ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

Membri de onoare: Gl.mr. (r) acad.prof. dr. Victor VOICU
Gl.div. (r) dr. Petru CHERTIC
Gl.mr. (r) prof.dr. Mihai AUGUSTIN
Gl.lt. (r) prof. dr. Şerban MARINESCU
Gl.bg. dr. Viorel BÂTCĂ
Gl.bg. prof. dr. Marian MACRI

CONSILIUL DIRECTOR – BIROUL EXECUTIV

Preşedinte: Gl. bg. dr. Mihai MUREŞAN – şeful Direcției medicale

Vicepreşedinți: Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO – I. M. M.
Col. conf. dr. Vasile DANIEL– S.U.U.M.C.
Col. şef lucrări dr. Ovidiu NICODIM- S.U.U.M.C.

Secretar general: Mr. dr. Constantin ŞTEFANI – Direcția medicală

Trezorier: Cpt.ec. Adriana RADU – Direcția medicală

CONSILIUL CONSULTATIV

Membri: Lt.col.dr. Eugen PREDA – SCUM Craiova
Col.dr. Ioan BARB – SMU Sibiu
Col.dr. Iulian PETRESCU – Direcția Logistică
Lt.col.dr. Doina BĂLTARU – SMU Cluj
Lt.col. farm. Ovidiu KELER – SMU Cluj
Lt. col. dr. Traian CHIRIAC – SCMU Iaşi

Comisia de cenzori: Mr. jur. mil. Carmen IONESCU
Mr. farm. Cristian POPESCU

COLEGIUL DE REDACȚIE AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Redactor şef: Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO
Redactori şefi adjuncți: Col. conf. dr. Daniel VASILE
Col. dr. Constantin GROZAVU
Lt.col. dr. Aurelian MORARU
Secretar general de redacție: Ing. Vasilica STRICHEA
Secretar adjunct de redacție şi consiliere editorială: Dumitru NICOLESCU
Procesare şi tehnoredactare: Laura COCOŞ

CONSILIUL ŞTIINȚIFIC AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Col. conf. dr. **Gheorghe MOSCALIUC** (O.R.L.);
Col. şef lucr. dr. **Adrian NISTOR** (Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială);
Col. şef lucr. dr. **Aurelian RANETTI** (Boli endocrino-metabolice);
Col. dr. **Paul OPREA** (Chirurgie Generală);
Col. dr. **Constantin GROZAVU** (Chirurgie toracică);
Col. dr. **Ştefan ION** (Boli Infecțioase);
Col. dr. **Adrian STAN** (Medicină operațională);
Col. dr. **Viorel TRIFU** (Dermatovenerologie);
Col. dr. **Răsvan-Nicolae HRISTEA** (Medicină Aerospațială);
Lt.col. prof. dr. **Dorin MERCUȚ** (Chirurgie generală);
Lt.col. dr. **Aurora COTEA** (Laborator Clinic);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Ioan CODOREAN** (Imagistică Medicală);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Adrian BARBILIAN** (Ortopedie-Traumatologie);
Gl. bg. (r) prof. dr. **Dan MISCHIANU** (Urologie);
Col.(r) conf. dr. **Viorel ARMAŞU** (Psihiatrie).

REDACȚIA: Str. Institutul Medico-Militar, nr. 3-5, sector 1, BUCUREŞTI, R – 010919, Tel./fax: 021/312.53.86
e-mail: **rev.medmil@gmail.com**
RMM este introdusă în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale al CMR şi medicii abonați sunt creditați cu **5 credite**.
RMM este recunoscută de CNCSIS şi inclusă la Reviste categoria „C".

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

(REVISTA SANITARĂ MILITARĂ, FONDATĂ ÎN ANUL 1897)

Anul CXIII

Nr. 2

Aprilie - Iunie 2010

EDITATĂ DE DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE ŞI ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

S U M A R

REFERAT GENERAL

Valoarea imagisticii de fuziune (PET-CT) în diagnosticul tumorilor vertebro-medulare
Marian MITRICĂ, Cristian NĂSTASE, Cătălin MAZILU, Ioan CODOREAN 3

APARIȚII EDITORIALE

Un dialog fermecător despre valorile reale ale omenirii
Carmen Adella SÎRBU 14

STUDII CLINICE

Atitudinea chirurgicală în icterul mecanic - studiu clinic retrospectiv
G. STĂTESCU, V. BĂDESCU, C. IVAŞCU, R. TIUTIUCA, C. VAIDA, F. ATANASIU 15

Incidența unor semne obiective în sforăitul cronic cu risc major de apariție a sindromului de apnee în somn
Vasile Gh. MOSCALIUC, Otilia EVA, Ionuț Gabriel HĂNȚĂSCU 21

Supraexpresia P53 în carcinoamele gastrice şi corelarea acesteia cu clasificarea Lauren şi Goseki
Luminița IVAN 26

Reacția morfogenetică in vitro la specia *Hypericum perforatum* L.
Daniela L. ICHIM, Diana E. MAFTEI 34

Evaluarea mecanismelor defensive la pacienții cu dublu diagnostic- fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv- anxioasă
D.VASILE, O.VASILIU, A.G.MANGALAGIU, M.L.VASILE, G.GRIGORESCU, B.VASILE, M.TERPAN, B.M.PETRESCU, D.M.NĂSTASE 43

REFERAT GENERAL

Evaluarea riscului chirurgical la pacienții hepatici
Florentina IONIȚĂ RADU 48

STUDII CLINICE

Factori cu influență asupra metastazelor pelvine în carcinomatozele peritoneale din adenomul gastric
R.C. TIUTIUCA, I. TIUTIUCA, C. IVAŞCU, M. MOSCALU 58

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI 61
ANUNȚ ABONAMENTE Revista de Medicină Militară 62

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

NR. 2/2010

Kindly send the mail and the review
on an exchange basis to the following address:
REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE
Str.Institutul Medico-Militar Nr.3-5 Sector 1
BUCUREȘTI, ROMÂNIA

C O N T E N T S

GENERAL UPDATES

Value of the fusion medical imaging (PET-CT) in vertebral-medular tumors diagnostic
Marian MITRICĂ, Cristian NĂSTASE, Cătălin MAZILU, Ioan CODOREAN 3

New publication

Carmen Adella SÎRBU 14

CLINICAL STUDIES

Surgical treatment of mechanical jaundice. Clinical retrospectiv trial
G. STĂTESCU, V. BĂDESCU, C. IVAŞCU, R. TIUTIUCA, C. VAIDA, F. ATANASIU 15

Objective medical sign incidence in chronical snorring with major appearance risk of the sleep-apneea syndrome
Vasile Gh. MOSCALIUC, Otilia EVA, Ionuț Gabriel HĂNȚĂSCU 21

Overexpresion of P53 in gastric carcinomas and correlation with Lauren and Goseki classification
Luminița IVAN 26

In vitro Morphogenetical reaction at *Hypericum perforatum* L. speciae
Daniela L. ICHIM, Diana E. MAFTEI 34

Defense mechanisms evaluation of the double diagnosis - fibromyalgia and anxious - depression disorder diagnosis
D.VASILE, O.VASILIU, A.G.MANGALAGIU, M.L.VASILE, G.GRIGORESCU, B.VASILE, M.TERPAN, B.M.PETRESCU, D.M.NĂSTASE 43

GENERAL UPDATES

Surgical risk evaluation of the pacients with hepatic disorders
Florentina IONIȚĂ RADU 48

CLINICAL STUDIES

Factors that influence pelvic peritoneal metastasis in gastric adenocacinoma carcinomatosis
R.C. TIUTIUCA, I. TIUTIUCA, C. IVAŞCU, M. MOSCALU 58

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS 61
ANNOUNCEMENT FOR SUBSCRIPTIONS 63

Valoarea imagisticii de fuziune (PET-CT) în diagnosticul tumorilor vertebro-medulare

Dr. Marian MITRICĂ*, Dr. Cristian NĂSTASE*, Dr. Cătălin MAZILU***
Prof. dr. Ioan CODOREAN**

***Clinica de Neurochirurgie, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila", Bucureşti**
****Clinica de Medicină Nucleară, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila", Bucureşti**
*****Clinica Euromedic, Bucureşti**

Rezumat. Imagistica de fuziune (PET/CT), utilizată pe scară largă în ţările dezvoltate, permite identificarea diferitelor leziuni la nivel molecular, făcând posibilă apariţia unui nou domeniu al medicinei de vârf – "imagistica moleculară". Marcarea cu un radiotrasor a unui component din lanţul acizilor nucleici, de exemplu, permite identificarea cancerului la nivel molecular şi tratamentul acestuia prin tehnicile radioimunoscintigrafice. Având o mare sensibilitate în detecţia precoce a unor leziuni într-un spectru larg al patologiei, procedurile de Medicină Nucleară sunt mult solicitate de către clinicieni.

Cuvinte cheie: imagistică de fuziune (PET/CT), tehnici radioimunoscintigrafice

Abstract. Fusion imaging (PET/CT), widely used in the developed countries, allows the identification of different lesions at the molecular level, enabling the emergence of a new field of advanced medicine - "molecular imaging". For example, marking with a radiotrasor of a nucleic acid chain component allows the identification of the cancer at the molecular level and its treatment by radioimuno scintigraphic techniques. Having a great sensitivity in the early detection of some lesions in a wide spectrum of pathology, Nuclear Medicine procedures are much sought by the clinicians.

Introducere

Cancerul debutează la nivel molecular, subcelular, prin modificarea unei gene care controlează creşterea şi comportamentul celular, în particular existând o creştere marcată a sintezei de ADN şi un consum local exagerat de glucoză ca suport energetic al multiplicării celulare anarhice. Aceste modificări care se "propagă" din aproape în aproape, astfel încât după un anumit interval de timp (ani) - în care boala evoluează de obicei asimptomatic - ajung să fie implicate ţesuturi sau organe. Atunci când numărul de celule canceroase este suficient de mare pentru a fi detectate vizual, prin tehnicile convenţionale (Rx, ecografia, CT, imagistica prin RM), boala a depăşit deja stadiul în care poate fi tratată cu succes.

Dezideratul activităţii medicale este de a depista cancerul înaintea apariţiei simptomelor clinice şi a diseminării în alte organe, în vederea instituirii unui tratament precoce, eficient.

Epidemiologie

Cancerul este una dintre principalele cauze de mortalitate în lume. Studii statistice recente, efectuate sub auspiciile Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, arată că una din 9 femei va dezvolta o formă de cancer de sân, că 1 din 7 bărbaţi va face o formă de cancer de prostată, iar 1 din 10 bărbaţi un cancer pulmonar. Tratamentul eficient depinde în principal de detecţia precoce a procesului tumoral (8).

Prognostic

În momentul diagnosticării prin mijloacele actuale existente la noi în țară, inclusiv prin explorările imagistice de înaltă performanță, cancerul nu poate fi vindecat. Tratamentul instituit, chirurgical, chimioterapic sau prin iradiere, poate asigura în raport cu stadiul evolutiv o supraviețuire ce nu depăşeşte 4-5 ani (2).

Imagistica medicală este un domeniu de vârf al medicinii moderne care cuprinde un grup de tehnici medicale cu principii diferite, dar care au în comun faptul că oferă date diagnostice prin intermediul imaginii unor sisteme anatomice, organe interne sau leziuni. Aceste tehnici imagistice pot fi grupate în:

- tehnici anatomice (structurale): ecografia, tomografia computerizată (CT), imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM), angiografia, radiografia digitală;
- tehnici funcționale (metabolice): scintigrafia planară, tomoscintigrafia (SPECT), imunoscintigrafia cu anticorpi monoclonali, tomografia cu emisie de pozitroni (PET).

Imagistica de fuziune anatomo-metabolică: sisteme integrate PET-CT, SPECT-CT, PET-RM sunt tehnici de înaltă performanță care permit printr-o singură examinare atât vizualizarea procesului metabolic patologic, cât şi localizarea cu precizie a acestuia, prin co-înregistrarea celor două categorii de informații (13, 14).

Datorită exapansiunii din ce în ce mai largi, chiar a introducerii în protocoalele de diagnostic sau de decontare pe scară largă în lume, ne vom referi în cele ce urmează la tehnica PET-CT.

Tehnica PET-CT este tehnica imagistică ce realizează dezideratul detecției precoce a cancerului prin vizualizarea consumului exagerat de glucoză a celulelor canceroase (PET) şi localizarea anatomică precisă a acestui proces prin scanarea simultană PET şi CT. Începând cu anul 1991, au fost instalate peste 2 – 3 000 de echipamente în întreaga lume. OMS estimează un necesar de aproximativ 1 echipament PET la 1 milion de locuitori. Tehnica PET se bazează pe marcarea unui constituent normal al organismului (de exemplu, deoxiglucoza, analog al glucozei) cu un radiotrasor cu emisie pozitronică (^{18}F, ^{14}C, ^{16}O, ^{13}N, dar în mod uzual ^{18}F), care, după injectarea i.v., se distribuie în tot corpul uman, în funcție de proprietățile de distribuție ale constituentului radiomarcat. Odată injectat în organism, pozitronii emişi prin dezintegrarea radionuclidului migrează la distanță mică în țesuturi, pierd o parte din energie, îşi încetinesc mişcarea şi se anihilează în urma coliziunii cu electronii prezenți. Prin procesul de anihilare, vor rezulta doi fotoni gamma emişi în direcții opuse (180^0), fiecare cu energie de 511 keV. Ambele radiații pot fi ulterior detectate prin dispunerea unui inel de detectori în jurul pacientului, astfel încât devine posibilă cartografierea distribuției izotopului emițător de pozitroni în organism. În acest fel se poate studia distribuția unui număr extrem de mare de substanțe al căror metabolism este afectat în diverse situații patologice (2, 12, 13).

De departe cel mai utilizat radionuclid emițător de pozitroni este ^{18}F, cuplat cu deoxiglucoza – analog al glucozei. Celulele canceroase active metabolic vor capta glucoza marcată de circa 30-40 de ori mai mult decât celulele sănătoase adiacente. Sistemul computerizat al instalației de detecție a fotonilor emişi în urma anihilării pozitronului cu un electron permite identificarea spațială a locului de fixare a radiotrasorului pozitronic şi vizualizarea procesului patologic.

Radiotrasorii emițători de pozitroni şi utilizabili pentru examinarea PET sunt cuprinşi în tabelul de mai jos:

^{18}F CU T1/2 FIZIC	**110 MIN**
^{11}C	**20 MIN**
^{13}N	**10 MIN**
^{15}O	**2 MIN**

Datorită timpului fizic de înjumătățire scurt, radionuclizii cu emisie pozitronică necesită a fi produşi "on site", într-un ciclotron de uz medical *(baby cyclotron)*. Există şi radionuclizi emițători de pozitroni produşi în generator – de exemplu, ^{68}Ga, care, prin cuplarea cu diferite peptide, permite

evaluarea şi stabilirea conduitei terapeutice în cazul tumorilor neuroendocrine, alte aplicaţii clinice fiind însă în stadiul de cercetare pentru moment (10).

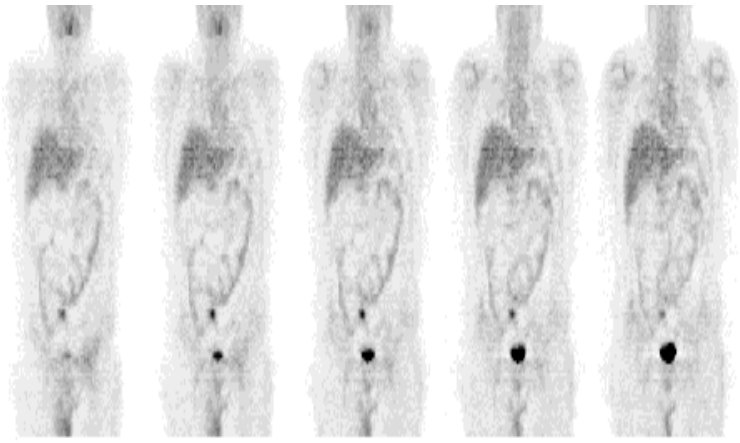


Fig. 1 . FDG-PET, aspect normal.

Metoda, dezvoltată în anii '70 (Phelps şi Hoffman), a fost utilizată timp de două decenii, predominant în cercetarea clinică a diferitelor procese celulare la nivel molecular, prin încorporarea izotopului pozitronic în diferite molecule cu mesaj (enzime, hormoni, anticorpi, peptide şi oligonucleotide). Imagistica apoptozei, aceea a neurotransmiţătorilor şi a neoangiogenezei au fost transpuse de la probe experimentale în practica clinică (fig. 1). Progresele deosebite obţinute în imagistica moleculară l-au făcut pe W.Wagner jr. (clinica J.Hoppkins - Baltimore) să afirme că "medicina moleculară a revoluţionat medicina modernă, medicina nucleară vine să revoluţioneze medicina moleculară". În 1998 Townsend a avut ideea de a combina (suprapune) imaginile metabolice PET cu cele anatomice CT, realizând localizarea anatomică precisă a leziunilor prin ceea ce se numeşte "imagine de fuziune". Primele echipamente integrate PET-CT produse de marile companii au fost introduse în practica clinică în jurul anului 2000, fiind larg acceptate de comunitatea medicală.

Echipamentul PET-CT permite într-o singură examinare obţinerea unei imagini de fuziune ce conţine atât informaţii metabolice (PET), cât şi detalii anatomice precise (CT).

Indicaţiile principale ale PET-CT sunt:

- detecţia şi precizarea substratului malign sau benign al diferitelor tipuri de tumori;
- determinarea extensiei reale a tumorilor maligne, stadializarea preoperatorie şi restadializarea posterapeutică;
- diferenţierea leziunii de fibroza postoperatorie sau necroza postiradiere de tumora reziduală sau recidivă;
- stabilirea prognosticului tumorii în raport cu nivelul captării glucozei şi cu gradul histopatologic;
- dirijarea abordurilor terapeutice: intervenţia chirurgicală minimă, ablaţia transcutanată ghidată CT, chemoembolizarea;
- dirijarea biopsiei selective în identificarea componentei viabile a tumorilor parţial necrozate.

Aparatura necesară cuprinde: ciclotron pentru obţinerea radioizotopilor cu emisie pozitronică; laborator de radiofarmacie pentru radiomarcarea moleculelor active (fluordeoxiglucoza, ^{11}C-metionina, ^{11}C-timidina, ^{18}F-deoxitimidina, ^{18}F-cholina etc.). Cu siguranţă există posibilitatea achiziţionării radiotrasorului de la o radiofarmacie, care, însă, având în vedere timpul de înjumătăţire deosebit de scurt al radionuclizilor, trebuie să se găsească la o distanţă rezonabilă de

unitatea PET-CT şi este posibilă doar pentru radiotrasorii marcați cu 18F (T1/2 = 110 min, față de 11C cu T/2 = 20 min sau 15°, al cărui T/2 = 2 min!) (fig. 2).

Fig. 2. Echipament integrat PET-CT.

Scanarea PET/CT combină detaliile metabolice ale unei scanări PET (activitatea celulară a tumorii, viabilitatea tumorală etc.) cu cele anatomice oferite de o scanare CT (mărimea şi localizarea tumorii, masa, raporturi anatomice etc.), oferind o imagine mult mai precisă decât cea PET, respectiv CT, folosite separat. Studiul PET începe cu injectarea intravenoasă de FDG (18-fluor dezoxiglucoză), care este o substanță similară glucozei ce se ataşează de izotopul F^{18}. Țesuturile active din punct de vedere metabolic sau cele cu rată de multiplicare anormal crescută (tumorile) consumă zahărul radioactiv în cantitate mult crescută. Acumularea radiotrasorului duce la emisia de radiații gamma care sunt transformate de computer în imagini. Aceste imagini indică zonele "fierbinți" din punct de vedere metabolic, semnalând țesuturile cu activitate metabolică crescută (rata de multiplicare anormal crescută), deoarece celulele canceroase consumă mai mult zahăr/energie decât alte țesuturi sau organe. Scanarea de tip CT se bazează pe absorbția în grade diferite a razelor X de către structurile examinate şi pe procesarea computerizată a datelor cu obținerea de secțiuni fine ce pot fi reconstruite tridimensional, reproducând imagini detaliate ale structurilor organismului. Întreaga examinare durează, de obicei, 30 de minute, punând la dispoziție informații detaliate şi exacte ce permit medicilor care tratează pacientul să ofere un diagnostic rapid, corect şi complet. În oncologie, investigația PET/CT oferă posibilitatea de a diagnostica şi localiza din timp, de a monitoriza şi de a ține sub control evoluția cancerului. Cu ajutorul PET-CT, chirurgii, oncologii şi alți medici specialişti vor fi capabili să detecteze cu mai multă precizie cancerul, să evalueze recidivele, să realizeze o stadializare corectă şi completă şi să evalueze răspunsul probabil al organismului pacientului la terapie, inclusiv să urmărească mai eficient rezultatele chimioterapiei şi radioterapiei. În oncologie, PET-CT oferă informații vitale pentru diagnosticare, care permit monitorizarea rezultatelor tratamentului şi ajută adesea la evitarea tratamentului chirurgical. Scanarea PET- CT prezintă o multitudine de beneficii comparativ cu alte mijloace imagistice utilizate până în prezent :

- determină cât de răspândită este boala;
- determină localizarea tumorii pentru efectuarea biopsiei şi a tratamentului chirurgical sau pentru planificarea schemei de tratament;
- analizează răspunsul la tratament şi evaluează eficiența acestuia;
- detectează urme reziduale ale bolii sau recăderile;
- ajută la evitarea procedurilor de diagnostic invazive.

Fiind perfect compatibil cu sistemele de radioterapie oncologică (*Micromultileaf, Cyberknife, Tomotherapy*), PET/CT permite elaborarea urgentă de planuri de tratament optimizate pentru

iradierea selectivă a țesuturilor tumorale active din punct de vedere metabolic, prezervând la maximum țesuturile sănătoase.

În neurologie şi neurochirurgie, PET - CT este folosită pentru a identifica zonele din creier care provoacă crizele epileptice şi pentru a stabili dacă tratamentul chirurgical reprezintă o variantă viabilă. De asemenea, această tehnologie permite diagnosticarea maladiei Alzheimer în stadii în care boala mai poate fi controlată medicamentos. Înainte de efectuarea investigației, pacienții sunt rugați: să nu mănânce şi să nu bea nimic (sau doar apă plată) cu cel puțin 6 ore înainte de examinare, deoarece aceasta ar putea afecta rezultatele (interdicția se referă şi la guma de mestecat fără zahăr, bomboanele mentolate, bomboanele şi băuturile de orice natură); în cazul în care iau medicamente, să bea doar atâta apă cât este necesară pentru a le înghiți; să reducă la maximum activitățile fizice în ziua în care sunt examinați (de exemplu: gimnastică, jogging etc.), deoarece ar putea afecta captarea radiotrasorului; să aducă, în ziua în care sunt investigați, examinările anterioare de tip CT, radiografii, scintigrafii, RMN (rezonanță magnetică nucleară), markeri tumorali, biletele de externare din spital şi rezultatele examenelor anatomo-patologice pe care le au (sub formă de rapoarte scrise, imagini sau CD-uri); să anunțe din timp dacă sunt diabetici, pentru a permite consultarea medicului curant cu privire la pregătirea şi desfăşurarea examinării; înainte ca examinarea propriu-zisă să înceapă li se va măsura oricum nivelul glicemiei; în cazul în care se înregistrează valori excesive ale glicemiei, valori care persistă şi după ce sunt luate măsuri pentru a le menține la un nivel acceptabil, investigația nu va putea fi efectuată; să anunțe dacă au temperatură, să anunțe existența sau suspiciunea stării de graviditate sau dacă alăptează; să telefoneze medicului specialist în cazul în care au întrebări referitoare la procedura de examinare pentru care au fost programați (fig. 3).

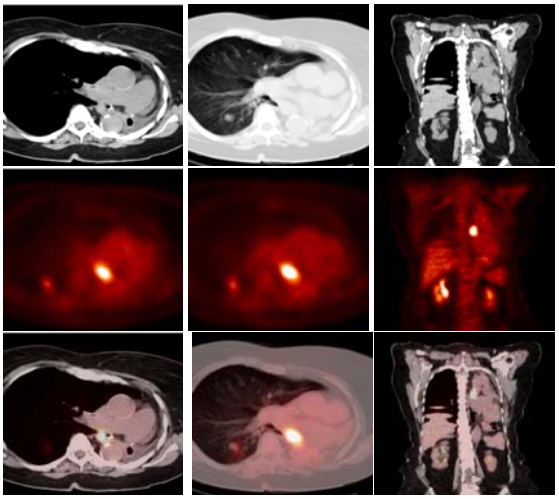


Fig. 3. Femeie de 78 ani cu adenocarcinom pulmonar scuamos operat; status post-pneumectomie. Indicația PET-CT: restadializare; examen PET-CT: Recidiva tumorală; metastază pulmonară dreaptă, anterior şi lateral stânga de corpul vertebral T5.

Examinarea va începe cu un test pentru a determina nivelul glicemiei. Pacienților li se va face apoi o injecție ce conține o cantitate foarte mică de glucoză radioactivă (zahar radioactiv), care se va distribui în întregul organism. Radiotrasorii folosiți în scanarea PET/CT îşi pierd foarte rapid radioactivitatea (în două până la trei ore), motiv pentru care sunt injectate doar doze foarte mici. La şase-opt ore după injecție, radioactivitatea restantă este neglijabilă. În majoritatea cazurilor, pacienții vor trebui să aştepte circa o oră pentru ca medicamentul radioactiv să se distribuie în organism. La aproximativ 60 de minute de la injecție, pacienții vor merge la toaletă pentru a urina. Pacienții vor fi rugați să stea nemişcați în timpul scanării, deoarece mişcările pot afecta rezultatul investigației. Pe parcursul scanării pacienții vor respira normal. În timpul achiziției imaginilor nu vor simți nimic neobişnuit, exceptând mişcările mesei, pe măsură ce anumite zone din organism sunt scanate. Pe tot parcursul examinării pacienții vor fi monitorizați de un operator şi vor putea comunica cu acesta prin microfon şi prin intermediul telecamerelor. Scanarea PET-CT durează între 20 şi 30 de minute. Procedura de examinare poate fi diferită, în funcție de zona care este examinată (fig. 4).

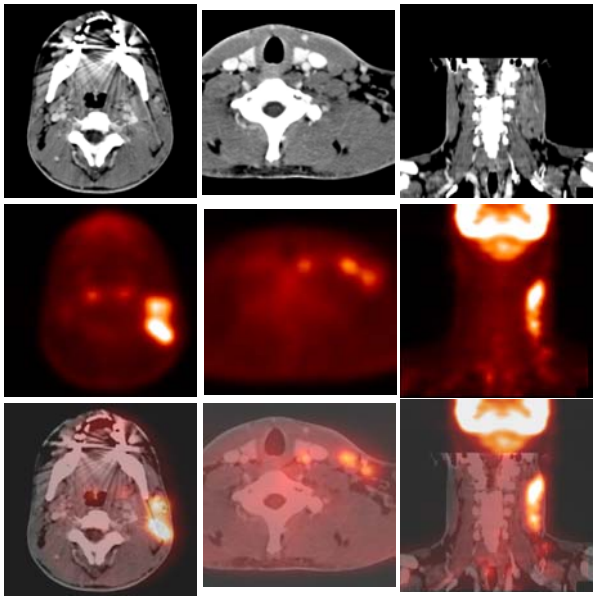


Fig. 4. Pacientă, 37 ani, prezintă astenie fizică, subfebrilitate, tumefacție laterocervicală stângă.
Indicația PET/CT: diagnostic-stadializare.
Ex. anatomopatologic - *Limfom Hodgkin*.

