

O ANALIZĂ COMPARATIV-HOLISTICĂ ASUPRA ARGINTULUI ÎN PRACTICA CHIRURGICALĂ

A COMPARATIVE-HOLISTIC ANALYSIS ON SILVER IN SURGICAL PRACTICE

Şef lucr. dr. *Dan Ovidiu Grigorescu*^{1,2}, dr. *Radu Vaidahazan*¹, dr. *Maria-Cristina Mateescu*²,
dr. *Silviu Mihai*¹, şef lucr. dr. *Cătălin Misarca*^{1,2}, conf. univ. dr. *Ioan Scarneci*¹

¹Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Braşov

²Facultatea de Medicină, Universitatea "Transilvania" din Braşov

Autor corespondent: Dan Grigorescu, e-mail: dan_o_grigorescu@yahoo.com

Abstract:

Silver and silver-based compounds have been used during the millenary history of humanity in order to treat wounds, infections, ulcers and other skin lesions due to their antibacterial, antiviral and antifungal properties. Though lately researchers have focused mainly on the discovery of new silver-organic compounds, through which the effects of silver could be put into evidence, in this review we demonstrated that the use of other forms of silver remains effective. Thus, the metallic form of silver and the inorganic compounds such as silver nitrate has proven to be a simple and inexpensive method and to have a remarkable therapeutic efficiency in different surgical specialties: General Surgery, ENT, Gynecology, Urology, Plastic Surgery, etc. This paper can be considered to be a monograph including the most important principles of the silver based treatment, its biological mechanisms of action at the molecular level (also in microorganisms) and its adverse reactions generated in the human body.

Key-words: *Silver-based compounds, molecular biology, treatment, surgical field*

Scurt istoric

Argintul a fost adesea folosit în decursul istoriei milenare a omenirii ca agent terapeutic. Una din primele notificări datează din 2850 î.Hr., când erau prescrise remedii având în compoziția lor argint. În cel mai vechi papyrus cunoscut din Egiptul antic, Papyrus Ebers, sunt consemnate anumite preparate având la bază argintul, cărora li se atribuia o redutabilă importanță terapeutică. Alte scrieri străvechi în care erau menționate practici medicale având la bază argintul sunt Codul lui Hammurabi din Mesopotamia sau textul medical accadian Sakikku. În anul 460 î.Hr., Herodot, în timpul călătoriilor sale în Egipt, consemnează de asemenea anumite indicații referitoare la aplicațiile argintului. Există dovezi că în anul 980, Avicenna folosea pilitura de argint mai ales în patologii cardiace sau respiratorii, dar și ca agent de purificare sanguină. Paracelsus (1520) utiliza argintul ca agent terapeutic local în tratamentul plăgilor, bazându-se pe efectul său caustic. Ambroise Pare (1517-1590) a folosit argintul pentru optimizarea rezultatelor în plăgile suturate, inițial rezolvând chirurgical plăgile faciale prin aplicarea clipsurilor de argint, iar mai târziu folosind fire de sutură impregnate cu argint

în intervențiile pentru hernie sau pentru rezolvarea fistulelor anale. Angelo Sala, medic și chimist de origine italiană a descoperit în 1614 importanța nitrului de argint în domeniul medical, respectiv în tratamentul infecțiilor și a anumitor afecțiuni digestive cum ar fi constipația sau pirozisu. [2,56]

Studiile mai recente [30] au demonstrat cu certitudine proprietățile antiseptice (antibacteriene, antivirale și antifungice) ale argintului, proprietăți care au stat la baza creării și utilizării pansamentelor impregnate cu argint. În prezent există numeroase tipuri de pansamente cu argint utilizate în managementul arsurilor, plăgilor sau ulcerelor cronice ca opțiune simplă și viabilă de tratament. Conținutul de argint al acestor pansamente este cuprins între $< 10 \text{ mg}/100 \text{ cm}^3$ și $> 100 \text{ mg}/\text{cm}^3$. [4, 29, 30, 32, 33, 47]

În prezent, argintul este utilizat în domeniul medical sub forma unui înveliș de protecție al unor materiale sanitare, cum ar fi cateterul venoase argintate, protezele valvulare, acele chirurgicale, sondele urinare, etc. Dintre toate specialitățile chirurgicale, chirurgia cardio-vasculară beneficiază cel mai mult de virtuțile argintului în controlul infecțiilor asociate dispozitivelor speciale de protezare (valve, inele protetice, catetere), e drept,

cu efect limitat, însă. Utilizarea sondelor urinare impregnate cu argint [36] în scopul diminuării riscului de infecții iatrogene sau nosocomiale post sondare urinară de lungă durată sau după prostatectomie a rămas în stadiul de deziderat încă nu foarte bine argumentat, în ciuda progreselor recente în domeniul biotehnologiei. Studiile recente au demonstrat faptul că aceste catetere urinare acoperite cu aliaj de argint nu reduc semnificativ riscul de infecții ale tractului urinar, mai mult, costul lor este foarte ridicat comparativ cu sondele urinare obișnuite. [7, 8, 15, 20, 30, 36, 39, 48, 52]

Rolul argintului metallic în chirurgie

Efecte pozitive

Ca orice metal, argintul este inert în formele sale non-ionizate, neavând capacitatea de a reacționa în contact cu țesuturile vii. În acest context, argintul nu prezintă acțiune biocidă.

