

Molt 1372 / 57
107.
Dott. E. CAUDANA - Dott. L. POLETTO

CHEMIOTERAPIA SULFAMIDICA IN ODONTOIATRIA

Estratto dalla Rivista "LA STOMATOLOGIA ITALIANA",



1941-XX
NUOVE GRAFICHE S. A. - ROMA
VIA ADDA 129-A

CHEMIOTERAPIA SULFAMIDICA IN ODONTOIATRIA

Dott. ENZO CAUDANA

Torino

Dott. LUIGI POLETTI

Torino

La generalizzazione della terapia sulfamidica estesa alle forme infettive, mediche e chirurgiche, ha assunto importanza tale che in breve volger di tempo è venuta a costituirsi una letteratura nazionale ed estera, così vasta e pari per lo meno a quella di qualunque altro ritrovato.

L'esperimentazione clinica continua a tener vivo il più grande interesse sia per le molteplici indicazioni come per i risultati che appaiono straordinariamente favorevoli. E si può ancora rilevare che lo studio della terapia sulfamidica ha incontrato incondizionato e appassionato interessamento da parte della classe medica internazionale, anche per quanto riguarda la sintetizzazione di nuovi composti sempre più attivi e sempre più tollerabili da parte dell'organismo.

Ma mentre molti hanno parlato dei sulfamidici come di una delle più brillanti conquiste della medicina moderna, altri invece ritengono che in un senso o nell'altro si siano emessi giudizi esagerati, più spesso però in senso entusiasta (CITELLI).

Tale contrasto può essere in rapporto con la preparazione di prodotti sulfamidici, che nelle loro varietà di associazione hanno varia specificità e quindi anche vari effetti: con l'incertezza di stabilirne il dosaggio preciso nelle diverse infezioni: col terreno nel quale agiscono i sulfamidici; col meccanismo d'azione che non è ancora precisamente noto.

Le sostanze chimiche usate da DOMAGK, al quale dobbiamo i primi studi e le prime ricerche sperimentali (1932) erano sulfamidici colorati della serie azoica con prevalente azione sulle infezioni streptostafilococciche e pneumococciche. Nel 1935 il DOMAGK poté ottenere sinteticamente dai sulfamidici composti acetilati, piridinici, tiazolici, e metiltiazolici tutti meno tossici e anche di potere microbicida polivalente, avviando con ciò la chemioterapia di molte infezioni batteriche che lo stesso EHRLICH e BEHRING avevano ritenuto impossibile.

Fra le associazioni fatte alle sulfamidi quella piridinica, dovuta a WHITBY, sembrerebbe più attiva contro il pneumococco e il

meningococco; quella tiazolica invece dimostrerebbe un'azione bacteriostatica nettamente superiore a quella della sulfamide e sulfapiridina sugli streptococchi emolitici, sui gonococchi e sullo stafilococco aureo. E sembra assodato che nello stesso campo di azione contro i vari batteri, i preparati sulfamidici mostrino per molti diversa attività secondo il gruppo sul quale agiscono. Non è da trascurare poi il fatto già controllato che questa attività stessa può essere influenzata secondo la via di introduzione del medicamento e secondo quella di penetrazione microbica.

Accanto ai successi terapeutici della terapia sulfamidica, si sono avuti tuttavia numerosi richiami alla prudenza nell'uso di questi rimedi da parte di osservatori, per gravi alterazioni di varia natura nella sfera ematica.

Mentre alcuni AA. infatti accennano ad una azione semplicemente leucopenizzante o di ipogranulocitosi neutrofila, nei casi trattati a lungo con preparati sulfamidici, altri AA. accertano di avere rilevato anche la comparsa, sebbene raramente, di agranulocitosi (SANARELLI, KRACKE, MARFORI, CORELLI, BENTIVOGLIO ecc.) alcune volte anche assai grave.

Ma da osservazioni sperimentali su conigli, DOMENICI venne invece a questi risultati: il quantitativo di globuli rossi e bianchi per mmc. aumenta notevolmente in un primo tempo; protraendo il trattamento per 10 - 15 giorni, e con forti dosi, si poteva arrivare al di sotto della norma. Per quanto riguarda poi i casi di agranulocitosi descritti vari AA., si hanno questi altri rilievi: nei primi due-cinque giorni si ha un forte aumento di granulociti che tendono in seguito a diminuire senza mai arrivare in alcun caso ad una completa agranulocitosi.