Riscurile şi precauțiile în timpul examinării nu sunt neglijabile şi trebuiesc cunoscute: cu excepția imobilizării din timpul desfăşurării examinării, nu este înregistrată nicio senzație specială, precum dureri, zgomote supărătoare, diferențe de temperatură etc.; nu au fost niciodată semnalate reacții nedorite în urma administrării pe cale venoasă de FDG, necesară pentru efectuarea examenului PET/CT; nu există contraindicații pentru această administrare şi numai în cazurile de insuficiență renală severă sau de hiperglicemie ce nu se încadrează în valori mai mici de 180-200 mgr/dl examinarea nu se efectuează, deoarece aceste condiții fac imposibilă utilizarea corectă a radiotrasorului. Uneori, injectarea intravenoasă a substanței se poate dovedi dificilă. În acest caz se va introduce în prealabil o branulă; eventuala stare de graviditate, presupusă sau constatată, reprezintă o contraindicație în efectuarea examinării. Într-o astfel de situație, necesitatea efectuării investigației va fi stabilită de comun acord cu medicii curanți; alăptarea trebuie să fie întreruptă timp de cel puțin 6 ore după terminarea investigației; insuficiența renală determină o reducere a calității imaginilor examinării PET/CT, chiar dacă nu reprezintă o contraindicație a efectuării acesteia; pacienții purtători de proteze ortopedice, stimulatoare cardiace, proteze arteriale, proteze venoase implantate etc. nu se expun niciunui risc, dar este oportun să informeze medicul care înregistrează datele de anamneză (istoricul medical) despre existența acestora (fig. 5).

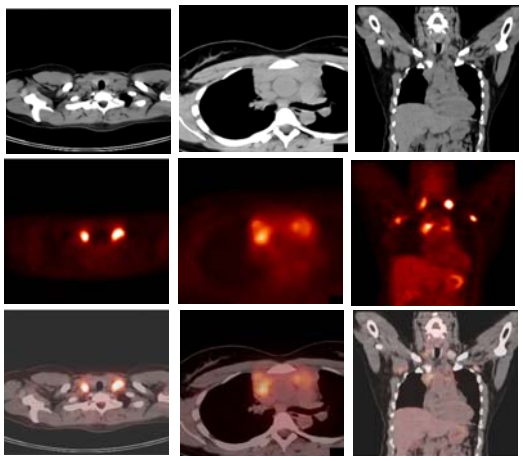


Fig. 5. Femeie de 39 ani, subfebrilitate, astenie fizică, prurit, ganglioni supraclaviculari palpabili, rahialgii toracale; se observă captarea FDG la nivelul mai multor focare costale, vertebrale, axilare, ganglionare; biopsie ggl.supraclaviculară - *limfom Hodgkin;*
Indicația PET-CT: stadializare.

După administrarea FDG urmează o aşteptare medie de 60 de minute pentru a permite distribuirea optimă a substanței în organism. Durata de achiziție a imaginilor cu aparatul PET - CT este de circa 30 de minute, dar în unele cazuri poate să se prelungească în funcție de patologie (de

exemplu, melanoame) sau de urmărirea unor anumite aspecte. Ultima parte a procedurii durează aproximativ 15 minute (fig. 6).

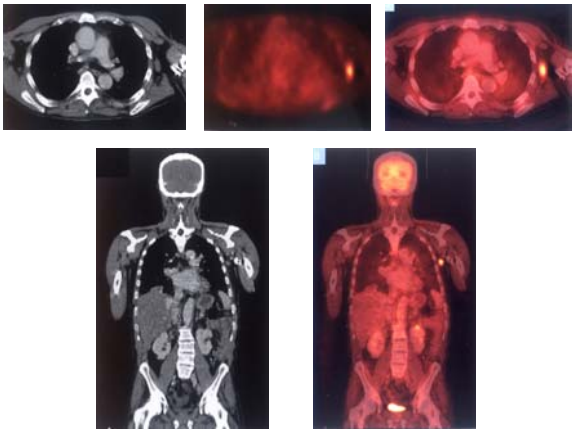


Fig. 6. Bărbat, 51 ani, cu limfom non-Hodgkin cu diseminare mediastinală, pulmonară, vertebrală şi cerebrală, a urmat multiple cure chimioterapice.
Indicaţia PET-CT: evaluare post-chimioterapie la 6 luni de la ultima cură de citostatice.
Diseminare limfatică axilară post limfom non-Hodgkin chimiotratat.

Prezenţa întregului echipament integrat PET-CT în România permite detecţia cancerului (şi a altor boli) la debut, înainte de diseminarea în întregul corp cu eficienţă terapeutică maximă.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi Agenţia internaţională de luptă împotriva cancerului recomandă o instalaţie PET-CT la circa 1- 2 milioane de locuitori. Prezentăm câteva cazuri clinice de pacienţi trataţi în Clinica de Neurochirurgie a Spitalului Universitar de Urgenţă Militar Central "Carol Davila" din Bucureşti şi investigaţi PET-CT la Clinica Euromedic – Fundeni (fig. 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Înainte de chimioterapie **După chimioterapie**

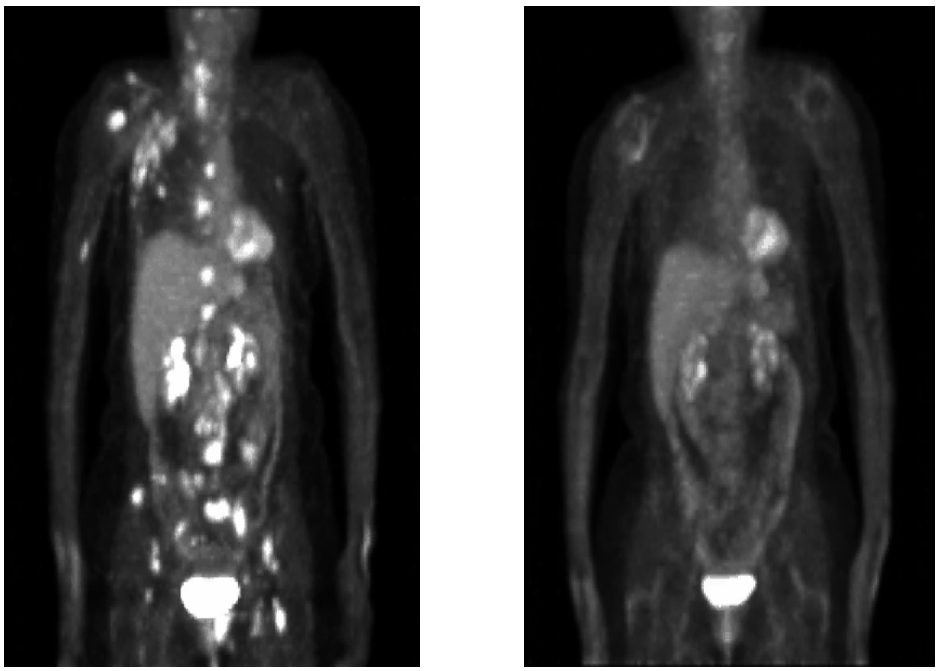


Fig. 7. Pacientă, 67 ani, metastaze cancer mamar, evaluarea răspunsului la chimioterapie.

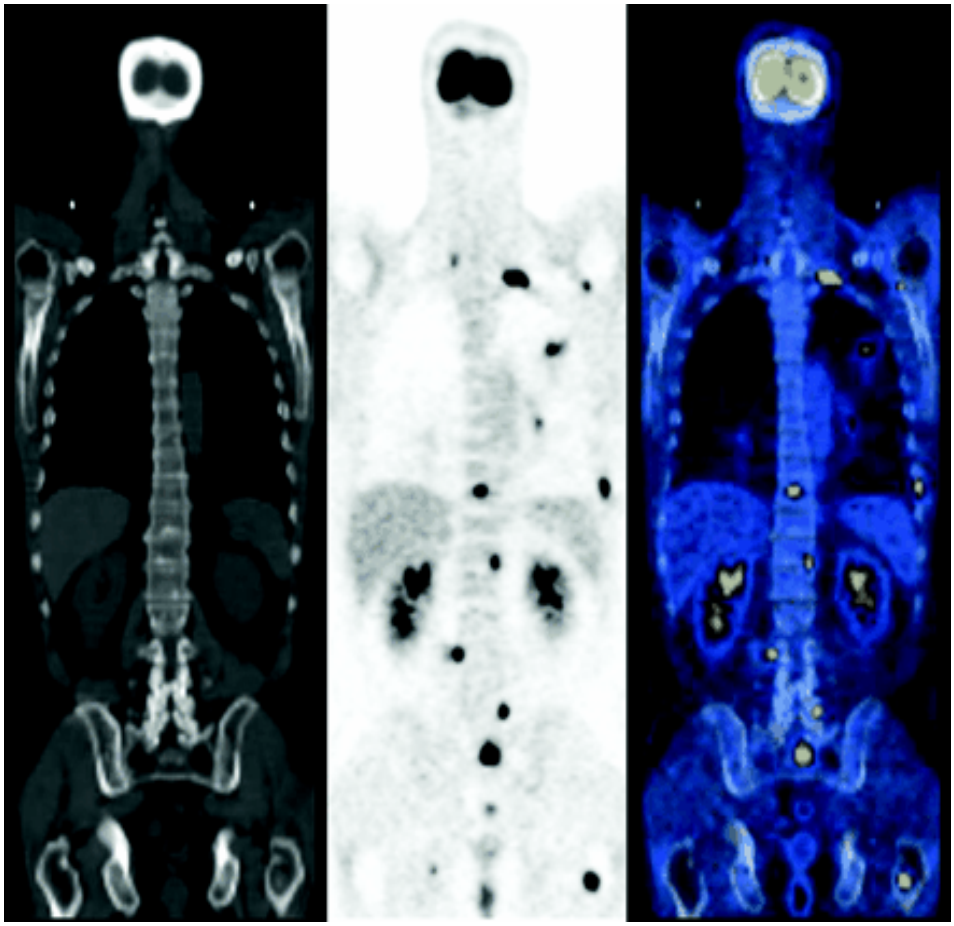


Fig. 8. Multiple metastaze osoase la PET şi PET/CT (CT-scan toraco-abdominal cu substanță de contrast în limite normale), bărbat, 52 ani, suferind de cancer bronho-pulmonar.

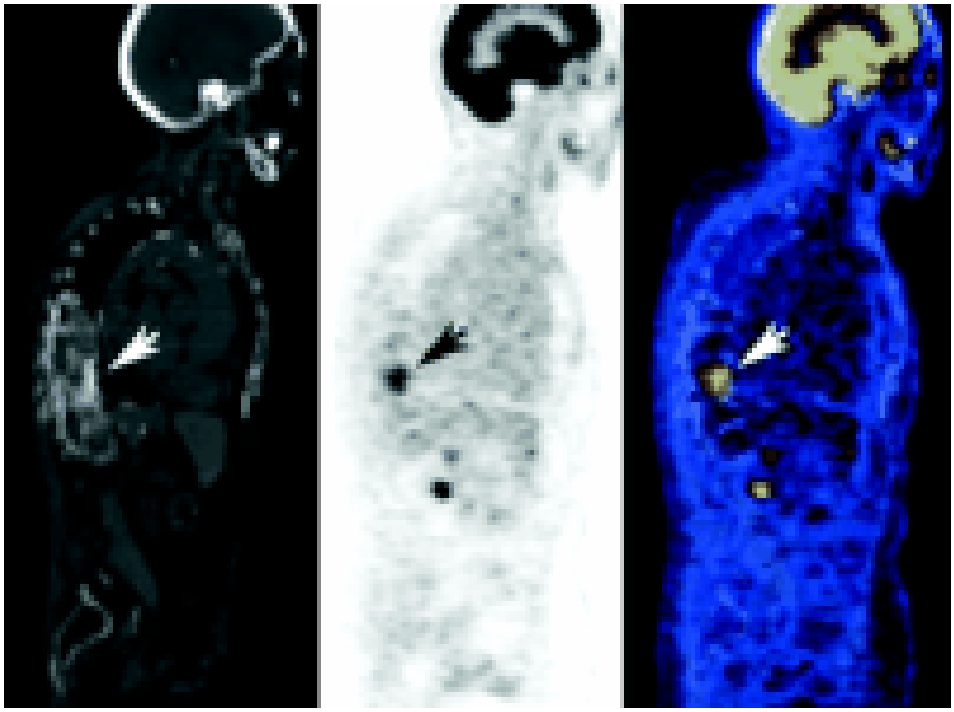


Fig. 9. Compresiune T11 la o femeie, 63 ani, cu multiple leziuni osteoblastice.

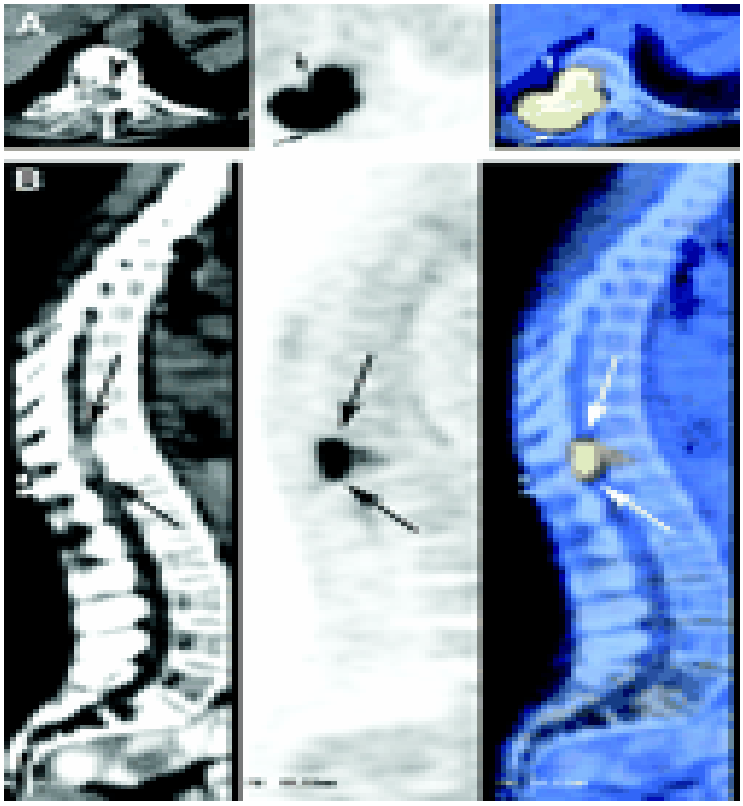


Fig. 10. Derminare secundară epidurală şi la nivelul corpului şi al pediculului vertebral T10, într-un caz de neoplasm mamar, femeie, 63 ani.

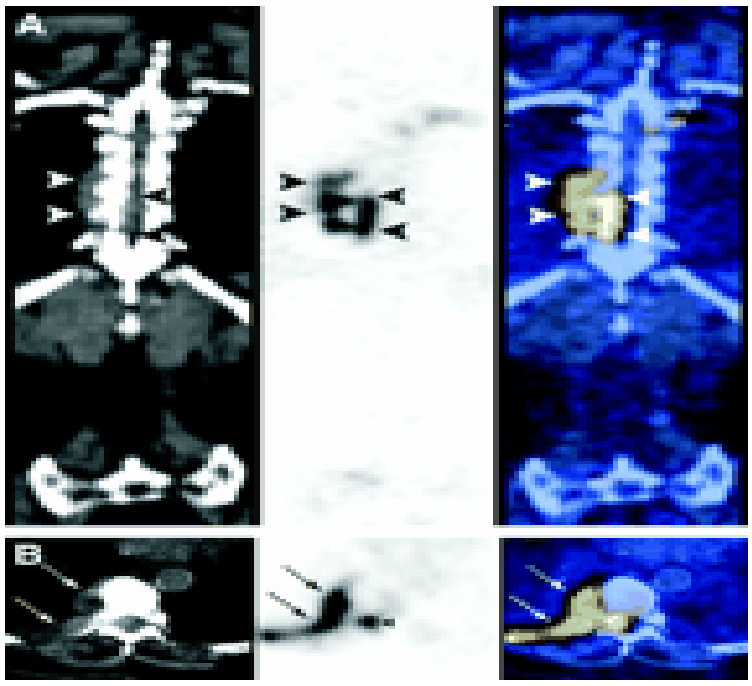


Fig. 11. Femeie, 52 ani, cancer colon, cu proces implicând porţiunea posterioară corp T11 şi elementele posterioare, cu extensie epidurală.

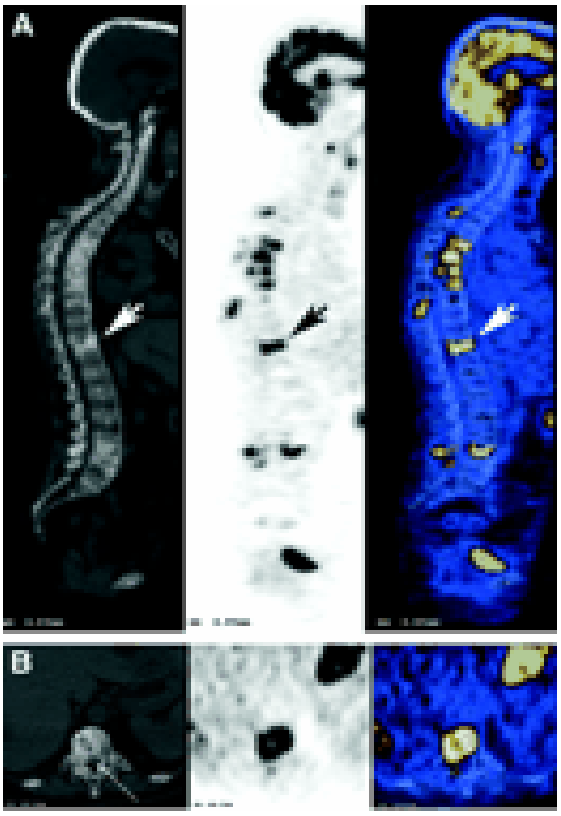


Fig. 12. Masă tumorală cu extensie epidurală prin gaura de conjugare T11 stânga intervertebrală, la o pacientă de 51 ani cu limfom.

Concluzii

În prezent patologia vertebro-medulară beneficiază de aportul diagnostic al unor noi tehnici, dezvoltate şi aplicate în ultimele două decenii. În ansamblu aceste proceduri sunt cunoscute sub numele de tehnici imagistice, care au în comun faptul că oferă informaţii diagnostice asupra substratului lezional cu ajutorul imaginilor prelucrate în sistem computerizat. În ordinea aplicabilităţii clinice s-au impus: imageria prin rezonanţă magnetică (IRM), tomografia computerizată (CT), tomoscintigrafia (SPECT) şi tomografia prin emisie de pozitroni (PET-CT). Aceste tehnici computerizate au revoluţionat neuroradiologia, înlocuind sau limitând mult aplicabilitatea metodelor de radiodiagnostic convenţional: radiografia simplă sau cu contrast (mielografia), tomografia convenţională şi arteriografia (12).

Scopul tratamentului chirurgical este reprezentat de o îmbunătăţire a calităţii vieţii, nefiind întotdeauna posibilă vindecarea bolii de fond. Se urmăreşte: decompresiunea nervoasă, încercând să se îmbunătăţească statusul neurologic al pacientului; stabilizarea, ameliorarea durerii, pacientul să fie capabil să menţină ortostatismul şi să meargă; să obţină un diagnostic histopatologic, pentru a urma un tratament oncologic ţintit. În investigarea şi tratamentul leziunilor vertebro-medulare tumorale este necesară respectarea unor cerinţe optime de conduită neurochirurgicală. Aceste cerinţe sunt impuse de cunoaşterea actuală a achiziţiilor în domeniul chirurgiei spinale, reflectate în literatura de specialitate. Scopul lor principal este evitarea numeroaselor erori şi complicaţii ce pot interveni în timpul tratamentului. Îndeplinirea acestor cerinţe va aduce un plus de claritate în relaţia medic-bolnav, în general şi în special în cazurile în care după efectuarea tratamentului neurochirurgical intervin situaţii litigioase legate de calitatea actului medical (7).

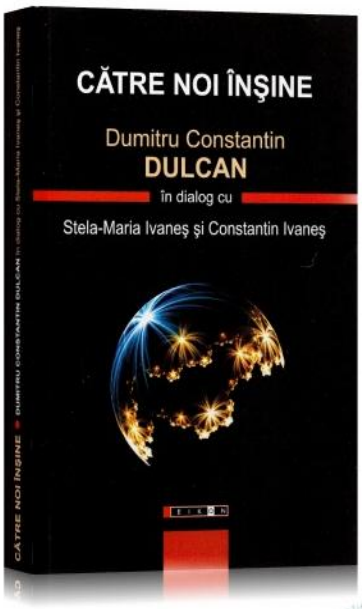
În patologia tumorală spinală investigaţiile trebuie să precizeze obligatoriu localizarea şi, pe cât posibil, etiologia leziunii. Localizarea precisă a zonei afectate dictează calea de abord, iar

suspectarea etiologiei permite alegerea unei tehnici chirurgicale adecvate. De asemenea, pentru decizia operatorie este obligatoriu ca localizarea leziunii să fie în concordanţă cu simptomatologia neurologică, adică leziunea, prin localizarea sa, să explice sindromul neurologic (11).

Pacientul trebuie investigat exhaustiv, înţelegând prin aceasta nu efectuarea unei suite de investigaţii abuzive, fără ţintă, ci un protocol de investigaţii complete, adecvate cazului şi în măsură să stabilească un diagnostic precis. În acord cu standardele actuale internaţionale, metodele de diagnostic în patologia spinală este necesar să fie focalizate pe investigaţii minim invazive, capabile să furnizeaze maximum de informaţii.

Bibliografie

1. Arseni C., Simionescu M., *Patologia vertebro-medulară neurochirurgicală*, Editura Medicală, Bucureşti,1968, 267-268.
2. Aryanpur J., Ducker T., Multilevel Lumbar Laminotomies: An Alternative to Laminectomy in the Treatment of Lumbar Stenosis, *Neurosurg*. 1990, 26: 429-433.
3. Black P., Kaye A., *Operative Neurosurgery*, Churchill Livingstone , 2000.
4. Connelly S., Mc Khann G., Huang J., Chondhry T., Fundamentals of Operatives Techniques in Neurosurgery. *Thieme* 2001.
5. Constantinovici A., Ciurea A.V., *Ghid practic de Neurochirurgie*, Editura Medicală, Bucureşti, 1998;180-186.
6. Deshayes P., Louvel JP, Le canal lombaire étroit, *La Rev Pract* (Paris) nr.5, 1992, 569-572.
7. Ganz JC, Lumbar Spinal Stenosis: Postoperative Results in Terms of Preoperative Posture -Related Pain, *J Neurosurg* 1990, 72: 71-74.
8. Greenberg MS, *Handbook Neurosurgery*, vol 1, Greenberg Graphics, 1997, 207-213.
9. Skalpe IO, Sortland O., *Myelography*, Tano, 1989, 57-61.
10. Silvers HR, Lewis PJ, Decompressive Lumbar Laminectomy for Spinal Stenosis*, J Neurosurg,*1993,78:695-701.
11. Taveras JM, *Neuroradiology*, Third Ed. 1996, 823-825.
12. Tuite GF, Stern JD, Doran SE, Outcome after Laminectomy for Lumbar Spinal Stenosis. Part 1: Clinical Correlations, *J Neurosurg*. 1994, 81: 699-706.
13. Youmans J. R., *Neurological Surgery*, Fourth Edition, W. B. Saunders Company, 2000.
14. Netter F. , *Neurologic and neurosurgical disorders*, Second Edition. The CIBA – GEIGY Corp. 1992, 184 – 189.
15. Miclăuş V., *Sistem nervos în diagrame*, Editura Medicală, Bucureşti, 1988, p. 60 – 65.



Un dialog fermecător despre valorile reale ale omenirii

Autori: **Prof. univ. dr. Dumitru Constantin Dulcan**, reputat neurolog şi psihiatru român, filosof al ştiinţei, autor şi al apreciatelor volume *Inteligenţa materiei* şi *În căutarea sensului pierdut* , apărute în cadrul editurii Eikon în anii 2009, respectiv, 2008, **Stela-Maria Ivaneş**, doctor în Filosofia ştiinţei, scriitor, psiholog, realizator radioTV, şi **Constantin Ivaneş** (alias Sergiu Alex, pentru melomani şi nu numai), istoric, scriitor, traducător, realizator radioTV. Ultimii doi sunt şi autorii binecunoscuţi ai spectacolelor de suflet pe care le-am savurat cu toţii în sălile Radiodifuziunii Cluj, ale Universităţii de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" din Cluj-Napoca, sau în cadrul Galelor Medicină-Artă-Cultură.

Cea mai recentă apariţie în plan editorial a Prof. dr. Gen. (r) Dumitru Constantin Dulcan, intitulată *Către noi înşine,* Editura EIKON, Cluj-Napoca, 2009, se înscrie în suita cărţilor de reală valoare pe care binecunoscutul autor le continuă şi în ultimii ani. Astfel, după ediţiile revizuite ale best-seller-ului *Inteligenţa materiei* şi volumului *În căutarea sensului pierdut*, vine cu această realizare, o chintesenţă a căutărilor şi înţelesurilor de o viaţă.

Dintr-un dialog incitant purtat cu alţi doi maeştri ai spiritului, Stela-Maria Ivaneş şi Constantin Ivaneş, rezultă o carte care încearcă să răspundă, îndemnând în acelaşi timp cititorul la meditaţie, la întrebările simple dar chinuitoare ale omenirii. Un veşnic neliniştit, căutător al valorilor spirituale, al cunoaşterii, al adevărului, împărtăşeşte cu generozitatea-i caracteristică concluziile şi părerile despre valorile reale ale omenirii, trecute prin filtrul unui om de ştiinţă, reputat neurolog şi psihiatru, fost şef al Clinicii de neurologie din SCUMC Bucureşti, până în anul 2005.

Einstein spunea: ,,pentru a afla înţelesul vieţii omeneşti, trebuie să ai credinţă. Omul care nu găseşte răspuns la întrebarea asta şi nu-şi găseşte scopul vieţii sale va fi nu numai nefericit, ci şi neputincios de viaţă!”. Iată că Domnul Profesor, împreună cu ceilalţi doi colegi de spirit, eruditi, temerari, rafinaţi, se întrec într-un dialog fermecător, un *brainstorming* cu efect anxiolitic, din care se desprinde sensul miraculos al vieţii şi care are ca final un adevărat salt în conştiinţa cititorului. Este o pledoarie pentru adevărata viaţă, într-o lume aculturală şi despiritualizată, ,,o lume a trăirismului care nu vrea să ştie că mai există şi moarte, acum când totul îi este permis de către morala vremii şi totul îi este oferit într-o societate consumistă’’. *Ce este viaţa?, Miracolul numit Om, De unde venim?, Încotro ne ducem?, De ce nevoia de iubire, de frumos şi de Adevăr?, A fi sau a avea?, De ce boala?, De ce moartea?, Cum este posibilă vindecarea?, Dar prelungirea tinereţii? Şi ... O schimbare ce vine - anul 2012.* Sunt doar câteva dintre subiectele celor treisprezece capitole, care incită la lectură, oferind un adevărat regal pentru un segment elevat de cititori. După parcurgerea cărţii cu o nestăpânită curiozitate, veţi fi devenit cu siguranţă mai frumoşi, mai buni, mai toleranţi, mai împliniţi, mai înţelepţi, mai fericiţi!

Dr. Carmen Adella SÎRBU, MD, PhD
Secţia Neurologie, SCUUMC “Dr. Carol Davila”, Bucureşti

Atitudinea chirurgicală în icterul mecanic – studiu clinic retrospectiv

G. STĂTESCU, V. BĂDESCU, C. IVAŞCU, R. TIUTIUCA, Carmen VAIDA, F. ATANASIU

Spitalul Clinic Militar de Urgenţă "Dr. Iacob Czihac", Iaşi

Rezumat. **Pentru chirurg cea mai importantă problemă este dacă pacientul are un icter "medical" sau unul "chirurgical", acesta din urmă fiind determinat de o obstrucţie care trebuie eliminată printr-o procedură chirurgicală.**
Material şi metodă. Studiul efectuat este unul retrospectiv şi cuprinde 34 de cazuri internate cu diagnosticul de icter mecanic şi operate în serviciul de chirurgie al Spitalului Clinic Militar de Urgenţă "Dr. Iacob Czihac" din Iaşi între anii 2003-2008. În principal, cauzele de icter mecanic au fost reprezentate de patologia tumorală malignă, 23 de cazuri fiind datorate neoplasmului de cap de pancreas, 3 de tumori ale CBP tip Klatskin, 3 cazuri de icter mecanic postoperator, 2 cazuri de pancreatită pseudotumorală şi 3 cazuri de litiază restantă postcolecistectomie a CBP. Am analizat pe fiecare grupă de cazuri tehnicile chirurgicale pe care le-am aplicat.
Rezultate: etiologia după frecvenţa cazurilor (în medie, 1 caz la 1,5 luni) a fost reprezentată în principal de tumori maligne, dar şi de litiază a căii biliare principale. Tratamentul medical a avut în vedere pregătirea pentru intervenţia chirurgicală. Tratamentul chirurgical a fost adaptat pentru fiecare caz în parte. Rezultatele au fost în funcţie de gravitatea leziunii, vârstă, starea generală, întârzierea intervenţiei chirurgicale şi de natura leziunii.
Concluzii: unul dintre cele mai importante lucruri în aceste cazuri este adoptarea tacticii şi tehnicii chirurgicale individualizat, în funcţie de etiologia şi de nivelul obstrucţiei mecanice.

