

REAȚIUNILE ORMONALE  
BIOLOGICE DE LABORATOR  
IN  
GINECOLOGIE ȘI OBSTETRICĂ

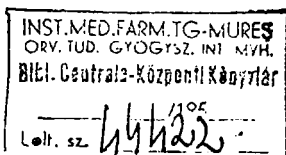


DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE  
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 29.X. 1938

DE

**FABIU TOMA**

preparator extra bugetar al Clinicii  
Ginecologice și Obstetricale din Cluj



CLUJ  
TIPOGRAFIA „CARTEA ROMÂNEASCĂ”  
1938

**UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I” DIN CLUJ**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

---

**Decan : Prof. Dr. M. STURZA**

**Profesori :**

Clinica stomatologică . . . . .	Prof. Dr. ALEMAN I.
Microbiologia . . . . .	” ” BARONI V.
Fiziologia umană . . . . .	” ” BENETATO GR.
Istoria Medicinii . . . . .	” ” BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală . . . . .	” ” BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică . . . . .	” ” BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană . . . . .	” ” DRĂGOIU I.
Semiologie medicală . . . . .	” ” GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală . . . . .	” ” GRIGORIU C.
Clinica medicală . . . . .	” ” HAȚIEGANU I.
Medicina legală . . . . .	” ” KERNBACH M.
Chimia biologică . . . . .	” ” MANTA I.
Clinica oftalmologică . . . . .	” ” MICHAÏL D.
Clinica neurologică . . . . .	” ” MINEA I.
Igiena și igiena socială . . . . .	” ” MOLDOVAN I.
Radiologia medicală . . . . .	” ” NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică . . . . .	” ” PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală } Medicină operatorie }	” ” POP A.
Clinica Infantilă . . . . .	” ” POPOVICI GH.
Farmacologia și farmacognozia (supl.) . . . . .	” ” POPOVICI GH.
Chimia medicală . . . . .	” ” SECĂREANU ȘT.
Balneologia . . . . .	” ” STURZA M.
Clinica dermato-venerică . . . . .	” ” TĂTARU C.
Clinica urologică . . . . .	” ” ȚEPOSU E.
Clinica psihiatrică . . . . .	” ” ȚRECHIA C.
Anatomia patologică . . . . .	” ” VASILIU T.
Igiena generală . . . . .	Agr. ZOLOG M.
Fizică medicală . . . . .	Conf. BĂRBULESCU N.

**JURIUL DE PROMOȚIE :**

**Președintele tezei : Prof. Dr. CR. GRIGORIU**

Membrii : {           ”   ”   I. HAȚIEGANU  
                  ”   ”   I. MINEA  
                  ”   ”   A. POP  
                  ”   ”   GR. BENETATO

Supl.: D-l Doc. Dr. TR. POPOVICI

## A) INTRODUCERE.

### 1. *Istoric.*

Sunt abia 90 ani, de când studiul țesuturilor secernante, intră în preocupățiunea studiilor medicale și de când a luat propriu zis ființă endocrinologia. Nici 15 ani nu au trecut, de când au fost izolați, primii principii ormonali și de când este posibilă cunoașterea mai precisă, a acțiunii glandelor cu secrețiune internă. În această perioadă, inițială pentru studiul endocrinologiei, era natural ca cercetările endocrinologice, să fi rămas în cadrul clinic, respectiv în domeniul experimental extrem de obscur. Odată cu posibilitatea de a caracteriza calitativ acțiunea întotdeauna constantă și invariabilă a increștilor, studiul endocrinologiei intră într'o fază mai precisă, ce permitea rezultate și lucrări rodnice.

Efectele specifice ale ormonilor, au permis nu numai studierea principiului activ, ci în același timp evidențierea corelațiilor glandulare ce există în organism, schimbând concepțiunea noastră, integral, asupra funcțiunii acestui sistem. Ca să se poată înțelege această deosebire, remarcăm numai cercetările endocrinologice, cari pentru a studia deficiența unei glande administrau extracte totale de glandă, cari prin reacțiunile subiective și obiective produse, aveau menirea să faciliteze observațiunea clinică; spre deosebire, astăzi, putem studia experimental, indirect, în laborator funcțiunea glandelor, prin principii ormonali respectivi, cari se găsesc la rândul lor în diferitele sucuri. Datorită tot acestei evoluții, este evidentă deosebirea între perioada istorică, când sub influența legii „totului sau nimic” se făcea organoterapia cu succes mai mult sau mai puțin constant, față de azi, când „proporționalitatea cantitativă a ac-

îțunii ormonale" domină terapeutică, obținându-se și rezultate mai avantajoase.

Este natural, ca o glandă să fie cu atât mai ușor de studiat, cu cât este mai accesibilă investigațiilor noastre de orice fel. Imbogățirea cunoștințelor noastre, în această direcție, este mult ușurată de acest fapt. Este logic deci, ca ovarul atât de accesibil ginecologilor, să fie una dintre cele mai studiate glande. Pe de o parte, având ciclul menstrual drept oglindă a funcțiunii ovarelor, iar pe de altă parte, introspecțiunea chirurgicală, au fost posibile observațiuni numeroase și experiențe multiple. Alături de ovar, țesutul chorial ca glandă cu secrețiune internă, a dat prilej obstetricienilor de a se ocupa mai intens de el. Cercetările întreprinse în direcția de mai sus, au avut drept rezultat: alături de cunoașterea principiilor ormonali din aceste glande — studiul corelațiunii increților, în special cu cei din ipofiza anterioară. Astfel ginecologia ajunge să fie ramura cea mai perfectă a medicinei în endocrinologie.

Metodele pentru cercetarea acțiunii specifice ovariene, din punct de vedere anatomic, datează din 1917, când *Stockard* și *Papanicolau* descriu schimbările care se întâmplă asupra tractului genital, în special asupra epiteliului vaginal. Trebuie să amintim că acestor cercetări au fost premergătoare studiile lui *Lataste* (1892). Peste câțiva ani *Evans*, apoi *Allen* și *Doisy* studiază acțiunea specifică a ovarelor la șoricioaică și astfel am ajuns să posedăm testul<sup>1)</sup> *Allen-Doisy*. Acest test s'a dovedit a fi specific pentru ormonul folicular.

La scurt interval urmează și prepararea cristalină a foliculinei de către: *Parkes*, *Marrion* și *Butenandt*. *Bernard Zondek* în special, urmat apoi de *Siebke* și școala lui *Laqueur* au studiat cantitativ, conținutul în foliculină a diferitelor regiuni anatomico-istologice din ovar, în diferite perioade, precum și eliminarea ormonilor. Au ajuns astfel la importanta constatare că anumite stări ale ovarelor, corespund unor anumite variațiuni de conținut ormonal al umorilor și unor anumite variațiuni de eliminare.

---

<sup>1)</sup> Reacțiunea specifică a unui ormon aplicat la animale, deci reacțiunea biologică se numește test. (Se înțelege: animalul întrebuințat, precum și reacțiunea obținută).

Cercetările asupra rolului ipofizei anterioare și al placentei — mai cu seamă că ambele rezumă efecte gonadotrope — sunt începute prin 1912 de *Aschner* și *Grigoriu*, plecând dela studiul secrețiunii integrale a placentei și ipofizei. În 1927 *B. Zondek* și *Aschheim* — fără să știe de cercetările spaniolului *Garcia* — întreprind o serie de cercetări în căutarea vre-unei acțiuni specifice a urinei de femeie gravidă, găsind în mod constant prezența unui principiu ormonal luteinizant, pe care l-au asimilat cu ormonul ipofizar gonadotrop. Tot ei descriu testul pentru acest principiu, cunoscut azi sub numele de „testul *Zondek-Aschheim*“. Acesta servește și pentru reacțiunea de sarcină.

La scurt interval au urmat cercetările lui: *Smith, Evans, Laqueur, Runge, De Jongh, Liepschütz, Brindeau, Hinglais, etc.* Azi posedăm ormonul gonadotrop izolat, iar în ceea ce privește reacțiunea de sarcină, a devenit cea mai controlată și mai studiată din ultimul timp.

Ormonul luteic, a cărui rol endocrin a fost bănuț de *Fränkel* (1910), studiat apoi de *Da Re* (1928), *Parkes, Currier, Feller*. În ultimul timp a fost experimentat de *Clauberg, Corner* și *Allen* (1928—1930) sunt primii cari arată transformările caracteristice, pregravidice, ale endometrului, constatare care servește drept test pentru cercetarea ormonului corpului galben. Aici sunt de reamintit și lucrările lui *Knaus*. Au urmat apoi cercetările lui: *Hisaw, De Jongh, Fremery, Smith*, cari au avut drept rezultat că azi avem corpul galben purificat și preparat pe cale industrială din semințele de soia.

Astfel a evoluat îmbogățirea cunoștințelor noastre, despre ormonii sexuali. Și astăzi sunt o mulțime de noi și noi cercetări și descoperiri în ginecologie și obstetrică, în ceea ce privește rolul pe care-l joacă aceste glande în organism, precum și posibilitățile de studiu în diferite stări.

Este bine ca rezultatele investigațiilor, precum și aspectul actual al reacțiilor biologice pe care le întrebuițăm în mod curent, să fie grupate, controlate și comparate cu scopul de a aduce o cât mai mare clarificare în acest domeniu. Acesta este scopul lucrării de față.

## 2. Generalități.

Reacțiunile biologice în ginecologie și obstetrică, sunt bazate azi în general pe efectul fiziologic al ormonilor sexuali,

asupra unor organisme cari au fost în prealabil lipsite de principii ormonali respectivi, sau la care nu se manifestă încreții cari trebuie puși în evidență.

În ceea ce privește lucrarea de față, este vorba despre foliculină, luteină și despre secreția lobului anterior al hipofizei: prolantul A (ormon ipofizar de maturiție) și prolantul B (ormon ipofizar de luteinizare) (după experiențele lui Zondek și Aschheim).

Acești ormoni produc diferite transformări în structura organelor genitale feminine, cari uneori se pot pune în evidență macroscopic, iar alteori numai microscopic. Aceste transformări nu sunt altceva decât expresiunea unei faze anumite din ciclul genital femel.

Pentru o cât mai clară expunere, este necesar a trece pe scurt în revistă evoluția unui ciclu oestral feminin, accentuând în special asupra particularităților cari le întâlnim la animalele de laborator (mai cu seamă la rozătoare).

Ciclul genital se compune din două faze distincte, ambele dependente de acțiunea ormonală a ovarului.

Faza I este caracterizată prin maturiția foliculară, iar din punct de vedere ormonal sub dominația absolută a foliculinei. Anatomico-istologic manifestările pe tractul genital, sunt traduse prin o proliferare și stratificare a celulelor epiteliale din endometru. Proliferarea este diferită după specia animală. Astfel, singurul loc unde se produce în general această proliferare este uterul. În canalul cervical la femee se produce foarte puțin, iar la rozătoare deloc. Invers este cazul pentru vagin, unde s'au observat fenomene evidente la rozătoare, în vreme ce la femee au fost puse în evidență manifestări foarte discrete abia în ultimul timp. Această fază este numită de maturiție foliculară.

Faza a II-a sau de luteinizare, se traduce prin o transformare a acestei mucoase proliferate și adaptarea unui teren propice pentru nidațiune. Straturile epiteliale dobândesc o funcțiune net secretorică, observată însă numai la femee, spre deosebire de rozătoare, la cari nu s'a putut pune în evidență. Corpul luteu se dezvoltă în această fază, stăpânind cu secrețiunea sa internă fenomenele.

Am ajuns în fine la punctul, din care fiziologia organelor genitale poate evolua în două sensuri.