In tutti i casi sperimentali e osservati per otto giorni fu possibile rilevare costante e forte aumento di granulociti neutrofili. L'A. non ebbe a constatare alcuna alterazione, con l'esame istologico, degli organi emopoietici.

L'esame del midollo osseo, particolarmente accurato, poté far notare lo stato funzionante in tutte le fasi di maturazione.

Dalle esperienze di questo A. non verrebbe quindi confermata l'azione tossica della cura sulfamidica e nemmeno l'apprezzabile alterazione sulla serie bianca del sangue per somministrazioni protratte di sulfamidici in periodi variabili dagli otto ai quindici giorni.

Dalle statistiche sulla terapia sulfamidica non si è sempre tenuto conto in genere dell'elemento necessario di valutazione e di confronto: quello del « terreno » di azione dei sulfamidici poichè in identiche condizioni di esperimento, di infezione e di trattamento i risultati possono essere diversi.

Si sa che la resistenza organica all'infezione batterica è dovuta al sistema reticolo-istocitario, ai leucociti e alle proprietà del sangue. Il CONDORELLI mette in rilievo che i sulfamidici non esplicano azione diretta sui batteri, ma che agirebbero sulle capacità capsulogenetiche dei batteri così da renderli più facile preda dei leucociti.

E' evidente in tale ipotesi l'importanza del terreno e delle sue reazioni, mentre tale condizione non avrebbe importanza nell'azione contro germi non capsulati.

Sul meccanismo d'azione dei sulfamidici nell'organismo rileviamo non essersi ancora raggiunto fra gli AA. unità di interpretazione ritenendosi da taluno che nella chemioterapia in genere vi sia ancora qualche cosa di misterioso, non provabile con i metodi comuni, da altri che la droga si trasformi nell'organismo in qualche principio più attivo.

Lo SCANZA afferma che i sulfamidici non esercitano alcuna attività eccitatrice sui leucociti perchè queste attività si possono manifestare anche in assenza dei sulfamidici. Lo stesso A. ritiene di poter escludere qualsiasi influenza diretta sulla formazione di anticorpi che non viene alterata per la presenza o assenza dei sulfamidici. Così pure i processi di fagocitosi che si effettuano normalmente nell'organismo infettato non subiscono alcuna modificazione per la presenza dei sulfamidici, che non hanno alcuna influenza sulla modificazione della formula leucocitaria.

Il LEVADITI ritiene che i sulfamidici esplicano un'azione diretta sui germi intaccandone la capsula di protezione e rendendoli atti ad essere inglobati dai leucociti. Si ha quindi una doppia azione a cui deve aggiungersi quella di neutralizzazione e di distruzione delle tossine prodotte dai germi stessi.

Altri AA. invece ritengono di poter affermare un'azione inibitrice, un'azione cioè di alterazione sul metabolismo batterico rendendo impossibile ai batteri stessi l'assimilazione delle sostanze necessarie al loro sviluppo (WOCB) tanto che ne è sospesa la moltiplicazione dei germi.

DOMAGK e BRAUMER affermano che gli streptococchi non vengono uccisi dai sulfamidici, ma solo danneggiati in modo che la loro distruzione definitiva diviene possibile per mezzo della fagocitosi esercitata dai leucociti e dalle cellule infiammatorie tissurali. Così l'organismo rimane per sempre un fattore importante nella distruzione definitiva dei germi e la guarigione appare come un processo di guarigione naturale.

Diverse interpretazioni dà invece H. MARX secondo il quale non è possibile ammettere che (per esempio nella polmonite) i sulfamidici agiscano direttamente sui pneumococchi; in tal caso con l'uccisione dei germi si libererebbero delle endotossine e l'organismo presenterebbe una reazione corrispondente. L'A. pensa invece che l'azione dei sulfamidici dipenda in gran parte dalla influenza che essi esercitano sulla regolazione nervoso-centrale dell'organismo. Una tale azione del sistema nervoso spiega più facilmente il rapido effetto esercitato dai sulfamidici sulle condizioni generali, sulla febbre, sul polso, nonostante la persistenza immediata della infiltrazione del polmone.