Cuvinte cheie: icter mecanic, derivaţie bilio-digestivă, duodenopancreatectomie cefalică

Abstract. The most important issue a surgeon is faced with is to establish whether the patient displays a "medical" or a "surgical" jaundice, the latter being caused by an obstruction, which must be removed through a surgical procedure.
Material and method: This is a retrospective trial which includes 34 patients admitted to hospital with a mechanical jaundice diagnosis, who had been operated on in the Surgery Ward of the Military Emergency Clinical Hospital "Dr.Iacob Czihac" in Iaşi (Romania) during 2003-2008. The mechanical jaundice causes had mainly to deal with a malignant tumoral pathology as follows: 23 were caused by pancreatic head neoplasms, 3 were common bile duct Klatskin tumors, 3 were post-surgery mechanical jaundice cases, 2 pseudo-tumoral pancreatitises and 3 cases of common bile duct post-cholecystectomy reformed lithiases. In each group of cases, a different surgical technique was applied, which the author analyzed in greater detail in the paper.
Outcomes: Based on the frequency of cases (an average of 1 case to each 1.5 months), the etiology was mainly represented by malignant tumors, but also by common bile duct lithiases. The medical treatment geared up to prepare the surgical intervention. The surgical treatment adjusted to each individual case. The outcomes had to deal with the severity of the lesion, patient's age, general condition, how early or late the surgical intervention occurred and the nature of the lesion.
Conclusions: One of the most important measures taken in these cases was to adopt a customized surgical strategy and technique in each individual case, based on its etiology and the level of mechanical obstruction.

Introducere

Icterul mecanic este un termen care se referă la excesul de pigmenţi biliari în ser şi în ţesuturi şi este evident clinic atunci când nivelul de bilirubină este de 2-3mg/dl.

Pentru chirurg cea mai importantă problemă este dacă pacientul are un icter "medical" sau un icter "chirurgical", acesta din urmă fiind determinat de o obstrucţie care trebuie eliminată printr-o procedură chirurgicală. Diagnosticul de icter se pune relativ uşor datorită colorației specifice a tegumentelor. Concentraţia în ser a bilirubinei depăşeşte 2-3mg%. Ceea ce este cu adevărat important însă este eliminarea cauzelor medicale ale icterului. Diagnosticul diferenţial începe odată cu examenul clinic, când din anamneză putem deduce succesiunea apariţiei simptomatologiei

caracteristice icterului mecanic prin durere, febră, icter (triada lui Charcot), iar la examenul local putem evidenţia semnul Courvoisier-Terrier (vezicula biliară dilatată se palpează).

Important din punct de vedere chirurgical este momentul când trebuie să facem diferenţa între un icter litiazic şi un icter tumoral. Pe lângă anamneză un rol important îl au explorările paraclinice (ecografia, CT cu substanţă de contrast, ERCP), care pot preciza natura obstacolului.

Material şi metodă

Am efectuat un studiu clinic retrospectiv care cuprinde 34 de cazuri internate cu diagnosticul de icter mecanic şi care au fost operate în secţia de chirurgie generală a Spitalului Clinic Militar de Urgenţă "Dr. Iacob Czihac" din Iaşi între anii 2003-2008.

Obiectivele şi scopul studiului au constat în evaluarea problemelor de diagnostic, evaluarea tratamentului chirurgical cu studierea posibilităţilor de îmbunătăţire a rezultatelor terapeutice, posibilitatea abordului laparoscopic, eficienţa antibioterapiei, precum şi analiza complicaţiilor postoperatorii şi a fatalităţii acestor cazuri.

În principal, cele mai multe cazuri au fost reprezentate de patologia malignă, dintre acestea 23 fiind reprezentate de neoplasmul de cap de pancreas. Diagnosticul a fost uşor de pus, pe lângă simptomatologia clinică fiind confirmat preoperator de examenul CT.

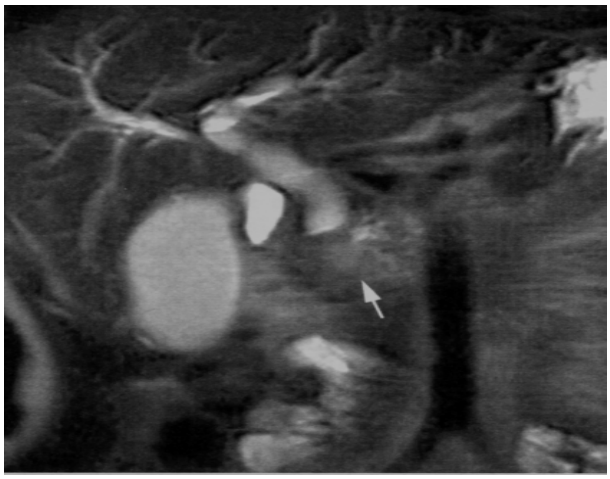


Fig.1. Tumoră de cap de pancreas la examenul CT efectuat cu substanţă de contrast (cazuistică Spital Militar Iaşi).

Soluţia terapeutică chirurgicală aplicată acestor cazuri a fost anastomoza bilio-digestivă hepatico-jejunală în 21 de cazuri şi coledoco-duodenală în restul cazurilor.

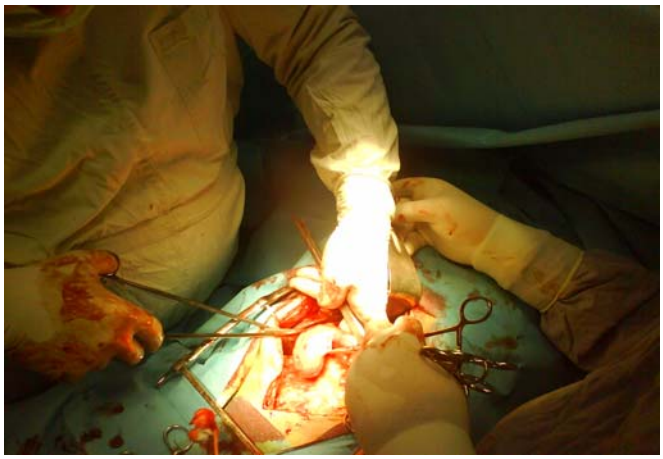


Fig.2. Colecistectomie tactică

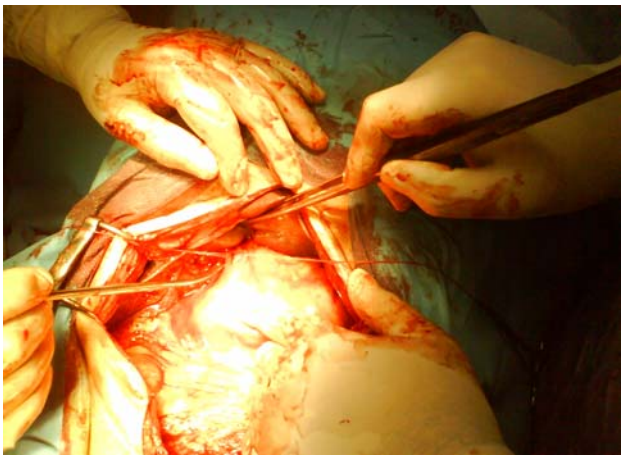
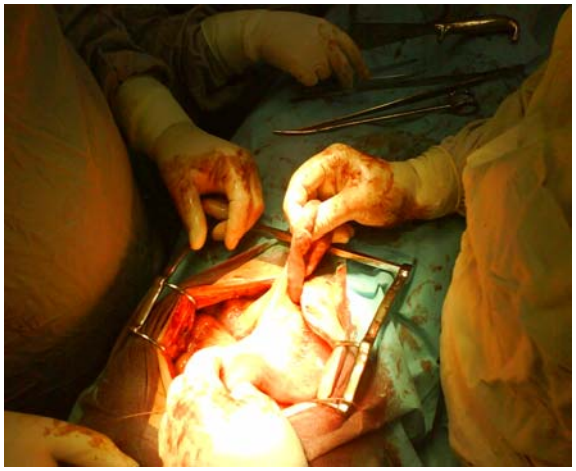


Fig.3. Coledocotomie longitudinală



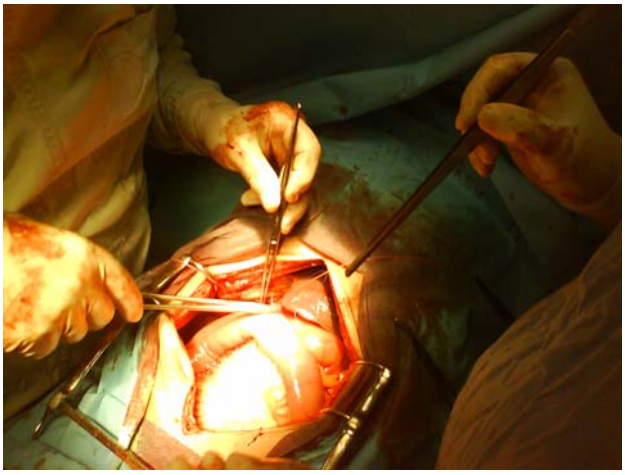


Fig.4. Pregătirea ansei jejunale în « Ω » şi efectuarea anastomozei hepatico-jejunale LL

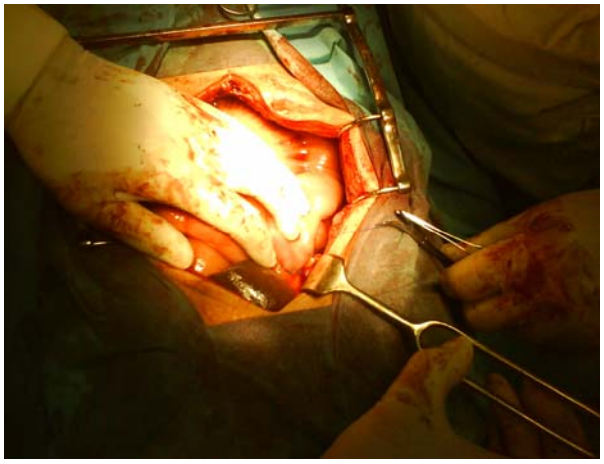


Fig.5. Anastomoza terminată

Fig.6. Anastomoza tip Braun

În două cazuri s-a putut efectua duodenopancreatectomie cefalică tip Wipple, tumora fiind mobilă pe planul posterior.

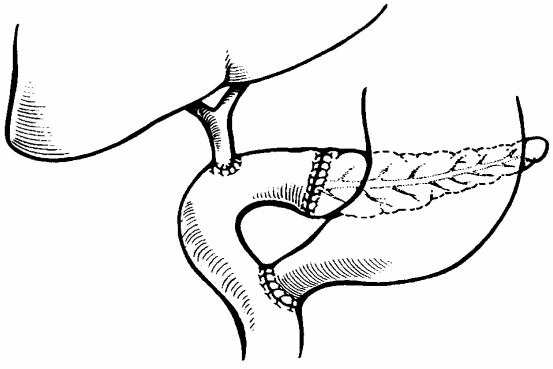


Fig. 7. Schema operației Wipple

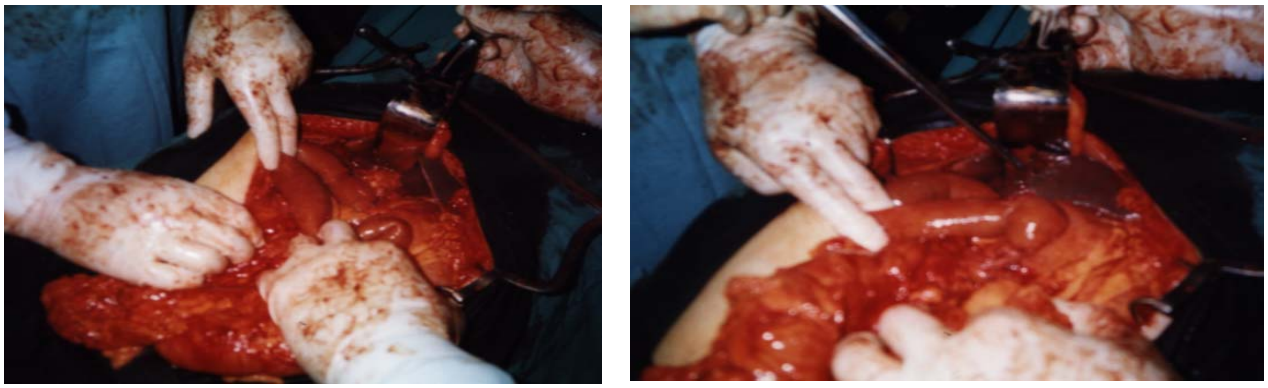


Fig. 8. Aspect final al anastomozelor efectuate pe ansa jejunală.

Am preferat să intubăm bontul pancreatic în ansa jejunală, după care la o distanţă de 14-15 cm s-a efectuat anastomoza hepatico-jejunală termino-laterală iar gastroenteroanastomoza s-a practicat la aproximativ 40 cm. În imaginile din figura 8 se observă cum se aşează ansa jejunală după efectuarea celor 3 anastomoze într-un montaj tip Child. Biopsiile efectuate au confirmat diagnosticul de adenocarcinom de cap de pancreas.

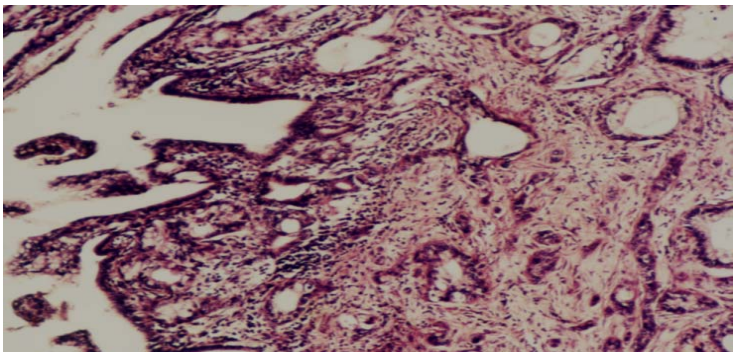


Fig. 9. Adenocarcinom de pancreas.

Alte tipuri de intervenţii au constat în foraj tumoral, cu tub pierdut într-un caz, dublă derivaţie bilio-digestivă coledoco-duodenală şi gastroenteroanastomoză într-un caz şi două laparotomii exploratorii.

În ceea ce priveşte cele două cazuri de stenoze ale căilor biliare survenite după colecistectomii am practicat de asemenea derivaţii bilio-digestive pe ansă în "Ω".

Locul stenozei fiind mai jos de 2 cm de carefurul căilor biliare.

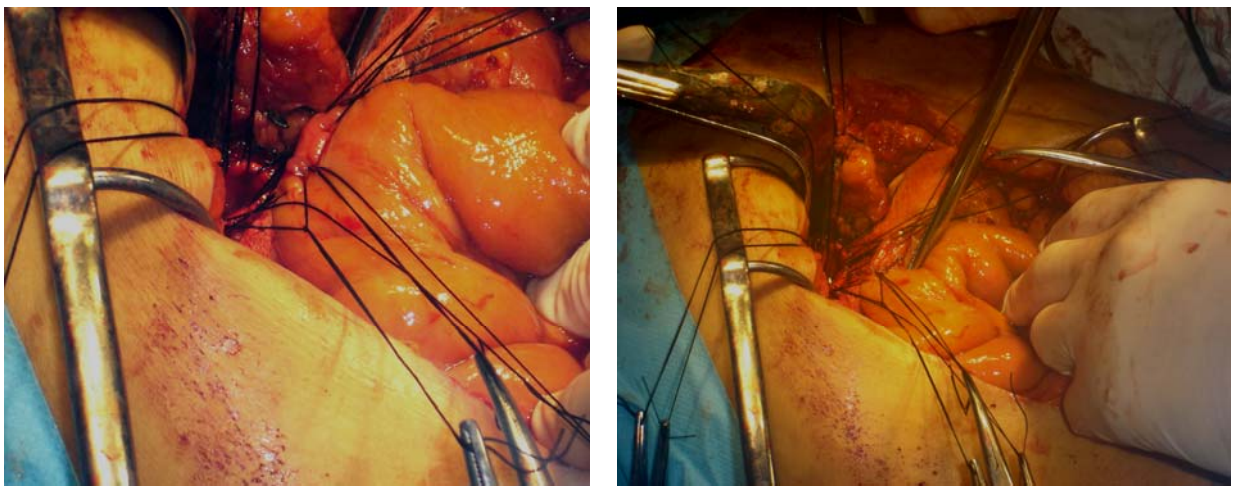
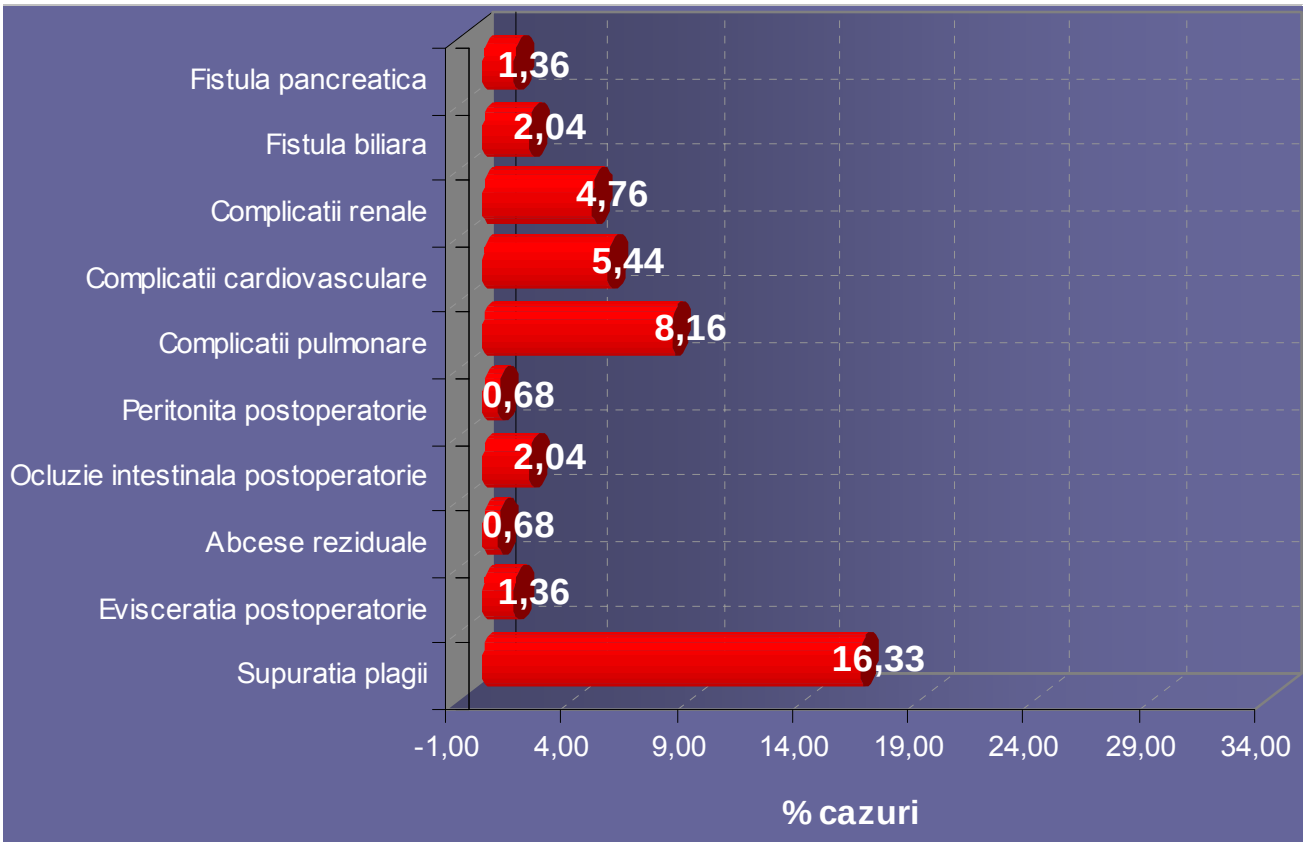


Fig.10. Calea biliară principală dilatată şi efectuarea anastomozei bilio-digestive pe ansă în "Ω

Fig.11. Anastomoza bilio-digestivă terminată.

Complicaţiile postoperatorii au fost destul de numeroase.



Discuţii

Se poate spune că mortalitatea operatorie este ridicată la aceste tipuri de intervenţii chirurgicale. Conform statisticilor, ea reprezintă aproximativ 20%.

Operaţiile radicale pot fi efectuate numai dacă avem şi criterii intraoperatorii de rezecabilitate (în special mobilitatea tumorii faţă de planul posterior vascular şi absenţa metastazelor local şi la distanţă).

Riscul de apariţie a fistulelor este de asemenea ridicat faţă de alte intervenţii chirurgicale.

Vârsta de peste 70 de ani nu constituie o contraindicaţie şi nu reprezintă un factor agravant, dar trebuie considerată ca un factor de risc suplimentar în cadrul riscului general.

Concluzii

Tratamentul medicamentos, reechilibrarea hidro-electrolitică şi antibioterapia au fost începute şi au reprezentat pregătirea în vederea intervenţiei chirurgicale.

Derivaţia bilio-digestivă a fost principala intervenţie chirurgicală efectuată.

Operaţiile radicale efectuate au fost reprezentate de duodenopancreatectomia cefalică (tip Wipple). Alte intervenţii chirurgicale paliative efectuate au fost reprezentate de forajul transtumoral cu tub pierdut, gastroenteroanastomoză.

Abordul laparoscopic a prezentat avantajul unui diagnostic corect şi complet.

Rezultatele au fost în funcţie de vârsta pacientului, de starea generală, de întârzierea diagnosticului şi după natura leziunii. Prognosticul a fost bun în afecţiunile benigne şi grav în cele maligne.

Bibliografie

1. Chipail Gh., *Reintervenţii imediate şi precoce în chirurgia abdominală,* Editura Junimea, Iaşi, 1973, p. 54-82.

Incidența unor semne obiective în sforăitul cronic cu risc major de apariție a sindromului de apnee în somn

Col. conf . univ. dr. Vasile Gh. MOSCALIUC*, Dr. Otilia EVA*, Dr. Ionuț Gabriel HĂNȚĂSCU**

***Spitalul Clinic Militar de Urgență „Dr. I. Czihac", Iași**
****Spitalul Clinic „Sf. Spiridon", Iași**

Rezumat. Lucrarea își propune să analizeze incidența unor semne obiective în diagnosticul sforăitului cronic cu potențial de evoluție către sindromul de apnee în somn. Este analizat un lot de 113 bolnavi internați în Spitalul Militar de Urgență "Dr. I. Czihac" din Iași. Sunt descrise o serie de semne patognomonice descoperite în urma examenului O.R.L. şi modalități concrete de sancționare terapeutică.

Cuvinte cheie: sforăit (snoring), sindrom de apnee în somn, semne patognomonice O.R.L.

Abstract. This paper tries to analyse the incidence of some objective signs in chronical snoring diagnosis with a potential evolution to the sleep apneea. We have assesed a group of 113 pacients admitted in the Emergency Military Hospital „Dr. I Czihac" from Iasi. We described some pathognomonical signs discovered after performing E.N.T. examination and practical therapeutical aspects.

Introducere

Sindromul de Apnee în Somn (S.A.S.), aşa cum este cunoscut în literatura de specialitate, apare după 10–15 ani de sforăit aproape permanent. Odată instalat şi depistat prin procedurile polisomnografice, acesta devine invalidant pentru pacient, singura posibilitate de tratament fiind folosirea diverselor tipuri de aparate de oxigenare cu presiune pozitivă sau alternantă.

Mecanismele fiziopatologice prin care se ajunge la insuficiențe funcționale multiple ale organelor vitale, începând cu creşterea presiunii şi hipercapnia din mica circulație, sunt foarte bine descrise şi analizate de colegii pneumologi.

Etiopatogenia şi posibilitățile de prevenire a apariției S.A.S. se află în mâinile specialistului O.R.L., care poate colabora foarte bine cu medici din alte specialități, cum sunt: epidemiologia, endocrinologia, boli de nutriție şi diabet, neurologia etc.

Sforăitul apare, conform legilor lui Bernoulli, atunci când fluxul de aer inspirat trece printr-o serie de cavități tubulare unde poate întâlni şi diverse obstacole, producând curenți turbionari care pun în vibrație vălul palatin şi alte structuri moi de la nivelul faringelui, rezultând zgomotul caracteristic. Acesta are un spectru foarte larg, întinzându-se dincolo de limitele percepției auditive, având armonice sub 16 Hz, adică în spectrul infrasunetelor şi armonice peste 16 000 Hz, adică al ultrasunetelor. Acestea din urmă produc la nivelul citoplasmei miocitului din structurile faringelui aşa-numitul fenomen de cavitație. Fenomenul de cavitație nu apare spontan, ci printr-un efect aditiv în timp al ultrasunetelor emise de sforăitorul cronic.

Diverse studii epidemiologice ale S.A.S. arată că boala se declanşează după aproximativ 15 ani de sforăit cronic. În acest interval de timp, citoplasma şi corpusculii PALADE (ribozomii) sunt distruşi prin fenomenul de „cavitație". Miocitul este distrus, iar țesutul muscular din vălul palatin, peretele posterior al faringelui, pilierii lojei amigdaliene şi baza limbii devine flasc, vibrând şi mai mult la trecerea coloanei de aer inspirat, în plus, putând fi aspirat cu uşurință, producându-se în acest fel obstrucția glotei şi apariția apneei. Infrasunetele emise ca armonice în timpul sforăitului se pare că au şi ele o acțiune distructivă la nivelul țesutului muscular al faringelui, acționând în special asupra plăcii neuro-motorii şi a desmozomilor.

Recunoscând din timp sforăitul cronic cu potențial de evoluție spre S.A.S., putem interveni activ terapeutic.

Material şi metodă

Examenul O.R.L. şi examenul general al unui pacient ne pot releva o serie de semne demne de luat în considerație.

Am studiat o serie de semne clinice generale şi locale la un număr de 113 pacienți cu snoring cronic sau cu forme uşoare de S.A.S. internați în secția O.R.L. a Spitalului Clinic Militar de Urgență „Dr. Iacob Czihac" din Iaşi, în perioada 01.01.2008 – 20.12.2009.

Aceste semne ne pot reda tabloul sforăitorului cronic cu potențial evolutiv spre S.A.S.

Semne generale:

OBEZITATEA. Din totalul pacienților studiați, 78% erau obezi, prezentând cel puțin 15 kg peste indicele ponderal. Etiologia endocrinologică sau bolile de nutriție nu au prezentat mai mult de 10% drept cauză a hiperponderabilității lor. 90% dintre aceşti obezi reprezintă rezultatul unui aport alimentar inadecvat față de consumul caloric zilnic.

SEMNELE DE IMPREGNAȚIE ALCOOLICĂ: facies vultuos, obosit, edeme palpebrale, conjunctive hiperemice, nasul şi pomeții obrajilor cu teleangectazii etc. le-am întâlnit la 32% dintre pacienții studiați.

OBOSEALA CRONICĂ: mai ales matinală, după somn neodihnitor, mergând de la mici picoteli până la adormirea spontană de tip narcoleptic, a fost regăsită la 92% dintre bolnavii noştri.