În caz că ovulul expulzat de ovar nu a fost fecundat, mucoasa uterină astfel pregătită nu-și mai găsește rostul, și sau se expulzează rămânând numai un strat de celule regeneratoare la suprafața musculaturii uterine — după cum este cazul la femeie — sau — la rozătoare — se produce un proces degenerativ și celulele sunt expulzate în mod lent, lipsind acele fenomene emoragice dela om.

Posibilitatea a doua este reprezentată prin sarcină.

Toate cele de mai sus prezintă un mecanism ceva mai complicat, prin rolul pe care îl joacă ipofiza prin secreția lobului ei anterior. Cercetările moderne, în special ale lui *Zondek*, *Aschheim*, *Ewans*, *Smith*, *Engle*, etc. și ale lui *J. Watrin* au arătat rolul ipofizei anterioare în economia ormonilor sexuali. Concluziile actuale ale lui *Zondek*, secondat de *Aschheim*, par să dovedească existența a 2 factori în lobul anterior al ipofizei. Ar fi vorba despre un factor care ar influența maturiția foliculilor, numit de ei „prolan A” și un al doilea cu acțiune specifică asupra luteinizării, numit și „prolan B”.

Ori cum ar fi, evoluțiunea ciclică a secrețiunilor ovarului, este dirijată de ormonul gonadotrop al ipofizei anterioare. Influențează atât faza de maturiție, cât și cea de luteinizare. Mecanismul acesta este încă în domeniul ipotezelor. *Zondek* în „Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens” emite două ipoteze. Prima ar fi dualitatea prolanului, adică existența unui prolan A care produce faza de maturiție și al doilea prolan B declanșator al luteinizării. A doua ipoteză (*Philip*) susține că acțiunea diferită a prolanului s'ar datori cantității crescânde a ormonului. Cercetările din ultimul timp par să confirme prima ipoteză.

Ciclul menstrual la mamifere și în special la animalele de laborator se poate împărți în două tipuri. Un ciclu întâlnit la șoareci și șobolani, bifazic și discontinuu, manifest prin cele două faze de proliferare și luteinizare. Al doilea tip, care se observă la iepuri, este ciclul monofazic, producându-se proliferarea, dar la cari nu se produce ruptura foliculară și luteinizarea, decât în cazul unei copulațiuni. Spre deosebire de acestea femeia (și în general primatele) prezintă un ciclu bifazic continuu.

Cunoscând transformările la care sunt supuse organele genitale în evoluția lor ciclică, este absolut necesar să știm care

sunt izvoarele acestor ormoni și care sunt căile de eliminare. Adecă să cunoaștem organul, care suferă în caz de lipsă a încrețului respectiv și materialul de care ne putem servi pentru analizele noastre biologice.

*Foliculina* își are origina în primul rând în ovar. *Allen și Doisy* au demonstrat puterea oestrogenă a lichidului folicular, dovedind definitiv prezența foliculinei în foliculul lui *De Graaf* și în lichidul folicular. Asupra foliculinei pusă în evidență în corpul galben, au fost multe discuțiuni, stabilindu-se în rezumat că există o cantitate de foliculină care scade progresiv cu îmbătrânirea corpului luteu și ar fi un rest din activitatea foliculară. Stroma ovarului prezintă și ea urme de foliculină putând atinge chiar o valoare mai considerabilă, variind după autori, momentul cercetării și specia animală. Deasemenea sunt unele discuții asupra provenienței. *Frobstner, Aschheim și Zondek* au localizat formarea foliculinei în celulele thecale interne, cercetări de altfel confirmate de *Parkes, Brambell, Moricard și Westmann*. Noile teorii afirmă că foliculina ar fi produsă și de celulele granuloase. În timpul gravidității foliculina se găsește în ovar, însă cantitatea mare observată în această perioadă se datorește în cea mai mare parte oului. Acesta prezintă cantități variabile în făt, lichid amniotic, lichid alantoidian și mai cu seamă în placentă. În ceea ce privește foliculina în restul organismului, sunt o serie de cercetări arătând prezența ei în diverse organe și glande. Teoria exogenă admite o origine alimentară. Determinările făcute din sânge arată variațiuni ajungând la apogeul înaintea menstruației (30 U. R.) (U. R. = unitate șobolan) sau în timpul sarcinei (20 U. R.) la început în luna 2—3-a, până la 1000 U. R. la naștere (după *Simonnet*). Astfel de variațiuni s'au observat și în raport cu vârsta.

Eliminarea foliculinei se produce prin urină, colostru, fecale, sânge menstrual și salivă. Trecerea ormonului în urină prezintă o proporționalitate care pare să nu fie tocmai constantă, față de cantitatea din sânge. Totuși se pare că există un prag oarecare de eliminare. În fecale, pare să aibă o origine mai mult alimentară. În colostru și în salivă au fost evidențiate iarăși cantități variabile.

*Luteo-ormonul*, spre deosebire de cele de mai sus, nu a putut fi identificat decât în organismul femeii, și aici numai în cor-



pul galben. Cercetările lui *Clauberg* în alte organe, precum și în sânge și urină au fost infructoase. Mai nou însă, *Zondek* a dovedit eliminarea în cantități minime prin sânge și urină.

*Ormonii gonadotropi* sunt de asemenea un produs exclusiv al lobului anterior al ipofizei (exceptând sarcina) și cantitățile de ormon găsite în pedicolul ipofizei sunt foarte mici. Vom vedea că teorii mai noi arată originea chorială a prolanului B. Eliminarea și punerea lor în evidență se face din urină.

Din cele expuse se vede acțiunea fiziologică a diferiților ormoni sexuali și gonadotropi ai ipofizei anterioare, precum și origina și soarta lor în organism. Variațiunile patologice sunt traduse prin prezența lor în cantități mărite, diminuate, sau prin absența lor în produsele de excreție. Prin cercetarea acestora sau a sângelui, se pot obține indicațiile dorite.

Aplicarea lor la animale cere o pregătire prealabilă a acestora, pentru a le pune în condițiuni apte de reacțiune. Identificarea ormonilor se face bazându-ne pe una din proprietățile lor fiziologice. Testele biologice trebuie, firește, în așa fel alese, încât să prezinte o reacțiune specifică, aplicarea și executarea titrării să poată fi făcută rapid și precis.

În cele ce urmează, voi expune principiul reacțiunilor, conduita generală pentru a obține teste propice, metodele de reacții biologice, aplicarea metodelor și interpretarea rezultatelor în cazuri normale și patologice, iar la urmă câteva date vor ilustra teoria.

---

## B) TITRAREA ORMONILOR SEXUALI

### 1. Principiu.

Având în vedere multiplicitatea ormonilor cu acțiune în sfera genitală și interdependența acestora, titrarea de ormoni sexuali se va scinda în ramuri proprii pentru fiecare. Specificitatea fiecăruia, în acțiunea lui, ne furnizează datele după care trebuie să ne conducem.

Astfel, acțiunea foliculinei asupra uterului, vaginului, colului uterin, apoi asupra penajului la păsări, ridicarea metabolismului bazal la șoarecii castrați, etc., sunt criteriile de titrare. Influența ormonului luteu asupra mucoasei uterine și a ormonului gonadotrop din ipofiză asupra ovarelor infantile, dau aceeași posibilitate de titrare.

Aici este de adăugat, importanta constatare mai nouă, că vechiul principiu „a totului sau nimic” în dinamica ormonală este răsturnat. Se știe astăzi că pentru a declanșa o reacțiune, nu este suficientă numai prezența ormonului din punct de vedere strict calitativ; este necesară și o cantitate anumită pentru a produce efectul dorit. Cel mai bun exemplu îl furnizează discuțiile relativ la definirea unității șoarece a foliculinei. Astfel *Zondek*, definește ca unitate șoarece, cantitatea necesară pentru a produce stadiul de „Schollen” tipic (adecă oestrus declarat) la șoricioaica castrată; *Laqueur*, *Hart* și alții cer numai cantitatea necesară a ajunge la epoca de trecere prooestrus — oestrus; *Loewe*, *Lange* și *Faure* întrebunțează o metodă cu numerotarea celulelor epiteliale fără nucleu. Deci alături de acțiunea specifică stă și cantitatea ormonului din obiectul cercetării noastre. Este logică observațiunea, că de fapt termenul de titrare de ormoni, consacrat azi acestor reacțiuni este poate im-

propriu. Reacțiunile biologice, nu pot să ne determine precis cantitativ creșterea, ceea ce implică termenul de titrare. Totuși, se pot da și indicații aproximative, asupra prezenței în cantități mai mari sau mai mici, după intensitatea efectului obținut. *Simmonnet* (în „L'hormone folliculaire”) susține că: „Din punct de vedere calitativ, titrarea este supusă criticei, ceea ce se poate adresa tuturor titrărilor biologice. Totuși, gradul de precizie poate deveni satisfăcător, dacă se observă regulile generale cu privire la titrările biologice și procedând după modalități tehnice speciale pentru principii oestrogeni”.

## 2. Metode.

### 1. Titrarea foliculinei.

Nu voi expune toate metodele care au fost încercate și se mai încearcă și azi, pentru titrarea pe cale biologică, a foliculinei. Lucrarea de față fiind mai mult cu un substrat practic, voi expune metodele cele mai cunoscute și apoi câteva considerațiuni critice.

a) *Testul Allen Doisy*. Observațiile lui *Allen* au demonstrat că șoarecii albi au un ciclu oestral periodic. Timpul de evoluție a unui ciclu este variabil. Este necesar a observa durata ciclurilor și succesiunea lor la aceste animale, pentru a obține reacțiuni fidele. Intervalele oestrale, găsite de *Zondek* variază între 6—8 zile, iar după *Allen*  $4\frac{1}{2}$  zile. Oestrul durează de obicei 1—2 zile. Fenomenele cari se petrec în structura istologică vaginală a animalului sunt următoarele :

În dioestrus găsim în mucoasa vaginală un rând de celule bazale, 1—2 straturi celule poligonale și 1—2 straturi celule secretoare de mucus, cu câteva leucocite diseminate. Secreția vaginală prezintă mucus, celule epiteliale, și leucocite.

În prooestrus se produce proliferarea celulelor bazale așa, că vom găsi 8—10 planuri de elemente poligonale. Stratul superficial prezintă celule încărcate cu mucus. Secreția vaginală este formată din celule epiteliale nucleate analoage cu cele din stratul superficial. Ovarul prezintă foliculi pe cale de maturiție.

În oestrus numărul planurilor ajunge la 10—12, iar celulele superficiale se cheratinizează și se descvamează, producând așa numitele „celule Schollen”. Aceste celule se găsesc în

secreția vaginală și formează tocmai unul din punctele de reper în titrarea foliculinei. Ovarul prezintă foliculi maturi.

În metoestrus se produce o eliminare a celulelor până la stratul bazal, acompaniată de prezența a numeroase leucocite. Aceste elemente se vor găsi deci și în secreția vaginală. Foliculii din ovar au eliminat ovulii și corpul galben este în plină dezvoltare.

Secreția vaginală, prezintă deci microscopic în mod fidel, evoluția ciclului sexual. La șoarecele castrat, fenomenele nu se mai produc și vom găsi în termen mediu expresia stadiului de dioestrus permanent și, fapt important, nu se produce în mod spontan eliminare de celule cheratinizate (Schollen). Administrând însă la aceștia foliculină, se va produce o evoluție a mucoasei vaginale spre oestrus și consecutiv apariția celulelor cheratinizate (Schollen) în secreția vaginală.

Acesta este principiul de titrare a foliculinei, prin testul *Allen-Doisy*.

Din punct de vedere practic, titrarea implică în sine pregătirea testului, adică castrarea șoricioaicelor albe, examinarea secreției vaginale, metoda de alimentare a animalelor, injectarea materialului de cercetat, și în fine examinarea reacțiunii vaginale.