Si potrebbe quindi ritenere che i sulfamidici sopprimano le reazioni utili dell'organismo contro gli agenti infettivi, così che riuscirebbero più di danno che di utilità.

NEUFELD e BAER dell'Istituto Koch di Berlino, opinano che i composti sulfamidici si trasformino nell'organismo in composti labili, dotati della proprietà di rendere più accessibili determinati agenti patogeni al processo di fagocitosi e ciò senza alterare la capacità vitale dei germi stessi, così che tali prodotti agirebbero analogamente alle bacteriotropine. Tali AA. paragonano quindi la azione dei sulfamidici a quella esercitata dagli anticorpi contenuti nei sieri immunizzanti e stimolanti specificamente la fagocitosi verso determinati batteri.

A conclusione delle varie ipotesi affacciate dai chimici o dai biologi si possono riassumere nelle seguenti azioni:

- 1) Azione diretta bactericida;
- 2) Azione anticapsulo-genetica;
- 3) Azione antitossica;
- 4) Azione batteriostatica.

E' quest'ultima quella che sembra più avvicinarsi alla soluzione del problema, per quanto non ancora sia chiaro l'intimo meccanismo col quale queste sostanze si oppongono alla moltiplicazione dei batteri, rendendoli più vulnerabili alla fagocitosi.

Ma senza voler discutere le varie teorie enunciate e sulle quali si sofferma la maggioranza degli osservatori, si può ritenere che i vari preparati sulfamidici abbiano una azione bacteriostatica modificando il siero sanguigno in modo da renderlo inadatto allo sviluppo dei germi.

Per quanto riguarda il dosaggio, il GAMNA non si è basato su schemi fissi, ma a dosi iniziali abbastanza alte fino alla crisi febbrile per continuarsi con dosi minori e per diversi giorni dopo la risoluzione termica. Anche con dosi alte lo stesso A. non rilevò veri fenomeni tossici, ma solo nausea, vomiti e qualche caso di cianosi.

Ma consultando la vasta letteratura sui sulfamidici non è possibile stabilire un'esatta posologia essendo questa variabile, oltre che dall'uno all'altro degli autori, alla gravità della malattia stessa, alle condizioni fisiche e all'età del soggetto.

Il dosaggio ad ogni modo prudente non presenta pericoli tali da sminuire il notevole effetto terapeutico. Eventuali inconvenienti attribuiti ad alcuni preparati possono venire corretti ed attenuati.

E' noto dalla letteratura l'impiego dei sulfamidici anche per via esterna con favorevoli risultati. LOMBARDO (citato da BALESTRA) eseguì il trattamento esterno con applicazioni dirette del preparato sulfamidico in polvere sulle ulcere veneree. In Francia vennero trattate ferite di guerra con applicazioni locali di sulfamidici sotto polverizzazioni immediate o tardive nelle cavità e anfrattuosità delle ferite. Ma è stato rilevato che in cure molto prolungate si venne talvolta a creare una *sulfamido-resistenza* dei germi, come talora avvenne per gli emosporidi malarici di fronte al chinino e per la spirocheta pallida di fronte ai salvarsanici.

Su 40 feriti trattati, solo in 5 il decorso fu perfetto. Anche nelle fratture esposte della coscia, del gomito ecc., si ebbe buon decorso generale e localmente le piaghe risultarono di ottimo aspetto, secche senza edema come nel caso di incisione con bisturi elettrico.

Il SAUVÉ impiegò i sulfamidici in duemila

e più feriti. Ebbe solo due morti in poliferiti per gangrena gassosa; su 53 casi di tale gangrena ebbe, con la detta cura, solo un decesso.

DESPLAS trattò le fratture esposte con spolverizzazione di sulfamidici che arrestò anche qualche reazione meningea.

GASSET, ROUX, BERGER, trovarono che dopo applicati i mezzi classici di toletta chirurgica con asportazione di corpi estranei e tessuti mortificati, spolverando la piaga con sulfamidici si evitava la febbre e si riusciva anche tardivamente ad avere una buona cicatrizzazione.

Senza divulgarci in altre citazioni di studi e osservazioni di altri A. diremo che anche in questo campo il meccanismo d'azione rimane ancora nell'ambito delle ipotesi.