SCĂDEREA PERFORMANȚELOR INTELECTUALE şi a celor legate de munca cotidiană a fost remarcată la 90% din cazuri.

Semnele locale, depistate în urma examenului O.R.L. au fost:

- deformații ale piramidei nazale şi asimetria facială - 20%;
- aspectul de profil „bird face"- 28%;
- deviația septului nazal - 54%;
- rinopatia hipertrofică - 40%;
- polipoză rinosinuzală - 5%.

O serie de aspecte ale examenului de specialitate le-am considerat patognomonice în diagnosticul de degradare rapidă a musculaturii faringiene şi instalarea iminentă a S.A.S.

EDEMUL LUETEI: aceasta, indiferent de mărime, are un aspect translucid, marginile ei par dedublate, iar uneori dă impresia că este învelită într-o cămaşă gelatinoasă (fig. 1, 2).

Fig.1. Edem al luetei

Fig. 2. Edem al luetei

MACROGLOSIA: limba acoperă întregul planşeu bucal, până la nivelul apical al danturii de pe arcada inferioară. Pare a se revărsa peste arcada dentară, fiind însoțită de o bogată sialoree. La baza acesteia se remarcă o proeminentă vascularizație venoasă. Depresia pe linia mediană, cu ajutorul spatulei, provoacă o răsfrângere a marginilor limbii, astfel încât apăsătorul poate fi complet acoperit (figurile nr. 3 şi 4).

Fig. 3. Macroglosie cu depresia centrală a limbii.

Fig. 4. Macroglosie cu depresia centrală a limbii.

DEPOZITELE MICELIENE: la nivelul limbii şi al peretului posterior faringian sunt de asemenea prezente, ca o consecință a metabolismului uşor acid. Acestea sunt rebele la orice formă de tratament.

PERETELE POSTERIOR AL FARINGELUI: are un aspect roşu granulat, strălucitor în lumină şi aderent de spatulă.

VĂLUL PALATIN ATONIC: sau cu tonicitate scăzută are tendința de a se acola de baza limbii şi peretele posterior al faringelui (fig. 5, 6).

Fig. 5. Floră miceliană în sforăit cronic.

Fig. 6. Floră miceliană în sforăit cronic.

Aceste semne le-am considerat patognomonice deoarece au fost descoperite la toți pacienții studiați. În final, acestea oferă imaginea de îngustare a filierei aerodigestive prin creşterea în dimensiuni a bazei limbii, scăderea distanței dintre pilierii posteriori ai lojelor amigdaliene şi a coborârii hipotonice a vălului palatin.

Discuții

În funcție de existența semnelor menționate, medicul practician poate lua o serie de măsuri:

A. Dacă ne aflăm în fața unui bolnav care prezintă toate aceste semne patognomonice şi examenul polisomnografic arată că sindromul de apnee în somn este manifest, singura posibilitate terapeutică este administrarea de oxigen în timpul somnului, cu ajutorul aparatelor cu presiune pozitivă continuă sau alternantă. De obicei, nu se recomandă acestor pacienți procedurile chirurgicale de tipul uvulo-faringo-palato-plastia.

B. În caz că unele semne sunt prezente iar investigația polisomnografică arată rare accidente apneice, putem lua o serie de măsuri de o reală eficiență în tratarea sforăitului cronic şi prevenirea S.A.S. Aceste măsuri pot fi grupate astfel:

FIZIOKINETOTERAPIA

- mişcarea în aer liber;
- gimnastica şi efortul fizic progresiv şi controlat;
- masajul general şi segmentar;
- poziția ventrală în timpul somnului;
- folosirea dispozitivelor de menținere a mandibulei în contact cu maxilarul pe durata odihnei;
- dotarea dormitorului cu aparate de purificare a aerului (tip SALIN).

CONDUITA MEDICALĂ

- tratamentul unor afecțiuni conexe precum alergia, bronşita cronică etc.;
- evaluarea şi tratamentul unor afecțiuni endocrine şi neurologice;
- regimuri de slăbire prin scăderea aportului alimentar hipercaloric şi reaşezarea orarului de masă astfel încât cina să fie servită cel târziu la ora 18.00;
- interzicerea consumului de alcool şi tutun;
- evaluarea şi corecția parametrilor biologici;
- folosirea unor proceduri pentru menținerea funcțională a căilor respiratorii superioare, precum lavajul foselor nazale cu soluții saline şi gargară cu soluții de bicarbonat de sodiu;
- utilizarea melatoninei ca supleere a deficitului acesteia prin abolirea fazei de somn profund.

CONDUITA CHIRURGICALĂ

- tehnici de uvulo-faringo-palato-plastie, numai în condițiile în care pacientul a ajuns la o greutate normală;
- amigdalectomii, amigdalotomii şi rezecții parțiale ale bazei limbii folosind laserul sau radiofrecvența;
- proceduri chirurgicale de avansare şi pexie a mandibulei;
- infiltrațiile cu toxină botulinică în vălul palatin şi peretele posterior al faringelui;
- ramforsarea cu silicon a peretelui posterior al faringelui şi a pilierilor posteriori ai lojelor amigdaliene etc.

Bibliografie

1. Ali N.J, Davies R, Fleetham J, Stradling J.R. - The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea Chest, 1992, Vol. 101 (6) :1526-32.

2. American Thoracic Society Indication and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev. Respir. Dis.,* 1989; Vol. 139: 559-68.

3. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T. - Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation,* 2003 Jan 7; 107(1).

4. Shamsuzzaman A.S.M., Gersh B.J., Somers V., Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv. Implicațiile sale în bolile cardiace şi vasculare, *JAMA*, ed. în lb. româna, vol. 2, 2004:37-46.

5. Mihaltan F., *Sindromul de apnee în somn*. *Medicina Internă. Bolile aparatului respirator şi reumatice,* sub redacția Gherasim, Editura Medicală, Bucureşti, 2001:599-619.

Supraexpresia P53 în carcinoamele gastrice şi corelarea acesteia cu clasificarea Lauren şi Goseki

Dr. Luminița IVAN

Laboratorul de Anatomie-patologică şi prosectură
Spitalul Clinic Militar de Urgență „Dr. Iacob Czihac", Iaşi

Rezumat. Scop: Cu toată importanța lor, factorii de prognostic în cancerul gastric nu sunt bine cunoscuți încă. Material şi metodă: Studiul cuprinde piese anatomice de la 40 de pacienți cu carcinoame gastrice. Toate cele 40 de piese anatomice au fost fixate în formaldehidă tamponată cu pH neutru 10% şi în parafină. Secțiunile au fost preparate folosind tehnicile curente: hematoxilină-eozină, Van Gieson tricromic, şi albastru de Alsacia. Am folosit clasificarea Lauren cu două tipuri de carcinom gastric: intestinal şi difuz şi de tip Goseki cu patru tipuri principale de clasificare. Am studiat imunoreactivitatea p53 (DO 7 Biogenex).
Rezultate: Folosind clasificarea Lauren, imunoreactivitatea a fost pozitivă în 62,5% din cazuri: 7 cazuri bine diferențiate de carcinom gastric forma intestinală – indice scăzut un caz de carcinom de tip intestinal slab diferențiat, indice slab spre moderat, 15 cazuri de carcinom gastric forma difuză –indice moderat crescut. Folosind clasificarea Goleski, imunoreactivitatea a fost pozitivă pentru p53 în 62,5%: 3 cazuri de carcinom gastric intestinal –indice slab, 1 caz cu indice moderat de tip I, 3 cazuri cu indice scăzut de tip II, 9 cazuri cu indice de la scăzut la ridicat de tip III şi 6 cazuri de carcinom gastric cu indice de la scăzut la ridicat de tip IV.
Concluzii: Testul pozitiv pentru p 53 a fost exprimat în 66% dintre carcinoamele gastrice cu un pattern de intensitate al coloraţiei de la tipul bine diferențiat până la formele slab diferențiate. Procentul de pozitivitate al tumorilor la p 53 nu se corelează cu gradul de diferențiere.

Cuvinte cheie: Cancer gastric, P 53

Abstract. Aims: Despite their importance, prognostic factors in gastric cancer are not well known, yet. Material and methods: The study included surgical specimens from 40 patients with gastric carcinoma. All specimens were fixed in 10% buffered neutral pH formaldehyde and paraffin embedded. Histological sections were stained using current techniques: haematoxylin-eosin, tricromic van Gieson, and Alcian blue. We used Laurén histological classification with two main types of gastric carcinoma: intestinal and diffuse and Goseki classification with four main types of gastric carcinoma.We assessed the p53 immunoreactivity. (DO 7 Biogenex).
Results: Using Lauren classification, immunoreactivity was positive for p53 in 62,5% cases: 7 cases of well differentiated gastric carcinoma intestinal type – low index, 1 case of poorly differentiated gastric carcinoma intestinal type – low to moderate index, 15 cases of gastric carcinoma diffuse type – moderate to high index. Using Goseki classification, immunoreactivity was positive for p53 in 62,5% cases: 3 cases with low index and 1 case with moderate index in type I, 3 cases with low index in type II, 9 cases with low to high index in type III and 6 cases with low to high index in type IV.
Conclusions: The positivity for p53 was expressed in 66% of the gastric carcinomas with a coloring intensivity growth pattern from the well differentiated types to the poorly differentiated types. The percentage of tumors positive for p53 did not correlate with the degree of differentiation of them.

Adenocarcinoamele gastrice reprezintă 90-95% din totalul tumorilor maligne ale stomacului (1).

Corelațiile endoscopice cu aspectele histopatologice au dus la apariția formelor incipiente de adenocarcinom cu prognostic favorabil, complet diferit de carcinomul gastric avansat. De asemenea, datele epidemiologice, imunohistochimice (IHC) şi evolutive confirmă cele două variante histologice frecvente, carcinomul gastric de tip intestinal şi carcinomul gastric de tip difuz (2).

La fel ca şi clasificarea OMS, clasificarea Goseki (1992) se bazează pe aspecte histologice. Aprecierea gradului de diferenţiere tubulară şi a cantităţii de mucus intracitoplasmatic permite distincţia a 4 categorii (3):

-tipul I - tubi bine diferenţiaţi şi mucus redus;

-tipul II - tubi bine diferenţiaţi, mucus abundent;

-tipul III - tubi slab diferenţiaţi, mucus redus;

-tipul IV - tubi slab diferenţiaţi, mucus abundent.

Numeroase studii au prezentat IHC în vederea aprecierii prognosticului corelat cu produsele proteice ale genelor.

Proteina P53 normală prezintă o viaţă extrem de scurtă şi este găsită în cantităţi extrem de mici în interiorul celulelor. Ea nu poate fi detectată în celulele normale folosind tehnicile IHC. Proteina P53 produsă de gena anormală p53 prezintă o viaţă mult mai lungă decât P53 normală, acumulându-se în interiorul celulelor maligne şi poate fi detectată IHC cu ajutorul Ac anti P53. În teorie, supraexpresia P53 ca un marker surogat al mutaţiilor genei p53 reprezintă un „test" IHC pentru stabilirea neoplaziei – displaziei. În practică totuşi, nu putem spune acelaşi lucru pentru că o corelaţie între colorare şi anormalităţile genei p53 nu este precisă.

Având în vedere cele relatate, acest studio îşi propune evaluarea imunoreactivităţii pentru p53 în carcinoamele gastrice şi corelarea acestuia cu clasificarea Lauren şi Goseki.

Material şi metodă

Materialul de studiu este reprezentat de 40 de piese de rezecţie chirurgicală provenite de la pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm gastric. Întregul material a fost fixat în formol 10% şi inclus la parafină. Investigaţiile morfologice de rutină s-au efectuat pe secţiuni colorate, prin metode uzuale: hematoxilin-eozină, van Gieson, Albastru Alcian, PAS, care au permis încadrarea leziunilor şi stabilirea gradului de diferenţiere. Am folosit clasificarea Lauren şi Goseki pentru aprecierea tipurilor histologice. (4)

Coloraţiile imunohistochimice prin metoda Avidin-Biotin Complex s-au efectuat cu ajutorul autostainerului Optimax produs de Biogenex. Pretratamentul s-a efectuat prin fierbere, timp de 12-15min, în soluţie citrate, după care a urmat incubarea, 2 ore, cu antigen p53 (DO7 Biogenex – Ready to use). Vizualizarea cu DAB, urmată de colorarea uşoară (1min) cu hematoxilină, a permis evidenţierea p53 sub forma unui produs de reacţie de culoare brună cu localizare nucleară (5,6,7).

Prelucrarea statistică s-a efectuat utilizând testul de corelaţie Spearman Rank R, Chi-pătrat şi Anova.

Rezultate

Expresia p53 la cele 40 de cazuri studiate a fost gradată după o scală ce ţine cont de procentul celulelor tumorale cu nucleu pozitiv (8):

- 0 colorație negativă;
- + reacţie pozitivă în mai puţin de 10% din nucleii celulelor tumorale;
- ++ reacţie pozitivă în mai mult de 10% din nucleii celulelor tumorale dar mai puţin de 33%;
- +++ reacţie pozitivă în mai mult de 33% din nucleii celulelor tumorale.

S-a interpretat o reacţie p53 pozitivă colorarea nucleară distinctă, omogenă sau granulară. Produsul de reacţie a prezentat o culoare brună. (9)

Am considerat de asemenea că tumorile supraexprimă proteina p53 numai când am obţinut o colorare nucleară intensă prezentă în unul din cele 3 paternuri. Cazurile cu o colorație nucleară echivocă sau slabă le-am considerat negative. Tot negative au fost apreciate şi cazurile cu nuclei pozitivi extrem de rari sau izolaţi.

Nu am semnalat celule p53 pozitive pe epiteliul gastric normal adiacent tumorii şi pe lamele de control negative. Am detectat supraexprimarea proteinei P53 în 25 (63 %) din cele 40 de tumori gastrice studiate, remarcând o heterogenitate a intensităţii colorării şi modelelor de colorare (tabel nr. 1).

Tabelul nr. 1. Supraexprimarea p53 în cele 40 de cazuri studiate

P53	*Nr cazuri*	*%*
0	15	37.5%
+	9	22.5%
++	6	15%
+++	10	25%
Total	40	

Corelând supraexprimarea p53 cu clasificarea histologică Lauren, am identificat următoarele:

- 8 din cele 12 ADK de tip intestinal (66,6%) au prezentat supraexpresia p53. Această supraexpresie a fost cuantificată cu + pentru 7 cazuri şi cu ++ pentru 1 caz (acest caz reprezentând varianta moderat diferențiată, figurile 1, 2);

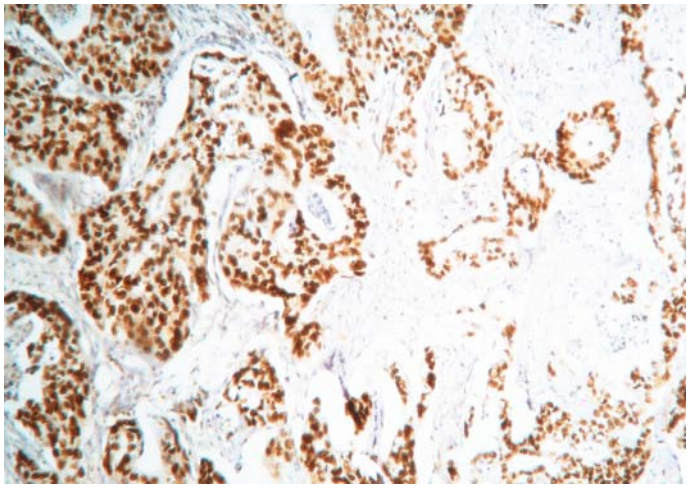


Fig. 1. Colorare nucleară distinctă omogenă sau granulară pentru p53 (++) într-un ADK moderat diferențiat, IHC x40.

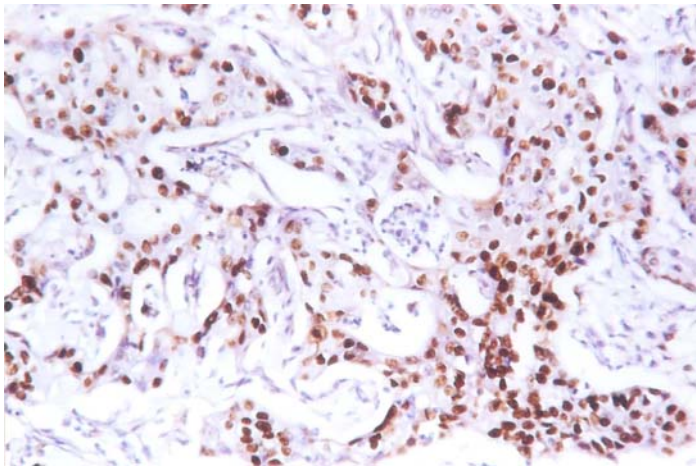


Fig. 2. Colorare nucleară distinctă omogenă sau granulară pentru p53 (++) într-un ADK moderat diferențiat, IHC x40.

- 15 din cele 26 de carcinoame gastrice difuze (57,6%) prezentau supraexpresia p53. Această supraexpresie a fost cuantificată cu ++ pentru 5 cazuri şi cu +++ în 10 cazuri (figura 3);

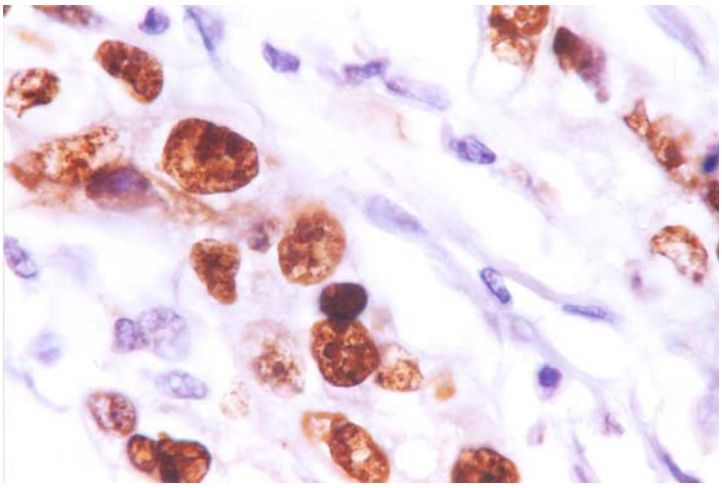


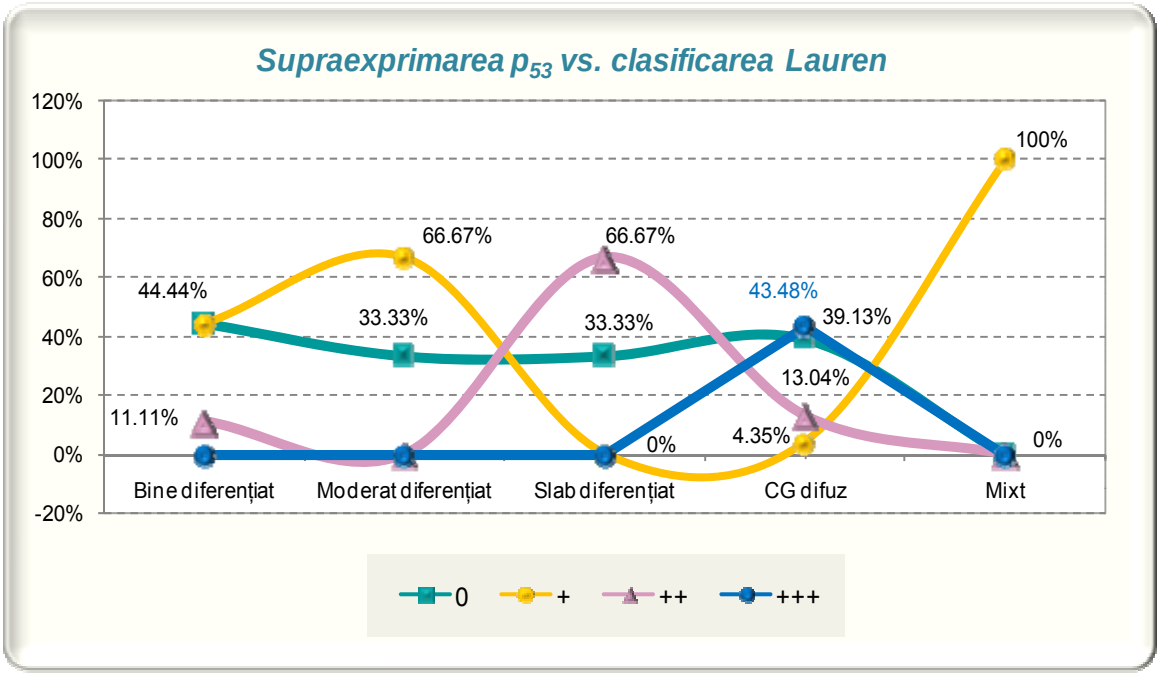
Fig. 3. Colorare nucleară distinctă omogenă sau granulară pentru p53 (+++) într-un carcinom gastric difuz, IHC x100.

- cele două forme mixte au prezentat amândouă supraexpresia proteinei P53, una fiind cuantificată cu + şi cealaltă cu ++.

Tabelul nr. 2. Rezultatul testului de corelaţie p53 vs. clasificarea Lauren

	r-coeficient de corelaţie (95% interval de confidenţă)	*p*
Testul Spearman Rank R	0.5450	0.025434

Tabelul nr. 3. Supraexprimarea p53 vs. clasificarea Lauren



*Tabelul nr. 4***.** Parametrii estimați în testarea asocierii p53 vs. clasificarea Lauren

	Chi-pătrat χ2	*df*	*p* *95% interval de încredere*
Chi-pătrat - χ2	28.44874	df=12	p=0.00476
Yates Chi-square	29.71917	df=12	p=0.00308
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	0.630572		p=0.01088

Atât testul parametric Chi-pătrat, cât şi coeficientul de corelație neparametrică demonstrează prezența unei corelații semnificative între supraexprimarea p53 şi clasificarea Lauren (χ2=28.44, p=0.00476, r=0.6319, 95%CI) (tabelele 2, 3, 4).

Corelând supraexpresia p53 cu clasificarea Goseki, am identificat următoarele:

-tipul I – din 8 cazuri, 4 (50%) au prezentat supraexpresia p53. Această supraexpresie a fost cuantificată cu + pentru 3 cazuri şi ++ pentru 1 caz (care a avut corespondent forma moderat diferențiată din clasificarea Lauren) (figura 4);

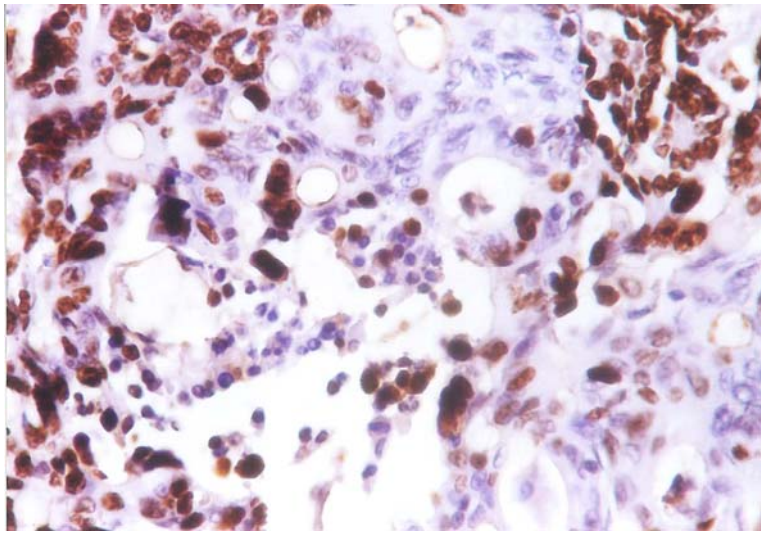


Fig. 4. Colorare nucleară distinctă omogenă sau granulară pentru p53 (++) într-un ADK moderat diferențiat, IHC x40

- tipul II – din 4 cazuri existente, 3 (75%) au prezentat supraexpresia p53, aceasta fiind cuantificată cu +;

- tipul III – din 16 cazuri existente, 11 (68.8%) au prezentat supraexpresia p53, aceasta fiind cuantificată cu + în 2 cazuri, ++ în 2 cazuri şi cu +++ în 7 cazuri;

- tipul IV -din cele 12 cazuri existente, 7 (58,3%) au prezentat supraexpresia p53, aceasta fiind cuantificată cu + un caz, ++ în 3 cazuri şi cu +++ în 3 cazuri (figura 5).

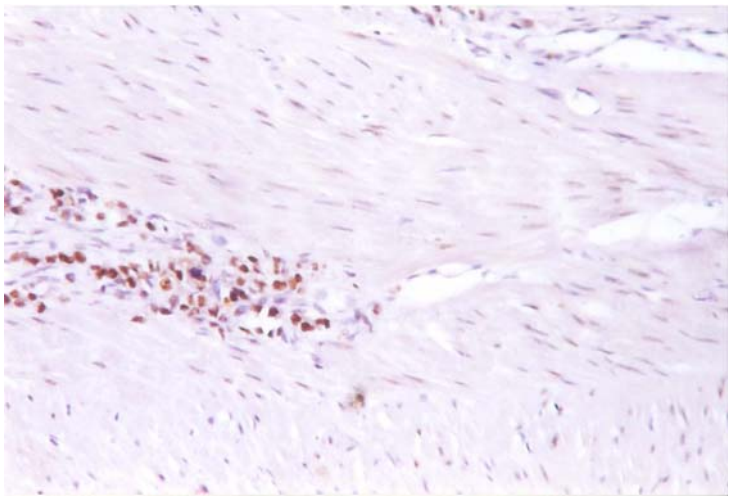


Fig. 5. Colorare nucleară distinctă omogenă sau granulară pentru p53 (+++) într-un carcinom gastric difuz. Invazie în pătura musculară, col. IHC x20.

Cele două cazuri mixte din clasificarea Lauren în clasificarea Goseki au reprezentat un amestec de formele I şi III, ambele prezentând supraexpresia p53, +.

Tabelul nr. 5. Parametrii estimaţi în testarea asocierii p53 vs. clasificarea Goseki

	Chi-pătrat χ2	*df*	*p* *95% interval de încredere*
Chi-pătrat - χ2	44.95370	df=9	0.009223
Yates Chi-square	46.47770	df=9	0.005757
Coeficient de corelaţie (Spearman Rank R)	0.5450		0.025434

Studiul asocierii p53 vs. clasificarea Goseki demonstrează existenţa unei corelaţii semnificative între supraestinarea p53 şi clasificarea Goseki (χ2=46.47, p=0.009, 95%CI), explicată printr-un procent ridicat de cazuri ce nu prezintă p53 şi aparţin clasei I şi a unui procent ridicat de cazuri ce prezintă p53 (++, +++) şi aparţin clasei IV (tabelele 5,6).

Tabelul nr. 6. Rezultatul testului de corelaţie p53 vs. clasificarea Goseki

	r-coeficient de corelaţie (95% interval de confidenţă)	p
Testul Spearman Rank R	0.5450	0.025434

Discuţii

Gena supresoare p53 (tipul „wild") induce apoptoza, în timp ce proteina mutantă blochează funcţia formei „wild" inhibând inducţia apoptozei. Acumularea proteinei p53 mutante se poate comporta ca un imunogen, care poate produce anticorpi anti-p53. Imunoreacţia pozitivă la p53 este corelată cu cantitatea genei p53 mutante putând evidenţia proliferarea celulară şi inhibiţia apoptozei; ea este observată predominant în nucleu ca un precipitat brun.

În condiții normale, p53 este considerată „gardianul genomului” (proteina p53 este un factor de transcripție care monitorizează stabilitatea genomului) sau „genă dual㔠, deoarece în stare normală funcționează ca antioncogenă, stopând ciclul celular şi permițând repararea ADN modificat, iar modificată devine oncogenă.