Alegerea animalului se va face din șoareci sau șobolani albi. Căci, după cum am arătat mai sus, numai la aceștia sunt caracteristice fenomenele vaginale în timpul ciclului oestral. Și în privința aceasta, cercetările au dat rezultate divergente, indicând însă o necesitate cantitativă mai mare de foliculină pentru declanșarea oestrului la șobolani. După *Simonnet*, sunt rare animalele cari se întrebunțează în vârsta impuberă, preferând de obicei animale adulte, tinere. Apoi trebuie să mai ținem socoteală de sensibilitatea individuală, întru cât unele animale reacționează prompt față de doze foarte mici, iar altele sunt insensibile pentru doze considerabile. Unii autori țin mare cont de greutate (*Bugbee, Simond și Graber*), iar alții (*Laqueur, De Jongh, Marrian și Parkes*) o neglijează. Alimentarea animalelor prezintă o importanță care nu trebuie neglijată. Conținutul de vitamine trebuie supravegheat în special. Se observă cazuri unde o ipovitaminoză A produce cheratinizarea celulelor din mucoasa vaginală, înafara ciclului oestral. Asemenea trebuie încon-

jurate alimentele, cari ar avea o acțiune oestrogenă (ovar, placenta, etc.)

Castrarea în sine este o problemă destul de delicată, întrucât cele mai mici resturi de ovar sunt în stare să ne împiedice procedura, sau să ne dea rezultate cu totul false. Se execută diferite metode de castrare, abordând prin diferitele locuri regiunea genitală. Procedeu cel mai practic este a lui *Zondek*, care se execută printr'o incizie în regiunea lombară în apropierea lojei renale. Prin transparența aponevrozelor și a peritoneului din această regiune, se pot observa ovarele în loja lor adipoasă (această manoperă este mult facilitată dacă se execută în timpul metoestrului, întrucât colorația specială și variată a ovarelor din timpul acesta ne atrage imediat atențiunea asupra lor). Se pătrunde apoi în cavitatea peritoneală printr'o incizie minimă, câțiva milimetri mai jos de reborul costal, se scoate ovarul împreună cu trompa, și se extirpă chiar de lângă cornul uterin. Emoragia fiind minimă, se poate coase peritoneul, prinzând în acelaș timp și colul uterin secționat. Se execută și de partea opusă aceeași manoperă și se închid tegumentele cu câteva fire de sutură. Este bine ca animalele castrate de mai mult timp să nu fie întrebuințate.

Urmează câteva săptămâni (în medie 6), destinate examinării secreției vaginale. Acestea au menirea de-a controla trecerea animalului în mod definitiv la dioestrus (negativare) și de-a ne convinge că nu au rămas resturi de ovar după castrare.

Secreția vaginală se ia cu toată precauțiunea necesară, ca să nu luăm celule din vulvă, unde pot exista celule cheratinizate în orice timp. Colorarea frotiurilor, obținute prin recoltarea secreției, se face după o prealabilă fixare cu alcool, cu hemalaun-eosină, după *Zondek*, care spune că pentru a evita greșelile este necesară o colorație de contrast. În laboratorul clinicei ginecologice și obstetricale din Cluj, se întrebuințează o colorare simplă cu albastru de metilen, care pe lângă o tehnică bună și puțină rutină, s'a dovedit a fi suficientă.

Urmează în fine administrarea lichidului de cercetat, făcută îndobște prin injecții ipodermice, indiferent dacă în regiunea abdominală sau dorsală. Amintesc însă și alte metode: pe cale orală, intravenoasă, percutană, etc., cari nu se utilizează însă în practică. Excepțional, se fac grefe cu anumite țesuturi,

pentru a constata conținutul acestora cu foliculină (*Zondek*, pentru studiul ormonal al ovarului).

În clinică ne interesează, în marea majoritate a cazurilor, prezența și cantitatea aproximativă a foliculinei în sânge și urină. Întrebuințând testul lui *Allen-Doisy* pentru aceste titrări, putem să procedăm după următoarele metode clasice, descrise de *Zondek*:

Pentru evidențierea foliculinei din sânge avem două posibilități: dacă cantitatea de foliculină în sânge este de minimum 150 unități pe litru, atunci separându-se serul din sângele citratat, se injectează 3 cmc. în doze fracționate, adică de 6 ori 0,50 cmc. ser, în interval de 31 ore. În caz că sunt cantități foarte mari de foliculină, se vor face diluții, producând un dozaj de 0,05—0,5 cmc. ser pe injecție, (se execută comparativ la mai mulți șoareci).

În mod normal însă, (după *R. T. Frank*) 35 cmc. sânge conțin aproximativ 14 cmc. ser cu 1 U. S. (U. S. = unitate șoarece), foliculină. Deci o imposibilitate tehnică de execuție. Se va recurge în cazul acesta la extragerea foliculinei. Se poate face prin două metode: prin saponificare și prin extracție. Ultima metodă este cea întrebuințată mai mult de *Zondek*, care o și recomandă ca fiind mai ușoară.

Metoda saponificării. Într'un balon se amestecă 300 cmc. alcool absolut cu 100 cmc. sânge. Se produce coagularea albuminei. Se ține amestecul 24 ore la termostat cu temperatură de 60°, apoi se filtrează. Filtratul se evaporază la sec, se disolvă reziduiul în 100 cmc. alcool abs. Restul de pe filtru se ridică cu 200—300 cmc. eter și se lasă pe loc 24 ore. Se evaporă și eterul acesta și reziduiul se disolvă în același alcool ca mai sus. Se filtrează. Se adaugă 20 cmc. hidrat de sodiu 20% și se pune 24 ore din nou la termostat, la aceeași temperatură. Se adaugă apoi 70 cmc. apă și se condensează lichidul până la 50 cmc. După răcire se agită bine de două ori cu câte 250 cmc. eter, timp de 5—10 minute. Eterul care a disolvat în acest timp foliculina se evaporă după adăogare de acid acetic N/10 10 cmc. Acidul acetic rămas va fi neutralizat cu o bază și reprezintă astfel soluția de foliculină gata pentru întrebuințare. Se injectează în dozele indicate mai sus, considerând că 10 cmc. soluție, pe care am preparat-o noi, conține foliculina din 100 cmc. sânge.

Metoda extracției. La 50—100 cmc. sânge se adaugă de 3—4 ori atâta alcool abs. sau acetonă. Se lasă la temperatura camerei 24 ore și apoi se fierbe  $\frac{1}{2}$ —1 oră, răcind-o mereu printr'un dispozitiv special. Amestecul se centrifughează și filtratul se evaporază la sec. Reziduiul va fi fiert de mai multe ori cu alcool absolut, întrebuințându-se numai partea solubilă

din acest spirt. Restul de pe filtru se va tritura și se va face un extract cu alcool sau acetonă, care va fi evaporat în Soxhlet. Solvantul se evaporează și sedimentul acesta se va amesteca cu rezidul din prima extracție, după ce a fost evaporat alcoolul. Amestecul celor 2 rezidii se disolvă în oleu și se titrează pe șoarece. Se consideră 1 U. M. doza care e injectată în 3 zile va produce oestrus după 80—96 ore.

În urină, foliculina se poate evidenția injectând lichidul nativ, în doze de 1 cmc. de 6 ori. În caz că avem peste 166 U. S. la litru, 6 cmc. urină reprezintă aproximativ 1 U. S. necesar pentru declanșarea reacției. Metoda este suficientă în sarcină și turburări poliormonale. În caz contrar se recomandă metode analoage ca la sânge.

Metoda saponificării. Un litru urină se va acidifica în caz că reacția este alcalină cu acid acetic. Pentru a economisi reactivii, se condensează la jumătate. Se amestecă cu de patru ori atâta eter și se scutură bine. Se execută manopera de 2—3 ori. Eterul decantat se evaporează. Rezidul se disolvă în 50 cmc. idrat de sodiu 2%. Se saponifică în 24 ore la 60°. Se redisolvă ormonul în eter prin o nouă agitare cu eter a soluției alcaline. Apoi acesta e decantat și se evaporă la sec. Rezidul se disolvă în acid acetic N/10 și se neutralizează.

Metoda extracției prin disolvante rapide: urina filtrată se acidifică cu H. Cl. până la o aciditate corespunzătoare cu H. Cl. 3% și se fierbe 5-10 minute. Se face extracția ormonului cu cantități mari de benzol. Se evaporează benzolul, rezidul se redisolvă într-o cantitate mică de benzol și se amestecă cu oleu. Se decantează oleul și din acesta se face titrarea.

În laboratorul Clinicii Ginecologice și Obstetricale din Cluj se întrebunțează metode care diferă puțin de cele de mai sus. Sunt metode rezultate din împerecherea fericită a practicii rapide cu preciziunea necesară și fondul științific. Administrarea se face prin injecții de urină nativă, a cărei reacție a fost controlată în prealabil, și adusă la o reacție slab acidă. În caz că sunt cantități prea mici de foliculină, se face condensarea urinei la jumătate, prin fierbere la baie marină. Injecțiile se fac concomitent la patru șoareci, în timp de 100 ore, zilnic de două ori, cu un interval de minimum 7—8 ore, pentru a permite absorbția injecției. La primul șoarece se injectază 6×0,5 cmc. urină, la al doilea 6×1 cmc., la al treilea la fel cu al doilea (servește pentru control), iar la al patrulea de 6×2 cmc. urină. După trecerea de 100 ore, se face examenul secreției, timp de trei zile și se constată, la care a apărut mai curând oestrul. Cantitatea injectată la acel test conține o unitate șoarece. Se raportează la litru și astfel se obține titrul de folicu-

lină la un litru de urină (cu aproximație, suficient însă pentru scopurile clinice și terapeutice). Uneori se întâmplă ca urina să fie toxică pentru animalele-test. În cazul acesta se fac injecții în doze fracționate, de mai multeori pe zi câte  $\frac{1}{4}$  cmc. În caz de nereușită, se recurge la metodele complicate de extragere a foliculinei din urină.

În afară de metoda descrisă, există o serie de alte procedee, cari diferă prin testele întrebuintate pentru execuția lucrării. Le voi trece în revistă, rămânând fapt precis însă, că cea mai fidelă și sensibilă reacțiune, precum și procedeul cel mai ușor sunt date de testul lui *Allen-Doisy*, fapt care a determinat răspândirea lui în practică.

b) Testul lui *Doisy* și *Curtis* se bazează pe formarea canalului vaginal la șobolanul impuber. În această tehnică, animalele trăiesc alese în jurul vârstei de 18—25 zile, pentru a ne asigura contra greșelilor datorite dezvoltării spontane a canalului vaginal. Unitatea în cazul acesta este reprezentată prin cantitatea de foliculină, care produce efectul amintit în decurs de 10 zile, la trei animale din cinci. În general, testul concordă cu acela al lui *Allen-Doisy*, exceptând hidratul de foliculină, care în cazul de față<sup>1</sup> produce acelaș efect cu foliculina, pe când la șoricelile castrate produce  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{100}$  parte din reacțiunea foliculinei. (*Jongh*: Biologische Wirkung von Marrian Krystallen (Trihydroxyoestrin). Reacțiunea testului nu este specifică (*Butenandt* și *Kudszus*).

c) Testul *Fruhman* întrebuintând șoricelile castrate de 7 zile, se injectază 4,5 cmc. ser în două injecții, în timp de trei zile. A patra zi se recoltează vaginul, la care se studiază proliferarea epiteliului vaginal. Reacțiunea prezintă 6 grade. Metoda nu e prea exactă.

d) O altă tehnică este de a studia creșterea în greutate a uterului la șobolanii castrați, și raportul la 100 gr. animal. Rezultatele se compară cu efectul unei soluții etalon.

e) Testul lui *Blotevogel*, la care se cercetează acțiunea foliculinei, asupra celulelor cromafine din ganglionii colului uterin, la șoarecii castrați.

f) Testul lui *Juhn* și *Gustavson* este bazat pe transformarea penelor, la cocoșii de rasă *Leghorn*.



g) În fine, un test bazat pe dezvoltarea ovopozitorului la anumite specii de pești prin injecții de foliculină.