Quello che tuttavia è più emmissibile è la azione (batteriostatica, battericida), che i sulfamidici esercitano direttamente sui germi.

Non ci è noto che l'uso dei sulfamidici si sia usato in stomatologia, almeno come mezzo radicolare. L'alto grado di polivalenza antibatterica dei sulfamidici, ci ha indotti a sperimentare tale cura nel trattamento radicolare dei denti settici. Il preparato da noi adoperato è il *Rubiazol*, colorante azoico costituito da carbosil-sulfamido-crisoidina in soluzione jodo-glicerica al 5 %.

Si ebbe modo di trattare poco meno di un centinaio di denti in stati diversi di setticità curando l'attenzione anche e soprattutto ai casi con tendenza alla cronicità. Vennero volutamente curati pure denti la cui conservazione era stata abbandonata da qualche collega che con i mezzi abituali non aveva ottenuta la guarigione. Anche in tali casi potemmo registrare un certo numero di buoni esiti (guarigione) che tali si mantennero al controllo eseguito dopo diversi mesi dalla cura ultimata. Nostro accorgimento fu ed è quello di ampliare quanto più possibile il lume canalare e di far penetrare il medicamento al di là dell'apice per farlo pervenire nel posto di maggiore infezione. Non vennero però trattati col *Rubiazol* che pochi denti fra gli anteriori, e quelli che erano destinati ad essere in secondo tempo ricoperti da corona e ciò per alterazione di colore che questi erano venuti assumendo nel corso della cura e necessariamente dovuta al *Rubiazol*.

Numero	NOME	Dente	DIAGNOSI	Numero med.	ESITO	NOTE
1	Signora L. M. . . .	+ 1	osteo-periostite	12	guarigione	già in cura per circa 5 mesi da altro dentista.
2	Signor V. S. N. . . .	- 6	necrosi polpa	7	»	
3	Signor B. R.	4 -	» »	5	»	
4	Signor R. T.	3 -	ascesso da necrosi	6	»	incisione alla prima seduta dell'ascesso e zaffamento con Rubiazol.
5	Sig.na A. B.	- 7	» »	9	»	Id. id.
6	Signor E. C.	+ 4	» »	7	»	» »
7	Signor P. L.	6 +	necrosi della polpa	8	nessun miglioramento	Il dente venne estratto. Tutte le radici erano granulomatoze.
8	Signora S. D'E. . . .	+ 3	ascesso da necrosi	5	guarigione	incisione dell'ascesso e zaffamento col Rubiazol.
9	Signora R. M.	5 +	necrosi della polpa	4	»	
10	Signora T. E.	- 5	» »	9	»	già in cura per circa 3 mesi da altro dentista.
11	Signor S. S.	7 -	osteo-periostite gangrenosa	6	»	
12	Signora M. A. R. . . .	- 6	» »	6	»	
13	Signora C. R.	+ 6	osteo-periostite	5	»	
14	Signor B. A.	- 3	ascesso	7	»	incisione ascesso e zaffamento col Rubiazol.
15	Signor B. B.	4 +	osteo-periostite	6	»	
16	Sig.na T. D'A.	+ 5	necrosi d. p.	10	lieve miglioramento	il dente venne estratto. Marcata necrosi radicolare.
17	Sig.na T. R.	4 -	» »	4	guarigione	
18	Sig.na T. S.	7 -	osteo-periostite	5	»	
19	Signor G. B.	3 +	osteo-periostite	5	guarigione	
20	Signor A. S.	6 +	necrosi d. p.	7	migliorato	
21	Sig.na N. B.	5 +	ascesso da necrosi	4	guarigione	non ultimata la cura per trasferimento del cliente.
22	Sig.na S. P.	- 4	» »	4	»	
23	Signor Z. U.	- 7	necrosi d. p.	6	»	
24	Sig.na V. Q.	+ 2	» »	5	»	già in cura presso altro dentista.
25	Signor O. G.	5 +	ascesso	7	»	incisione ascesso, zaffamento con Rubiazol.
26	Signora H. K.	- 4	necrosi	5	»	
27	Signora V. B.	6 +	osteo periostite	7	»	
28	Signor S. T.	- 5	ascesso da necrosi	7	»	incisione zaffamento con Rubiazol - 1 ^a seduta.
29	Signor T. A.	+ 7	necrosi	10	estrazione	sospesa la cura per scarso effetto.
30	Signora C. L.	6 -	»	5	guarigione	
31	Sig.na C. N.	6 -	»	4	»	
32	Sig.na R. B. T.	+ 5	»	4	»	
33	Signora T. A.	6 +	ascesso	5	estrazione	sospesa la cura per scarso effetto.
34	Signor G. M.	5 -	necrosi	3	guarigione	
35	Signor S. V.	7 +	osteo periostite cancerosa	11	estrazione	sospesa la cura per scarso effetto.
36	Sig.na Z. L.	+ 4	necrosi	5	guarigione	
37	Signora N. N.	5 +	»	5	»	
38	Signor O. M.	5 +	ascesso da necrosi	7	estrazione	il dente era affetto da granuloma apicale.
39	Sig.na Q. M.	+ 6	necrosi	5	guarigione	
40	Sig.na A. S. V. . . .	+ 3	ascesso da necrosi	6	»	incisione ascesso e zaffamento con Rubiazol - 1 ^a seduta.
41	Signor L. B.	4 -	necrosi	4	»	
42	Signor L. C.	+ 5	»	5	»	
43	Signora D. E.	+ 7	ascesso da necrosi	9		sospesa la cura perchè inefficace.