Alterarea ADN determină acumularea proteinei p53, care stimulează gena cip1, genă care codifică o proteină numită p21 (21 KDa) şi care inhibă kinazele ciclic-dependente (p21 se mai numeşte cip-cdk inhibitor protein). Astfel este blocată proliferarea celulară. Dacă repararea mutației este insuficientă prin oprirea ciclului celular în G1, atunci p53 induce moartea celulară prin apoptoză, pentru a se evita perpetuarea erorii la celulele fiice. (10)

Mutațiile genei p53 (gena supresoare a tumorilor) sunt întâlnite în 50% dintre cancerele mamare. Pierderea şi/sau alterarea proteinei p53, ca urmare a rearanjamentelor genei, poate determina dereglarea creşterii celulare, prin erori de replicare şi acumulări genetice.

În celulele în care p53 este inactivată, nu este oprită replicarea, cu o consecutivă instabilitate genetică. Această instabilitate se exprimă în timpul diviziunii celulare, favorizând o selecție rapidă de clone aneuploide sau de celule rearanjate.

Mutația punctiformă a genei p53 reprezintă evenimentul genetic cel mai frecvent întâlnit în cancerele umane, aceasta conducând la inactivarea funcției de legare specifice proteinei p53 la ADN.

Pierderea alelică a TP53 apare în peste 60% dintre cazurile cu carcinoame gastrice, iar mutațiile sunt identificate în aproximativ 30-50% dintre cazuri, procentele depinzând de metoda de screening mutațional şi de mărimea, dimensiunile, probei. Mutațiile TP53 sunt identificate în unele metaplazii intestinale, majoritatea alterațiilor afectând tumorile avansate. (11)

Mutațiile TP53 din cazul leziunilor gastrice sunt asemănătoare cu cele observate în alte cancere cu predominantă de tranziții de baze, mai ales la nivelul nucleotidelor CpG.

Mutațiile punctiforme determină prin modificarea secvenței aminoacizilor schimbarea configurației spațiale a proteinei p53. Modificările conformaționale induse de aceste mutații (considerate etape critice în transformarea malignă a celulelor) se asociază cu stabilizarea produsului genei p53 (12) şi cu acumularea proteinei mutante în nucleii celulelor tumorale în cantități suficiente pentru a fi detectate IHC. (13)

Pentru a studia semnificația prognostică a supraexprimării proteinei P53 şi a implicării sale prognostice, am analizat expresia acesteia utilizând anticorpul monoclonal anti-p53 (Biogenex DO7-AM).

Imunoreacția p53 pozitivă, semnalată în 62,5% dintre cazuri, a permis nu numai identificarea tumorilor cu acumulare nucleară a proteinei, ci şi subclasificarea tumorilor p53 pozitive în raport cu paternul imunocolorării şi procentul de celule pozitive din fiecare leziune.

Folosind clasificările Lauren şi Goseki corelate cu supraexpresia p53, s-a observat că în formele bine diferențiate (tip I Lauren, tip I şi II Goseki) a predominat o intensitate a colorării cuantificată cu + sau ++. Procentul tumorilor pozitive pentru p53 din această categorie a variat, fiind reprezentat de 66% pentru tip I din clasificarea Lauren şi 50, respectiv 75% pentru tipul I şi II din clasificarea Goseki.

În formele difuze (tipul II, clasificarea Lauren şi III, respectiv IV, clasificarea Goseki) s-a observat o intensitate a colorării cuantificată cu ++, respectiv +++. Procentul tumorilor pozitive a variat, fiind reprezentat de 57,6% (tip II, clasificarea Lauren) şi 64,2, respectiv 50%, în tipul III şi IV Goseki.

Dacă din punctul de vedere al intensității paternului de colorare putem spune că acesta a crescut de la formele bine diferențiate, cuantificate cu +, spre formele slab diferențiate, cuantificate cu +++, anticipând un comportament agresiv din punct de vedere al procentului tumorilor pozitive, observăm că avem un număr mai mare de tumori pozitive p53 în formele bine diferențiate (tip I Lauren, 62,5%, tip I – II Goseki, 50-75%) comparativ cu formele slab diferențiate (tip II Lauren, 57,6%, tip III, IV Goseki, 64,2%, respectiv 50%). Acest fapt ne face să ne gândim că p53, ca unic indicator de prognostic, nu are o valoare consistentă, fapt explicat de acel polimorfism la nivelul

codonului 72, şi anume că acesta este codificat mai frecvent de o prolină decât de o arginină. Ori se ştie că aceasta din urmă este prezentă frecvent în cancerele gastrice antrale.

Altă concluzie la care ajungem este că aceste aspecte ar putea explica de ce o tumoră cu aspecte histologice bine diferențiate de la care ne-am aştepta la un prognostic bun poate avea un comportament agresiv în totală neconcordanță cu descrierea histopatologică.

Concluzii

Pozitivitatea pentru p53 în lotul studiat de 40 de cazuri a fost exprimată în 66% dintre carcinoamele gastrice, cu o creştere a intensității paternului de colorare de la formele bine diferențiate cuantificate cu + spre formele slab diferențiate cuantificate în +++. Această evoluție anticipează comportamentul agresiv al tumorilor.

Din punctul de vedere al procentului de tumori pozitive, pentru p53 nu există o corelație între procentul de tumori pozitive şi gradul de diferențiere al acestora, ceea ce ne face să ne gândim că p53, ca unic indicator de prognostic, nu are o valoare consistentă.

Bibliografie

1. Mills AS, Cantos MJ: *The stomach,* în *Principles and practive of surgical pathology and cytopathology*, Silverberg SG (ed.), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1997, 1669-1728.
2. Lauren P., The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma, *Acta pathol Microbiol Scand*, 1965; 64:31-49.
3. Goseki N., Takizawa T., Koike M., Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological types; new histological classification of gastric carcinoma, 1992; *Gut*, 33: 606-612.
4. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megrand F: Gastric carcinoma. In Hamilton, Aaltonen (eds): Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System. The OMS Classification. *IARC Press*, Lyon, 2000, 39-52.
5. Nakano T. and Oka K: Differential values of ki67 index and mitotic index of prolifferating cell population, *Cancer*, 1993, 72:2401-2408.
6. Goldstein NS, Silverman JF*: Immunohistochemistry of the gastrointestinal tract, pancreas, bile ducts, gallblader and liver,* în Dabbs DJ (ed.): *Diagnostic Immunohistochemistry*, Churchill Livingstone, Edinburgh London, 2002, 333-352.
7. Josain B, Schmid KW: *Markers of cell proliferative activity*, în Josain B, Schmid KW(eds) *Immunocytochemistry in diagnostic histopathology*, Churchill Livingstone, Edinburgh London, 1993, 127-129;
8. Petrescu A. et. al, *Imunoexpresia p53 ca indicator pronostic în cancerul prostatic*, Rezultatele lucrărilor celui de-al XXXVI-lea Simpozion Național de Morfologie şi al VI-lea Simpozion de Morfologie Microscopică, Craiova 2006, p. 165.
9. Mirraco C., Spina D., Vindigni C. et al.: Cell proliferation patterns and p53 expression in gastric displazia, *Int. J. Cancer, 1*995, 62(2):149-154.
10. Bădescu M, Roşca M, Bohotin C, *Fiziopatologie Generală*, ed II, Editura Cantes, Iaşi, 2000, 207-241.
11. World Health Statistics Annual 1996, WHO – Eorld Health Organization, Internet, http://www. ncc.go.jp/eu/statistics/2001/figure.
12. Ştefănescu DT, Călin G, *Genetica şi cancerul*, Ed. Didactică şi Pedagogică, RA Bucureşti, 1996.
13. Wynford T., P53 protein in tumour pathology, *Journal of Pathology*, 1992, 166, 329-330.

Reacţia morfogenetică in vitro la specia *Hypericum perforatum* L.

Daniela L. ICHIM,* Diana E. MAFTEI**

*** Spitalul Clinic Militar de Urgenţă „Dr. I. Czihac", Iaşi**
****Universitatea din Bacău, Facultatea de Ştiinţe**

Rezumat. Ca urmare a inițierii culturii in vitro la sunătoare, au fost inoculate explante pe medii cu diverse formule hormonale. Testarea reacției morfogenetice a vârfurilor de lăstari şi a nodurilor a evidențiat cea mai bună reacție caulogenetică pe mediile B (BAP: 0,2-2mg/l), BK (1,0mg/l BAP+0,5mg/l kinetină) şi MS, iar cea mai bună reacție rizogenetică pe A_2 (2mg/l IAA). Dintre explantele testate, vârfurile de lăstari şi nodurile au generat neoplantule.

Cuvinte cheie: sunătoare, micropropagare, reacție morfogenetică, regulatori de creştere.

Abstract. To initiate the St. John's wort in vitro culture and to decipher the morphogenetic reaction of this species, explants of various origins were inoculated on culture media with different hormone formulae. The best caulogenetic response was induced by the apexes of young shoots and the stem nodes placed on B medium (BAP 0.2 – 2.0 mg/l), BK medium (1.0 mg/l BAP + 0.5 mg/l kinetin), and MS medium, while a significant rhizogenesis response was evidenced on A2 medium (IAA 2.0 mg/l). From the tested explants, the apexes of young shoots and the stem nodes generated neoplantlets.

Introducere

Hypericum perforatum este o cunoscută plantă medicinală, având acțiune coleretică, colagogă, antimicrobiană, antimicotică, antidepresivă. În medicina modernă specia este recomandată în special pentru efectul ei antidepresiv şi studiată intens pentru efectul antiviral (1, 2, 3, 4). Având în vedere valoarea farmaceutică a sunătoarei, am considerat util să îi cunoaştem reacția morfogenetică in vitro, în ideea elaborării unei tehnologii de micropropagare a unor forme şi linii valoroase obținute prin metode clasice de ameliorare.

Material şi metodă

Primul pas în inițierea culturilor in vitro l-a constituit obținerea de plantule din semințe germinate septic, în luna decembrie, 2004. Am utilizat ca explante cotiledoane şi plantule, care, după sterilizare şi spălare în 2 - 3 băi de apă distilată sterilă, au fost inoculate pe mediile de inițiere Murashige-Skoog (1962), B_{02} (0,2 mg/l BAP) şi B_2 (2 mg/l BAP), generând neoplantule sterile ce au servit ca sursă de explante. Reacția acestor explante (vârfuri de lăstari, noduri) a fost testată pe diverse formule de medii, în funcție de scopul urmărit. Sterilizarea mediilor de cultură s-a efectuat prin autoclavare la 121°C, timp de 15 minute. Toate operațiunile de transfer, inoculare şi subcultivare s-au făcut cu instrumentar steril, în boxa cu flux laminar.

Culturile s-au realizat în flacoane Erlenmeyer de 100 ml (tip B). Ca sursă de carbon am folosit zaharoza (25 g/l mediu), iar pentru a solidifica mediile de cultură am utilizat agarul (8 g/l). Vasele inoculate au fost incubate într-o cameră cu condiţii semiclimatizate (temperatură de 23 - 25°C, intensitatea luminii de neon de 2 500 lucşi, iluminare continuă). Neoplantulele obţinute pe unele formule de mediu au fost acomodate la condiţii septice în sistem hidroponic. Subculturile au fost efectuate la 3 - 4 săptămâni, interval după care se consideră că rezervele nutritive ale mediului s-au epuizat.

Menţionăm că în stabilirea protocolului pentru iniţierea şi realizarea culturilor in vitro am urmat unele recomandări făcute de o serie de autori (5, 6, 7).

Rezultate şi discuţii

Trebuie menţionat faptul că introducerea sunătoarei (*Hypericum perforatum* L.) în sistemul de cultivare „in vitro" nu a întâmpinat dificultăţi. Explantele iniţiale (plantule şi cotiledoane provenite din seminţe germinate) au fost sterilizate cu $HgCl_2$, timp de 5 minute şi cu cloramină-T, timp de 10 minute. Aceşti agenţi de aseptizare s-au dovedit eficienţi, numărul de infecţii fiind mic în cultura in vitro.

Mediul nutritiv de iniţiere a facilitat continuarea creşterii, dezvoltării lăstarilor şi generarea de neoplantule ce au servit ca sursă de explante pentru testarea reacţiei morfogenetice a sunătoarei pe diferite formule hormonale ale mediului MS (*Murasige Skoog)*. Deşi nodurile şi vârfurile de lăstari au fost cele mai folosite explante, am testat de asemenea reacţia internodurilor şi calusurilor de internod pe o serie de formule de mediu (tabelul nr. 1).

Mediul de bază MS, deşi fără adaos de fitoregulatori de creştere, a produs o reacţie caulogenă foarte bună, stimulând lăstărirea multiplă (figura 3). Lăstarii sunt foarte bine dezvoltaţi, cu frunze mari, de culoare verde-închis. Şi rizogeneza a fost bine reprezentată pe acest mediu, rădăcinile (fără ramificaţii secundare) înregistrând o viteză de creştere medie.

Am observat că inoculând vârfuri de lăstari şi noduri pe medii de cultură care conţineau între 0,2 şi 2,0 mg/l BAP, reacţia a fost bună, şi anume formarea de lăstari. Aceştia au crescut şi au generat rădăcini nu foarte puternice, neramificate (figura 1). De asemenea, BAP favorizează fenomenul de lăstărire multiplă (figura 5). Lăstarii au o culoare verde mai închis decât pe alte formule de mediu. La concentraţii crescute de BAP (până la 2 mg/l) este favorizată calusogeneza, formându-se un calus granular verde-închis. Din acest calus este generată lăstărirea multiplă abundentă, lăstarii având 2-3 ramificaţii bazale, însă o înălţime redusă.

În cazul combinării BAP(benzilaminopurina) cu 2,4-D (acid diclorfenoxiacetic), explantele reprezentate de noduri şi vârfuri de lăstari au produs o cantitate mai mare de calus friabil verde cu aspect granular. Reacţia caulogenă a fost una slabă, lăstarii generaţi fiind puţini la număr şi firavi. Spre deosebire de mediul suplimentat doar cu 2,4-D, calusul produs pe BD a fost regenerativ (caulogen), pe când cel de pe mediul D, deşi în cantitate mai mare, s-a dovedit a fi neorganogen şi cu tendinţe de degenerare. Asociind BAP cu NAA, explantele au avut o reacţie modestă în ceea ce priveşte lăstărirea multiplă. Am remarcat prezenţa calusului granular verde, din care se formează lăstari cu 2-3 ramificaţii bazale.

Mediul MS suplimentat cu două citochinine, şi anume BAP şi kinetină, a fost caracterizat de o reacţie caulogenă foarte bună, favorizând lăstărirea multiplă. Lăstarii au aspect de tufă şi sunt viguroşi pe acest mediu, fiind apăruţi atât direct, cât şi indirect (din calus friabil verde-închis cu proliferare moderată).

Deşi mediul cu BAP şi acid giberelic (BG) determină tot lăstărirea multiplă, reacţia fiind mai slabă decât pe cel descris anterior, în sensul că lăstarii nu sunt viguroşi, prezintă frunze mai mici, adesea au aspect vitrozat.

Prin asocierea kinetinei cu o auxină (2,4-D), caulogeneza nu a fost total inhibată, însă lăstarii apăruţi au avut o dezvoltare redusă, la baza lor putând fi observat un manşon de calus friabil verde-deschis, cu tendinţe de degenerare. Utilizând kinetina combinată cu o altă auxină, NAA, reacţia a

fost mai bună, remarcând caulogeneza (atât directă, cât şi indirectă). Lăstarii apăruţi nu erau ramificaţi şi au înregistrat o creştere lentă.

Nodurile şi vârfurile de lăstari au fost cultivate şi pe medii în care s-au înglobat numai auxine. Cea mai bună reacţie s-a obţinut pe mediul suplimentat cu IAA (0,5-2,0 mg/l), caz în care lăstarii apăruţi au fost viguroşi, neramificaţi bazal, cu viteză de creştere bună. Pe acest mediu s-au obţinut rădăcini bine dezvoltate (3-4/lăstar) şi lungi (figura 2). Am constatat o uşoară calusare la baza lăstarilor (foto 4).

Formula înglobând doar NAA (0,5-2 mg/l) a favorizat în special calusogeneza, apărând un calus friabil verde cu proliferare medie, uneori rizogen (producând rădăcini scurte, groase, cu peri absorbanţi). Varianta cu 2 mg/l NAA a generat lăstari prin caulogeneză indirectă, spre deosebire de varianta conţinând cantităţi mai mici de NAA, caz în care creşterea şi dezvoltarea lăstarilor sunt inhibate. Mediul suplimentat doar cu 2,4-D a blocat complet formarea lăstarilor, doar calusul fiind singura formaţiune care apare pe acest mediu.

Ca explante am utilizat şi internodurile. Când fragmentele de internod au fost inoculate pe medii cu auxine (A_1, A_2, D_2, N_2), explantele au calusat (fie doar la capete – conferindu-le aspect de haltere, fie pe toată suprafaţa), calusul fiind friabil, cu proliferare medie sau slabă, uneori cu tendinţe degenerative. De multe ori acest calus este rizogen. Pe mediul în care am înglobat BAP internodurile au generat calus friabil verde la capete, din care sporadic au fost generaţi lăstari.

Reacţia unor caluşi de internod obţinuţi pe unele formule hormonale a fost testată prin pasarea pe alte formule de medii, în felul acesta încercând inducerea diferenţierii, adică testarea capacităţii organogene a acestor caluşi.

Pe medii cu auxine, reacţia a fost variată. Formulele cu IAA au dus la proliferarea acestui calus friabil verde ce a produs lăstari cu dezvoltare medie, dar mai ales rădăcini (în special pe mediile cu cantităţi mai mari de IAA, cum este A_2, unde rădăcinile au fost viguroase, cu peri absorbanţi). Pe mediul suplimentat doar cu NAA, calusul a arătat tendinţe de degenerare.

De asemenea, o reacţie slabă au avut-o caluşii pe mediul înglobând BAP şi NAA, nefiind regenerativi. Reacţie caulogenă medie s-a obţinut pe mediul cu BAP şi kinetină, cele două citochinine combinate favorizând apariţia de lăstari, însă cu dezvoltare modestă.

Cea mai bună reacţie a calusului de internod obţinut pe medii cu BAP am înregistrat-o la transferul acestuia pe mediul cu kinetină şi 2,4-D, combinaţia aceasta ducând la formarea de lăstari bine dezvoltaţi, cu viteză de creştere bună (foto 6). Am verificat şi reacţia unor caluşi spumoşi de noduri, cu proliferare intensă, obţinuţi pe mediul BN şi transferaţi pe BAD, o combinaţie între o citochinină (BAP) şi două auxine (IAA şi 2,4-D) în cantităţi mici. Acest calus a fost organogen, facilitând apariţia fenomenului de lăstărire multiplă de intensitate medie (figura 7).

Luând în considerare cele menţionate anterior, putem afirma că numeroasele formule hormonale testate, incluzând aici şi mediul ,,martor" MS, generează formarea de neoplantule din explantele reprezentate de vârfurile de lăstari şi noduri, mai dificil din alte tipuri de explante. Specia reacţionează bine la condiţiile de cultivare „in vitro", doar pe mediul cu GA3 (acid giberelic) am constatat apariţia hiperhidriei, lăstarii având aspect vitrozat.

Neoplantulele obţinute au fost acomodate în sistem hidroponic la temperatura camerei (circa 20˚C), însă acest proces întâmpină dificultăţi (figura 8). În concluzie, cea mai bună reacţie caulogenă am obţinut-o pe mediile cu BAP şi pe cele cu BAP în combinaţie cu kinetina (Kin.), urmată de reacţia pe MS lipsit de fitoregulatori, iar din punct de vedere al rizogenezei, pe mediul A_2 (cu o concentraţie mai mare de IAA, mai precis 2 mg/l).

Deoarece interesul pentru utilizarea hipericinei ca agent terapeutic a crescut, în ultimul timp s-a investigat potenţialul culturii de ţesuturi a speciei *Hypericum perforatum* L. în scopul stabilirii unui sistem de propagare, pentru selecţia liniilor celulare cu înaltă productivitate.

În studiile efectuate asupra *Hypericum perforatum* L., Broderick et al. (8) au dezvoltat un sistem de producere a hipericinei în cultura in vitro, o tehnică rapidă de propagare a ţesuturilor calusate şi de multiplicare a lăstarilor.

Utilizând ca explante pentru iniţierea culturii in vitro muguri axilari şi apicali (8), autorii citaţi au obţinut, prin organogeneză directă, muguri care au regenerat în urma subcultivării pe medii de regenerare. Lăstarii transferaţi pe mediul de înrădăcinare au evidenţiat capacitate rizogenetică bună. Autorii şi-au axat studiile în direcţia optimizării proceselor de caulogeneză şi rizogeneză la această specie.

Rezultatele experimentale obţinute constituie premisa utilizării micropropagării pentru obţinerea unor indivizi cu caracteristici bioproductive superioare.

Fig. 1. Aspectul lăstarilor şi rădăcinilor secundare (A_2).

Fig.2. Rădăcini puternice, fără ramificaţii după circa o lună de la iniţierea culturii (B_{02}).

Fig. 3. Lăstărire multiplă intensă pe mediul MS fără hormone.

Fig. 4. Neoplantule obţinute din apex caulinar pe A_2.

Tabelul 1. Reacţia morfogenetică a unor explante de *Hypericum perforatum* L. în cultura in vitro

Var	Explantul	Formula hormonală	Regulatori de creştere (mg / l)							Reacţia morfogenetică a explantelor şi viteza de proliferare
			BAP	2,4-D	GA3	IAA	IBA	Kin	NAA	
1	Vârfuri de lăstari Noduri	MS	-	-	-	-	-	-	-	Lăstărire multiplă (+++); lăstarii sunt bine dezvoltaţi, cu frunze mari, de culoare verde-închis; rizogeneză (++), cu rădăcini de circa 2 cm lungime, neramificate secundar, filamentoase, de culoare verde – deschis.
2	—″—	A	-	-	-	0,5-2,0	-	-	-	Lăstari viguroşi, neramificaţi bazal, cu înălţime de până la 8 cm (++) ; rizogeneză tot mai bine reprezentată o dată cu creşterea concentraţiei de IAA (+++), cu rădăcini bine dezvoltate (3-4/lăstar), lungi (3-4 cm) ; uşoară calusare la baza lăstarilor.
3	—″—	B	0,2-2,0	-	-	-	-	-	-	Lăstărire multiplă (++), lăstarii au culoare verde mai intens faţă de alte formule de mediu; rizogeneză (+) cu rădăcini slab dezvoltate, neramificate secundar; pe B2: calus granular (++), de culoare verde - închis, generat de noduri, ce generează lăstărire multiplă abundentă (+++), lăstarii au 2-3 ramificaţii bazale şi înălţime redusă (circa 5 cm).
4	—″—	BD1	1,0	0,5	-	-	-	-	-	Caulogeneză indirectă (+), reacţie slabă; toate explantele nodale au calusat, producând calus friabil granular verde (++), caulogen; sporadic rizogeneză adventivă (+), cu rădăcini scurte, firave.

5	—″—	BN	1,0	-	-	-	-	-	0,01-0,5	Lăstărire multiplă (+), frunze curbate spre interior ; calus (++) granular verde-închis din care cresc lăstari cu 2-3 ramificaţii bazale.
6	—″—	BK	1,0	-	-	-	-	0,5	-	Lăstărire multiplă (++), lăstarii au aspect de tufe, sunt viguroşi, cu 2-5 ramificaţii bazale, apăruţi fie prin caulogeneză directă, dar şi indirectă, din calus (++) granular verde-închis generat de noduri
7	—″—	BG1	1	-	0,5	-	-	-	-	Lăstărire multiplă (++), aspect de tufe, însă lăstarii nu sunt viguroşi, prezintă frunze mici, uneori având aspect vitrozat
8	—″—	KD1	-	0,5	-	-	-	1,0	-	Reacţie slabă (+), lăstari cu dezvoltare redusă, cu un manşon de calus friabil vernil la bază; calus (+) verde friabil cu aspect granular ce tinde să degenereze
9	—″—	KN1	-	-	-	-	-	1,0	0,5	Caulogeneză (+), lăstari cu dezvoltare medie apăruţi prin caulogeneză directă şi indirectă (din calus (++) granular verde); lăstarii (cca 4 lăstari/calus) nu sunt ramificaţi, prezintă creştere lentă
10	—″—	D2	-	2,0	-	-	-	-	-	Calusogeneză (++), calus friabil verde neorganogen cu tendinţe degenerative
11	—″—	N	-	-	-	-	-	-	0,5-2,0	Caulogeneză (+); formare de calus (++) friabil verde ca un manşon la baza explantelor; rizogeneză cu rădăcini scurte, groase, cu perişori absorbanţi albi; sporadic rizogeneză adventivă (+)
12	Internoduri	A1	-	-	-	1,0	-	-	-	Calusogeneză la capetele explantelor, calus friabil verde (+) ; sporadic internodurile au generat lăstari slab dezvoltaţi, cu rădăcini (+) şi rădăcini adventive (+)

13	—″—	A2	-	-	-	2,0	-	-	-	Calus pe toată suprafața explantelor, mai mult la capetele internodurilor ; calusul e rizogen, generând rădăcini viguroase (++)
14	—″—	B2	2,0	-	-	-	-	-	-	Calus (+) friabil verde la capetele internodurilor ; sporadic din calusul de internod apar lăstari
15	—″—	D2	-	2,0	-	-	-	-	-	Calus (+) friabil verde la extremitățile explantului, conferindu-i aspect de halteră ; calusul prezintă tendințe degenerative
16	—″—	N2	-	-	-	-	-	-	2,0	Calus friabil vernil pe toată suprafața internodurilor (++)
17	—″—	BD1	1,0	0,5	-	-	-	-	-	Calus granular verde (+) pe toată suprafața explantelor, cu tendință de necrozare
18	—″—	KN	-	-	-	-	-	1,0	0,5	Calus (++) compact verde, cu aspect granular şi viteză de proliferare redusă, neorganogen în majoritatea cazurilor ; sporadic caulogen (+),
19	Calus de internoduri	A1	-	-	-	1,0	-	-	-	Calus (++) granular verde de internoduri, din care au diferențiat lăstari (++) cu dezvoltare bună, dar şi rădăcini (+)
20	—″—	A2	-	-	-	2,0	-	-	-	Calus (+) granular verde mai ales la capetele explantului ; calusul generează rădăcini viguroase, lungi (4-5 cm) ; calusul este acoperit cu o pâslă fină de peri absorbanți ; este şi caulogen, dând naştere la lăstari (++)
21	—″—	B02	0,2	-	-	-	-	-	-	Calus de internoduri obținut pe BK, verde, friabil, care transferat pe B02 generează lăstărire multiplă (++)
22	—″—	N2	-	-	-	-	-	-	2,0	Calus (++) de internoduri cu mici lăstari – nu proliferează, degenerează; dezvoltare slabă a lăstarilor

23	—″—	BN	1,0	-	-	-	-	-	0,01-0,5	Calus (++) de internoduri obţinut pe D2, spumos, verde, transferat pe BN nu se mai multiplică, nu diferenţiază, se brunifică
24	—″—	BK	1,0	-	-	-	-	0,5	-	Calus (++) de internod spumos verde, obţinut pe BD1, pasat pe BK duce la formarea de embrioizi şi lăstari firavi
25	—″—	KD1	-	0,5	-	-	-	1,0	-	Calus de internod obţinut pe B02, verde, cu aspect granular, la transferul pe KD generează lăstari (++) bine dezvoltaţi, cu viteză de creştere bună (++)
26	Calus de noduri	BAD	1,0	0,5		0,1				Calus spumos verde de noduri, cu proliferare intensă, obţinut pe BN. Transferat pe BAD, creşte mult în dimensiuni (++), e caulogen, generând lăstărire multiplă (++)

Fig. 5. Lăstărire multiplă pe mediu cu BAP (B2).

Fig. 6. Lăstari din calus de internod obţinut pe B02 şi pasat pe mediul KD.