## II. Titrarea luteinei.

Din punct de vedere clinic, evidențierea luteinei prezintă o importanță destul de însemnată, practic însă, din cauza dificultăților de execuție, nu se face. De obicei ne mulțumim să găsim foliculina, care prin prezența ei probează activitatea ovarului (exceptând cazul de sarcină), iar titrarea prolanului A și B ne dovedesc că mecanismul de declanșare al activității ovarului funcționează.

Din punct de vedere tehnic ne izbim de greutate prin faptul că ormonul luteic prezent în sânge și urină, este în cantități așa de mici, încât nu se poate pune în evidență cu procedeele obișnuite. Azi, în urma lucrărilor lui *Allen* și *Meyer*, suntem totuși în posibilitate, de a executa extragerea și concentrarea luteinei din urină.

Se agită urina cu eter, se decantează și se evaporă eterul. Rezidiul se dizolvă în alcool 70%. Se agită de mai multe ori această soluție cu eter de petrol. Se diluează alcoolul până la 33% și se agită din nou cu eter de petrol. Acest eter decantat, de fieștecare dată, conține disolvată luteina. Se mai poate extrage restul, cu benzol, după ce soluția alcoolică a fost evaporată și rezidiul dizolvat în apă.

În cele ce urmează, descriu pe scurt principiul și tehnica titrării de luteină. Efectul acestui ormon se manifestă în faza de transformare a mucoasei uterine, după ce foliculina și-a exercitat acțiunea de proliferare celulară. Transformarea mucoasei, cum am amintit în altă parte, se face spre o funcțiune secretorică-glandulară. Evidențierea acestui lucru stă la baza titrării de luteină, fiind numită „reacția dantelei uterine”, în urma aspectului pe care îl capătă mucoasa.

Practic, se injectează lichidul de cercetat iepuroaicelor infantile, între 600—800 gr., după ce în prealabil au fost tratate cu foliculină. Administrarea de foliculină, se face timp de opt zile, dându-se pe zi 10 U. S. și are de scop să aducă mucoasa uterină în stadiul de proliferare. Apoi se fac injecții cu lichidul de examinat, odată pe zi, timp de 5 zile. În ziua a 6-a se sacrifică iepurele și se fac preparate de mucoasă uterină, pe care se studiază gradul de evoluție glandulară. Aprecierea se face

notându-se intensitatea reacției dela slab pozitiv la intens pozitiv, cu una, două, trei, sau patru cruci. Este necesar a se face titrarea pe iepuri infantili, pentru a nu avea nici urmă de activitate ovariană, care ar influența titrarea și deci rezultatul. Se poate recolta o parte din peretele uterin și pe cale operatorie, nefiind necesar a sacrifica animalul. Este preferabil a face secțiuni din partea exact opusă mezometrului. Pentru a avea precizie, reacția se face pe trei teste.

### III. Titrarea ormonilor gonadotropi ai ipofizei anterioare.

Știm, că acțiunea ormonului gonadotrop din ipofiza anterioară acționează asupra ovarului, fiind după cum spune *Zondek* „motorul funcțiunii sexuale”. Pentru acest motiv, punctul de elecție pentru observarea reacțiunii este tocmai această glandă. Pentru comoditatea descrierii și a interpretării (în special), vom considera și noi alături de *Zondek* ca și dovedită existența unui prolan A și a unui prolan B.

a) Prolanul A: testul este reprezentat prin șobolanul infantil de 4—5 săptămâni, 30—35 gr., sau de șoricelule de 3—4 săptămâni. Acestora li se fac injecții cu materialul de cercetat, 2 zile consecutive, câte 3 injecții pe zi, la interval de 5 ore. Alte 2 zile se examinează secreția de 2 ori în 24 ore, când se va constata apariția de Schollen în vagin. Apoi în ziua următoare se sacrifica animalul. La examinarea organelor genitale se va constata, apariția mai multor foliculi maturi în ovare, iar acestea la rândul lor mărite și iperemice. Uterul mărit și la examen microscopic, mucoasa în stadiul de proliferare. În mucoasa vaginală, reacțiunea este tipic oestrală și cu secreție reprezentată de celule cheratinizate (Schollen). Pentru control se pot executa următoarele manopere: la animalul castrat, prin injecții de material, nu apare descuamația de schollen și nici alte reacțiuni (prolanul lucrează prin intermediul ovarului). Foliculina nu se distruge prin fierbere, pe când prolanul A, da.

Se va considera unitate, cantitatea de ormoni necesară, care împărțită în 6 doze și administrată în 36 ore, va avea efect după 100 ore, prin declanșarea oestrului și a eliminării de schollen la șobolanul (șoarecele) impuber (*Zondek*).

b) Prolanul B : Această titrare reclamă acelaș procedeu ca și prolanul A, cu deosebirea că nu este necesară examinarea secreției vaginale, și animalul va fi sacrificat după 100 ore. Examinarea organelor genitale va prezenta : ovare mari iperemice cu prezența mai multor corpi galbeni (care includ și ovulul, deci sunt atretici). Uterul netransformat; vaginul nu prezintă reacțiuni oestrale, iar secreția prezintă mucus, celule epiteliale și leucocite.

Unitatea se definește prin analogie cu cea dela prolanul A.

Ca test ne mai poate servi și iepurele de 1200—1600 gr. Se injectează o singură doză intravenos și se examinează ovarele după 100 ore.

Când sunt prezenți amândoi ormonii, se produce o reacție combinată cu prezența de foliculi și de corpi galbeni în ovar, și cu secreție vaginală oestrală, uterul fiind iperemic.

Evidențierea prolanului A se face mai bine la șobolani, iar la prolanul B la șoareci.

Pentru titrarea propriu zisă din sânge, este necesar a îndepărta foliculina și eventualele substanțe toxice ce sunt de față. Pentru aceasta se va agita bine materialul, de 3—4 ori cu eter, pe care apoi il decantăm și lăsăm serul 24 ore în aer liber ca să se evaporeze restul de eter. În urină se face acelaș procedeu. Dacă eventual cantitatea de prolan în urină este prea mică, se extrage aceasta prin agitarea urinei cu alcool; se formează un precipitat alb-gălbui, care se separă prin centrifugare. În precipitatul acesta se găsește prolanul și după o nouă tratare cu eter se evaporă la sec, iar reziduiul va fi dizolvat în apă, în care trece și prolanul. După o nouă centrifugare, se injectează lichidul astfel obținut. (Încălzirea materialului se va face cu mare atențiune, netrecând peste temperatura de 40° la baie marină).

Aplicarea tehnicei în clinica ginecologică și obstetricală din Cluj, se face prin injectare la 4 șoareci. Primul primește  $8 \times \frac{1}{2}$  cmc., al doilea  $8 \times \frac{1}{2}$  cmc., al treilea  $8 \times 1$  cmc. și al patrulea la fel cu al treilea, totul în decurs de 4 zile. După 100 ore începe examinarea secreției vaginale timp de două zile. În ziua a 6-a dela începutul reacțiunii se sacrifică animalul și se cercetează trompele și ovarele.

Toate examinările de mai sus implică o tehnică ireproșabilă și în special o oarecare rutină. Greșeli de procedare, precum și citire a reacțiunilor, pot duce la erori grosolane, cari dau rezultate necorespunzătoare față de realitatea patologică.

Mai este de remarcat, că pentru exactitatea reacției, trebuiesc observate principiile elementare de recoltare a urinei. În câteva trăsături, sunt următoarele :

Urina trebuie recoltată, în general pentru titrarea de ormoni, în așa fel ca să avem expresiunea fidelă a funcțiunii glandei, al cărei ormon îl cercetăm. Preferabil se face recoltarea urinei în intermenstrum, și considerând că ciclul sexual al femeii ne este cunoscut, vom alege timpul care este mai apropiat de momentul ovulației. Pentru ca urina să nu fie toxică, pentru animalele de experiență, se vor lua măsuri ca bolnava să nu ia nici un medicament înainte cu cel puțin 24 ore. De asemenea trebuie înconjurat ca să nu se administreze foliculină sau alte preparate ormonale, cel puțin cu câteva zile înainte de recoltare. Urina fiind mai bogată dimineața în ormoni, se va lua prima urină din acea zi. Vasul, în care se va recolta urina, să fie perfect curat. Cantitatea necesară pentru o titrare este de aproximativ 150—200 gr. În caz de expediție prin poștă, se va adăuga pentru fiecare 30—50 gr. urină câte 1 picătură tricrezol pur, pentru a înconjura alterarea. Precauțiunile, necesare pentru recoltarea sângelui, sunt cam aceleași; recoltarea lui se face din venele dela plica cotului, și se citratează, desiderat absolut necesar. Transportul lui este mai anevoios, din cauza rezistenței scăzute la alterare. Cantitatea este de 40 cmc. pentru reacție.

### 3. Valoarea clinică a titrării ormonilor sexuali.

Laboratorul ne indică o serie de rezultate în raport cu fiecare din ormonii studiați. El constată calitativ și cu aproximație cantitativ, variațiunile pe cari le prezintă ei. În general, turburările pot fi într'o singură direcție, privind sau foliculina, sau luteina, sau ormonul ipofizar gonadotrop. Pot exista însă, cazuri, când variațiunile de eliminare ating 2 sau mai mulți in creși odată. În cele următoare, voi lua în discuție în parte fiecare ormon sexual și la urmă voi expune turburările complexe.

a) Foliculina. În mod normal se găsește în aproape toate umorile organismului. Diversele titrări au dat următoarele rezultate, pe care le voi înșira dela intrarea în viața extrauterină, până la moartea femeii.

La noul născut, prezența foliculinei, este trădată prin criza genitală, care se declanșează imediat după naștere și care se manifestă, după cum spune *Simonnet* prin o veritabilă „pubertate în miniatură” (congestia ovarelor cu o scurgere de sânge din vagin și congestia mamelelor). De fapt, titrările făcute, dovedesc o abundență de ormoni în urină. Proveniența ei este pusă în parte pe socoteala mamei și în parte este atribuită fătului. Ipoteza lui *Brouha*, *Hinglais* și *Simonnet* afirmă că acțiunea prolanului ar fi aceea, care ar declanșa formarea exuberantă de foliculină în copil, atât mascul, cât și femel.

Eliminările prin urină în timpul copilăriei sunt destul de importante și independente de sex. Astfel, *Frank* găsește două unțiăți șoarece pe litru la fetiță de 4 ani, 4 U. S. pe litru la fetiță de 9 ani, 12 U. S. pe litru la băiat de 6½ ani, sau chiar 150 U. S. la copil de aceeaș vârstă. Cantitățile acestea ar proveni după unii și din alimente, dar mărimea lor lasă de bănuit funcțiunea glandelor endocrine.

La pubertate, funcțiunea ovarului, pornită de secreția lobului anterior al ipofizei, implică în sine o augmentare a formațiunii de foliculină. Titrări precise nu avem în această direcție, dar se poate afirma cu toată siguranța că trebuie să existe o cantitate cel puțin tot așa de însemnată ca și la femeia adultă. Căci pe lângă rolul de a declanșa funcțiunea mucoasei uterine, are și menirea de a desvolta caracterele sexuale secundare, (faptul este dovedit de *Roberts* la femeile castrate în pubertate, la care prin injecție de foliculină obține o dezvoltare a acestor caractere).