Numero	NOME	Dente	DIAGNOSI	Numero med.	ESITO	NOTE
44	Signora B. B. . . .	5 —	ascesso da necrosi	7	guarigione	
45	Signora Q. B. . . .	6 —	necrosi	6	»	
46	Signor E. D. S. . . .	— 4	»	3	»	
47	Signor D. C. . . .	— 4	ascesso da necrosi	7	»	incisione ascesso e zaffamento con Rubiazol - 1 ^a seduta.
48	Signor M. D.	6 +	» »	9	»	id. id.
49	Sig.na M. R.	— 7	necrosi	10	»	
50	Sig.na T. A.	+ 5	»	5	»	
51	Sig.na S. T.	4 +	ascesso da necrosi	6	»	id. id.
52	Signor A. Q. R. . . .	7 —	necrosi	6	»	
53	Sig.na F. G.	+ 4	»	10	miglioram.	sospesa la cura per lento effetto del medicamento.
54	Sig.na T. A.	6 —	ascesso	9	guarigione	
55	Signora F. M. . . .	— 6	necrosi	6	»	
56	Signora P. A. . . .	+ 4	»	4	»	
57	Sig.na S. d'A. . . .	7 —	»	6	»	
58	Signor S. E.	+ 6	ascesso da necrosi	11	estrazione	effetto del Rubiazol quasi nullo.
59	Sig.na R. T.	+ 5	necrosi	7	guarigione	
60	Signor I. S.	+ 3	ascesso da necrosi	5	»	incisione ascesso e zaffamento con Rubiazol - 1 ^a seduta.
61	Signora Z. A. . . .	+ 1	necrosi	3	»	
62	Signor D. F.	+ 4	»	4	»	
63	Signor A. S.	5 +	»	4	»	
64	Sig.na P. Z.	— 7	necrosi	5	estrazione	effetto del medicamento nullo.
65	Signor R. R. A. . . .	— 7	osteo-periostite	7	guarigione	
66	Signor T. R.	5 +	necrosi	5	»	
67	Signora A. S.	— 7	»	7	»	
68	Sig.na G. d. S. . . .	+ 4	ascesso da necrosi	6	»	incisione e zaffamento con Rubiazol - 1 ^a seduta.
69	Sig.na G. A.	6 +	necrosi	11	»	abbandonata la cura per scarso effetto del medicamento.
BAMBINI						
70	G. B.	IV —	necrosi	7	»	
71	C. P.	— V	ascesso	6	»	incisione.
72	M. S.	+ IV	necrosi	3	»	
73	R. R.	+ IV	»	4	»	
74	G. T.	IV —	»	4	»	
75	A. W.	V —	»	5	»	
76	A. N.	III +	»	5	»	
77	Q. R.	V +	ascesso	6	»	incisione.
78	R. G.	4 +	necrosi	4	»	
79	H. W.	— 4	»	5	»	
80	A. Z.	4 +	ascesso	6	»	
81	B. P.	+ 5	necrosi	4	»	