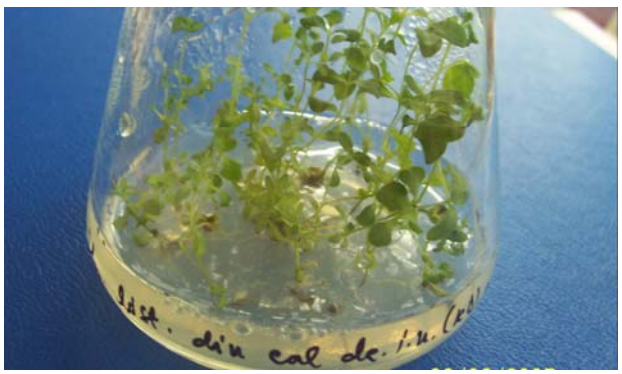


Fig. 7. Calus spumos verde de noduri cu proliferare intensă pe mediul BAD.

Fig. 8. Acomodarea neoplantulelor în sistem Hydroponic.

Concluzii

• Iniţierea culturii in vitro de *Hypericum perforatum* nu ridică probleme, specia reacţionând bine la condiţiile de cultivare.

• Testând reacţia morfogenetică a explantelor (vârfuri de lăstari şi noduri), am observat că cea mai bună reacţie caulogenetică şi lăstărire multiplă (directă şi indirectă) se înregistrează pe mediul MS cu adaos de citochinine (BAP şi kinetină).

• Cea mai intensă rizogeneză a fost indusă pe mediul MS lipsit de fitoregulatori de creştere sau suplimentat cu 2 mg/l IAA.

• Principala reacţie a explantelor internoduri a fost calusogeneza pe medii cu auxine sau cu citochinine, precum şi combinaţii ale acestora. Calusul de internod transferat pe mediile B_{02} (cu BAP) şi KD (kinetină +2,4-D) a fost caulogen.

• Neoplantulele sunt sensibile la trecerea în mediul ex vitro, acomodarea în sistem hidroponic realizându-se cu pierderi de material biologic.

Bibliografie

1. Deltito J., Beyer D., 1998. The scientific, quasi-scientific, and popular literature on the use of St John's wort in the treatment of depression, *J. Affect. Disord.,*51(3):345-351.

2. Josey E.S., Tackett R., 1999. St John's wort, a new alternative for depression? *Int. J. Clin. Pharmacol*. Ther.: 37 (3): 111–119.

3. Derbentseva N.A., Mishenkova E., Garagulia O.D., 1991. Action of tannins from *Hypericum perforatum* L. on the influenzavirus, *Planta Med.* 57 (6):548-551.

4. Stănescu Ursula, Miron Anca, Hâncianu Monica, Aprotosoaie Clara, *Bazele farmaceutice, farmacologice şi clinice ale fitoterapiei*, vol II, Editura „Gr.T. Popa", U. M. F. Iaşi, 2002, 236–241.

5. Cachiţă-Cosma Dorina, *Culturi de celule şi ţesuturi vegetale- aplicaţii în agricultură,* Ed. Ceres, Bucureşti, 1984, 38-89, 243-248.

6. Cachiţă-Cosma Dorina, *Metode in vitro la plantele de cultură - baze teoretice şi practice*, Ed. Ceres, Bucureşti, 1987, 226-270.

7. Vântu Smaranda, Băra I.I., Toma C.O., Culturi in vitro - tehnici de laborator, Editura Corson, Iaşi, 1998, 5–28, 52–64.

8. Amariei Doina, Tóth Ecaterina, Floria Fl, 2000. Multiplicarea in vitro la *Hypericum perforatum* L. I. Iniţierea culturii şi inducerea caulogenezei, *Acta Phytotherapica Romanica* VI (1-2): 24-25.

Evaluarea mecanismelor defensive la pacienții cu dublu diagnostic- fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv- anxioasă

Col. conf. dr. Daniel VASILE[1], Mr. dr. Octavian VASILIU[1], Lt. dr. Andrei Gabriel MANGALAGIU[1], Dr. Mihaela Luminița VASILE[1], Psih. Gabriela GRIGORESCU[1], Lt.col. dr. Bogdan VASILE[2], Dr. Mihai TERPAN[1], Lt. dr. Bogdan Mircea PETRESCU[1], Dr. Denisa Mihaela NĂSTASE[1]

[1]Clinica de Psihiatrie,
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila", Bucureşti
[2] Secția de Psihiatrie, Spitalul Militar Focşani

Rezumat. ***Fundamentare teoretică:*** **În cazul tulburărilor din spectrul depresiv evaluarea rolurilor şi a organizării mecanismelor de apărare a fost extensiv realizată, însă în cazul patologiei psihosomatice, de exemplu al fibromialgiei, datele furnizate de literatura de specialitate privind importanța defenselor sunt încă insuficiente.**
Obiective: **Evaluarea organizării mecanismelor defensive la pacienții cu dublu diagnostic, fibromialgie şi tulburare mixtă anxios- depresivă.**
Metode: **Un lot format din 12 pacienți, diagnosticați cu fibromialgie, care prezentau şi diagnostic de tulburare mixtă anxios-depresivă, au fost evaluați folosindu-se un interviu orientat psihodinamic şi Chestionarul Mecanismelor Defensive - versiunea cu 40 de itemi (DSQ-40). Pacienții au fost evaluați din perspectiva severității simptomelor depresive şi anxioase cu ajutorul scalei Hamilton pentru anxietate (HAMA) şi a scalei Hamilton pentru depresie - versiunea cu 17 itemi (HAMD); severitatea simptomelor fibromialgiei a fost evaluată pe o scală vizuală analogică (VAS), scorată de la 1 la 10.**
Rezultate: **Evaluarea principalei variabile a arătat existența unui procent ridicat de mecanisme de apărare imature şi nevrotice, în special a somatizării, formațiunii reacționale, des-facerii, disocierii, deplasării şi proiecției. A fost observată o corelație între severitatea simptomelor şi numărul defenselor imature şi nevrotice folosite de pacienți, întrucât pacienții cu simptome severe de fibromialgie (VAS>7) au avut cel puțin 4 astfel de mecanisme de apărare.**
Concluzie: **Pacienții diagnosticați cu fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv anxioasă prezintă un procent ridicat de mecanisme defensive disfuncționale; intensitatea simptomelor afective corelează direct proporțional cu factorul "defense imature", iar severitatea fibromialgiei corelează cu factorul "defense imature" şi "defense nevrotice**".

Cuvinte cheie: mecanisme defensive, fibromialgie, tulburare mixtă depresiv anxioasă, evaluare psihodinamică

Abstract. ***Background:*** **While in the depressive spectrum disorder the roles and structure of the defense mechanisms have been intensively studied, in fibromyalgia there are insufficient data regarding the importance of defensive mechanisms.**
Objective: **To assess the organization of defense mechanisms in patients with dual diagnosis, fibromyalgia and mixed anxiety-depressive disorder.**
Methods: **A group of 12 patients, diagnosed with fibromyalgia, who also presented mixed anxiety-depressive disorder, were evaluated using a psychodynamic oriented interview and the Defense Style Questionnaire -40 items version (DSQ-40). Our patients were also evaluated for the depressive and anxiety symptoms severity, using Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) and Hamilton Depression Rating Scale 17-items version (HAMD), as well as for the fibromyalgia symptoms severity, using a 1 to 10 Visual Analogic Scale (VAS).**
Results: **The evaluation of the main variable showed a high rate of immature and neurotic defenses, especially somatization, reaction formation, undoing, dissociation, displacement and projection. There was a consistent correlation between the severity of symptoms and the number of immature and neurotic defenses used by individuals, as patients with severe symptoms of fibromyalgia (VAS>7) have at least 4 such defenses.**
Conclusion: **Patients diagnosed with fibromyalgia and mixed anxiety-depressive disorder have a high rate of dysfunctional defenses; the severity of affective symptoms correlates proportionally with the immature factor, while the severity of immature and neurotic factors correlates proportionally with fibromyalgia severity.**

Rolul mecanismelor de apărare în patologia depresivă şi psihosomatică

Mecanismele defensive reprezintă strategii psihice inconştiente care au funcţia de a proteja Eul de anxietatea derivată din conştientizarea unor pulsiuni inacceptabile, dar şi de disconfortul antrenat de perceperea sancţiunilor Supraeului sau de frustrările realităţii. Astfel, mecanismele de apărare operează ca răspuns la presiunile interne şi externe exercitate asupra Eului, pentru protecţia stimei de sine, a structurii şi a identităţii sinelui. Un mecanism defensiv devine disfuncţional atunci când este utilizat persistent şi antrenează comportamente dezadaptative, perturbând starea de echilibru psihic a individului.

Ierarhizarea mecanismelor defensive a fost pentru prima dată propusă de Anna Freud şi ulterior operaţionalizată de mai mulţi cercetători, dintre care amintim contribuţiile lui George Vaillant şi ale colaboratorilor săi de la Universitatea Harvard. Mecanismele defensive evoluează odată cu vârsta, trecând în spectrul maturităţii, iar stilurile de apărare mature corelează cu nivelul de sănătate psihică şi chiar fizică [1,2]. Bond şi colaboratorii au creat un instrument de măsurare a mecanismelor de apărare (« Defense Style Questionnaire », DSQ) [3], care a fost ulterior revizuit de Vaillant şi alţi practicieni [4]. Evoluţia defenselor la pacienţii cu depresie majoră a fost monitorizată cu ajutorul DSQ şi s-a dovedit că, sub tratament, folosirea mecanismelor mature a crescut de la un nivel redus la un nivel normal, iar pe parcursul a 2 ani de terapie utilizarea defenselor imature a scăzut treptat [5,6].

Percepţia durerii, modalităţile de exprimare a acesteia şi toleranţa la stimulii algici sunt fenomene supuse modelării sociale şi psihologice. Mecanismele de apărare, alături de constructe la care aceste mecanisme contribuie, cum ar fi imaginea de sine, sentimentul de autoeficienţă şi nivelul de socializare pot fi elemente importante ale strategiilor de a face faţă durerii fizice [7]. De aceea, considerăm că explorarea strategiilor inconştiente de apărare este un demers util în cazul fibromialgiei.

Obiectivul şi metodologia cercetării

Obiectivul actualei cercetări a fost evaluarea structurării mecanismelor defensive la pacienţii care prezintă dublu diagnostic - fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv-anxioasă.

În această cercetare au fost incluse 12 persoane, 8 de sex feminin şi 4 de sex masculin, cu vârsta medie 45.6 ani (interval 18-65 de ani), care au fost diagnosticate de cel puţin un an cu fibromialgie şi de minim 6 luni cu tulburare mixtă depresiv-anxioasă. Diagnosticul de fibromialgie a fost stabilit pe baza criteriilor Colegiului American de Reumatologie (1990), iar diagnosticul de tulburare mixtă depresiv-anxioasă pe baza criteriilor Manualului de Diagnostic şi Statistică a Tulburărilor Mentale (DSM IV TR, 2000).

Pacienţii au fost evaluaţi în regim ambulatoriu (n=7) sau pe durata spitalizării pentru una dintre cele două afecţiuni (n=5). Criteriile de excludere au fost reprezentate de vârsta sub 18 sau peste 65 de ani, existenţa unor comorbidităţi psihiatrice de axă I sau II, existenţa bolilor organice şi a tratamentelor farmacologice concomitente. Au fost incluşi în acest studiu doar acei subiecţi care au oprit administrarea medicamentelor pentru una sau ambele afecţiuni cu minim o lună anterior evaluării.

Deoarece mecanismele de apărare reprezintă principala variabilă urmărită, instrumentul de evaluare agreat a fost forma revizuită a chestionarului pentru defense, « Defense Style Questionnaire-40 », care permite cuantificarea a 20 de mecanisme, structurate în 3 factori : factorul « defense mature », compus din suprimare, umor, anticipare şi sublimare ; factorul « defense nevrotice », compus din formaţiunea reacţională, idealizare, pseudoaltruism, des-facere; factorul « defense imature », compus din raţionalizare, fantezie autistă, deplasare, izolare, disociere, devalorizare, negare, agresivitate pasivă, somatizare, acting out, proiecţie şi scindare. Scorurile pentru fiecare defensă sunt distribuite pe o scală Likert şi sunt cuprinse între 1 şi 9, iar scorurile mari arată o utilizare crescută a mecanismelor individuale sau a factorului respectiv. Scorul este direct proporţional cu gradul de acceptare a afirmaţiilor care descriu mecanismele defensive.

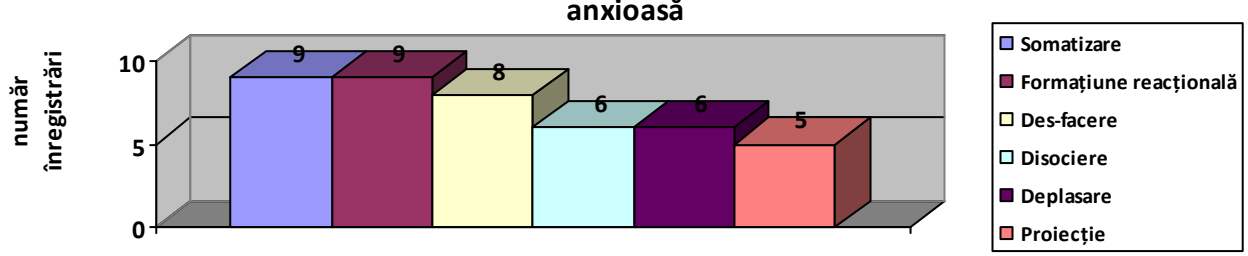
Scalele Hamilton pentru evaluarea depresiei (HAMD), versiunea cu 17 itemi şi pentru evaluarea anxietăţii (HAMA) sunt instrumente validate şi utilizate în mod curent în clinica psihiatrică, dar şi în domeniul psihoterapiei, pentru monitorizarea evoluţiei simptomatologiei afective.

Am utilizat şi o scală vizuală analogică, scorată de la 1 la 10, pentru determinarea severităţii simptomatologiei fibromialgiei. Fiecare pacient a fost instruit să-şi scoreze severitatea acuzelor somatice folosind puncte de reper comune (durată, întindere, intensitate, rezistenţă la tratament, frecvenţă). Perioada pentru care pacientul a făcut evaluarea a fost ultima săptămână înaintea prezentării la medic. Scorurile mari au fost atribuite acuzelor somatice mai severe.

Rezultate

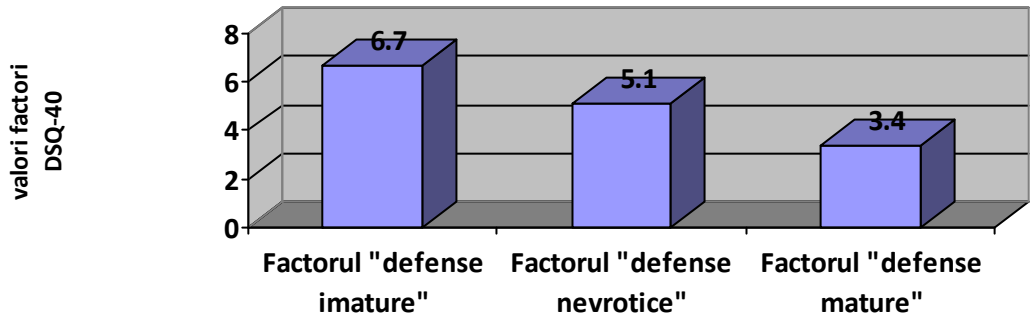
În urma evaluării psihodinamice a pacienţilor se observă că mecanismele defensive cele mai folosite de aceştia (fig.1) sunt somatizarea (n=9), formaţiunea reacţională (n=9), des-facerea (n=8), disocierea şi deplasarea (n=6 pentru fiecare mecanism), precum şi proiecţia (n=5). Existenţa somatizării poate sta la baza exprimării conflictelor intrapsihice prin cenestopatii, astfel justificându-se prezenţa acuzelor fără un substrat organic definit, iar formaţiunea reacţională sugerează un stil de coping rigid şi predominant pasiv.

Fig.1. Reprezentarea mecanismelor defensive disfuncţionale cele mai frecvent întâlnite la pacienţii cu fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv-anxioasă



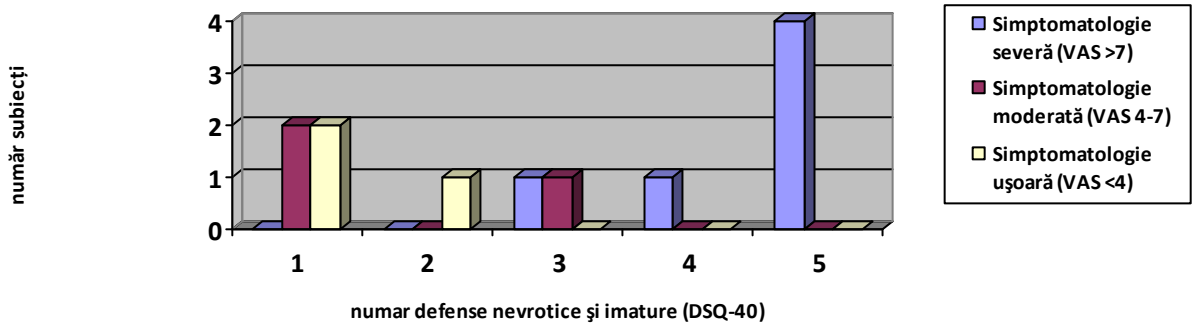
Factorii DSQ-40 intitulaţi “defense imature” şi “defense nevrotice” au valori semnificativ mai mari decât factorul “defense mature” (fig.2), ceea ce sugerează că pacienţii cu fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv-anxioasă tind să folosească, într-o proporţie importantă, strategii de apărare disfuncţionale. Aceste mecanisme întreţin simptomatologia algică şi afectivă, creând dificultăţi în adaptarea socială, profesională şi familială a subiecţilor, influenţând insight-ul şi răspunsul terapeutic.

Fig.2. Reprezentarea factorilor DSQ-40 la pacienţii cu fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv-anxioasă



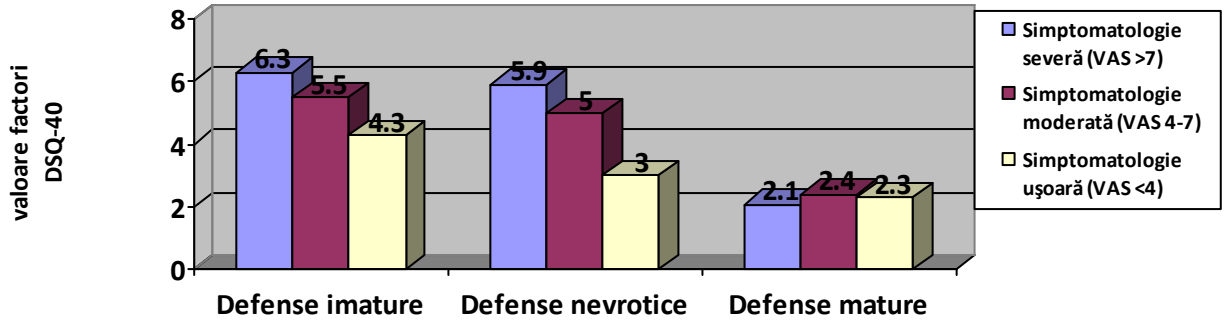
Severitatea fibromialgiei corelează cu numărul defenselor imature şi nevrotice folosite de pacienţi (fig.3). Astfel, dacă o fibromialgie autoevaluată de subiecţi ca având o severitate moderată (VAS 4-7) se asociază cu mai puţin de 4 mecanisme defensive imature sau nevrotice, persoanele care au un scor VAS>7 au prezentat minim 4 astfel de mecanisme.

Fig.3. Asocierea mecanismelor defensive imature şi nevrotice cu nivelul de severitate a fibromialgiei



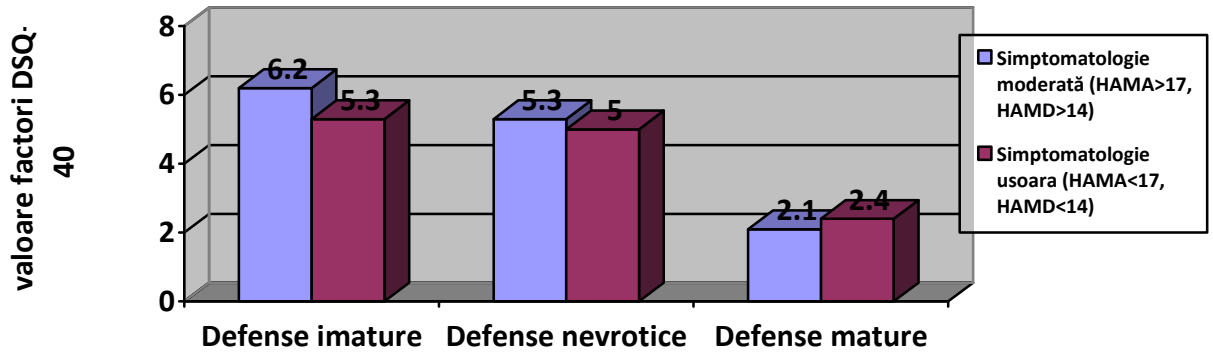
De asemenea, factorii "defense imature" şi "defense nevrotice" corelează cu nivelul de severitate a fibromialgiei (fig.4). Defensele mature sunt cel mai frecvent observate în grupa subiecţilor cu fibromialgie autoevaluată ca având o intensitate uşoară, în timp ce defensele imature şi nevrotice sunt des întâlnite în cazul persoanelor cu fibromialgie moderată şi severă.

Fig.4. Asocierea factorilor "defense imature" şi "defense nevrotice" cu nivelul de severitate a fibromialgiei



Simptomatologia afectivă corelează cu stilurile defensive utilizate de pacienţi, astfel încât severitatea ridicată a anxietăţii şi a depresiei este mai frecvent asociată cu defensele imature, urmate de cele nevrotice (fig.5).

Fig.5. Asocierea factorilor DSQ-40 cu nivelul de severitate a patologiei afective



Concluzii

Evaluarea structurii sistemelor defensive la pacienţii cu fibromialgie şi tulburare mixtă depresiv-anxioasă evidenţiază prezenţa, într-o proporţie ridicată, a mecanismelor de apărare imature şi nevrotice, în special a somatizării, deplasării, disocierii, des-facerii, formaţiunii reacţionale şi a proiecţiei. Există o relaţie de proporţionalitate între severitatea simptomatologiei fibromialgiei şi numărul şi severitatea defenselor imature şi nevrotice. De asemenea, simptomatologia afectivă mai severă se asociază cu defense predominant imature.

Un demers psihoterapeutic va trebui să ţină seama de mecanismele de apărare folosite de pacienţi, astfel încât o evaluare iniţială a acestora va putea ajuta terapeutul în construirea unei strategii eficiente. O astfel de evaluare este utilă şi din punctul de vedere al monitorizării unui tratament farmacologic, întrucât fenomene precum complianţa terapeutică, transferul – inerent oricărei relaţii medic-pacient, reinserţia socială, satisfacţia pacientului privind tratamentul, percepţia unor efecte adverse etc. depind, într-o măsură importantă, de dinamica defenselor.

Bibliografie

1. Vaillant GE. Theoretical hierarchy of adaptive ego mechanisms: a thirty year follow-up of 30 men selected for psychological health. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24:107–118.
2. Vaillant G, Bond M, Vaillant C. An empirically validated hierarchy of defense mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:786–794.
3. Bond M, Gardner S, Christian J, Sigal JJ. Empirical study of self-rated defense styles. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:333–338.
4. Andrews G, Singh M, Bond M. The Defense Style Questionnaire. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:246–256.
5. Akkerman K, Lewin TJ, Carr VJ. Long-term changes in defense style among patients recovering from major depression. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187:80–87.
6. Cramer P., *Protecting the Self. Defense Mechanisms in Action*, Guilford Press, New York, 2006.
7. Miller C, Newton SE. Pain perception and expression: the influence of gender, personal self-efficacy and lifespan socialization. *Pain Manag Nurs* 2006;7(4):148-152.

Evaluarea riscului chirurgical la pacienții hepatici

Col. dr. Florentina IONIȚĂ RADU

Secția Medicală II
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila", București

Rezumat: Pacienții cu afecțiuni hepatice care necesită chirurgie au un risc mai mare de complicații chirurgicale şi anestezice comparativ cu cei fără patologie hepatică. Magnitudinea riscului depinde de tipul şi severitatea hepatopatiei, de procedura chirurgicală şi de tipul anesteziei. Pacienții hepatici pot avea afecțiuni concomitente (cardiovasculare, pulmonare etc.) care influențează evoluția chirurgicală. Toți pacienții care urmează să fie operați necesită efectuarea minuțioasă a anamnezei şi a unui examen fizic, pentru excluderea elementelor sau factorilor de risc pentru hepatopatie. Procedura chirurgicală este determinantul cel mai important al disfuncției hepatice postoperatorii la pacientul cu hepatopatie.

Cuvinte cheie: Hepatopatie, evaluare risc chirurgical, management.

Abstract: The patients suffering from liver diseases who may require surgery have an increased risk of anesthetic and surgical complications then those free of liver diseases. The amplitude of the risk depends upon the type and severity of liver disease, the surgical procedure and the type of anesthesia provided. Liver suffering patients may have comorbidities that influence the outcome of surgery. All the patients who are going to suffer a surgical procedure need to have their pathological history taken and to get through a thorough physical examination in order to exclude the elements and risk factors for liver diseases.The surgical procedure is the most important determinant of postoperation liver disfunction in liver suffering patient.

Pacienții cu afecțiuni hepatice care necesită chirurgie au un risc mai mare de complicații chirurgicale şi anestezice comparativ cu cei fără patologie hepatică. Magnitudinea riscului depinde de tipul şi severitatea hepatopatiei, de procedura chirurgicală şi de tipul anesteziei. Pacienții hepatici pot avea afecțiuni concomitente (cardiovasculare, pulmonare etc.) care influențează evoluția chirurgicală. Toți pacienții care urmează să fie operați necesită efectuarea minuțioasă a anamnezei şi a unui examen fizic, pentru excluderea elementelor sau factorilor de risc pentru hepatopatie. Întrebările sunt specifice : despre transfuzii anterioare, tatuaje, utilizarea de droguri ilicite, relații sexuale riscante, istoric familial de icter sau hepatopatie acută, istoric personal de icter sau febră postanestezie, consumul de alcool (curent, anterior, cantitate) şi despre medicația curentă. Vor fi evaluate aspectele clinice obiective sugestive de hepatopatie (fatigabilitate, prurit, mărire de volum a abdomenului, icter, eritem palmar, steluțe vasculare, splenomegalie, ginecomastie şi atrofie testiculară la bărbați).

Evaluarea prechirurgicală a hepatopatiei. Este discutabil dacă anterior chirurgiei, candidații, altfel sănătoşi, trebuie supuşi screeningului biochimic pentru hepatopatie. Majoritatea pacienților depistați cu teste biochimice hepatice anormale nu prezintă hepatopatie avansată. Astfel, este improbabil ca efectuarea de rutină a profilului biochimic hepatic la pacienți aparent sănătoşi, fără factori de risc pentru hepatopatie, să amelioreze evoluția clinică perioperatorie. De aceea, aceste testări nu sunt recomandate.

Efectele anesteziei şi chirurgiei asupra ficatului depind de tipul anesteziei, de procedurile chirurgicale specifice şi de severitatea hepatopatiei. În plus, evenimente perioperatorii ca hipotensiunea, sepsisul sau administrarea de medicamente hepatotoxice pot leza ficatul în timpul

procedurii chirurgicale. Deşi creşteri uşoare ale aminotransferazelor serice, fosfatazei alcaline sau bilirubinemiei sunt frecvente după intervenţiile chirurgicale, indiferent de tipul de anestezie folosit, ele se rezolvă de obicei fără urmări. Disfuncţia hepatică, clinic semnificativă, este infrecventă şi mai probabilă la pacientul cu hepatopatie preexistentă. Un studiu efectuat pe 733 pacienţi cu ciroză hepatică operaţi la Clinica Mayo a consemnat o mortalitate perioperatorie de 11,6% şi o morbiditate (complicaţii) de 30%, care au fost superioare procentelor consemnate la cei fără hepatopatie. **(1)** Factorii de risc identificaţi pentru mortalitate sau complicaţii au fost: scorul Child-Pugh, prezenţa ascitei, creatininemia crescută, hemoragia digestivă superioară preoperatorie şi încadrarea în scala Societăţii Americane a Anesteziştilor (tabel nr. 1).