În forma lui ionică, Ag^+ are însă calități care îi determină și efectele biologice. Ionizarea argintului metallic se realizează în contact cu apa sau cu lichidele din țesuturi, prin eliberarea Ag^+ , formă sub care argintul își exercită:

a) acțiunea antimicrobiană, care este realizată chiar și în concentrații scăzute (1ppm), prin interacțiunea cu membranele celulare bacteriene sau fungice. Acțiunea antimicrobiană a argintului sau a compușilor pe bază de argint este proporțională cu numărul de ioni de argint bioactivi eliberați. Deoarece la început singura opțiune de utilizare a argintului metallic în scop medical a fost includerea lui în produse medicale sub forma lui macroscopică, efectele produse erau de mică intensitate biologică datorită lentorii cu care se obținea ionizarea. Argumentul că gradul de ionizare a argintului metallic este direct proporțional cu aria suprafeței metalice expuse lichidian a condus la necesitatea folosirii de argint metallic în forme din ce în ce mai divizate mecanic (pilitură, pulberi). Acest fapt a determinat și eforturi constante în direcția dezvoltării nanochimiei, cu scopul declarat de a facilita producția de particule microfine de argint cu o "solubilitate" și eliberare de ioni de argint (70-100 ppm) cât mai mari. Astfel, pansamentele cu conținut ridicat de Ag^+ își manifestă efectul datorită unor caracteristici, printre care esențiale sunt acțiunea rapidă antimicrobiană (care se manifestă după maxim 30 min.) asupra leziunilor tisulare la nivelul cărora sunt aplicate și capacitatea de absorbție a exsudatelor de la nivelul plăgilor. Eliberarea argintului ionic se face gradual

oferind astfel o activitate antimicrobiană susținută pe o perioadă relativ lungă de timp, de aproximativ 7 zile. [4, 23, 27, 41] Acestui din urmă fapt i se datorează și utilizarea Ag^+ ca agent profilactic (și, uneori, chiar terapeutic) util pentru prevenirea colonizării plăgilor cu microorganisme care ar putea împiedica vindecarea, argintul având un spectru larg antimicrobian care cuprinde peste 150 de germeni gram negativi și gram pozitivi, printre care și *Staphylococcus Aureus* meticilinorezistent MRSA și *Enterococci* vancomicinorezistenți VRC. [35, 58] Utilizarea în cadrul pansamentelor a argintului ionic în scop antibiotic este încurajată și de slaba sa toxicitate pentru macroorganisme, unanim recunoscută. [4, 30]

b) acțiunea antiinflamatorie care a fost certificată de secole și demonstrată histologic, manifestându-se prin scăderea eritemului, a edemului și a duratei de vindecare. Aceste proprietăți antiinflamatorii depind însă de modul de administrare, de durata administrării și de concentrația ionilor de argint. Explicația reducerii inflamației prin acțiunea ionilor de Ag^+ poate fi asociată cu modularea metaloproteinazelor matriciale. [4,30,51,58]

Efecte negative

Rezistența microbiană la argint, deși extrem de rară, este cunoscută ca manifestându-se sub două forme: anularea contactului ionilor de argint cu lichidul intracelular prin blocarea lor sub formă unor complexe intracelulare sau eliminarea din celula microorganismului folosind sisteme celulare de eflux.

Creșterea timpului de vindecare a leziunilor în cazul utilizării agenților antimicrobieni cu conținut de argint a fost observată clinic în anumite cazuri, fiind explicată prin întârzierea eliminării țesuturilor necrotice datorită influențării negative a colonizării cu microorganisme, fie prin întârzierea, fie prin lipsa acesteia.

Riscurile toxice sunt scăzute, cu excepția apariției lor la persoanele cu sensibilitate la argint.

Complicații apărute prin depunere tisulară de argint au fost raportate rar în literatura de specialitate și pot include toxicitate renală, hepatică, cerebrală, medulară cu leucopenie secundară sau celulară locală. [18, 32, 34]

Răspunsurile alergice la argint au fost uneori observate, la un procent mic de pacienți tratați cu azotat de argint topic.

a) Toxicitatea renală directă indusă de argint a fost confirmată în urma evaluării parametrilor

argintului ionic în sânge și urină. Studii recente au arătat că la pacienți cu arsuri acoperind >60% din suprafața corporală aflați sub tratament specific cu SSD pe o perioadă îndelungată, concentrațiile argintului în sânge și urină sunt foarte crescute, concentrația argintului în sânge putând crește la 300 μg/L, iar în urină între 100-400 μg/L. Argyria poate fi rareori observată în acest context. La pacienți cu boală renală în ultimul stadiu, argyria a fost asociată cu concentrații crescute ale argintului în sânge și deteriorarea statusului mental. Nivelul argintului în sânge, de aproximativ 291 μg/L, este corelat cu creșterea masivă a nivelului său și la nivel cerebral (aproximativ 617,3 ng/g) și la nivel cerebelos (aproximativ 823,7 ng/g).

b) Leucopenia secundară indusă de argint a fost documentată ca urmare a aplicării prelungite a sulfadiazinei de argint și ar putea fi secundară toxicității medulare a Ag⁺. [6, 28, 30]

c) Toxicitatea celulară în structurile tisulare ale macroorganismului este un alt efect secundar de luat în calcul în contextul cunoscut al acțiunii biocide a Ag⁺ dovedite prin efectul celular antimicrobian. [34, 54, 55, 58, 59]

Rolul argintului din combinațiile chimice în chirurgie

Compușii pe bază de argint au fost folosiți în decursul istoriei milenare a umanității pentru tratamentul plăgilor, a infecțiilor tegumentare, a ulcerelor și a altor leziuni tegumentare, datorită proprietăților lor antibacteriene, antivirale și antifungice.