În vârsta adultă a femeii, avem să considerăm diferitele etape ale ciclului oestral. Eliminarea de foliculină în cursul unui ciclu este estimată de *Frank* la 800 U. S., *Kurzrok* și colaboratorii la 750 U. R., iar *Siebke* spune că eliminarea totală urinară și prin fecale s'ar ridica la 10000 U. S. *Brandwein* constată că există două tipuri: unul cu eliminare urcată, 450—900 U. R. și unul cu eliminare scăzută: 225 U. R. Cantitățile de foliculină eliminate în diferitele momente ale ciclului, au dat naștere la o serie de cercetări cari au dus la rezultate contradictorii. *Brandwein* emite în privința aceasta o clasificare bazată pe cercetări minuțioase. El afirmă, analog cu cele de mai sus,

că există două tipuri : unul cu două exacerbări în cursul unui ciclu (ziua 6—16, cu 40—50 U. R., și ziua 23—27, cu 60—80 U. R., minimum intermediar fiind de circa 5 U. S.) *Frank* și *Siebke* dau ca timp de exacerbare ziua 12-a—15-a și altul 1—2 zile înaintea menstruației, iar *Gustavson* și *Green* ziua 9—19-a și 21—24. În fine, tipul II prezintă trei exacerbări de eliminare : ziua 8-a, a 16-a, și a 21-a. Uneori se observă o creștere a eliminării, chiar în timpul menstruației. Variațiunile cantitative în sânge au dat loc la aceleași discuții. În general, majoritatea autorilor înclină spre afirmația, că ea crește considerabil înaintea menstruației cu câteva zile. După experiențele actuale, se pare că luteina nu are nici o acțiune în producerea menstruației, rolul acesta avându-l foliculina. Mecanismul amintit se observă prin simplă administrare de foliculină, în doze masive, la castrate. Felul în care lucrează acest ormon a fost concretizat în ipoteza lui *Allen*, care spune că fiind atins un anumit nivel de foliculină în organism, se produce emoragia uterină, cu scăderea bruscă a acestei cantități. Cercetările ulterioare de control au confirmat această ipoteză.

Inceputul menopauzei, marchează o nouă perioadă în economia foliculinei. Se pot deosebi trei stadii în acest timp: în primul loc avem o hiperfoliculinemie cu o eliminare proporțională. Urmează apoi diminuarea ormonului până la dispariție completă și în fine persistența unei eliminări de ormoni gonadotropi fără apariția foliculinei. În stadiul când ormonul gonadotrop atinge apogeul, funcțiunea creatoare de foliculină a ovarului este de mult suspendată. Turburările din acest timp, din punct de vedere clinic, sunt explicate pe deplin prin această revoluție ormonală.

Am văzut până aici variațiunile normale ale foliculinei în organismul femeii, evidențiabile prin titrarea ormonală. Din punct de vedere clinic însă, titrarea de ormoni ne aduce un real serviciu în modificările patologice în oricare din aceste etape ale vieții genitale femești.

Cauzele cari pot să producă aceste turburări se pot sistematiza în felul următor :

Cauze cari produc ridicarea cantității de foliculină :

1. Turburări prin mărirea secreției.

2. Turburări prin diminuarea utilizării.

3. Turburări prin diminuarea eliminării.

Cauze cari produc scăderea cantității de foliculină :

1. Turbuări prin scăderea sau suspendarea secreției.

2. Turburări prin creșterea utilizării.

3. Turburări prin creșterea eliminării.

Acest tablou inspirat de *Simonnet* este discutat de el, din punct de vedere al posibilității, pe care o oferă fiecare dintre cauze. Ori, din punct de vedere patogen, vom vedea, că ele sunt explicate mulțumitor.

Deoarece aceste titrări urmăresc punerea unui diagnostic și mai ales indicarea unei conduite terapeutice, trebuie să vedem ce turburări clinice, cu alte cuvinte, ce simptomatologie corespunde augmentării sau diminuării ormonale, după cum clasifică *Simonnet*.

Urmând aceeaș cale ca și la considerațiunile asupra foliculinei în stare normală, trecem în revistă o serie de turburări în legătură cu diferitele vârste.

În vârsta prepuberală se poate întâlni, în mod excepțional, apariția precoce a pubertății. Clinic, tradusă prin accentuarea bruscă a caracterelor sexuale secundare, iar anatomo-patologic prin prezența frecventă a unei tumori care este responsabilă de un rezultat pozitiv la titrarea de foliculină, ajungând uneori la valoarea cantității dela o femeie adultă. (*Frank*).

În vârsta pubertății, întârzierea manifestărilor normale este cauzată tot de o disfuncțiune ovariană care poate fi primitivă, sau datorită unei ipofuncțiuni ipofizare (vezi mai departe). Turburările mintale la această vârstă pot prezenta adesea foliculina diminuată, dispărută, excepțional augmentată. Adeseori tabloul de turburări ginecologice este însoțit de turburări somatice, datorită aceleiași cauze și care a fost etichetată cu numele de cașexie ipo-ormonală.

În vârsta adultă, cele mai dese tablouri clinice în această direcție, sunt date de turburările menstruale (amenoree, dismenoree, metroragie, etc) Suprimarea formării de foliculină dă la cercetările de laborator un rezultat negativ pentru urină și sânge. Din punct de vedere patogenic poate fi primitivă, cu un infantilism ovarian, și însoțită de semne somatice. Activitatea

ormonală a ovarului poate fi suspendată, sau diminuată de diferite cauze clasate în primitive sau locale și secundare unei insuficiențe ipofizare. Cele din urmă aparțin turburărilor asociate. Primele sunt dependente de afecțiuni ale ovarului reprezentate prin: turburări de circulație, infecții ovariene cu inflamație și scleroză consecutivă. Augmentarea cantității de foliculină, datorită unor atrezii foliculare, sau a unor chiste ovariene, ovar polichistic, etc. pot să dea reacțiuni intense la titrare. Hemoragiile și metroragiile, care au la bază o disfuncțiune ovariană, sunt de asemenea justițiabile a fi supuse titrării, care nu numai că ne dă cheia diagnosticului ci mai ales indicații de comportare terapeutică. Se poate dovedi prin acest mijloc, că majoritatea din turburările acestea menstruale, sunt datorite unei producțiuni excesive de foliculină. Dozările lui *Siebke* arată o creștere a foliculinei în sânge la 50 U. S. pe litru, în timpul metroragiilor, pentru ca după acest acces emoragic cantitatea să scadă vertiginos. Asemenea dozări au fost făcute de *Frank*, *Mazer* și *Goldstein*, etc. În timpul menoragiilor *Frank* dozează 7000 U. S. pe când *Proust*, *Moricard* și *Rodier* 800 U. int., în urină. Menoragiile prin insuficiență foliculară există, însă sunt mai puțin frecvente. Se manifestă de obicei alături de un uter mic infantil și au o durată lungă. În fine există o serie întreagă de alte turburări, apanajii ale menstruațiilor, cari rămân neexplicate până la o încercare de dozare ormonală, când nu arareori avem ocazia de a constata discriinii foliculo-ovariene.

În fine ultima manifestare a foliculinei este preclimacteriul, când produce turburări, întâi prin prezența ei în cantitate mult prea mare și apoi prin diminuare treptată. Comportarea terapeutică este dictată de titrarea ormonală. Tot în acest loc intră de altfel și menopauza artificială, consecutivă isterectomiilor și castrărilor radiologice.

În mare parte însă manifestările acestea, se încadrează în turburări complexe, caracterizate prin tablouri polimorfe.

b) Luteina care acționează în faza de transformare glandulară a uterului, este un inhibitor al maturității foliculare și protejează nidațiunea ovulului fecundat. Cercetarea umorilor pentru conținut de ormon luteic, se face foarte rar. Cazurile în care este necesară titrarea de acest fel, sunt strict dependente de acțiunea lui asupra foliculilor și asupra sarcinei.



Uneori amenoreile care se datoresc unei imposibilități de maturiție a foliculilor, sunt consecutive unui corp luteu persistent, care prin proprietatea sa antagonistă oprește dezvoltarea, maturiția, precum și ruperea foliculilor.

Un caz special este reprezentat de multe ori prin sterilitatea datorită unei insuficiențe luteinice. Acțiunea protectoare asupra nidațiunii nu se produce, sau poate lipsi chiar caracterul glandular al mucoasei uterine. Este un tablou de turburare complexă, care se vede destul de des, când o hipersecreție foliculară produce mereu proliferațiune ajungând până la o hiperplazie chistico-glandulară, fără să treacă la faza de transformare a mucoasei. În cazul acesta uneori titrarea ormonului din corpul galben poate să ne fie de mare ajutor.

De asemenea turburările secreției de luteină, prin ipofuncțiune, dau turburări în legătură cu sarcina, chestiune de altfel tratată la reacția de sarcină, în punctele avortului habitual și a vomismentelor incoercibile gravidice, în legătură cu prolanul B.

c) Ormonul gonadotrop al ipofizei. Vom vedea mai departe legătura din punct de vedere patogenetic, care există între prolanul A și foliculina, precum și între prolanul B și luteină. Ne mulțumim a spune de pe acuma, că variațiunile foliculinei în minus, sunt precedate sau urmate de o variațiune în creștere a prolanului A. Fapt pentru care titrarea prolanului A este o probă auxiliară, pentru constatările noastre dela titrarea foliculinei. Deseori reacțiunile cu privire la prolanul B înlocuesc pe cele ale luteinei. În capitolul următor se va vedea că prin mijlocirea prolanului B putem să executăm reacția de sarcină.

Prezența foliculinei și a prolanului A exclude secretarea luteică și mecanismul declanșator, prolanul B (exceptând sarcina). Cei doi ormoni gonadotropi se succed în acțiunea lor asupra ovarului.

Prolanul A, prezintă ca și foliculina, o imagine fidelă a stării din organism, prin eliminarea din urină. Ea este, în timpul unui ciclu sexual, de circa 743 U. R. (*Zondek*) care variază dela o eliminare de 8 U. R. pe zi în post menstrum, până la 25 U. R. pe zi, la menstruație. Faptul că se elimină așa o cantitate mare de prolan A înaintea menstruației, adică la sfârșitul

fazei luteinice, pare să fie curios, totuși a fost probată prin cercetări serioase.

O chestiune care se pune este: ce se întâmplă cu secreția anteipofizară înainte de a acționa asupra sferei genitale? Teoriile de azi susțin că ipofiza, prin lobul ei anterior, acționează asupra creșterii și numai după ce dezvoltarea s'a făcut complet, se îndreaptă spre organele genitale, producând maturiția foliculilor, prin prolanul A. Din punct de vedere ginecologic și obstetrical, ormonul gonadotrop, ne interesează din acest moment. Este indubitabil că principiul care produce creșterea execută o acțiune inhibitoare asupra principiului gonadotrop. La instalarea menopauzei am văzut că eliminarea de prolan crește în perioada a treia când foliculina este dispărută. Cercetările lui *Österreicher* au arătat că această eliminare crescută (80—330 U. S.) durează până la vârstă înaintată în 90% a cazurilor.

Augmentarea eliminării de prolan, se produce în două cazuri: încetarea funcțiunilor sexuale și în boli tumorale (nu mai repet comportarea în caz de climacteriu fiziologic).

