizează mai bine pe distinsul ortoped clujean Dr. Voicu Traian Turdean decât cartea “Fracturile diafizare ale oaselor lungi”, rod al unei vaste experiențe în traumatologia osteoarticulară.

Colegul Dr. Voicu Turdean, în urma unei prestigioase experiențe profesionale dobândite de-a lungul anilor în cadrul multiplelor specializări în servicii de renume din România și din străinătate, după elaborarea cu succes a tezei de doctorat cu titlul “Osteosinteza elastică în tratamentul de urgență al fracturilor diafizare ale femurului și tibiei”, se așează la masa de lucru cu gândul de a pune la îndemâna colegilor o vastă experiență în traumatologia osteoarticulară. Fiind după cum singur se caracterizează “un pătimaș” al osteosintezelor centromedulare, încearcă și reușește să elaboreze un algoritm de tratament chirurgical în fracturile diafizare ale oaselor lungi-femur și tibie.

Autorul cărții a adoptat cu plăcere ideile noi, tehnicile moderne, la zi, de osteosinteză. După o perioadă de entuziasm dată de osteosinteza cu tije Ender, tehnică chirurgicală care pentru o anumită perioadă de timp a fost deosebit de benefică, după introducerea tehnicilor moderne de osteosinteză autorul le adoptă și pe acestea, acordându-i fiecărui procedeu chirurgical locul potrivit și indicația corectă.

Bun cunoscător al biologiei, biomecanicii osoase, al procesului de formare a calusului, al consolidării osoase, autorul pune față în față condițiile biomecanice diferite formării calusului în cazul osteosintezelor rigide, precum și al osteosintezelor stabile elastice, cu minusurile și plusurile fiecărui procedeu.

Cele 450 de pagini ale cărții, bazate pe lângă experiența personală și pe 346 de titluri bibliografice, oferă o lectură plăcută, plină de învățăminte rezultate dintr-o experiență trăită supusă filtrului maturității profesionale a Dr. Voicu Traian Turdean. Cartea este bogat și explicit ilustrată, prezentarea grafică și iconografia meritând aprecieri laudative.

Toate cele anterior expuse recomandă cartea “Fracturile diafizare ale oaselor lungi” ca pe o apariție editorială obligatorie în biblioteca fiecărui specialist.

Prof. Dr. DAN LUCACIU