Compușii pe bază de argint pot fi, în funcție de natura lor chimică, anorganici sau organici. [2]

Compușii anorganici ai argintului

1. Azotatul de argint (Ag NO₃) este cel mai important compus anorganic, caracterizat de un larg spectru de utilizare medicală, determinat de proprietățile sale biologice. Fiind un element oligodinamic activ (cu efecte remarcabile chiar și în cantități foarte mici) [59], AgNO₃ este cunoscut în principal pentru:

- efectul antibiotic local (antibacterian bactericid sau bacteriostatic, antiviral, antifungic), curativ sau profilactic. Încă de la sfârșitul secolului al IX-lea azotatul de argint a fost folosit sub formă de soluție cu concentrație 1% pentru profilaxia infecțiilor gonococice ale nou născuților cu mame diagnosticate cu gonoree, chiar dacă exista

riscul de leziuni corozive conjunctivale și corneene. Acest risc a fost anulat în prezent prin înlocuirea soluției de AgNO₃ cu alte antibiotice (Eritromicina, Tetraciclina). [55]

- efectul coroziv celular asupra celulelor tegumentare atipice sau traumatizate, la nivelul cărora coagulează proteinele și formează pelicula specifică de albuminat de argint. Tratamentul dermatologic al verucilor palmare sau plantare și a altor leziuni tegumentare prin aplicații locale cu baghete solide de AgNO₃ 75%, sau pansamente cu nitrat de argint, este de notorietate [55, 59]. Tratamentul granuloamelor ombilicale de dimensiuni mici poate fi făcut, de asemenea, cu Ag NO₃, 75% sub formă de baghete solide. Rezultatele sunt foarte bune, chiar dacă sunt necesare uneori mai multe aplicații locale în ședințe diferite. [42] Tratamentul prin cauterizare a chistelor genitale Bartholin este susținut de rezultatele unui studiu recent, care arată că particulele de argint pătrund în interiorul chistului și produc evacuarea lui după 48h. [60] Cauterizarea fistulelor anale complicate sau a fisurilor anale cu nitrat de argint este considerată o nouă metodă de tratament simplă, sigură și noninvasivă cu recurențe și complicații chirurgicale reduse. Tehnica constă în identificarea și excizia fistulei și cauterizarea chimică cu nitrat de argint sub formă de baghete 2x2 mm. Baghetele de nitrat de argint sunt porționate și aplicate pentru aproximativ 2-3 minute în profunzimea zonei de sângerare de la nivelul căreia s-a îndepărtat fistula. Se practică debridarea țesutului de granulație cu o chiuretă și se spală plaga cu 20-30 ml apă salină, plaga fiind lăsată la vindecare spontană dacă nu depășește 5 cm, în caz contrar suturându-se parțial, în scopul favorizării vindecării secundare, prin scăderea perioadei de timp necesare. [3]
- efectul astringent remarcabil, care permite folosirea lui în scop hemostatic la nivelul mucoaselor bucală, nazală, vaginală. Deși AgNO₃ dă rezultate bune chiar și în cazul unor hemoragii viguroase (de exemplu în tratamentul epistaxisului), acesta nu trebuie să fie utilizat în mod obișnuit pentru a opri orice sângerare minoră. Cauterizarea nazală este o metodă comună de tratament a epistaxisului. Această tehnică constă în aplicarea locală a baghetelor cu nitrat de

argint 75% sau 95%. Eficiența baghetelor cu nitrat de argint 75% s-a dovedit maximă la 2 săptămâni după aplicare. [14]

- efectul asociat coroziv-astringent permite utilizarea lui postoperator în ginecologie. Nitratul de argint 75% sub formă de baghete este aplicat fie pe suprafețe de la nivelul mucoasei vaginale sau a colului uterin care dezvoltă țesut de granulație în exces și care are tendința de a încetini vindecarea, fie post recoltare de țesut bioptic, ținând seama că nitratul de argint este caustic și are rol hemostatic la nivelul zonei de biopsie. [44, 47, 60]
- efectul curativ sau profilactic a fost pus în evidență și în evoluția cariilor dentare, permițând utilizarea în stomatologie a nitrului de argint în scopul asigurării igienei bucale, a tratamentului și prevenției infecțiilor, a gingivitei, a pioreei și halitozei (respirație urât mirositoare). Soluțiile de nitrat de argint pentru uz stomatologic sunt 0,05 N (8,495±0,0001g nitrat de argint diluat în 1 L de apă distilată) și 0,1 N (16990±0,0001g nitrat de argint diluat în 1 L de apă distilată) și sunt preparate prin mixare între 6 și 10 minute. [17,45]

Unii cercetători au imaginat și posibilitatea asocierii la nitratul de argint și a altor substanțe caracterizate de efecte suplimentare care, la rândul lor, să le optimizeze pe cele caracteristice AgNO₃. Astfel, în absența incompatibilităților farmaceutice, nitratul de argint poate fi combinat cu o altă serie de substanțe în vederea creșterii eficienței tratamentului.

Hadar și colab. au realizat o combinație a AgNO₃ cu mentolul, o substanță fără efecte antibacteriene, dar cu efect de anestezic local, cunoscută pentru efectul de scădere a temperaturii locale (răcire prin evaporare), combinație care poate să diminueze durerea asociată senzației de arsură produse de efectul coroziv al nitrului de argint. [16]

Katzner și colab. au imaginat o combinație a nitrului de argint cu β-glucan-ul, un agent imunomodulator cu rol în activarea sistemului imun. Chiar dacă era de așteptat ca β-glucan-ul să inducă proliferare bacteriană, studiile in vitro au demonstrat că acest compus nu împiedică activitatea bactericidă a nitrului, astfel încât se preconizează că această compoziție va avea atât efecte antimicrobiene

cât și imunostimulatoare in vivo. [22]

2. Alți compuși anorganici pe bază de argint au fost folosiți în medicină la fabricarea cateterelor urinare în scopul scăderii importante a riscului de infecție a tractului urinar, fapt nedemonstrat încă științific, în ciuda unui cost mult mai ridicat față de alte sonde cu aceeași întrebuințare. [54, 57]

Compușii organici ai argintului

Majoritatea substanțelor pe bază de argint utilizate în medicină sunt combinații ale argintului cu compuși organici. Spectrul medical de interes este unul foarte larg, de la tratamentul plăgilor, până la cel al arsurilor, al ulcerelor de gambă ș.a.m.d.