Creșterea ormonului după castrarea operatoare, a fost constatată de *Zondek* în 86,6% a cazurilor. Apariția se face la 10 zile după castrare în urină și persistă mai mulți ani. Cercetările de control au confirmat aceasta ipoteză. Se admite azi în general că există în acest caz o hiperfuncțiune a lobului anterior și totodată, foarte probabil și eliminarea se face în cantități mărite, în lipsa obiectivului de acțiune. Cele enunțate mai sus au deschis calea pe care putem merge, pentru ca ajutorul titrării să stabilim o suspendare a activității genitale feminine. Sunt apoi interesante observările lui *Zondek*, relativ la eliminarea mărită a prolanului prin urină, în caz de tumori și în special a tumorilor organelor genitale (68,7% față de tumori extragenitale 33,3%). El constată că la femei în perioada sexuală floridă nu avem niciodată urcare de prolan în urină, pe când la cele cu tumori foarte des. Titrarea concomitentă a sângelui, arată o diferență respectabilă în favoarea urinei, ceea ce denotă că există o hiperproducție de prolan, neîntrebuințată, de care organismul vrea să se debaraseze. Dau mai jos o tabelă după *Zondek* în care se arată cantitatea de prolan în urină:

La femei în epoca floridă . . . . .	5—25 U. R.
„ „ gravide . . . . .	5000—150000 U. S. (A și B)
„ „ cu carcinom genital . . . . .	110—400 U. S.
„ „ „ tumori cu celule granuloase . . . . .	300—600 U. S. (A și B)
Chorio-epiteliom . . . . .	5000—200000 U. S. (A și B)
Teratom mucos . . . . .	150 U. S. (A și B)

d) *Turburări complexe.* În clinică suntem de obicei puși în fața unui tablou ceva mai complex. Nu arareori se întâmplă să constatăm scăderea, sau urcarea concomitentă a doi factori. Faptul este de altfel foarte ușor explicabil, ținând seama de influența reciprocă pe care o exercită. În turburările iperfoliculare asociate cu turburări ipofizare, întâlnim iperprolanemie A, lucru explicabil prin legătura de subordonare ce există între acest ormon gonadotrop și foliculul ovarian. Sunt cazuri când turburările menstruale, ce de obicei sunt puse pe socoteala unei iperfoliculinemii, nu pot fi corectate prin simpla administrare de ormoni foliculari; trebuie să asociăm și ormonul ipofizar. Este cazul tuturor amenoreilor în perioada ce urmează imediat pubertății. Dacă nu există iperfuncțiune ovariană fără secreție mărită de ormoni gonadotropi ipofizari, menopauza ne oferă un caz de disociație, când pe lângă o iperprolanemie A, foliculina este scăzută până aproape de dispariție. E semnul sfârșitului vieții ovarului. Cazuri de tranziție cu interpretare mult mai delicată, întâlnim dealungul perioadei mature a vieții sexuale femești: ori de câte ori ovarul se află în stare patologică (inflamațiuni, degenerescențe, tumori, turburări neuro-vegetative locale, etc.) este natural ca ipofiza sănătoasă să secrete în limite normale și ovarul să nu mai răspundă, din cauza suferinței sale, la incitația motorului său.

Când în aceste turburări complexe intră ca factor și prolantul B, diagnosticul nostru se îndreaptă spre sarcină ce în variațiile ei fizio-patologice pretinde de multe ori și titrarea cantitativă a ormonului gonadotrop de luteinizare. Dar despre aceste lucruri vom vorbi la capitolul următor.

Ținând seamă de acestea și fiind puși în fața unor rezultate de titrări complexe, putem să facem cu ușurință legătura între comportările diferiților ormoni, având înaintea noastră corelația strânsă care există în acțiunea lor.

e) Din cele expuse mai sus se vede care pot fi interpretările de variațiune cantitativă, a ormonilor sexuali. In cele ce urmează voi da o scurtă statistică asupra a 217 cazuri de titrări ormonale, efectuate în laboratorul clinicei ginecologice și obstetricale din Cluj, care au fost controlate de mine din câteva foi de observație. In rezultatele de laborator avem să considerăm trei factori, cari se titrează: prolanul A, prolanul B și foliculina.

Cazurile amintite se repartizează în felul următor, considerând diferitele feluri de eliminare:

Prolan A.	Prolan B.	Foliculina	Nr. caz	Procentualitate
+	-	+	46	21,19 <sup>0</sup> / <sub>10</sub>
+	-	diminuat	52	24,88 „
+	-	-	83	38,24 „
-	-	-	22	10,13 „
diminuat	-	iper +	2	0,92 „
+	+	+	9	4,14 „
iper +	iper +	iper +	3	1,38 „

Raportând cele prezentate la cazurile clinice, vom vedea că (exceptând cele 46 cazuri normale de eliminare unde simptomele au fost datorite altor cauze, adică unor turburări extragenitale) diferitele aspecte de eliminare ormonală iau felurite aspecte clinice:

Prolan A pozitiv, prolan B negativ și foliculina diminuată au fost datorite: unui infantilism ovarian, unor inflamații ovariene cu scleroză consecutivă, unor disfuncțiuni ovariene esențiale, tumori ovariene sau în majoritatea relativă a cazurilor (30%) în urma unor turburări preclimacterice.

Prolan A pozitiv, prolan B negativ, foliculina negativ tradusă prin insuficiență totală ovariană, în urma unor infantilisme ovariene (cu manifestări somatice și turburări endocrine accesorii), scleroze ovariene avansate, climacteriu fiziologic, climacteriu chirurgical și röntgenologic (acestea din urmă fiind de multe ori însoțite de ușoare ascensiuni ale eliminării de prolan) și degenerescențe chistice ale ovarelor.

In cazurile cu neeliminare totală de ormoni sexuali, am găsit discriminii esențiale, încadrate în turburări poliglandulare cu infantilism sau turburări psihice care nu aparțin în acest loc.

Prolan A diminuat, prolanul B negativ și foliculina iperpozitivă, din punct de vedere clinic prezentau tablouri de degenerescențe foliculo-chistice ovariene, cu o ușoară scădere a eliminării de prolan.

Prezența celor trei ormoni împreună a fost observată în cazuri de sarcină și în două cazuri de molă idatiformă la începutul dezvoltării. Iar prezența lor în cantități considerabil crescute a fost doveditoare a cazurilor de molă și chorio-epiteliom.

Cele de mai sus sunt în măsură să ne arate *unele* cazuri, unde titrarea de ormoni a adus un real serviciu, prin indicarea comportării terapeutice ormonale. În practica de toate zilele aceste posibilități sunt și mai multiple și mai cu succes utilizabile.



## C) REACȚIA DE SARCINĂ.

### 1. Principiu.

Cunoaștem din cele de mai înainte variațiunile normale și patologice ale foliculinei, evidențiabile prin titrare de ormoni. Imprejurările se schimbă însă în momentul când ovulul fecundat se nidează pe mucoasa uterină, adică în momentul când începe sarcina.

Expresiunea ormonală a sarcinei a fost foarte bine caracterizată în următoarele puncte, pe care le concretizează atât de bine Zondek în „Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens“:

1. „Foliculina și ormonul gonadotrop al ipofizei anterioare furnizează oului fecundat, mijloacele cele mai propice de existență“.

2. „Când oul este fecundat se produce o ipersecreție din acești ormoni, cari sunt constructori pentru sarcină“.

3. „Este caracteristic pentru femei, inundarea explozivă a organismului cu prolan A și B și augmentarea treptată a cantității de foliculină, în timpul sarcinei“.

4. „Cantități mari din acești ormoni se găsesc în timpul sarcinei în: palcentă, sânge și mai cu seamă în urină, foarte puțin sau deloc în alte umori. Difuziunea capilară a ormonilor este mai mică decât a celorlalți componenți ai sângelui“.

5. „Corpul elimină cantitatea superfluă de ormoni în urină, așa că aici se găsește o cantitate mai mare din aceștia decât în circulație“.

Din cele de mai sus se vede că punctul principal pentru reacția de sarcină îl formează enunțarea din urmă. Punerea în evidență a cantității așa de mare de ormoni din urină, stă la

baza acestei lucrări. Se face evidențierea prolanului și în special a prolanului B. Ca reacție de bază a servit metoda lui *Zondek* pentru titrarea prolanului B.

Este de remarcat cu acest prilej, că proveniența acestui ormon pe care se bazează diagnosticul biologic al reacției de sarcină, mai mult ca sigur este de origine chorială și nu o hiperproducție ipofizară; dovadă, apariția lui în cantități apreciabile deodată cu implantarea primei vilozități choriale în organismul matern, precum și exageratele cantități din molă și chorio-epiteliom, ce se găsesc chiar în lichidul din veziculele molare, cât și producerea lui de o mică particulă chorio-epiteliomatoasă transplantată. Deci nu este vorba de un ormon ipofizar, ci de unul asemănător cu el (*Filip, Grigoriu, Purge, Kese, Coja*). Putem spune deci, că țesutul chorial este o glandă cu secrețiune internă.

## 2. Metode.

a) Reacția *Aschheim-Zondek* este bazată pe evidențierea unuia sau mai multor corpi emoragici, sau a unuia sau mai multor corpi galbeni în ovarul șoricelilor infantile. Pentru fiecare reacție avem nevoie de 5 șoricelii infantile. Numărul acesta este cerut, pentru a avea siguranța reacției și pentru că astfel prevenim să nu ne moară toți, în urma toxicității urinei de gravidă. Se cere, ca cel puțin 3 șoareci, să ne arate rezultate analoage. Materialul întrebuintat este urina de dimineață, luată eventual prin cateterism. În caz că urina trebuie să fie expeditată, pentru a nu se altera, sfătuim a se adăuga pentru fiecare 30—50 gr. urină, 1 picătură tricrezol pur. Înaintea injectării reacțiunea trebuie adusă la slab acidă, cu acid acetic 10%, apoi filtrată. Administrarea se face în felul următor:

### (Tablou *Zondek*)

In ziua	I.	ora 11—12 și ora 17
" "	II.	" 10 " " 13 și 17—18
" "	III.	" 10

### Cantitatea :

Test	I.	. . . . .	6 × 0,2 cm.
"	II.	. . . . .	6 × 0,25 "
"	III.	. . . . .	6 × 0,30 "
"	IV.	. . . . .	6 × 0,30 "
"	V.	. . . . .	6 × 0,40 "

Este bine a se face și examenul secreției vaginale. În ziua 5-a dela începutul injecțiilor, se sacrifică animalele și se cercează ovarele. Numai prezența de corpi emoragici sau corpi galbeni permite punerea unui diagnostic pozitiv. Aceștia de multe ori nu se pot pune în evidență macroscopic. În acest caz se va examina la microscop, fiind întinse pe o lamă după prealabilă spălare în apă. Corpii emoragici se văd pe ovarul întins pe lamă, iar cei galbeni numai dacă ovarul a fost zdrobit prin o a două lamă.

b) Metoda accelerată după *Zondek* (F. S. R.). Procedeu este acelaș ca mai sus, cu deosebirea că se întrebunțează ormonul extras și concentrat din o cantitate oarecare de urină, în o cantitate mai mică de disolvant. În urma acestora, reacțiunea se produce mai repede și după 51—57 ore se poate citi rezultatul. Extragerea și concentrarea se face precipitând albuminele din urină cu alcool, se spală precipitatul cu eter și apoi se agită cu apă. Se centrifughează și rezidiul se aruncă. În apă este dizolvat ormonul. Concentrația o putem face după voie. *Zondek* recomandă o concentrare de 1:5, iar *Ebersson* și *Silverberg* de 1:20 sau 1:60. Prezența de corpi emoragici denotă pozitivitatea, dar absența lor nu exclude acelaș rezultat.

c) Reacțiunea *Friedmann-Brouha*. Acelaș principiu se aplică și la această reacțiune. Testul este reprezentat prin iepuri de 1200—1600 gr. (preferabil 1200 gr.), cari prezintă garanție de a fi infantili. Se injectează în două zile consecutive câte 10 cmc. de urină nativă i. v. (în vena marginală a urechii). După ultima injecție, la 12—24 ore, se poate citi rezultatul. Animalele nu se sacrifică, ci se face o laparotomie mediană suprapubiană și se examinează ovarele scoțându-le la vedere. Puncte emoragice denotă pozitivitatea. Se repun organele și se coase peritoneul și pielea.

d) Reacția *Brouha-Hinglais-Simonnet* se bazează pe constatarea că implantările de ipofiză sau injecții de prolan B (din urina gravidelor) produc, la șoarecii masculi infantili de 8—10 gr., sau chiar la masculi adulți, o creștere în greutate a prostatei și a veziculelor seminale. Se fac injecții cu 0,1—0,3 cmc. urină și reacția durează 8—10 zile. Creșterea în greutate este de circa 100 mlgr. pentru veziculele seminale. Există și o modifi-



care a acestei reacții după *Bourg*, care injectează la șobolani masculi și femele, concomitent 5 zile câte 1 cmc. Sacrifică după 5 zile animalele și compară rezultatele.

e) Reacția *Brindeau H.* și *M. Hinglais*. Tehnic se execută pe 6 iepuroaice de 1—1½ kgr. (de aceeaș greutate), izolate de masculi de cel puțin o lună. Se administrează intravenos în o singură injecție cantități diferite de urină, recoltată dimineața. La 48 ore se deschide abdomenul și se citește pe ovare rezultatul. Injecțiile se fac cu următoarele cantități:

Test I. . . . .	20	cmc.	urină	
" II. . . . .	2,5	"	"	
" III. . . . .	0,75	"	"	
" IV. . . . .	0,30	"	"	
" V. . . . .	1,00	"	"	" diluată 1 : 10
" VI. . . . .	0,40	"	"	" 1 : 10

Pozitivitatea indică: pentru primul 0, unități iepure, al doilea 500 U. E., al treilea 1000 U. E., al patrulea 4500 U. E., al cincilea 30.000 U. E., al șaselea 100.000 U. E.