BIBLIOGRAFIA

- BALESTRA DUILIO: «Stomatologia Italiana», I, 1940.
 BRAUMER: *Azione ed uso della sulfamide*. «Zahnärztl. Rundschau», 1940.
 TARBITANO: *La sulfamido-terapia per via esterna*. «Riforma Medica», 1940.
 F. DOMENICI: *Il comportamento del sangue e del sistema emopoietico sull'intossicazione sperimentale da sulfamido-piridinici*. «Boll. Soc. Ital. di Biologia Sperimentale», 1940.
 H. MARX: *Sul meccanismo d'azione dei sulfamidici*. «Klinich. Fochensch.», 1940.
 G. N. MAJOLI: *Osservazioni sul trattamento con tiazolo-sulfamide delle polmoniti e bronco-polmoniti*.

- «Minerva Medica», n. 6, 1941.
 P. MARFORI: *Terapia nucleino-sulfamidica*. «Il Policlinico», 1941.
 SPADA: *Meccanismo d'azione dei sulfamidici*. «Boll. I. S. M.», 1940.
 CITELLI: «Bollettino della Soc. Med. Chir. di Catania», ottobre 1940.
 DOMACK: «Dsch. Med. Wsch.», n. 7, 1935.
 SCANGA: «Forze Sanitarie», n. 23, 1940.
 LEVADITI VAISMAN: «Presse Med.», 1935.
 WOODS: «Forze Sanitarie», n. 14, 1940.
 GAMNA: *Il momento attuale della terapia della polmonite lobare*. «Minerva Medica», 1940.