1. Sulfadiazina argentică (SSD) este un compus chimic cu structură organică obținut în urma reacției între sulfadiazina sodică și nitratul de argint, combinând astfel efectul antibacterian al sulfonamidelor cu rolul inhibitor al nitrului de argint asupra dezvoltării microorganismelor. SSD se prezintă sub forma unei creme cu uz local (Dermazine, Flamazine, Silvadene) conținând 1-2% argint sau sub formă de pansamente cu eliberare prelungită de argint. [4, 24] Cremele cu sulfadiazină argentică sunt folosite ca aplicații locale atât în tratamentul arsurilor și în profilaxia infecției în arsură, cât și în tratamentul ulcerelor de gambă, a plăgilor infectate sau a defectelor tegumentare de dimensiuni mici, realizând mediul propice de cicatrizare și vindecare. Spre deosebire de nitratul de argint, care eliberează întreaga cantitate de argint la nivelul țesuturilor dintr-o dată, sulfadiazina argentică are o eliberare graduală a particulelor argentice la nivel tisular pe o perioadă îndelungată de timp, de până la 7 zile. Din acest motiv activitatea antimicrobiană prelungită și continuă a SSD este de preferat în anumite situații. [4,19,21,24]

2. Alantoinatul argentic de zinc este cunoscut sub numele de AZAC, fiind un compus rezultat în urma combinării argintului (efect antibacterian) cu zincul (cu rol important în vindecarea plăgilor) și alantoina argentică (care stimulează debridarea autolitică a țesuturilor moarte și regenerarea acestora). Conținutul de argint este de 1-2%. [25, 40, 55]

3. Zeolitul de argint este, de asemenea, un compus al argintului frecvent utilizat. Acesta se prezintă ca structură sub forma unei matrici poroase de sodiu-alumino-salicilat care are

capacitatea de a fixa o mare cantitate de argint sub formă ionică la nivelul microporilor. Ionii argentici sunt eliberați de la nivelul matricei poroase de zeolit prin schimbul cu anumiți cationi astfel cantitatea argentică eliberată este direct proporțională cu cantitatea de cationi din soluție. Concentrația minimă cu rol inhibitor în cazul zeolitului de argint este de la 256-2048 μ g/ml care corespunde unei concentrații de 4,8 - 38,4 μ g/ml argint ionic, Ag⁺. Deși în prezent este utilizat mai ales pentru fabricarea materialelor cu uz stomatologic, cercetătorii consideră zeolitul de argint un compus inovator în viitor pentru chirurgie, deoarece este creditat cu reducerea la minim a toxicității argintului asupra țesuturilor vii. [58]

4. Dextranul nitrat de argint este un compus organic al argintului obținut în urma combinării nitrului de argint cu nitrul de kaliu, dextran și apă distilată. Combinația este folosită în ginecologie ca un tratament ieftin, simplu, sigur în abordarea menorațiilor post ablație endometrială, cu rezultate excelente. Ca și mecanism de acțiune, nitrul de argint acționează la nivelul zonelor care prezintă sângerări prin efectul său caustic și hemostatic, rolul dextranului fiind acela de a amplifica omogenitatea și stabilitatea particulelor de argint. Doza necesară este de aproximativ 500 mg pentru o pacientă de 50 de kg, obținerea compusului constând în dizolvarea a 10 g nitrat de argint 75%, nitrat de potasiu 25% și 15g Dextran 70 în 10 ml apă distilată. După omogenizare se obține o pastă care este eliberată prin cervix cu o seringă sub monitorizare fluoroscopică, crema fiind îndepărtată de la nivelul zonei de aplicație după 8 minute prin spălare cu soluție salină.[43]

5. Proteinatul de argint (Argyrol) este obținut în urma combinării nitrului de argint cu hidroxidul de natriu și gelatină, conținând 20% argint coloidal asociat cu vitelina (proteină prezentă în gălbenușul de ou).[55] Argyrolul se utilizează în soluții cu uz oftalmic pentru tratamentul conjunctivitei sau sub formă de gelatină cu uz intern ca supliment esențial mineral.

6. Clorhexidin-SSD este utilizat la cateterle venoase, reducând semnificativ incidența infecțiilor postcateterizare prin efectele antibacteriene ale compușilor din structura proprie. Clorhexidina este un antiseptic de elecție datorită afinității sale în raport cu membrana celulară a microorganismelor. În funcție de concentrație poate fi bactericidă sau bacteriostatică acționând asupra germenilor și

fungilor. Substanțele de bază sunt clorhexidin digluconat 0,2% și sulfadiazină argentică 1%. Concentrații mai mari de clorhexidină, de 4%, se folosesc la săpunurile de baie terapeutică pentru arși, cu efecte foarte bune asupra bacteriilor, cu precădere asupra stafilococului auriu. Efectul clorhexidinei este susținut și completat de efectul antibacterian al sulfonamidelor din sulfadiazina argentică și rolul inhibitor al nitrului de argint asupra dezvoltării microorganismelor. [12, 38]