In caz de ou mort avem pozitiv I și II.

In caz de sarcină normală avem pozitiv III și IV.

In caz de molă, chorio-epiteliom sunt pozitivi V și VI.

Unitatea iepure, în acest caz, a fost definită cantitatea minimă de hormoni din sânge sau urină, care în o singură injecție i. v. la o iepuroaică de 2 kgr. face să apară în 48 ore cel puțin un punct emoragic, pe cel puțin unul din ovare. Cu aceste titrări s'a constatat că:

Serul femeii gravide normale conține 3000—4500 U. E., care crește spre sfârșitul sarcinei. In vomismente gravidice 7000—13.000 U. E. prezentând o activitate mai mare a placentei. In făt mort intrauterin, 0—50—500 U. E. In molă și chorio-epiteliom 30.000—50.000—100.000 U. E.

f) Iperemia și mărirea ovarelor. Incercări ale lui *Zondek* precum și cele publicate de *Reiprich*, arată că injecții de 10—14 cmc. urină, în interval de 6—9 ore, la șobolan femel de 40—50 gr., prezintă după 30 ore o mărire a ovarelor precum și o iperemie care ajunge similară culorii rinichilor.

g) Reacția de sarcină pe *xenopus laevis* (broasca sudafri-

cană). Prin injecții de urină concentrată 1:10 prin metoda descrisă la punctul b, *Bellerby* a obținut ovipoziție la broaștele sudafricane. Se întrebunțează animale, la care se injectează un cmc. de urină concentrată. Reacția care apare după 9 ore, este pozitivă dacă apare ovipoziția, la 5 dintre teste și la o sarcină trecută de săptămâna a 4-a. O metodă analoagă prezintă și *Saphiro* și *Zwarenstein*.

h) Reacțiunea melanoforă la broască (*Rana esculenta* și temporaria), (*Konsuloff*). Metoda se bazează pe apariția melaninei în derm, în special la broaștele ipofizectomiate, după injecții în sucii limfatici de 2,5 și 1—1,5 cmc. urină, la interval de 1 oră. Reacția pozitivă se manifestă prin apariția melaninei în piele, cu deosebire în regiunea dorsală. *Zondek* privește cu neîncredere reacția din urmă.

i) Reacția pentru evidențierea chorio-epiteliomului. Degenerescența malignă, a unor resturi de vilozități choriale, produce cantități enorme de prolan B. Cantitatea este așa de mare, încât urina recoltată dimineața și injectată subcutan la iepuroaice infantile de 600—800 gr., în 2 zile consecutive câte 1 cmc., după 48 ore produce numeroși foliculi emoragici în ovar. Reacțiunea este așa de intensă, încât nu lasă nici un dubiu asupra pozitivității. Exceptional o molă idatiformă, enormă, poate să producă o reacțiune analoagă.

### 3. Valoarea clinică a reacției de sarcină.

Odată metodele descrise, se pune întrebarea cari sunt aplicările multiple ale reacției de sarcină și cum se pot interpreta diferitele rezultate, din punct de vedere al diagnosticului clinic. Problema care ni se impune este cu mult mai puțin complexă ca la titrarea ormonilor sexuali, unde concurează atâția factori auxiliari, cari îngreunează racordarea rezultatului din laborator cu diagnosticul clinic.

Amintindu-ne despre cele discutate la producțiunea prolanului B în organism și eliminarea în urină și despre raportul ce există între acestea și țesutul chorial, se poate face următoarea schemă (după Dr. Purge):

### Reacția pentru diagnosticul țesutului chorial:

Viluozitate chorială (+) Dgs. indirect = ou fecundat Dgs. precoce  
Placentă (++) Dgs. indirect = făt sau moarte fetală (-) Dgs. de sarcină.

Placentă moloasă (+++) sau recidivă = molă sau avort molos (-)  
Dgs. de țesut placentar patologic.

Țesut chorio-epiteliomatos (++++) sau recidivă = chorio-epiteliom Dgs. de țesut placentar malign.

Chorio-epiteliom și tumori testiculare maligne la bărbat (++++)

Chestiunea se poate privi din două puncte de vedere: sarcina normală și sarcina patologică.

După cum am amintit în descrierea principiului reacției de sarcină, eliminarea de prolan B este unul din semnele precoce ale nidațiunii oului. Din însăși acest fapt reiese în mod logic că o sarcină nediagnosticabilă prin examen genital, care din punct de vedere clinic nu prezintă încă nici o manifestare, poate fi evidențiată prin laborator. Apariția ormonului în urina femeii gravide se face între ziua I-a și a VI-a dela întârzierea menstruației (*Aschheim-Zondek*, *Brouha-Hinglais-Simonnet*), excepțional această apariție poate întârzia până la ziua a X-a sau a XV-a, dar se poate ivi și mai de vreme de aceste date, ceea ce ne dă o reacție prea-precoce. Preciziunea reacției dă o procentualitate de 98—99,7% (după *Brouha-Hinglais-Simonnet*), iar *Zondek* dă o procentualitate de 1—2% erori de diagnostic. *Allenberg* constată 1,75% rezultate greșite. În clinica ginecologică și obstetricală din Cluj de când ființează laboratorul de reacții biologice s'au executat 4070 reacții de sarcină, cari au fost controlate (după posibilitate) și din care 203 au dat rezultate greșite, ceea ce reprezintă o procentualitate de aproape 5%. Procentul erorilor constatate în cazul reacției de sarcină, sunt datorite în cea mai mare parte unei greșeli în alegerea testului și nerespectarea condițiilor de recoltare a urinei.

Este deci evident că aceste cifre nu pledează decât pentru perfecțiunea acestei reacții. Se mai poate adăuga faptul că mortalitatea șoarecilor de experiență prin urini toxice, care *Zondek* o evaluează la circa 6—7%, iar în laboratorul clinicii ginecologice și obstetricale din Cluj au fost găsite 15% precum și a

iepurilor de 9,10%, a scăzut prin metodele de desintoxicare a urinei.

Diagnosticul precoce al unei sarcini, în afară de faptul că este cerută de multă lume pentru motive de curiozitate, afective, sau a igienei sarcinei, prezintă o oarecare importanță și din punct de vedere medico-legal. Astfel se poate cere în caz de divorț, când femea afirmă că e gravidă; în accidente, când femea susține că e însărcinată și că se va produce un avort, sau o naștere prematură; uneori în caz de deces al soțului este necesar a se ști dacă femea nu este însărcinată; excepțional este vorba de deținute cari prin acest mijloc, adică al unei presupuse sarcini vreau să-și dobândească o quasi-libertate. Mai este de amintit faptul, că reacția de sarcină care implică și punerea unui diagnostic, trebuie ținută sub secretul profesional. Urina să fie recoltată de medic, expediată prin acesta laboratorului, iar rezeultatul eliberat numai medicului sau persoanei în drept.

Sarcina patologică cere de multe ori cunoașterea ei, deziderat care se îndeplinește prin reacția de sarcină precoce. Motivele sunt reprezentate prin tratamentul adecvat, instituit în caz de boli care pot fi agravate prin sarcină (tuberculoza, cardiopatii, etc.). Tot asemenea sifilisul cere un tratament adecvat noii stări fiziologice. Prezentând un pericol pentru procrearea de copii cu tare ereditare, este importantă cunoașterea sarcinei pentru țările în care s'a introdus avortul eugenic. A interveni pentru întreruperea sarcinei în caz de afecțiuni incompatibile cu ea, este mult mai ușor având la dispoziție rezultatul laboratorului, căci ne pune în situația de a interveni atunci, când riscul este mai mic și evacuarea uterului mai ușoară. În fine o sarcină care stă la limita normalului, este cea amenințată de avortul abitual. Măsurile pentru împiedecarea unui avort, se pot lua, evidențiind sarcina, care de multe ori este ignorată.

De un ajutor neprețuit este însă reacția de sarcină în diagnosticurile diferențiale. Se întâmplă ca și cel mai rutinat clinician să fie în dubiu la un moment dat, neavând încredere în examenul ginecologic prin tușeul vaginal sau alte metode. Un fibrom uterin, care după cum se întâmplă uneori este concomitent cu o sarcină, sau există numai singur, este pentru laborator un lucru

ușor evidențiable. Aceeaș soartă este rezervată și pentru tumori, cum ar fi chistele, chistele dermoide, ematometria și mai rar ematosalpinxul sau piosalpinxul, care s'ar putea confunda cu o sarcină normală, avort infectat, sau chiar o extrauterină. Amenoreile de natură ormonală, chiar începuturile menopauzei, pot să ne impună cercetarea urinei după prolan B.

Uneori se impune idea unei reacții de sarcină în fața unei suspiciuni de sarcină extrauterină. În această privință părerile se impart. Unii consideră laboratorul drept decisiv și de mare ajutor în această chestiune. *Zondek* însă, aduce critici foarte aspre și în cea mai mare parte îndreptățite. El constată, că nu se poate întrebuița rezultatul reacției decât în caz pozitiv, care ne ajută atunci, când încă nu s'a produs ruptura și când există un dubiu asupra formațiunei tumorale dela nivelul anexelor. Reacția negativă, nu exclude o sarcină extrauterină, căci știm, că dacă oul este mort, după 5—6—8 zile reacția se negativizează. Cu atât mai puțin ne este de vre-un folos real această cercetare când fenomenele trădează o inundație peritoneală. Comportarea în cazul acesta, care trebuie să fie de urgență, este suficient indicată prin simptome clinice, care culminează prin punctia Douglasului pozitivă. Nu există chirurg care în asemenea caz să poată aștepta rezultatul reacției. *Brindeau* și *Hinglais* afirmă că reacția de sarcină este pozitivă în 80—85% a cazurilor, rămânând 15—20% care ar fi apanajul conceptului mort.