Tabel nr. 1. Scala statusului fizic al Societăţii Americane a Anesteziştilor (ASA)

Clasa 1	Individ sănătos
Clasa 2	Pacient cu afecţiune sistemică uşoară
Clasa 3	Pacient cu afecţiune sistemică severă fără invaliditate
Clasa 4	Pacient cu afecţiune sistemică invalidantă cu risc vital constant
Clasa 5	Muribund cu speranţă de supravieţuire de≤ 24 ore, cu sau fără operaţie

Tipul de chirurgie este probabil determinantul cel mai important al disfuncţiei hepatice postoperatorii la pacientul cu hepatopatie. Argumentele generale sunt următoarele:

- laparotomia se asociază cu reducerea mai mare a fluxului arterial hepatic faţă de chirurgia extraabdominală, mai ales datorită tracţiunii pe viscerele abdominale care determină hipotensiune sistemică reflexă prin dilatarea vaselor de capacitanţă;
- procedurile asociate cu pierderi mari de sânge cresc riscul ischemic hepatic;
- ciroticii cu antecedente chirurgicale abdominale pot avea aderenţe vasculare perihepatice care pot sângera excesiv intra-operator;
- chirurgia de urgenţă se asociază cu mortalitate şi morbiditate mai mari comparativ cu chirurgia electivă;
- colecistectomia, chirurgia gastrică şi colectomia se asociază cu mortalitate particular crescută la pacienţii cu ciroză decompensată. Date mai recente sugerează o evoluţie favorabilă postcolecistectomie. Într-un studiu relativ recent **(2)** scorul MELD ≥ 8 s-a asociat cu morbiditate crescută la 30 şi 90 de zile. Abordarea laparoscopică poate fi fezabilă în cazuri selectate de ciroză compensată. Însă, vor fi luate în considerare opţiuni mai puţin invazive, cum ar fi colecistostomia;
- chirurgia cardiacă la pacienţii cirotici este de asemenea asociată cu o mortalitate crescută.

Efectele hemodinamice ale anesteziei asupra ficatului. În studii pe pacienţi fără hepatopatie s-a demonstrat că efectele anesteziei generale asupra circulaţiei hepatice sunt variabile. Ca regulă generală, multe anestezice inhalatorii sunt asociate cu reducerea fluxului sanguin portal şi a debitului cardiac. Efectul pe fluxul arterial hepatic depinde de anestezicul specific folosit şi de tipul de operaţie. Spre exemplu, anestezicele volatile halotan şi enfluran reduc fluxul arterial hepatic datorită vasodilataţiei sistemice şi a efectului inotrop negativ uşor, pe când isofluranul creşte sau are efect neutru pe fluxul arterial hepatic, motiv pentru care este de preferat la hepatici**. (3)** Deoarece aportul sanguin majoritar hepatic este asigurat de vena portă, efectul net al acestor modificări hemodinamice constă de obicei în reducerea fluxului sanguin hepatic şi a oxigenării hepatice. Magnitudinea acestor modificări la pacienţii cu hepatopatie avansată nu a fost suficient studiată. Aceşti pacienţi au anomalii circulatorii de fond incluzând indexul cardiac crescut şi rezistenţa

vasculară sistemică redusă, care pot influența fluxul sanguin hepatic pe durata anesteziei. Ciroticii pot fi mai sensibili la hipoperfuzia hepatică față de condițiile bazale. Ca urmare, pot fi mai susceptibili la injuria hepatică, mai ales în fața unor agresiuni hepatice suplimentare (de exemplu, medicamente hepatotoxice sau suprapunerea infecției).

Metabolismul hepatic al anestezicelor inhalate. Agenții anestezici pot fi hepatotoxici prin mecanisme variate. Ca regulă generală, gradul metabolizării hepatice se corelează cu probabilitatea reacției toxice. Isofluranul şi mai noii haloalkani (desfluranul şi sevofluranul) sunt mai puțin metabolizați hepatic față de halotan sau enfluran şi prin urmare se asociază cu un risc mai redus de hepatită. Dintre haloalkanii utilizați frecvent, halotanul se asociază cu cel mai mare risc de hepatotoxicitate. Incidența hepatitei fulminante după expunerea la halotan este de la 1 la 6 000 la 1 la 35 000 după o singură expunere şi creşte la 1 la 3 000 după expuneri multiple. **(4)** Alți factori de risc de hepatotoxicitate severă sunt: sexul feminin, vârsta de peste 50 ani şi obezitatea. Hepatotoxicitatea halotanului a impus eliminarea sa la adulții din SUA. Această toxicitate nu se regăseşte la copii. Datorită potenței sale şi mirosului tolerabil, halotanul continuă să fie larg folosit la copii în SUA, pentru inducția anesteziei. Mai mult, probabil este cel mai utilizat anestezic inhalator la pacienții din întreaga lume.

Ventilația mecanică. Hepaticii au respirația compromisă datorită unor cauze legate direct de hepatopatie (de exemplu, sindrom hepato-pulmonar, colecții pleurale, hipertensiune pulmonară) sau datorită unor afecțiuni asociate, de tipul bronhopneumopatiei cronice obstructive. Hipoxemia severă ($pO2 < 60mmHg$) este considerată obişnuit o contraindicație relativă pentru chirurgie (exceptând transplantul hepatic în caz de sindrom hepato-pulmonar). Hipercapnia trebuie evitată la hepatici în timpul ventilației mecanice deoarece inițiază stimularea simpatică a vascularizației splanhnice, reducând astfel fluxul sanguin portal. Pacienții cu hepatopatie avansată au de obicei alcaloză respiratorie uşoară, compensată. Astfel, $pCO2$ trebuie menținut intraoperator între 35-40 mmHg**. (5)** De asemenea, în timpul anesteziei la cirotici se va asigura o concentrație de oxigen mai mare ca de obicei.

Tabel nr. 2. Factorii de risc pentru morbiditatea şi mortalitatea ciroticilor care urmează să fie operați

Tipul procedurii chirurgicale
Abdominală (în special colecistectomie, rezecție gastrică sau colectomie)
Cardiacă
De urgență
Rezecție hepatică
Caracteristicile pacientului
Anemia
Ascita
Clasa Child (C>B)
Encefalopatia
Hipoalbuminemia
Hipoxemia
Infecția
Icterul
Malnutriția
Hipertensiunea portală
Timpul de protrombină prelungit (>2.5 secunde peste control, necorectat cu vit. K)

Agenții blocanți neuromusculari pot contribui la modificările fluxului sanguin hepatic din timpul anesteziei. Mai mult, efectele lor pot fi prelungite la hepatici datorită excreției biliare reduse, activității reduse a pseudocolinesterazei şi a volumului de distribuție crescut. Antracurium şi Cisatracurium sunt preferați la hepatici sau la cei cu obstrucție biliară deoarece metabolismul lor nu

depinde de ficat sau de rinichi. Doxacurium (relaxant nondepolarizant cu acţiune prelungită) este recomandat pentru intervenţii prelungite cum este transplantul hepatic**. (6)**

Analgezice şi sedative. La hepatici sunt preferate cele cu durată de acţiune mai scurtă, deoarece agenţii cu durată mai lungă cresc riscul postoperator de delirium şi de encefalopatie hepatică. Efectele hepatopatiei pe metabolismul acestora este variabil. Astfel, deşi metabolismul tiopentalului este scăzut la cirotici, legarea de proteinele plasmatice este de asemenea redusă, aşa încât clearence-ul total corporeal este nemodificat. Pacienţii hepatici au un risc crescut de reacţii hepatotoxice rare la benzodiazepine sau barbiturice. Paternul injuriei este de obicei colestatic şi uneori include un sindrom febril, hepatită, limfadenopatie, eozinofilie şi dermatită (sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante).

Estimarea riscului chirurgical la pacienţii cu hepatopatie include: aprecierea severităţii hepatopatiei, a urgenţei actului chirurgical (şi alternativelor la chirurgie) şi a comorbidităţilor medicale. Dacă pentru prevenirea decesului este necesară chirurgia de urgenţă, evaluarea riscului chirurgical este mai puţin relevantă. Dar, de obicei, majoritatea deciziilor sunt luate pentru proceduri elective sau semi-urgente pentru care există timp de evaluare a riscului, de optimizare a statusului medical al pacientului şi de considerare a abordărilor alternative. Majoritatea studiilor de risc chirurgical au fost pe pacienţi cirotici (tabel nr. 2). **(7)** Există mai puţină informaţie despre riscul chirurgical al formelor mai puţin severe de hepatopatie sau despre pacienţii cu tipuri specifice de hepatopatie.

Tabel nr. 3. Contraindicaţiile chirurgiei elective la pacienţii cu hepatopatie

Hepatită acută etanolică
Hepatită acută virală
Ciroză din clasa Child C
Insuficienţa hepatică fulminantă
Hepatita cronică severă
Coagulopatia severă (timp de protromobină > 3 secunde, necorectat de vit. K; Număr trombocite < 50 000/ml)
Complicaţii extrahepatice severe: Insuficienţă renală acută Cardiomiopatie, insuficienţă cardiacă Hipoxemia

Pacienţii la care chirurgia este contraindicată. Sunt cazurile asociate cu mortalitate chirurgicală inacceptabilă. Aceste situaţii sunt obişnuit considerate contraindicaţii pentru chirurgia electivă (tabel nr. 3).

Hepatita acută sau fulminantă este contraindicată pentru chirurgia electivă. Recomandarea se bazează pe studii mai vechi, în care mortalitatea operatorie era de 10-13% printre pacienţii icterici supuşi laparotomiei ca parte a evaluării diagnostice şi care au fost apoi diagnosticaţi cu hepatită acută virală**. (8)** Similar, pacienţii cu hepatită fulminantă sunt cazuri grave, improbabil să suporte efortul operator cu excepţia transplantului hepatic.

Hepatita alcoolică este contraindicată pentru chirurgia electivă la pacienţii documentaţi histologic. Mortalitatea de 55 la 100% a fost semnalată la astfel de pacienţii supuşi biopsiei hepatice deschise, şuntului chirurgical porto-sistemic sau laparotomiei exploratorii. Este însă posibil ca evoluţia tehnicii chirurgicale şi a îngrijirii postoperatorii să poată ameliora prognosticul acestor pacienţi comparativ cu studiile anterioare, unele publicate acum 20-30 de ani. **(9)** Chirurgia electivă

va fi amânată cel puțin 12 săptămâni sau va fi repetată biopsia hepatică, pentru confirmarea rezoluției histologice. Severitatea hepatopatiei de fond va fi reevaluată înaintea formulării recomadării finale.

Hepatita cronică severă. Riscul chirurgical se corelează cu clinica, biochimia şi severitatea histologică a bolii hepatice. Riscul chirurgical este crescut în cazul hepatitei cronice severe, histologic şi simptomatic, mai ales la cei cu afectarea funcției de sinteză şi excreție, cu hipertensiune portală sau cu necroză în punți ori multilobulară la puncția hepatică.

Pacienți cu risc crescut variabil. Riscul chirurgical la cirotici depinde de severitatea bolii, starea clinică şi tipul procedurii chirurgicale. De peste 30 de ani, principalul predictor al riscului operator la cirotici este clasificarea Child, dar studii mai recente sugerează că scorul MELD (Model for End Stage Liver Disease) poate fi superior.

Tabel nr. 4. Clasificarea Child – Turcotte

Parametru	**Clasa A**	**Clasa B**	**Clasa C**
Ascita	Absentă	Uşor controlată	Slab controlată
Bilirubinemie	<2 mg/dL (<34,2 micromol/litru)	2-3 mg/dL (34,2 -51,3 micromol/litru)	>3 mg/dL (>51.3 micromol/litru)
Albuminemie	>3.5 g/dL (>35 g/litru)	3.0-3.5 g/dL (30 - 35 g/litru)	<3.0 g/dL (<30 g/litru)
Encefalopatia hepatică	Nu	Uşoară	Avansată
Status nutrițional	Excelent	Bun	Precar

Tabel nr. 5. Clasificarea Child-Pugh a severității hepatopatiei (modificată)

Parametru	**Puncte desemnate**		
	1	2	3
Ascita	Absentă	Uşoară	Moderată
Bilirubinemie	<2 mg/dL (<34.2 micromol/litru)	2-3 mg/dL (34,2 -51,3 micromol/litru)	>3 mg/dL (>51.3 micromol/litru)
Albuminemie	>3.5 g/dL (>35 g/litru)	3.0-3.5 g/dL (30 -35 g/litru)	<3.0 g/dL (<30 g/litru)
Encefalopatie	Nu	Grad 1-2	Grad 3-4
Timp de protrombină(secunde peste limita maximă)	<4	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Scorul total 5-6 este considerat de grad A (hepatopatie bine compensată); 7-8 este în gradul B (compromis funcțional semnificativ); 10-15 este grad C (hepatopatie decompensată). Aceste grade se corelează cu supraviețuirea la 1-2 ani astfel: gradul A – 100-85%, gradul B – 80-60%; gradul C – 45-35%.

Clasificarea Child. Studii retrospective au demonstrat că mortalitatea şi morbiditatea în ciroză se corelează cu clasificarea Child-Turcotte (tabel nr. 4) sau Child-Pugh (tabel nr. 5). Într-unul din studii, mortalitatea perioperatorie a fost de 10, 31 şi 76% la 100 pacienţi cu ciroză alcoolică predominantă supuşi chirurgiei abdominale, aflaţi în clasa Child-Pugh A, B şi respectiv C. În analiză multivariată, clasificarea Child-Pugh a fost cel mai bun predictor al mortalităţii şi morbidităţii chirurgicale. Pacienţii cu ciroză clasa Child A şi hipertensiune portală au risc postoperator crescut de ascită, icter şi encefalopatie. **(10)** Observaţii limitate sugerează că morbiditatea postoperatorie poate fi redusă prin plasarea preoperatorie a unui şunt porto-sistemic intrahepatic transjugular.

Măsurarea funcţiei hepatice şi scorul APACHE. Deşi au fost propuse mai multe teste funcţionale hepatice ca predictori ai mortalităţii şi morbidităţii perioperatorii la cirotici (de exemplu, teste dinamice funcţionale, cum ar fi capacitatea de eliminare a galactozei, testul respirator la aminopirină, clearence-ul cu verde de indocianină), acestea nu au adus informaţii utile suplimentare pe lângă clasificarea Child-Pugh, neintrând astfel în practica clinică curentă. APACHE III (Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation System) poate prezice supravieţuirea ciroticilor din unităţile de terapie intensivă, dar nu a fost încă folosit în studii adresate specific ciroticilor operaţi.

Scorul MELD este un model statistic de predicţie a supravieţuirii ciroticilor, folosit mai ales pentru selecţia pacienţilor în vederea transplantului hepatic. Deşi predicţia riscului chirurgical pentru intervenţii nontransplant este promiţătoare şi ar putea în final suplini clasificarea Child, ca metodă principală de determinare a riscului chirurgical, MELD necesită studii suplimentare pentru înţelegerea perfomanţelor sale ca model predictiv în chirurgie. **(11)** Adresa de pe internet: *www.mayoclinic.org/meld/mayomodel9.html* poate fi utilizată pentru calcularea estimativă a mortalităţii postchirurgicale la 7, 30, 90 zile, la 1 şi 5 ani, pe baza vârstei, clasei ASA, INR, bilirubinei şi creatininei serice.

Tabel nr. 6. Factorii de risc pentru morbiditatea şi mortalitatea pacienţilor cu icter obstructiv care urmează să fie operaţi

Azotemia
Colangita
Hematocrit < 30 %
Hipoalbuminemia
Obstrucţia biliară malignă
Bilirubinemia > 11 mg/dL (188 µmol/litru)

Icterul obstructiv creşte riscul unor complicaţii perioperatorii ca: infecţiile (urmare a colonizării bacteriene a arborelui biliar, a disfuncţiei celulelor Kupffer şi a neutrofilelor şi a frecvenţei crescute a endotoxinemiei), ulcerele de stres, coagularea intravasculară diseminată, dehiscenţa plăgilor şi insuficienţa renală. În diverse studii, mortalitatea perioperatorie ajunge de la 8 la 28%. Analiza multivariată a identificat trei predictori ai mortalităţii postoperatorii:

- hematocritul iniţial < 30%;
- bilirubinemia iniţială > 11mg/dl (200 µmol/L);
- obstrucţia malignă (carcinom pancreatic, colangicarcinom).

Când toţi cei trei factori sunt prezenţi, mortalitatea se apropie de 60% iar dacă lipsesc toţi, mortalitatea este de doar 5%. Alţi factori de predicţie a evoluţiei chirugicale nefavorabile semnalaţi

sunt: azotemia, hipoalbuminemia şi colangita (tabel nr. 6). Prezenţa hipertensiunii portale creşte de asemenea riscul chirurgical.

Pentru reducerea morbidităţii şi mortalităţii la aceşti pacienţi, s-a recurs la metode variate:

- administrarea i.v. perioperatorie de antibiotice cu spectru larg micşorează frecvenţa infecţiilor postoperatorii dar nu influenţează mortalitatea;
- drenajul biliar extern prin abord transhepatic nu ameliorează morbiditatea sau mortalitatea;
- drenajul biliar endoscopic are avantajul restaurării circulaţiei enterohepatice a acizilor biliari, evitând totodată complicaţiile puncţiei percutane. Dar ca şi drenajul extern, nu ameliorează mortalitatea chirurgicală în obstrucţia biliară malignă, deşi drenajul biliar preoperator este recomandat în rezecţiile hepatice extinse. În caz de colangită şi coledocolitiază, antibioterapia i.v. de spectru larg şi drenajul endoscopic se asociază cu mortalitate şi morbiditate mai reduse comparativ cu decompresia chirurgicală. Deşi sfincterotomia endoscopică se asociază cu creşterea complicaţiilor la cirotici, morbiditatea şi mortalitatea sunt reduse chiar şi la ciroticii din clasa C, dacă se reuşeşte decompresia biliară **(12);**
- o cauză majoră de morbiditate în icterul obstructiv este insuficienţa renală postoperatorie datorată de obicei necrozei acute tubulare. Frecvenţa generală este de 8% şi se explică mai ales prin absorbţia endotoxinelor din intestin. La subiecţii normali, absorbţia endotoxinelor este limitată de efectul detergent al sărurilor biliare asupra moleculei lipopolizaharidice a endotoxinei. Acest efect protector este absent în cazul icterului obstructiv cu secreţie biliară minimă. Ca urmare, pacientul dezvoltă vasoconstricţie renală exagerată. S-a sugerat că administrarea de săruri biliare sau lactuloză în icterul obstructiv poate preveni atât endotoxinemia, cât şi vasoconstricţia renală exagerată. Într-un studiu, 102 pacienţi cu icter obstructiv şi cu bilirubinemie > 5,8 mg/dl (100 µmol/L) au primit fie lactuloză, fie deoxicolat de sodiu sau nimic specific, preoperator. Deteriorarea postoperatorie a funcţiei renale la pacienţii cu funcţie renală nemodificată preoperator a fost semnificativ mai frecventă la cei care nu au primit niciun tratament specific preventiv. **(13)** Altă tentativă de reducere a incidenţei insuficienţei renale constă în administrarea postoperatorie de manitol. Deşi prezintă beneficiu, teoretic cel puţin, se pare că menţinerea volumului intravascular şi evitarea medicaţiei nefrotoxice de tipul aminoglicozidelor constituie probabil elementele cele mai importante de management;
- antibioterapia orală profilactică cu rifaximin reduce efectele adverse ale endotoxinemiei, dar un beneficiu clar nu a fost încă demonstrat. Mai mult, endotoxinemia ar putea spori prin eliberarea crescută de endotoxină datorită distrucţiei organismelor gram-negative. Pe de altă parte, antibioterapia i.v. de spectru larg trebuie, în general, administrată perioperator pentru că reduce incidenţa infecţiilor postoperatorii, deşi nu influenţează mortalitatea **(14);**
- nu este bine documentat dacă pacienţii cu hepatopatie colestatică (ciroză biliară primară, colangită sclerozantă primitivă) au risc crescut de necroză tubulară acută postperatorie. Interesant este că ciroza biliară primitivă pare să aibă risc redus de instalare a sindromului hepato-renal postoperator comparativ cu alte hepatopatii. O posibilă explicaţie ar putea fi acţiunile natriuretică şi vasodilatator renală ale sărurilor biliare retenţionate.

Chirurgia cardiacă se asociază cu creşterea mortalităţii la cirotici comparativ cu alte proceduri chirurgicale. Printre factorii de risc ai decompensării hepatice în chirurgia cardiacă se includ: timpul total de bypass cardiopulmonar, utilizarea bypass-ului cardiopulmonar nonpulsatil comparativ cu cel pulsatil şi necesitatea suportului presor perioperator. Bypass-ul cardiopulmonar poate exacerba coagulopatia subiacentă prin inducerea disfuncţiei plachetare, fibrinoliză şi hipocalcemie. Prin urmare, la ciroticii avansaţi care necesită intervenţie chirurgicală cardiacă se vor lua în considerare opţiuni mai puţin invazive, cum ar fi angioplastia, valvuloplastia sau tehnicile miniinvazive de revascularizare. **(15)**

Rezecţia hepatică la pacienţii cu ciroză, pentru carcinom hepatocelular sau alte tumori hepatice, prezintă risc crescut de decompensare hepatică comparativ cu alte tipuri de intervenţii

chirurgicale. Acestor pacienţi li se îndepărtează o parte din masa funcţională hepatocelulară în situaţia în care au deja rezerva funcţională hepatică compromisă. În trecut, ciroza era o contraindicaţie pentru rezecţia tumorală hepatică datorită mortalităţii perioperatorii de peste 50%. În ultimul timp, mortalitatea perioperatorie pentru rezecţia hepatică s-a redus la 3-16%, deşi morbiditatea postoperatorie este încă de aproximativ 60%. **(16)** Ameliorarea rezultatelor este atribuită unei mai bune selecţii a pacienţilor (inclusiv detecţia tumorală precoce), pregătirii preoperatorii meticuloase, monitorizării intensive intra- şi postoperatorii şi ameliorării tehnicilor chirurgicale.

Traumatismul la ciroticii laparotomizaţi prezintă risc crescut de morbiditate şi mortalitate, chiar şi pentru pacienţii cu traumatisme minore (mortalitate generală 45% faţă de 24% la grupul de control). **(17)** Din acest motiv se recomandă ca pacienţii depistaţi cu ciroză în timpul laparotomiei să fie admişi la terapia intensivă indiferent de severitatea traumatismului.

Pacienţii cu risc crescut minimal. Pacienţii cu hepatopatie cronică uşoară-moderată, fără ciroză, tolerează de obicei bine intervenţia chirurgicală. Terapia medicală va trebui însă optimizată preoperator.

Hepatita cronică uşoară. Pacienţii asimptomatici cu hepatită cronică uşoară au un risc redus de complicaţii. Spre exemplu, un studiu **(18)** arată că nu au existat complicaţii majore în cazul a 34 intervenţii chirurgicale, efectuate la 24 pacienţi cu hepatită cronică uşoară spre moderată. La doi dintre aceşti pacienţi s-a înregistrat hiperbilirubinemie susţinută, dar ambii aveau preoperator bilirubinemia $\geq$ 2,5mg/dl (35,91 μmol/L).

Steatoza hepatică şi steatohepatita nonalcoolică. Deşi aspectul histologic al steatohepatitei nonalcoolice (NASH) este asemănător cu al hepatitei alcoolice, pacienţii cu NASH nu par să aibă mortalitate excesivă după chirurgia electivă.Totuşi, steatoza hepatică moderată spre severă tinde spre creşterea mortalităţii în urma rezecţiei hepatice. NASH este relativ frecventă în obezitatea morbidă la care se efectuează bypass gastric. Ciroza datorată NASH a fost depistată oarecum surprinzător la 6% dintre cazuri, cu o mortalitate perioperatorie de 4%. Deoarece nu toţi pacienţii recunosc consumul de alcool, este recomandată o perioadă de abstinenţă preoperatorie la toţi pacienţii cu aspect histologic de steatohepatită sau la cei suspectaţi de consum semnificativ de alcool deoarece alcoolicii au risc crescut de complicaţii perioperatorii, cum ar fi sindromul de abstinenţă şi hepatotoxicitatea la dozele terapeutice de acetaminofen (larg utilizat ca analgetic postoperator) chiar dacă nu prezintă hepatopatie. Mai mult, alcoolul potenţează toxicitatea halotanului.

Hepatita autoimună. Chirurgia electivă este bine tolerată de obicei în cazul hepatitei autoimune fără decompensare funcţională hepatică. Pacienţii aflaţi în tratament cu prednison vor primi hidrocortizon perioperator (doze de ”stres”).

Hemocromatoza. Pacienţii cu hemocromatoză trebuie evaluaţi înaintea intervenţiilor chirurgicale pentru depistarea complicaţiilor evolutive, cum ar fi diabetul sau cardiomiopatia, care au impact asupra managementului perioperator. Dacă, în trecut, prognosticul mai puţin favorabil al transplantului hepatic la aceşti pacienţi era atribuit cardiomiopatiei subiacente, acesta a fost ulterior ameliorat printr-o selecţie mai atentă a pacienţilor pentru transplant.

Maladia Wilson. Pacienţii cu afectare neuropsihică pot fi incapabili să-şi asume consimţământul informat necesar pentru chirurgie. De asemenea, intervenţia chirurgicală poate precipita sau agrava simptomele neurologice. D-penicilamina, utilizată la aceşti pacienţi pentru chelarea cuprului, interferă cu colagenizarea plăgii chirurgicale. De aceea, posologia acestui medicament va fi redusă preoperator şi încă două săptămâni după intervenţia chirurgicală.

Optimizarea terapiei medicale. Pe lângă evaluarea riscului chirurgical, toţi pacienţii cunoscuţi cu afecţiuni hepatice vor fi investigaţi pentru documentarea icterului, coagulopatiei, ascitei, diselectrolitemiei, disfuncţiei renale şi encefalopatiei, deoarece toate vor necesita tratament specific preoperator.

Pacienţii cu timpul de protrombină prelungit vor fi trataţi preoperator cu vitamina K şi plasmă proaspătă, pentru normalizarea acestuia cu 3 secunde sub limita maximă normală. Este acumulată experienţă tereapeutică şi cu factorul recombinant VII A, care poate corecta temporar timpul de protrombină. Timpul prelungit de sângerare poate fi corectat temporar cu diamino-8-D-arginin vasopresină (DDAVP). Tehnica chirurgicală optimă şi menţinerea redusă a presiunii venoase centrale (PVC) pot diminua pierderile de sânge. Ascita va fi tratată intensiv pentru a reduce riscul dehiscenţei plăgii şi a hernierii peretelui abdominal. În acest scop pacienţii vor primi diuretice mai ales dacă au şi edeme periferice. Dacă nu prezintă edeme periferice sau dacă nu este timp suficient pentru tratamentul diuretic, ascita poate fi drenată total în cursul laparotomiei.

Diselectrolitemiile, mai ales hipopotasemia şi alcaloza metabolică, vor fi corectate preoperator şi monitorizate ulterior pentru a reduce riscul de aritmii cardiace şi de encefalopatie hepatică. Factorii care exacerbează encefalopatia hepatică vor fi corectaţi. Tratamentul profilactic nu previne însă encefalopatia postchirurgicală. Funcţia renală va fi evaluată de asemenea, determinarea ureei şi creatininei serice fiind suficientă în majoritatea cazurilor. Valorile acestora pot însă supraestima funcţia renală la pacienţii cu hepatopatie avansată unde are loc reducerea sintezei ureei şi creatininei. Pacienţii care prezintă varice esogastrice vor primi tratament profilactic adecvat. Deşi actul chirurgical nu creşte de obicei riscul de hemoragie variceală, se recomandă evitarea supraîncărcării cu fluide postoperator. Montarea preoperatorie a unui şunt tranjugular porto-sistemic intrahepatic (TIPS) la pacienţii cu hipertensiune hepatică semnificativă clinic poate fi luată în considerare, dar este insuficient studiată.