7. Nitrul de cerium și Ag-SSD formează o combinație în cadrul căreia cele două substanțe au efecte sinergice, cu activitate superioară în profilaxia arsurilor de grad moderat până la sever. În urma unei analize amănunțite a studiilor din literatura de specialitate [13], s-a concluzionat că această combinație reduce mortalitatea și morbiditatea în arsurile severe, atunci când excizia și grefarea precoce nu sunt posibile. Totodată s-a constatat că, deoarece nitrul de cerium prezintă proprietăți anti-microbiene minime, beneficiul utilizării sale este dat în principal de acțiunea asupra escarelor, nitrul de cerium legându-se de complexul lipo-proteic produs în urma injuriei termice (cauza principală a imunosupresiei apărute la arși), pentru ca ulterior să denatureze acest complex, prevenind astfel imunosupresia. [9] Pansamentele cu cerium sunt utilizate mai ales în cadrul centrelor medicale din Marea Britanie, unde s-a observat că aplicarea acestora are efect chelator asupra produșilor toxici rezultați în urma arsurii, cu efect demonstrat în reducerea semnificativă a ratei de apariție a sindromului de răspuns inflamator sistemic la pacienții cu arsuri grave din punct de vedere al mărimii suprafeței afectate. [11]

Mecanismul biologic de acțiune al argintului

Una din primele ținte ale ionului argentic Ag⁺, în special în concentrații mici pare să fie Na⁺-translocat NADH: sistemul ubiquinonă-oxidoreductază. Argintul are capacitatea de a se asocia sau a adera la nivelul peretelui celular, la nivelul citoplasmei sau al membranei. Chiar și un nivel scăzut de argint poate determina colapsul protonilor de la nivelul membranei bacteriene, eliberarea masivă de protoni prin membrana celulară determinând inițial denegerizarea completă și ulterior moartea bacteriei.

Ionul de argint interacționează cu proteinele care intră în structura bacteriei deter-

minând denaturarea expresiei proteice. Efectul este acela de condensare al ADN, distrugerea peretelui celular bacterian și formarea aglomerărilor de argint (granule argentice).

Recent a fost înțeles mecanismul prin care ionul de argint, în mod succesiv, determină inactivarea proteică, inhibă creșterea bacteriei și determină moartea acesteia. Atomul de argint se fixează la nivelul grupării tiol (-SH) care intră în structura enzimelor și determină dezactivarea acestora. Formele stabile de argint S-Ag se fixează la nivelul compușilor din membrana celulară care conțin în structura lor gruparea tiol (-SH), compuși implicați în generarea energiei transmembranare și în transportul ionilor[26]. Se crede de asemenea că argintul poate participa la reacțiile de oxidare catalitică cu obținerea legăturilor disulfide. Argintul determină acest proces catalizând reacția între moleculele de oxigen din celula bacteriană și atomul de hidrogen de la nivelul grupării tiol (-SH). În urma reacției rezultă apa și două grupări tiol legate una de cealaltă prin legături disulfide[10]. Catalizarea acestui proces determină probabil schimbarea configurațiilor enzimelor celulare și totodată afectarea funcției lor. Catalizarea reacției cu formarea legăturilor disulfide poate determina modificarea structurală a proteinelor și a enzimelor cheie, ca de exemplu a celor necesare în procesul de respirație celulară[10]. Denaturarea proteică determinată de tratamentul cu argint apare cu preponderență la proteinele cu funcții foarte importante pentru viabilitatea celulară bacteriană, cum ar fi, de exemplu:

- succinil-CoA-sintetaza, enzimă ce este implicată în ciclul Krebs al acizilor carboxilici care catalizează conversia succinil-CoA- în succinat, în timp ce fosforilează ADP pentru a produce ATP;
- fructozo-bifosfonat aldolaza, enzimă implicată în glicoliză, care catalizează fracționarea fructozo-1,6-difosfonat în produșii de reacție gliceraldehida-3-fosfat și dihidroxiacetonfosfat [49];
- MalK, proteină asociată membranei citoplasmice implicată în transportul maltozei. [5]

Într-un fel sau altul, toate aceste proteine au un rol foarte important în producerea de ATP și implicit de energie pentru celula bacteriană. Modificarea structurală a oricărei expresii proteice din cele expuse mai sus poate determina afectarea funcției acesteia și totodată moartea.

Alt mecanism antimicrobian posibil al

argintului a fost propus de Klueh et al (2000). Teoria care stă la baza asocierii cu ADN-ul se bazează pe faptul că ionul de argint pătrunde în celulă și se intercalează între purine și pirimidine, perturbând legăturile de hidrogen dintre cele două lanțuri antiparalele și determinând denaturarea moleculei de ADN[26]. Ionul de argint pătrunde în interiorul celulei bacteriene cu ajutorul proteinelor carrier transmembranare care transportă în mod obișnuit alți ioni prin peretele celular. S-a demonstrat faptul că proteina CopB-ATP-aza transmembranară prezentă în structura enterococului are capacitatea de a transporta ionii de argint, deși funcția sa este de transportor pentru ionii de cupru[50]. Acest lucru dovedește faptul că există o multitudine de modalități prin care argintul reușește să treacă prin membrana celulară în interiorul celulei, chiar dacă nu există proteine carrier transmembranare specifice transportului ionilor de argint.