Section 1

1.1

1.2

1.3

1.4

1.5

1.6

1.7

1.8

1.9

1.10

1.11

1.12

1.13

1.14

1.15

1.16

1.17

1.18

1.19

1.20

1.21

1.22

1.23

1.24

1.25

1.26

1.27

1.28

1.29

1.30

1.31

1.32

1.33

1.34

1.35

1.36

1.37

1.38

1.39

1.40

1.41

1.42

1.43

1.44

1.45

1.46

1.47

1.48

1.49

1.50

1.51

1.52

1.53

1.54

1.55

1.56

1.57

1.58

1.59

1.60

1.61

1.62

1.63

1.64

1.65

1.66

1.67

1.68

1.69

1.70

1.71

1.72

1.73

1.74

1.75

1.76

1.77

1.78

1.79

1.80

1.81

1.82

1.83

1.84

1.85

1.86

1.87

1.88

1.89

1.90

1.91

1.92

1.93

1.94

1.95

1.96

1.97

1.98

1.99

1.100

1.101

1.102

1.103

1.104

1.105

1.106

1.107

1.108

1.109

1.110

1.111

1.112

1.113

1.114

1.115

1.116

1.117

1.118

1.119

1.120

1.121

1.122

1.123

1.124

1.125

1.126

1.127

1.128

1.129

1.130

1.131

1.132

1.133

1.134

1.135

1.136

1.137

1.138

1.139

1.140

1.141

1.142

1.143

1.144

1.145

1.146

1.147

1.148

1.149

1.150

1.151

1.152

1.153

1.154

1.155

1.156

1.157

1.158

1.159

1.160

1.161

1.162

1.163

1.164

1.165

1.166

1.167

1.168

1.169

1.170

1.171

1.172

1.173

1.174

1.175

1.176

1.177

1.178

1.179

1.180

1.181

1.182

1.183

1.184

1.185

1.186

1.187

1.188

1.189

1.190

1.191

1.192

1.193

1.194

1.195

1.196

1.197

1.198

1.199

1.200

1.201

1.202

1.203

1.204

1.205

1.206

1.207

1.208

1.209

1.210

1.211

1.212

1.213

1.214

1.215

1.216

1.217

1.218

1.219

1.220

1.221

1.222

1.223

1.224

1.225

1.226

1.227

1.228

1.229

1.230

1.231

1.232

1.233

1.234

1.235

1.236

1.237

1.238

1.239

1.240

1.241

1.242

1.243

1.244

1.245

1.246

1.247

1.248

1.249

1.250

1.251

1.252

1.253

1.254

1.255

1.256

1.257

1.258

1.259

1.260

1.261

1.262

1.263

1.264

1.265

1.266

1.267

1.268

1.269

1.270

1.271

1.272

1.273

1.274

1.275

1.276

1.277

1.278

1.279

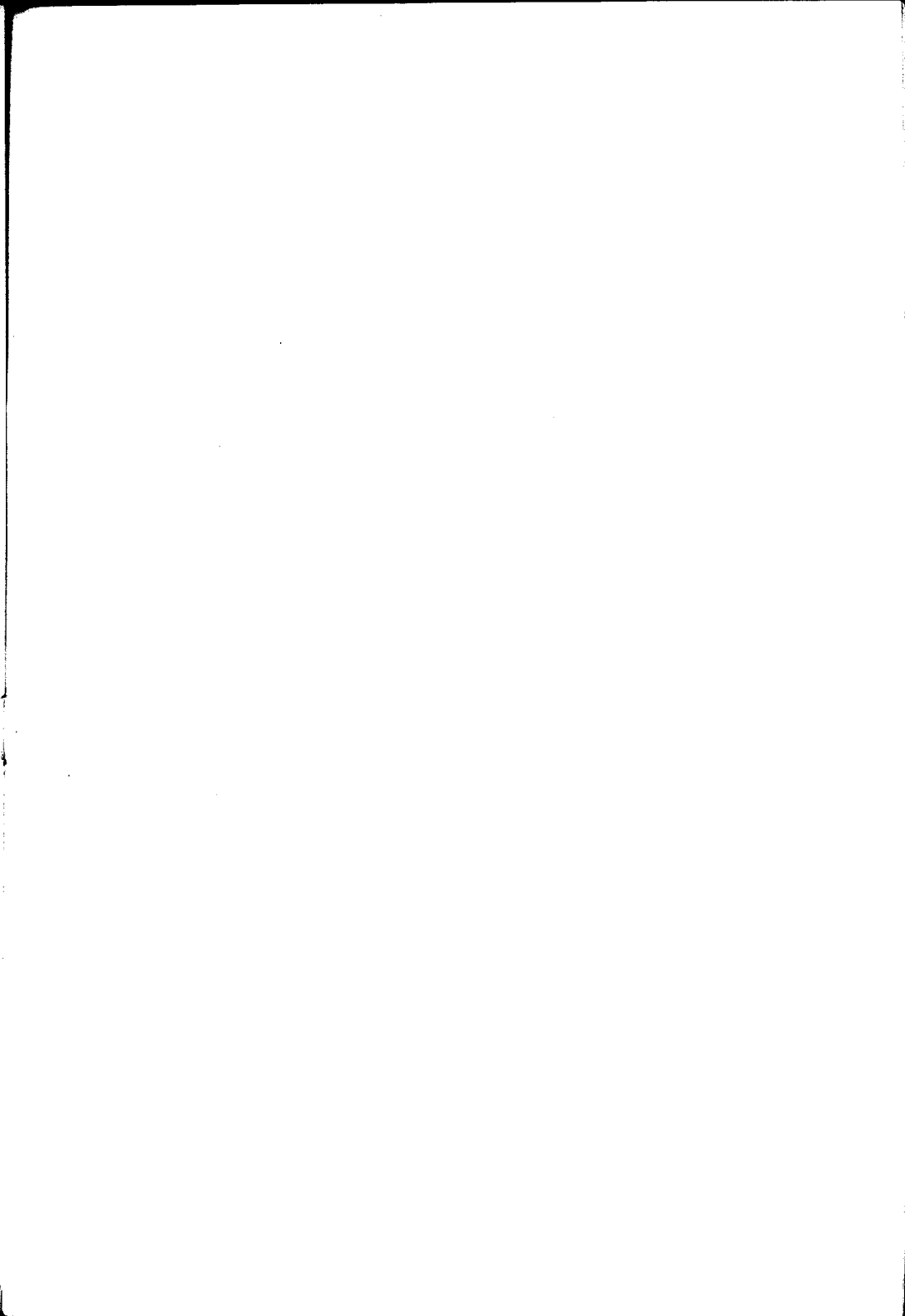
1.280

1.281

1.282

1.283

1.284



344497