Pacienţii cirotici sunt adesea malnutriţi. Suportul nutriţional perioperator poate reduce frecvenţa complicaţiilor postoperatorii şi mortalitatea pe termen scurt. Beneficiul pe termen lung este însă incert. **(19)** O atitudine rezonabilă constă în asigurarea unui aport caloric total de 1,2 peste consumul energetic de repaus şi 1g/kg/zi de proteine. Din totalul aportului energetic, 30-35% va fi asigurat de lipide iar restul (50-55%) de către glucide. Se va suplimenta de asemenea şi aportul de vitamine liposolubile (A, D, E, K). Gastrostoma percutană (PEG) este contraindicată în prezenţa ascitei şi va fi evitată la pacienţii cu hipertensiune portală, datorită riscului de dilacerare a varicelor parietale abdominale în timpul plasării PEG-ului.

Postoperator, pacienţii hepatici vor fi monorizaţi atent pentru depistarea decompensării hepatice care se prezintă de obicei cu agravarea icterului, encefalopatie şi ascită. Testele biochimice uzuale pentru funcţia hepatică sunt timpul de protrombină şi bilirubinemia. Dar bilirubinemia creşte de obicei şi datorită complicaţiilor chirurgicale, transfuziilor multiple, pierderilor excesive de sânge, instabilităţii hemodinamice sau infecţiilor sistemice. Vor fi monitorizate de asemenea cu atenţie: funcţia renală, ionograma serică şi glicemia.

Sumarul recomandărilor. Pe baza datelor prezentate şi a experienţei clinice acumulate, pentru evaluarea riscului chirugical în intervenţiile elective sau semiurgente la pacienţii hepatici, credem că merită reţinute următoarele recomandări:

- terapia medicală ar trebui optimizată la toţi pacienţii hepatici cunoscuţi sau depistaţi preoperator;
- mortalitatea operatorie poate fi estimată pe baza clasificării Child şi a scorului MELD, luând în considerare şi alţi factori, cum sunt : vârsta pacientului, scorul ASA şi comorbidităţile asociate;
- intervenţiile chirurgicale elective şi semiurgente nu vor fi efectuate în caz de hepatită acută sau fulminantă, hepatită alcoolică, hepatită cronică severă, ciroza de clasă Child C sau scor MELD > 15, coagulopatie severă sau manifestări extrahepatice severe de hepatopatie (de exemplu, hipoxie, cardiomiopatie sau insuficienţă renală acută) (grad de recomandare 1B);

- pentru ceilalţi pacienţi, cu hepatopatie mai puţin severă, riscul chirurgical este evaluat individual, în funcţie de statusul clinic şi de tipul de procedură chirurgicală:

- intervenţia operatorie este bine tolerată la pacienţii cu ciroză din clasa Child A sau scorul MELD < 10, precum şi la pacienţii cu hepatopatie cronică uşoară, noncirotică;

- actul chirurgical poate fi permis la pacienţii cu ciroză din clasa Child B sau cu scor MELD 10-15 (cu excepţia rezecţiei hepatice extensive sau a chirurgiei cardiace) dacă au beneficiat de o pregătire preoperatorie adecvată şi consistentă.

Pentru candidaţii aflaţi pe lista de transplant (ortotopic sau de la donator viu) se va lua în considerare posibilitatea amânării intervenţiei chirurgicale (elective sau semi-urgente) până după efectuarea transplantului hepatic**. (20)**

Bibliografie

1. Ziser, A, Plevak, DJ, Wiesner, RH, et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:42.
2. Perkins, L, Jeffries, M, Patel, T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1123.
3. Maze, M. *Anesthesia and the liver*. In: *Anesthesia*, 4th ed, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994, p. 1969.
4. Gut, J. Molecular basis of halothane hepatitis. Arch Toxicol Suppl 1998; 20:3.
5. Maze, M. Anesthesia and the liver. In: Anesthesia, 4th ed, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994, p. 1969.
6. Hunter, JM. New neuromuscular blocking agents. *N Engl J* Med 1995; 332:1691.
7. Garrison, RN, Cryer, HM, Howard, DA, et al. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199:648.
8. O'Leary, JG, Friedman, LS. Predicting surgical risk in patients with cirrhosis: From art to science. *Gastroenterology* 2007; 132:1609.
9. Friedman, LS, Martin, P, Muñoz, SJ. *Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease*. In: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 4th ed, Zakim, D, Boyer TD (Eds), Saunders, Philadelphia 2003. p.661.
10. Bruix, J, Castells, A, Bosch, I, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111:1018.
11. Cucchetti, A, Ercolani, G, Vivarelli, M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006; 12:966.
12. Prat, F, Tennenbaum, R, Ponsot, P, et al. Endoscopic sphincterotomy in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:127.
13. Pain, JA, Cahill, CJ, Gilbert, JM, et al. Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A multicentre study of bile salts and lactulose. *Br J Surg* 1991; 78:467.
14. Diamond, T, Parks, RW. Perioperative management of obstructive jaundice. *Br J Surg* 1997; 84:147.
15. Gaudino, M, Santarelli, P, Bruno, P, et al. Palliative coronary artery surgery in patients with severe noncardiac diseases. *Am J Cardiol* 1997; 80:1351.
16. Wu, CC, Yeh, DC, Lin, MC, et al. Improving operative safety for cirrhotic liver resection. *Br J Surg* 2001; 88:210.
17. Demetriades, D, Constantinou, C, Salim, A, et al. Liver cirrhosis in patients undergoing laparotomy for trauma: effect on outcomes. *J Am Coll Surg* 2004; 199:538.
18. Runyon, BA. Surgical procedures are well tolerated by patients with asymptomatic chronic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:542.
19. Hirsch, S, Bunout, D, de la, Maza P, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. JPEN *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17:119.
20. Francis Y.K.Yao, Sandy Feng, Natham M.Bass. Liver *transplantation.TEXTBOOK OF GASTROENTEROLOGY*, Fifth Edition, 2009, by Tadataka Yamada; Wiley-Blackwell,cap.92,pag.:2352-2377.

Factori cu influenţă asupra metastazelor pelvine în carcinomatozele peritoneale din adenomul gastric

R.C. TIUTIUCA[*], Iuliana TIUTIUCA[*], C. IVAŞCU[*], Mihaela MOSCALU[**]

*** Spitalul Clinic Militar de Urgenţă "Dr. I. Czihac" Iaşi**
**** UMF "Gr. T. Popa" Iaşi, Departamentul Informatică Medicală şi Biostatistică**

Rezumat. Carcinomatoza peritoneală reprezintă diseminarea locală/regională a neoplaziilor digestive, ginecologice sau a altor forme de cancer. Similar tumorilor primitive, tumorile secundare peritoneale păstrează acelaşi caracter definitoriu de dispersie a caracterelor clinice, patogenice şi morfologice. Am luat în studiu 56 de cazuri de neoplasm gastric, antral şi corporeocaudal care au avut ca manifestare carcinomatoza peritoneală cu implicarea pelvisului. Rezultatele analizei multivariate indică factorii predictivi ai indexului neoplazic peritoneal al sectorului pelvin în funcţie de localizarea neoplaziei şi sexul pacienţilor, feminin/masculin.

Cuvinte cheie: Carcinomatoză peritoneală, neoplasm gastric, neoplasm antral, neoplasm corporeocaudal.

Abstract. Peritoneal carcinosis consists of local / regional spreading of digestive and gynecological neoplasia and of other cancers. As initial primitive tumors, secondary tumors retain the same character defining peritoneal dispersion, clinical characteristics, pathogenicity and morphology. We studied 56 cases of gastric cancer who had show the carcinomatosis involvement of peritoneal pelvis. Results of multivariate analysis indicate factors predictive of peritoneal cancer index of pelvic structures per neoplasia location and sex of patients (female / male).

Introducere

Carcinomatoza peritoneală reprezintă împrăştierea locală/regională a neoplaziilor digestive, ginecologice sau a altor forme de cancer cu sau fără dovada existenţei metastazelor sistemice (1,2). Majoritatea cancerelor prezente la nivelul abdomenului şi al pelvisului vor disemina pe trei căi diferite. Apar astfel metastaze hematogene, limfatice şi prin spaţiile peritoneale (diseminare peritoneală), spre diferite suprafeţe din abdomen şi pelvis (3,4).

Similar tumorilor primitive şi tumorile secundare peritoneale păstrează acelaşi caracter definitoriu de dispersie a aspectelor clinice, patogenice si morfologice, ceea ce îngreunează diagnosticul diferenţial, întârzie decizia terapeutică (5) şi grevează prognosticul tumorii primitive (6).

Material şi metodă

În studiul nostru au fost incluse 56 de cazuri diagnosticate cu neoplasm gastric, antral şi corporeocaudal (4) şi care au avut ca manifestare carcinomatoza peritoneală cu implicarea pelvisului. Dintre acestea, 20 de cazuri au avut localizare antrală şi 36 de cazuri au fost diagnosticate corporeocaudal.

Toate cazurile au fost evaluate prin prisma indicelui neoplazic peritoneal (PCI), noţiune care caracterizează cantitativ şi calitativ interesarea unui sector peritoneal, cu accent pe sectorul 6, corespondent al pelvisului şi structurilor pelvine. PCI combină cantitativ distribuţia tumorală în 13 cadrane predefinite ale abdomenului şi pelvisului cu un scor lezional (7,8).

Scorul lezional este determinat după liza completă a aderenţelor şi după inspecţia completă a suprafeţelor peritoneale parietale şi viscerale din regiunile abdomino-pelvine. Se referă la cel mai mare diametru al implantului tumoral. Tumora primară sau recurenţele locale care pot fi îndepărtate complet sunt excluse din evaluare. Dacă există confluenţe de noduli tumorali, sunt caracterizate ca SL-3, chiar dacă este vorba de un strat fin (subţire) de implanturi tumorale:

- SL-0 înseamnă că nu sunt vizualizate depozite maligne;
- SL-1 implică prezenţa nodulilor tumorali sub 0,5 cm în cea mai mare dimensiune a lor; nu se cuantifică numărul nodulilor, ci numai cel mai mare;
- SL-2 implică existenţa nodulilor între 0,5 şi 5 cm;
- SL-3 semnifică noduli tumorali peste 5 cm sau confluenţe de noduli tumorali.

Pentru lotul de studiu ales a fost realizată o cartare completă a cavităţii abdominale prin explorare chirurgicală, completată cu investigaţii de ecografie, computertomografie şi imagistică prin rezonanţă magnetică pentru zonele inabordabile chirurgical.

Studiul de faţă a urmărit în special cartarea sectorului 6 al cavităţii peritoneale al bolnavilor cu carcinomatoză din neoplasm gastric, corespunzător structurilor pelvine.

Dintre cazurile de neoplasm gastric antral neoperat, 5 sunt de sex masculin (IP sector 6 cu valorile 2,3,1,0) şi 4 de sex feminin (IP sector 6 cu valorile 0,2,0,2).

Dintre cazurile de neoplasm gastric antral operat, 4 sunt de sex masculin (IP sector 6 cu valorile 3,1,1,0) şi 7 sunt de sex feminin (IP sector 6 cu valorile 2,2,0,1,0,0,0).

Dintre cazurile de neoplasm corporeocaudal neoperat, 15 sunt de sex masculin (IP sector 6 cu valorile 1,1,3,1,1,1,0,0,0,0,0,0,0,0,0) şi 11 sunt de sex feminin (IP sector 6 cu valorile 1,3,2,1,1,1,1,0,0, 1,3).

Dintre cazurile de neoplasm corporeocaudal operat, 6 sunt de sex masculin (IP sector 6 cu valorile 0,1,2,0,0,0), iar 4 sunt de sex feminin (IP sector 6 cu valorile 3,1,0,0).

Rezultate

Rezultatele analizei multivariate indică factorii predictivi ai IP în funcţie de localizarea neoplaziei şi de sexul pacienţilor, feminin/masculin. În acest studiu s-au luat în discuţie rezultatele corelaţiei multiple, avându-se în vedere modificările indexului IP.

Rezultatele corelaţiilor parţiale ce privesc localizarea – antral/corporeocaudal, feminin/masculin indică o asociere nesemnificativă a acestor parametri cu indexul IP. Astfel, localizarea prezintă o corelaţie inversă nesemnificativă (r=-0.265, p=0.358, 95%CI, RR=1.04), cu o uşoară scăderea a indexului IP pentru localizarea corporeocaudală.

La pacienţii de sex feminin s-a constatată o valoare a indexului IP uşor mai ridicată, dar nesemnificativă din punct de vedere statistic (r=0.38, p=0.161, 95%CI) comparativ cu pacienţii de sex masculin (RR=1.32).

Discuţii

Majoritatea cancerelor care apar în abdomen şi pelvis vor disemina pentru a constitui metastaze peritoneale pe trei căi diferite.

În dezvoltarea unei carcinomatoze peritoneale se consideră că metastazarea hematogenă se dezvoltă în etape secvenţiale care presupun penetrarea în vasele de sânge, eliberarea celulelor tumorale din conglomeratul tumoral şi circulaţia celulelor maligne (citemia), oprirea la nivelul patului capilar parenchimatos, pătrunderea în ţesut prin străbaterea barierei endoteliale, multiplicarea şi creşterea în stroma vasculară şi expansiunea tumorală. O formă particulară a metastazării hematogene o constituie mecanismul de producere al metastazelor embolice. În acest context extensia limfatică joacă un rol minor în diseminarea intraperitoneală a carcinomului metastatic. Metastazarea prin diseminare peritoneală se presupune a fi în general produsă prin eliberarea de celule din tumora primară în cavitatea peritoneală, reimplantarea şi creşterea lor în

petele lăptoase ale marelui oment sau peritoneului mezenteric. Diseminarea intraperitoneală a neoplasmelor depinde şi de fluxul natural al fluidului în cavitatea peritoneală, care este guvernată de compartimentalizarea spațiilor peritoneale asociată cu efectele gravitației şi cu schimbările în presiunea intraabdominală produse de respirație.

Cele mai frecvente locuri de plasare a ascitelor (pooling) (4) şi, în consecință, de fixare şi creştere a maselor tumorale peritoneale metastatice sunt reprezentate de fundul de sac Douglas, mezenterul intestinului subțire de lângă valva ileocecală (partea superioară a ileonului terminal şi porțiunea medială a ceculuí), mezocolonul sigmoid (sau porțiunea superioară a sigmoidului), şanțul paracolic drept, spațiul subhepatic şi subfrenic drept (5). Ca atare, studiul de față propune analiza retrospectivă a metastazelor pelvine la un lot de pacienți diagnosticați cu carcinomatoză peritoneală din neoplazii gastrice.

Analiza statistică a datelor pe cazurile selectate arată că valoarea IP corespunzătoare sectorului 6 peritoneal, adică pelvisului, nu este dependentă de localizarea neoplaziei primare (neoplasm gastric antral sau corporeocaudal), fapt exprimat printr-o corelație inversă nesemnificativă (r=-0.265, p=0.358, 95%CI, RR=1.04).

Asemănător, sexul pacientului, masculin sau feminin, nu are un răsunet asupra gradului de implicare a structurilor pelvine în carcinomatozele cancerului gastric. La pacientele de sex feminin s-a constatat o valoare a indexului IP uşor mai ridicată, dar nesemnificativă din punct de vedere statistic (r=0.38, p=0.161, 95% CI) comparativ cu pacienții de sex masculin (RR=1.32). Ambele sexe, indiferent de localizarea neoplaziei, au aceeaşi şansă de a dezvolta implante tumorale în structurile pelvisului.

Concluzii

Implicarea în procese de carcinomatoză peritoneală a pelvisului în neoplaziile gastrice nu este dependentă de localizarea neoplaziei primare (neoplasm gastric antral sau corporeocaudal).

Sexul pacientului nu are un răsunet asupra gradului de implicare a structurilor pelvine în carcinomatozele cancerului gastric.

Bibliografie

1. Jacquet P, Jelinek J, Sugarbaker PH, Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg.* 1995; 181: 530-538.
2. Portilla AG, Sugarbaker PH, Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognostic features*, World J Surg* 1999 Jan;23(1): 23-9.
3. R.C. Tiutiuca, Iuliana Eva, *Carcinomatozele peritoneale*, Editura Junimea, Iaşi.
4. Wong SC, Yu H, Moochhala SM, So JB., Antisense telomerase induced cell growth inhibition, cell cycle arrest and telomerase activity down-regulation in gastric and colon cancer cells., *Anticancer Res* 2003 Jan-Feb;23(1A):465-9.
5. Angelescu N, Popa E, Angelescu M., Therapeutic approach in locally advanced and complicated rectosigmoid and genital cancers, *Chirurgia* (Bucur). 2004 Jan-Feb; 99(1):11-7.
6. I.N. Mates, Cristina Iosif, G. Bănceanu, Mioara Ionescu, Gh. Peltecu, Daniela Dinu, A. Constantin, P. Hoară, C. Mitru, S. Constantinoiu, Particularitãti ale tumorilor de tip Krukenberg - studiu clinic si review, *Chirurgia*, 103 (1): 23-38.
7. Sugarbaker PH., Review of a Personal Experience in the Management of Carcinomatosis and Sarcomatosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2001; 31: 573-583.
8. Sugarbaker PH, Peritonectomy procedures, *Ann.Surg*. 221:29-42, 1995.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista de Medicină Militară este o publicație de prestigiu, cu o vechime de peste 100 de ani. În scopul integrării revistei în circuitul internațional al publicațiilor științifice, autorii sunt rugați să respecte *Cerințele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi: *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal*, 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992, 1/4, 1996, 5/1).

Revista de Medicină Militară este creditată de Colegiul Medicilor din România ca publicație științifică (2,5 credite pentru abonament), creditarea autorilor făcându-se la solicitarea acestora după prezentarea reprintului obținut ca dovadă a editării lucrării (solicitările vor fi adresate personal de autori Colegiului Medicilor din România – Bulevardul Timişoara nr. 15, sector 6, Bucureşti)

TRIMITEREA MANUSCRISELOR

Manuscrisele vor fi trimise redacției pe adresa: *Revista de Medicină Militară* – Direcția Medicală, Str.Institutul Medico-Militar Nr. 3-5, sector 1, București, tel. 021.319.60.06.

Manuscrisele vor fi însoțite de o *scrisoare* în care se menționează poziția şi calificarea tuturor autorilor, semnată de toți autorii şi conținând următoarele declarații:

1. Lucrarea este originală, nu a mai fost acceptată pentru publicare, nu este în prezent în atenția vreunei alte reviste pentru publicare şi nu va fi publicată în altă parte fără permisiunea redacției.

2. În cazul articolelor cu mai mulți autori, trebuie menționat că toți au contribuit în mod direct la programarea, executarea sau analiza lucrării raportate, sau la redactarea acesteia. Autorii sunt rugați să facă aceste declarații cu multă grijă şi responsabilitate. Publicarea precedentă sub formă de rezumat va fi, de asemenea, menționată.

Studiile pe pacienți umani sau studiile experimentale trebuie să respecte reglementările internaționale de etică. Sursele de finanțare sau suportul financiar se vor menționa cu mulțumirile de rigoare.

În caz de litigiu este util ca autorii să menționeze numele şi adresa a *doi experți* pe care îi recomandă pentru a evalua manuscrisul respectiv.

Lucrările vor fi examinate de către doi revizori de specialitate din comitetul editorial. Dacă opiniile lor diferă, articolul este analizat de un alt revizor. Evaluarea articolelor se face fără ca revizorii să cunoască numele autorilor lucrării.

Comitetul editorial poate solicita autorilor să modifice manuscrisul, în funcție de recomandările revizorilor. Comitetul editorial are dreptul să editeze (modifice) manuscrisele.

Autorii poartă întreaga responsabilitate pentru conținutul ştiințific al lucrărilor lor.

Articolele neconforme cu stilul revistei sunt returnate autorilor fără a fi analizate de comitetul editorial.

Timpul de editare va fi cât mai scurt posibil, în funcție de necesitățile ştiințifice şi editoriale ale revistei.

Manuscrisele trimise spre publicare nu pot fi returnate. Când se primeşte un manuscris, autorii vor fi informați în scris, într-un interval de cinci-şase săptămâni, cu privire la acceptarea, nevoia de revizuire sau respingerea articolului.

După publicare, materialele devin proprietatea revistei.

După publicare, primul autor va primi zece reprinturi ale articolului, în mod gratuit, pentru a fi distribuite celorlalți autori.

FORMATUL MANUSCRISULUI

Manuscrisul trebuie redactat în conformitate cu *Cerințele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal,* 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992,1/4, 1996, 5/1).

Articolele se redactează în Microsoft Word, Normal+Justf., Times New Roman, Font Size – 16 Bold pentru titlu, Font Size – 12 pentru text, iar rezumatul Font Size – 10 Bold. Pagina trebuie setată din Page setup la 2cm marginile, format letter.

Autorii sunt rugați să trimită articolul pe dischetă şi două exemplare listate de manuscris (inclusiv pentru tabele şi figuri), *rezumatul fiind scris atât în limba română, cât şi în engleză*, pe adresa Redacției, tipărite pe o singură față a hârtiei A4, la un rând (inclusiv pentru tabele şi referințe bibliografice), cu margini largi. Pentru textul editat în limba română vă rugăm utilizați setarea de limbă („*Romanian"*) pentru tastatură (în „*Control Panel* "din *Windows*) şi să nu utilizați alte tipuri de caractere româneşti. **Nu trimiteți manuscrisul în limba română fără caracterele specifice româneşti** (diacritice). Toate paginile trebuie numerotate consecutiv, începând cu pagina de titlu, jos pe centrul paginii.

MANUSCRISUL VA FI PREGĂTIT ASTFEL:

1. **PAGINĂ DE TITLU**
   - Titlul lucrării (nu mai mult de 100 de caractere cu spații), fără abrevieri;
   - Prenumele, inițiala celui de al doilea prenume, numele de familie al autorilor
   - Numele complet al locului de muncă (instituție şi departament) pentru fiecare autor;
   - Adresa de corespondență (cu detalii: grade ştiințifice didactice şi militare, persoana de legătură, telefon, fax, e-mail etc.)
2. **PAGINĂ DE REZUMAT**
   - Rezumatul trebuie să aibă 150, până la 250 de cuvinte şi să cuprindă: obiectivul studiului, material şi metodă, rezultatele fără interpretarea datelor şi concluzii.

- Cuvintele-cheie: 3-4 cuvinte-cheie, după *Index Medicus*.

3. ARTICOLUL PROPRIU-ZIS

a. **Articol original** – cel mult 800-1 000 de cuvinte (4 pagini).

b. **Prezentare caz –** cel mult 600-800 de cuvinte (2 pagini).

c. **Referat general –** cel mult 2 000 de cuvinte (10 pagini).

- **INTRODUCERE**: prezentarea problemei, plasarea în context, scopul şi obiectivele studiului, ipoteza de lucru.
- **MATERIALE ŞI METODE**: pacienţi, procedee, echipament (inclusiv indicaţii cu privire la producător), metoda de lucru, analiză statistică, tehnici operatorii, medicamente etc. (în funcţie de specificul articolului), toate acestea fiind descrise în detalii suficient de amănunţite pentru a permite reproducerea studiului de către alţi investigatori. În tot textul trebuie folosite aceleaşi nume pentru produse (cu specificarea numelui de marcă între paranteze la prima utilizare). Nu se recomandă numele pacienţilor.

- **REZULTATE**: fără interpretări.

- **DISCUŢII**:

1 – analiza rezultatelor prin prisma obiectivelor propuse ale studiului cu comentarii cu privire la aspectele lămurite (pozitive sau negative) sau nelămurite prin acest studiu;

2 – comparaţie între rezultatele obţinute de autori şi alte studii din literatură, cu explicaţii, eventual ipoteze cu privire la diferenţele observate, accentuând asupra progresului pe care cercetarea de faţă îl aduce;

3 – comentarii privind importanţa studiului de faţă, precum şi o punere la punct a situaţiei actuale a subiectului investigat atât în literatură, cât şi în practică; eventual se vor prezenta aici cele mai importante studii sau aspecte din domeniu;

4 – probleme nerezolvate, întrebări la care nu s-a răspuns şi care rămân deschise în viitor pentru studiile ce vor urma, eventuale direcţii propuse pentru investigare în domeniul respectiv.

CONCLUZII

La nevoie, capitolele mari pot fi împărţite în subcapitole, după necesităţi.

Se recomandă utilizarea precaută a *abrevierilor* şi menţionarea numelui complet la prima apariţie în text a abrevierii respective. Toate referinţele bibliografice vor fi citate în text cu cifre arabe, la exponent, fără paranteze, în ordinea apariţiei (de exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Toate figurile şi tabelele vor fi citate în text în locul în care ele urmează să apară (de exemplu: *Fig. 3*, *Tab. 2*). Datele care apar în tabele, legendele tabelelor şi figurilor trebuie să fie rezumate, nu duplicate în text.

4. TABELELE

Tabelele trebuie să fie procesate la două rânduri, pe o pagină separată, *numerotate* consecutiv (cu referire în text în locul unde ele trebuie să apară) şi *cu un titlu* (exemplu: *Tabelul 1*. Distribuţia pe vârste şi sex a pacienţilor). Capetele de tabel se scriu cu caractere *italice.* Nu trimiteţi fotografii sau imagini ale tabelelor. Utilizaţi tasta „Tab" pentru a separa coloanele (nu bara de spaţiu) şi utilizaţi tasta „Enter" la terminarea liniei. Toate căsuţele goale din tabel trebuie să aibă o liniuţă. Dacă este nevoie, pentru cuvintele sau frazele lungi din căsuţe se vor utiliza abrevieri, însă cu explicarea acestora în subsolul tabelului. Asiguraţi-vă că toate tabelele sunt citate în text.

5. FIGURILE

Toate figurile (ilustraţiile), fie fotografii, diagrame sau grafice, trebuie să fie de calitate. Ele se *numerotează* în ordinea apariţiei în text (cu referire în text la numărul figurii în locul în care aceasta ar trebui să apară) şi *vor purta un titlu* (de exemplu: *Figura 1***.** Distribuţia pe vârste şi sexe a pacienţilor).

Pe această pagină referitoare la figuri, se va face o *listă* a tuturor numelor figurilor, în ordine numerică (la nevoie, cu legende explicative; identificaţi, în această legendă, orice literă sau săgeată utilizată pe figură).

Toate figurile vor purta pe verso o *etichetă*, pe care se vor regăsi numele figurii, numele primului autor şi o săgeată care indică marginea de sus a imaginii. Nu scrieţi direct pe spatele fotografiilor. Nu îndoiţi, nu ştergeţi, nu lipiţi, nu prindeţi cu agrafe şi nu mototoliţi ilustraţiile. Fotografiile preparatelor histologice trebuie să aibă menţionate mărimea şi colorația. Ilustraţiile preluate din alte publicaţii vor fi însoţite de permisiunea autorului. Ilustraţiile color nu pot fi reproduse color decât cu susţinere financiară din partea autorului.

PAGINA DE BIBLIOGRAFIE

Referinţele bibliografice se numerotează consecutiv, în ordinea în care ele sunt menţionate pentru prima oară în text şi se vor redacta cu Font Size – 10. Asiguraţi-vă că aţi identificat toate referirile bibliografice în text, tabelele sau legendele tabelelor ori figurilor prin cifre arabe scrise la exponent (exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Numele prescurtate ale jurnalelor sunt cele conforme cu *Index Medicus*. Pentru articolele obişnuite de jurnale medicale, veţi menţiona toţi autorii atunci când sunt şase sau mai puţini. Atunci când sunt mai mulţi de şase veţi menţiona trei, urmaţi de et al. Stilul în care vă rugăm să faceţi referirile bibliografice rezultă din exemplul de mai jos. Pentru articole din reviste.

1. Blann D.W., Prien S. D.: *Estemation of fetal....*, Am J of Obst and Gynec, 2000, 182 (5): 1117-1120.

ATENŢIE: Referinţele bibliografice vor fi proporţionale ca număr cu mărimea articolului.

Revista de
Medicină
Militară

CERTIFICAT DE CREDITARE

Prezentul certificat atestă calitatea
de abonat la REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
pentru anul 2007

a dnei/dnului

_____

Conform normelor Colegiului Medicilor din România din cadrul Programului pentru Educație Medicală Continuă, abonamentul este creditat cu 5 credite CMR

5
CMR