Într-un sistem biologic complex, spre exemplu o plagă, compușii pe bază de argint pot elibera ca nivel maxim de Ag ionic aproximativ 1mg/ml, peste acest nivel ionii argentici formează complexe cu anionii asemenea clorurilor rezultând săruri slab solubile și inactive. Clorurile prezente în exsudatul plăgilor cronice sau acute determină viabilitatea ionilor argentici. În mediul extern Ag⁺ formează legături puternice la nivelul suprafeței celulare bacteriene determinând adesea un efect toxic prin inhibarea lanțului respirator bacterian. Compușii pe bază de argint, organici sau anorganici distrug bacteriile, funghi și patogenii virali la concentrații de la 10⁻⁹ și până la concentrații de 10⁻⁶ M.[4,30,58]

Efecte adverse și contraindicații ale argintului

Efectele adverse ale compușilor organici sau anorganici care conțin argint pot fi clasificate în două categorii:

1. Efecte adverse locale:

Argyria este produsă la nivelul organismelor vii prin utilizarea repetată a compușilor cu argint în aplicații locale. Aceasta poate determina o acumulare a acestui compus la nivel tegumentar tradusă prin colorarea pielii în albastru sau gri și înnegrirea sa ulterioară expunerii la lumina solară. Argyria locală este în general ireversibilă, singura metodă pentru a diminua efectul cosmetic

neplăcut este evitarea expunerii la soare sau tratamentul cu laser sub anestezie, fiind o procedură foarte dureroasă. Argyria tegumentară locală poate dispărea uneori la 2-3 săptămâni, în urma unor spălări repetate a zonelor afectate. În urma utilizării picăturilor oftalmice pe bază argentică poate să apară acumularea de particule argentice la nivel ocular (denumită argyroza), pentru a căror îndepărtare se poate iniția un tratament similar cu laser. În stomatologie utilizarea argintului poate determina iritații pulpare, colorarea specifică în gri sau în albastru închis a dentiției. [31, 54, 55, 58]

Efectul caustic – în concentrații ridicate (75-95%), preparatele pe bază de argint pot determina arsuri, la nivelul zonelor pe care sunt aplicate, mucoase sau tegument. Arsurile corneene sau conjunctivale pot apărea și la concentrații scăzute de nitrat de argint (1-2%).

2. Efecte adverse generale:

Argyria generalizată este caracterizată de apariția fenomenelor de toxicitate celulară, hiponatremie consecutivă blocării sodiului celular, dar și cazuri de methemoglobinemie (prin reducerea nitrului la nitriți), urmare a aplicării compușilor cu argint pe suprafețe mari, în concentrații de 0,5-1%, sau mai mari. De aceea, la aplicarea locală de nitrat de argint se impune monitorizarea hidro-electrolitică strictă. [12] Au fost raportate, de asemenea, cazuri de intoxicație generalizată cu argint în urma ingerării formei coloidale, care a generat multiple determinări secundare și serioase complicații renale, hepatice sau neurologice. Ingestia de nitrat de argint determină dureri abdominale puternice și gastroenterite. Doza letală estimată de nitrat de argint pur este între 2-10 g, aproximativ 1/3-2 lingurițe. [30, 31, 54, 55, 58]

Contraindicații ale utilizării argintului în chirurgie

Contraindicațiile acestor compuși sunt puține, vizând în primul rând pacienții alergici la argint și la derivatele acestuia. Este obligatoriu ca orice compus cu argint sau argintul metalic să fie utilizate cu precauție la pacientele însărcinate sau care alăptează, administrându-se cu atenție și la pacienții care urmează tratament cu unele medicamente cum ar fi tiroxina și anumite antibiotice, pentru că argintul coloidal are capacitatea de a interacționa cu acestea, reducându-le astfel absorbția. [58, 59]

Noi orizonturi în utilizarea argintului în chirurgie

Dezvoltarea rapidă în ultimii ani a nanotehnologiei în domeniul biomedical, a permis punerea în evidență a importanței mereu în creștere a nanoparticulelor de argint în prevenția și tratamentul anumitor afecțiuni chirurgicale. Aspectul general al nano-particulelor de argint este caracterizat de mărimea lor redusă (1-100nm), care astfel asigură o suprafață mult mai mare pentru particulă și implicit o amplificare a efectelor acesteia. Prin dimensiunea redusă a nanoparticulelor potențialul de penetrare al particulelor de argint se mărește, în acest mod contribuind la o mai bună manifestare a proprietăților antibacteriene, antifungice, antivirale și antiinflamatorii ale argintului. În sfera chirurgicală, în scop profilactic, în vederea prevenției infecțiilor bacteriene și reducerea răspunsului antiinflamator, nanoparticulele de argint sunt folosite ca strat de acoperire a protezelor valvulare cardiace, a celor de uz ortopedic și dentar, dar și a cateterelor venoase centrale și sondelor endotraheale. În scop curativ nanoparticulele de argint sunt cel mai frecvent utilizate în aplicații sub formă de pansamente, pentru tratarea diverselor plăgi existente în cadrul ulcerelor cronice, arsurilor, pemphigus-ului, necrolizelor epidermale toxice, etc. S-a demonstrat, prin comparație cu produsele ce au în componența lor argint organic, faptul că preparatele cu nanoparticule de argint posedă o serie de avantaje: efect antiinflamator mai accentuat, scurtarea timpului de vindecare și o calitate net superioară a cicatricilor rezultate. [37,46]

Deși în ultima perioadă cercetătorii au pus accentul mai ales pe descoperirea de noi compuși organici prin intermediul cărora efectele argintului să fie realizate, un compus anorganic extrem de cunoscut, reprezentat de nitrul de argint, a revenit în prim planul terapiei unei patologii extrem de grave, aceea a arsurilor termice. În prezent, avantajele acestei noi abordări terapeutice sunt cunoscute, dar nu pe deplin încă demonstrate. Acesta este și motivul pentru care, deși există dovada unei preocupări mai vechi privind rolul nitrului de argint în practica clinică a tratamentului arsurilor, [1] am considerat obligatorie inițierea unei cercetări experimentale pe animale de laborator. Realizarea prezentei analize comparativ-holistice asupra rolului de până în prezent a argintului în practica

chirurgicală reprezintă prima etapă în dezvoltarea designului acestei direcții de cercetare.