Eliminarea prolanului B în urină, se produce încă 5 sau chiar 8 zile după naștere. Cazul este acelaș și când placenta nu mai lucrează adică atunci, când e moartă. Ori acest caz în timpul unei gravidități denotă moartea oului. În ultimele luni de graviditate se pot produce variațiuni ale eliminării de prolan, cari nu arareori pot da o reacție negativă. De aceea *Zondek* recomandă a se face concomitent reacție pe șoarece castrat, pe șoarece infantil și cu prolan extras din urină și concentrat. Reacția negativă adecvată denotă cu probabilitatea cea mai mare că e vorba de un ou mort. Constatarea de mai sus este utilizată și în cazul avorturilor. O reacție pozitivă la un avort confirmat sau medical, denotă resturi placentare în activitate. În cazuri inverse când se constată lipsa prolanului în urină, cu

toate că oul nu a fost expulsat (*Missed abortion*), arată că conceptul este mort. Reacția de altfel nu se negativează decât după 2—3 săptămâni dela moartea oului. Aici se poate aminti ca specifică reacția lui *Brouha* și *H. și M. Hinglais* care prezentând pozitiv la primii doi iepuri pledează pentru avort iminent. *Vaysier*, *Chansson* și *Donnet* disting în această cercetare cantitativă următoarele posibilități: dela 0—100 U. E. este o zonă de incertitudine asupra diagnosticului de avort, dela 100—800 U. E. sarcina este întreruptă cu mare probabilitate, dela 800—1000 U. E. avem a doua zonă dubioasă (sarcina este probabilă), dela 1000—4500 U. E. sarcina este normală și în evoluție. Prin analogie avem acelaș caz și la nașterile la termen, unde se găsesc resturi placentare vii. Acestea vor da reacții pozitive.

O deosebită importanță prezintă reacția de sarcină în caz de molă și de chorio-epiteliom, unde se execută cu mici modificări. În aceste din urmă două cazuri, cantitatea de prolan eliminată în urină, poate ajunge la valori considerabil mărite. În sarcina normală eliminarea este de 30.000 U. S., iar *Robert Mayer* constată în caz de chorio-epiteliom 70.000 U. S., iar *Ehrhardt* la o molă 520.000 U. S. precum și *Zondek* în luna III-a 50.000 U. S. cu o urcare bruscă până la 200.000 U. S. Metoda a fost descrisă la partea tehnică. Se vor face diluții crescânde de urină și se injectează la șoareci infantili (metoda *Zondek*: face 2 diluții, 1:100 și 1:50 din urină și injectează la 2 serii de șoareci în doze crescânde). Reacțiunea se constată pozitivă cu indicația de molă sau chorio-epiteliom, dacă avem pozitivitate dela diluția de 50—60 mii U. S. în sus. Este de observat, că în caz de toxicoză gravidică, prolanul poate fi foarte urcat în urină. În cazul acesta evidențierea prolanului B din lichidul cefalorachidian și colostru pledează pentru degenerescența viluozităților placentare.


Rezumând cele de mai sus *H. Hinglais* și *M. Hinglais* constată că eliminarea ormonului gonadotrop este direct proporțională cu activitatea placentară. Activitatea normală produce eliminare normală, pe când o iperactivitate placentară consecutivă unei degenerescențe iperplastice se traduce prin o eliminare exagerată de ormoni. Invers este cazul pentru o ipofuncțiune sau o oprire în funcțiunea placentei. Pentru cazul I ar fi vorba

despre sarcini toxice, vomismente incoercibile, molă și chorio-epiteliom. În cazul al doilea se încadrează tendința la avort abitual, sarcina amenințată de intrerupere spontană și oul mort.

Un caz special este reprezentat prin eliminarea molei prezentând de cele mai multe ori pericolul unor resturi, care să degenereze malign. Titrarea ormonală vine în acest caz să completeze reacția de sarcină. Și de fapt făcând titrări din sânge la timp de 1—2 săptămâni după expulsia molei, o urcare a cantității de prolan va indica prezența resturilor cu degenerescență malignă. În clinica ginecologică și obstetricală din Cluj se execută în afară de aceasta, încă un control, tot la 2 luni câtva timp. Este cu atât mai important acest procedeu cu cât posibilitatea de diagnostic în așa o perioadă puțin avansată este o imposibilitate din punct de vedere clinic sau anatomo-patologic.

Pentru ilustrarea utilității reacțiunii de sarcină pot prezenta următoarea observație, din câteva cazuri urmărite de mine personal de când sunt în serviciul clinicei ginecologice și obstetricale din Cluj.

Din 174 analize au fost întrebuințate pentru:



Dgs. precoce . . . . .	12 cazuri	6,89%
„ diferențial cu metrită . . . . .	24 „	13,79%
„ diferențial cu tumori anexiale și uterine	51 „	29,31%
„ diferențial pentru sarcină extrauterină		
bănuită . . . . .	69 „	39,64%
„ pentru ou mort . . . . .	3 „	1,72%
„ de resturi placentare . . . . .	3 „	1,72%
„ de avort incomplet . . . . .	12 „	6,80%

Tipic este cazul sarcinei extrauterine, pe care am numit-o intenționat *bănuită*, pentru a arăta că din 69 cazuri numai 12 au fost diagnosticate de laborator ca atare, cu o precizie de aproape sută la sută. Un singur caz, unde de altfel fătul era mort de mai mult timp, rezultatul a fost — natural — negativ.

## D) REACȚIA PENTRU DIAGNOSTICUL SEXULUI INAINTE DE NAȘTERE DORN-SUGARMAN.

Intre cele mai noi reacții biologice, cari își caută loc azi în obstetrică, este și aceea pe care o voi expune mai jos. Ea este izvorâtă din încercările pe iepuri, pentru reacția de sarcină. Autorii ei, au observat unele transformări istologice, în testicolii acestor animale, după injecțiile cu urină de femeie gravidă.

Tehnica este următoarea: se aleg iepuri sub 3 luni de 750—1000 gr., al căror testicol se găsește strict în canalul inghinal și nu conțin spermatozoizi. Se injectează la acești iepuri, după ce în prealabil au fost castrați, de un testicol (care se ține pentru control) 15—20 cmc. urină intravenos, în doze de câte 5 cmc. (maximum 10 cmc.), în decurs de 36 ore. După 72 ore se recoltează și al doilea testicol. Modificările macroscopice, de ipemie și hipertrofie sunt datorite prolanului și par să fie specifice când sunt accentuate, pentru fătul de sex feminin. Se fac apoi preparate istologice, la cari se studiază spermatogeneza și spermiogeneza. În cazul că spermatogeneza este accelerată (uneori și spermiogeneza) reacția se consideră pozitivă și ar indica prezența unui făt de sex feminin.

În clinica ginecologică și obstetricală din Cluj, Dr. Pană publică 66 cazuri, la care a fost aplicată metoda cu următorul rezultat: 28 cazuri diagnosticate fete, cu confirmare 100%; 38 cazuri diagnosticate băieți, din care 29 au fost de gen masculin, iar restul 9 fete (procentualitatea totală de probabilitate este de 86%). Eroarea este pusă pe socoteala animalelor cari nu au reacționat la administrarea materialului de cercetat, nefiind probabil corect aleși în ceea ce privește vârsta. Urina care se întrebuințează, trebuie să provină dela o gravidă, între luna VI—IX-a, căci numai atunci putem obține rezultat.

Este o reacție biologică nouă, care încă nu a fost experimentată suficient, dar în orice caz deschide o nouă perspectivă.



## CONCLUZIUNI.

1. Studiul ormonilor în ginecologie și obstetrică este cel mai avansat capitol al endocrinologiei.

2. Noțiunile moderne achiziționate în urma cercetărilor laborioase, au stabilit norme precise de definire calitativă și cantitativă a funcțiilor ormonale sexuale feminine.

3. Titrarea ormonilor sexuali feminini este singura metodă biologică actuală, de diagnostic, a turburărilor endocrine, ce survin dealungul unei vieți genitale; rezultatele furnizate de ea ne indică cu precizie ormonul și doza necesară ce trebuie administrată în aceste discriminii.

4. Reacțiunea biologică de sarcină s'a dovedit mai sigură decât toate metodele de laborator, pentru diagnosticarea gravității, cunoscute până în prezent; procentul erorilor fiind de abia 1,75%, pe lângă un procedeu simplu și rapid.

5. Experiența întinsă a laboratorului clinice ginecologice și obstetricale din Cluj, în timp de 5 ani pe 7446 cazuri, subliniază utilitatea indispensabilă, a cercetării biologice, a funcțiilor endocrine sexuale feminine și a reacțiunii biologice de sarcină.

6. Ginecologul și obstetricianul modern nu se mai poate dispensa, în practica sa, de aceste reacțiuni biologice, în punerea unui diagnostic și trasarea unei terapeutici, azi, când endocrinopatia ginecologică intră ca factor patogenic în cele mai multe afecțiuni.

Cluj, 24 Iunie 1938.

*Văzut și bun de imprimat:*

Președintele tezei:  
ss. Prof. Dr. GRIGORIU CR.

Decan:  
ss. Prof. Dr. M. STURZA.



## BIBLIOGRAFIE.

1. *Aschheim S.*: Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. (Klinische Wochenschrift Nr. 6, 1927).
2. *Clauberg C.*: Die weiblichen Sexualhormone.
3. *Clauberg C. und Breipohl W.*: Folikel und Luteohormon in Ihrer Rückwirkung auf den Hypophysenvorderlappen. (Klinische Wochenschrift Nr. 14, 1935).
4. *Clauberg C.*: Zur Physiologie und Pathologie der Sexualhormone, im besonderen des Hormons des corpus luteum II. Die artifizielle Sexualzyclus am Uterus des Kastrierten reifen Kaninchens. (Zentralblatt f. Gynecologie, 1931, 55).
5. *Dierks K.*: Experimentellen Untersuchungen am menschlicher Vaginalschleimhaut. (Archiv für Gynecologie, 138, 1929).
6. *Eng H.*: Resorption und Ausscheidung des Folikulins in menschlichen Organismus, I și II. (Biochemische Zeitschrift, Nr. 271 și 274, 1934).
7. *Fellner O.*: Schollenbildung, Brunst und Menstruation. (Archiv für Gynecologie, 148, 1932).
8. *Grigoriu Cr. și Purge G.*: Mola hidatiformă în studiul ormonal. (Revista de endocrinologie, Ginecologie și Obstetrică, Nr. 3, 1936).
9. *Hinglais H. și M.*: A propos du titrage physiologique de la folliculine cristallisée. Equivalence entre l'étalon ponderal international et l'unité-Rat d'Allen et Doisy. (Paris Medical, Nr. 1, 1935).
10. *Kehrer E.*: Endocrinologie für den Frauenarzt. 1937.
11. *Laqueur E.*: Hormone und innere Secretion.
12. *Laqueur E.*: Ueber weibliche Sexualhormone insbesondere das Menhormon. (Klinische Wochenschrift, Nr. 6, 1927).
13. *Loewe S. und Lange F.*: Ueber weibliche Sexualhormone IX. Das Zielverfahren zur biologischen Titration brunsthormonhaltiger Stoffe, seine Fellerquellen und deren Vermeidung. (Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nr. 6, 1927).
14. *Pană D.*: Diagnosticul sexului înainte de naștere prin reacția Dorn-Sugarman. (Revista de Endocrinologie, Ginecologie și Obstetrică, Nr. 1, 1937).
15. *Purge, G., Kese G. și Coja N.*: Môle hydatiforme, étude hormonale. (C. r. Société biologique, section Cluj, 1934).

16. *Renlinger P. et Bailly*: La pratique du diagnostique de la grossesse. (*Biologie Medicale*, Nov. 1934).
17. *Sainton P., Simonnet H., Brouha L.*: *Endocrinologie Clinique, Therapeutique et Experimentelle*. 1937.
18. *Serdaris*: Technique et interpretations des reactions biologiques pour le diagnostique de la grossesse normale et pathologique. (*Paris Med.* Nr. 41, 1935).
19. *Siebke H. și Schuschiana P.*: Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons IV., Mith. Sexualhormon in Harn und Kot bei regelmässigen Mensuellen Zyklus, Zyklus oloringen und Hormontherapie. (*Zentralblatt f. Gynecologie*, Nr. 54, 1934).
20. *Simonnet H.*: L'hormone folliculaire in physiologie normale et pathologique. 1937.
21. *Zondek B.*: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. 1935.