Bibliografie:

- [1] Aburel, V., Vișa, I., et al.: An original method of primary local treatment of burns by silver nitrate in selective coagulating concentration". In: Eur. J. Plast.Surg. (1993) vol. 16 (3), p. 139-142.
- [2] Alexander, J.W.: History of the Medical Use of Silver. In: Surgical Infection (2009) vol.10 (3), p. 289-292.
- [3] Arif Hakan Demirel, Seyfettin, K.: Silver Nitrate Cauterisation for Anal Fistulas with High Blind Tract Chemical Therapy in Complicated Anal Fistulas. In: Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology (2013) vol. 3(1), p. 49-53.
- [4] Atiyeh, B.S., Costagliola, M., et al.: Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. In: Burns (2007) vol. 33, p. 139-148.
- [5] Bavoil, P., Hofnung, M., et al.:Identification of a Cytoplasmic Membrane-associated Component of the Maltose Transport System of Escherichia coli. In: The Journal of Biological Chemistry (1980) vol. 255 (18), p. 8366-8369.
- [6] Bleehan, S.S., Gold, D.J., et al.: Occupational argyria: Light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. In: Br. J. Dermatol. (1981) vol. 104 (1), p. 19-26.
- [7] Brosnahan, J., Jull, A., et al.: Types of urethral catheters for management of short-term problems in hospitalized adults. In: Cochrane Database Syst Rev. (2004) vol.1, CD004013.
- [8] Cymet, T.: Do silver alloy catheters increase the risk of systemic argyria?. In: Arch. Int. Med. (2001) vol. 161 (7), p. 1014-1015.
- [9] Dai, T., Huang, Y.Y., et al.: Topical Antimicrobials for Burn Wound Infections. In: Recent Pat Antiinfect Drug Discov. (2010) vol. 5 (2), p. 124-151.
- [10] Davies, R.L., Etris, S.F.: The Development and Functions of Silver in Water Purification and disease Control. In: Catalysis Today (1997) vol. 36, p. 107-114.
- [11] Fraser, J., Venkatesh, B.S.: Recent Advances in the Management of Burns. In: Australasian Anaesthesia, Keneally J. (Ed.). Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Melbourne, 2005, p. 23-32.
- [12] Fraser, J.F., Bodman, J., et al.: An in vitro study of the anti-microbial efficacy of a 1% silver sulphadiazine and 0.2% chlorhexidine digluconate cream, 1% silver sulphadiazine cream and a silver coated dressing. In: Burns (2004) vol. 30 (1), p. 35-41.
- [13] Garner, J.P., Heppell, P.S.: The use of Flammacerium in British burns units. In: Burns (2005) 31(3), p. 379-381.
- [14] Glynn, F., Amin, M., et al.: Prospective double blind randomized clinical trial comparing 75% vs 95% silver nitrate cauterization in the management of idiopathic childhood epistaxis. In: Int J Pediatr Otorhinolaryngol. (2011) vol. 75 (1), p. 81-84.
- [15] Guggenbichler, J.P., B'oswald, M., et al. : A new technology of micro-dispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters. In: Infection (1999) vol 27 (1), p.16-23.
- [16] Hadar, N., Freeman, A.: Antiseptic compositions comprising silver ions and menthol and uses thereof. WO/2010/092578. 2010. Disponibil la: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2010092578>. Accesat la: 10. 05. 2015.
- [17] Hakan, K., Ibrahim, U.: The use and effects of Silver Nitrate in Dentistry. In: Journal of Dental and Medical Sciences (2014) vol 13, p. 89-91.
- [18] Iwasaki, S., Yoshimura, A., et al.: Elimination study of silver in a haemodialysed burn patient treated with silver sulphadiazine cream. In: Am. J. Kidney Dis. (1997) vol. 30 (2), p. 287-290.
- [19] Jørgensen, B, Price, P. et al. : The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised controlled trial. In: Int Wound J (2005) vol. 2, p. 64-73.
- [20] Joyce-W'ohrmann, R.J., M'unstedt, H.: Determination of the silver ion release from polyurethanes enriched with silver. In: Infection (1999). vol. 27 (1), p. 46-48.
- [21] Karlsmark, T., Agerslev, R.H., et al.: Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exudating venous leg ulcers. In: J Wound Care (2003) vol. 12, p. 351-354.
- [22] Katzner, L.D., Klein, B.K.: Antimicrobial and immunostimulating composition. In: United States Patent Application Publication, 2011.
- [23] Kirsner, R.S., Orstead, H., et al.: Matrix metalloproteinases in normal and impaired wound healing: a potential role for nanocrystalline silver. In: Wounds (2001) vol. 13 (3), p. 5-12.
- [24] Klasen, H.J.: A historical review of the history of silver in burns. In: Burns (2000) Vol. 26 (2), p. 117-130.
- [25] Klippel, A.P., Margraf, H.W., et al.: The use of silver-zinc-allantoin powder for the prehospital treatment of burns. In: JACEP (1977) vol. 6 (5), p.184-186.
- [26] Klueh, U., Wagner, V., et al.: Efficacy of Silver Coated Fabric to Prevent Bacterial Colonization and Subsequent Device-Based biofilm formation. In: Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials (2000) vol. 53, p. 621-631.
- [27] Lansdown, A.B.G., Williams, A., et al. : Silver absorption and antibacterial efficacy of silver dressings. In: J. Wound Care (2005) vol. 14 (4), p. 155-160.
- [28] Lansdown, A.B.G., Williams, A.: How safe is

- silver in wound care? . In: J. Wound Care (2004) vol. 13(4), p. 131-136.
- [29] Lansdown, A.B.G.: A review of the use of silver in wound care: Facts and fallacies. In: Br. J. Nurs. Tissue Viability Suppl. (2004) vol. 13, p. 6-19.
- [30] Lansdown, A.B.G.: Critical Observations on the Neurotoxicity of Silver. In: Crit. Rev. Toxicol. (2007) vol. 37, p. 237-250.
- [31] Lansdown, A.B.G.: Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. In: Crit. Rev. Toxicol. (1995) vol. 25, p. 397-462.
- [32] Lansdown, A.B.G.: Silver 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. In : J. Wound Care (2002) vol. 11 (5), p. 173-177.
- [33] Lansdown, A.B.G.: Silver in healthcare: Antimicrobial effects and safety in use. In: Curr. Probl. Dermatol. (2006) vol. 33, p. 17-34.
- [34] Lansdown, A.B.G.: Silver in wound care and management. In: Wound Care Society Educational Suppl., 2003, vol.1 (3).
- [35] Lewis, J.: When Silver Becomes Real Medicine. In: The Market Oracle, 2013.
- [36] Liakhovitskii, N.S. Argyria of the urethra. In: Urol. Nefrol. (1968), vol. 33, p.59.
- [37] Liangpeng G, Qingtao L et al.: "Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity". In: Int J Nanomedicine (2014) vol. 9, p. 2399–2407.
- [38] Lowbbury, E.J., Babb, J.R., et al.: Topical chemoprophylaxis with silver sulphadiazine and silver nitrate chlorhexidine creams: emergence of sulphonamide-resistant Gram-negative bacilli. In : Br. Med. J. (1976) vol.1, p. 493-496.
- [39] Maki, D.G., Stolz, S.M., et al.: Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized controlled trial. In: Ann Int Med. (1997) vol. 127(4), p. 257-266.
- [40] Margraf, H.W., Covey T.H. Jr.: A trial of silver-zinc-allantoinate in the treatment of leg ulcers. In: Arch surg. (1977) vol. 112 (6), p. 699-704.
- [41] Mooney, E.K.: Silver dressings [safety and efficacy reports]. In: Plast Reconstr Surg (2006) vol. 117 (2), p. 666–669.
- [42] Nagar, H.: Umbilical granuloma: a new approach to an old problem. In: Pediatr. Surg. Int. (2001) vol. 17, p. 513-514.
- [43] Neuwirth, R.S., Singer, A.: Evaluation of a silver nitrate endometrial ablation fluid delivery system as a chemical treatment for menorrhagia. In: J minim invasive gynecol. (2013) vol. 20 (5), p. 627-630.
- [44] Norfolk and Norwich University Hospitals. Advice following Cauterisation with silver nitrate. In: Cauterisation in nurse led clinic. 2014.
- [45] Peng, J.J., Botelho, M.G. et al.: Silver Compounds Used In Dentistry For Caries Management: A Review. In: J Dent. (2012) vol. 40 (7), p. 531-541.
- [46] Prabhu, S., Poulouse, E.K.: "Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects". In: International Nano Letters (2012), vol 2 (32), p. 2-10.
- [47] Rayman, G., Rayman, A., et al.: Sustained silver-releasing dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. In: Brit J Nursing (2005) vol. 14, p. 109-114.
- [48] Saint, S., Veenstra, D.L., et al.: The potential clinical and economic benefits of silver alloy urinary catheters in preventing urinary tract infection. In: Arch. Int. Med (2000) vol. 160, p. 2670-2675.
- [49] Slonzewski, J., Foster, J.: Microbiology: An Evolving Science. W.W. Norton & Company. New York. 2000, p. 123-145.
- [50] Solioz, M., Odermatt, A.: Copper and Silver Transport by CopB-ATPase in Membrane Vesicles of *Enterococcus hirae*. In: The Journal of Biological Chemistry (1995), vol. 270 (16), p. 9217-9221.
- [51] Taylor, P.L., Ussher, A.L., et al.: Impact of heat on nanocrystalline silver dressings. Part I. Chemical and biological properties. In: Biomaterials (2005) vol. 26(35), pg. 7221–7229.
- [52] Tobin, E.J., Bambauer, R.: Silver coating of dialysis catheters to reduce bacterial colonisation and infection. In: Ther. Apheresis Dial. (2003) vol. 7, p. 504-509.
- [53] Wan, A.T., Conyers, R.A.J., et al.: Determination of silver in blood, urine and tissues of volunteers and burn patients. In : Clin. Chem. (1991). vol. 37, p. 1683-1687.
- [54] *** Argyria. Disponibil la: <http://en.wikipedia.org/wiki/Argyria>. Accesat la: 12.08.2014
- [55] *** Historical uses of silver. An historical overview of the use of silver in wound management, preservation and conservation. Disponibil la: <http://www.atomicsilver.info/historical-uses-of-silver.html>. Accesat la: 17.08.2014
- [56] *** Istoricul aplicațiilor medicale ale argintului. Disponibil la: <http://salutifer.ro/istoricul-aplicatiilor-medicale-ale-argintului/>. Accesat la: 24. 09.2014
- [57] *** Medical uses of silver. Disponibil la: http://en.wikipedia.org/wiki/Medical_uses_of_silver. Accesat la: 27.08.2014
- [58] *** Silver as an Antimicrobial Agent. Disponibil la: https://microbiewiki.kenyon.edu/index.php/Silver_as_an_Antimicrobial_Agent. Accesat la: 03.09.2014
- [59] *** Silver nitrate Disponibil la: http://www.nhs.uk/medicine.guides/pages/Medicine_Overview.aspx?medicine=Silver%20nitrate. Accesat la: 14.09.2014
- [60] *** Bartholin's cyst - Treatment . Disponibil la: http://www.nhs.uk/Conditions/Bartholins_cyst/Pages/Treatment.aspx. Accesat la: 03.09.2014