

ORMONUL LUTEINIC

SINTEZĂ DE FIZIO-PATOLOGIE ȘI TERAPEUTICĂ



PENTRU
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE 19 IULIE 1940

DE

DOBREANU V. VASILE

Preparator onorific al Clinicii Ginecologice și Obstetricale.
Intern la Salvare.



★ 4 4 0 0 0 3 6 7 6 ★

Biblioteca UMFST

ORMONUL LUTEINIC

SINTEZĂ DE FIZIO-PATOLOGIE ȘI TERAPEUTICĂ



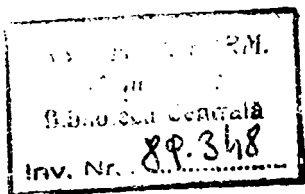
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE 19 IULIE 1940

DE

DOBREANU V. VASILE

Preparator onorific al Clinicii Ginecologice și Obstetricale.
Intern la Salvare.

24 MAY 2005



UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I” DIN CLUJ

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan : Prof. Dr. I. DRĂGOIU

Profesori :

Anatomia umană	Prof. Dr. PAPILIAN V.
Chimie generală medicală	„ „ SECĂREANU ST.
Chimie biologică	„ „ MANTA I.
Istologie și Embriologie	„ „ DRĂGOIU I.
Fiziologie și fizică medicală	„ „ BENETATO GR.
Anatomie patologică	„ „ VASILIU T.
Bacteriologie	„ „ BARONI V.
Patologie generală și experimentală	„ „ BOTEZ M. A.
Igienă și medicină preventivă	„ „ MOLDOVAN I.
Clinica medicală I	„ „ HAȚIEGANU I
Clinica medicală II (semiologie)	„ „ GOIA I.
Clinica chirurgicală (semiologie)	„ „ POP AL.
Clinica chirurgicală și boalele căilor urinare	„ „ ȚEPÔSU E.
Clinica obstetricală și ginecologică	„ „ GRIGORIU CR.
Clinica dermatologică și sifiligrafică	„ „ TĂTARU C.
Clinica infantilă și puiericultură	„ „ POPOVICIU GH.
Clinica neurologică	„ „ MINEA I.
Clinica psihiatrică	„ „ URECHIA C.
Clinica oftalmologică	„ „ MICHAEL D
Clinica balneologică și dietetică	„ „ STURZA M.
Clinica oto-rino-laringologică	„ „ BUZOIANU GH.
Clinica stomatologică	„ „ ALEMAN I
Medicina legală	„ „ KERNBACH M.
Radiologie	„ „ NEGRU D.
Istoria medicinei	„ „ BOLOGA V.
Farmacologie (Supl.)	„ „ BARONI V.
Igienă și medicină preventivă	Agregat ZOLOG M.
Clinica boalelor contagioase	Conferențiar GAVRILĂ I.

JURIUL DE SUSȚINERE:

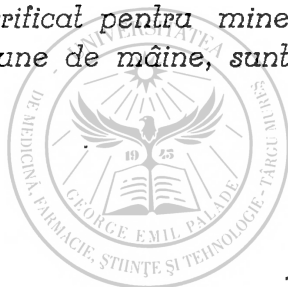
Președinte : Dl Prof. Dr. CR GRIGORIU

Membrii : { „ „ „ T. VASILIU
 „ „ „ V. BOLOGA
 „ „ „ GH BUZOIANU
 „ „ „ GR BENETATO

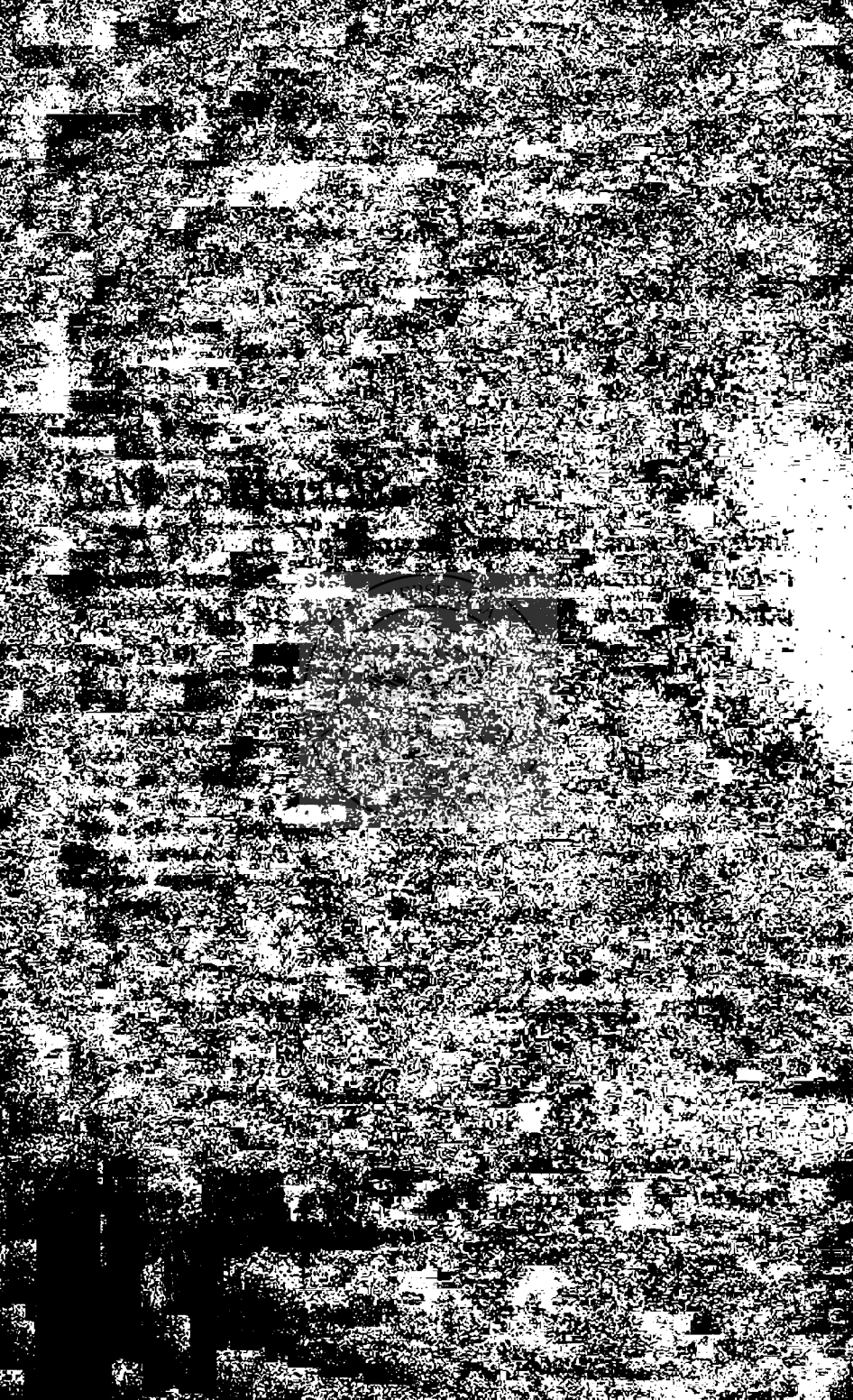
Supleant : „ Doc. „ I. VOICU

Părinților Mei

îchin această lucrare. Recunoștință modestă la toți cei care ei au sacrificat pentru mine. Sufletul meu și gândurile mele bune de mâine, sunt ale lor.



Fratelui și cumnatei mele le voi păstra dragostea mea de acum și recunoștința zilelor viitoare.



Introducere

Studiul glandelor cu secreție internă ia astăzi proporții din ce în ce mai mari dovedind prin aceasta rolul capital pe care ele îl prezintă în fiziologie și patologie.

Endocrinologia datează numai cu câteva decade în urmă.

Inițiatorul ei a fost Brown-Séquard (1855).

Prin secrețiuni interne numite și ormoni (ὁρμῶν = j'incite) se înțelege trecerea direct în sânge, fără canal de excrețiune, a produselor de secrețiune a unor glande din organism.

Ormonii joacă rolul unor catalizatori organici. În cooperatie cu alți regulatori, acționează asupra celulelor organismului și coordonează activitatea funcțională a diferitelor organe, asigurând astfel armonia funcțională. Așa dar ormonul trebuie considerat drept ca o condiție indispensabilă vieții.

Luteina sau progestina, secrețiunea internă a corpului galben, ia naștere odată cu declanșarea menstruației sub influența ipofizei, marele regulator ormonal. O cunoaștere cât mai amplă a luteinei se impune, deoarece ia are un rol incontestabil în determinarea ciclului sexual și în reproducție, fiind indispensabilă oului fecundat. O scădere a secrețiunii duce la sterilitate și avorturi repetate. Este important de cunoscut și corelația corpului galben cu celelalte glande endocrine. El este în raport intim cu ipofiza, tiroida, paratiroida și suprarenala.

Această lucrare care este o sinteză de fiziopatologie și terapeutică nu are pretenția de a fi un studiu complet, ea reprezintă doar un început, cu atât mai mult cu cât Clinica Ginecologică din Cluj este în curs cu contribuțiile sale la această problemă.

Subiectul tezei mele, e un subiect de actualitate, și viitorul ne va rezerva încă multe cunoștințe și surprize despre problema ormonului luteinic.

Înainte de a intra în expunerea subiectului, fiindcă nu pot

uita anii uceniciei mele trăiți în Clinica Ginecologică, țin să exprim respectuoase mulțumiri Dlui Prof. Dr. Cristea Grigoriu, Directorul Clinicei, pentru cunoștințele ce mi le-a dăruit cu bunăvoință părintească. Amintirea Profesorului va fi mereu cu mine.

Pe D-nii Conf. Dr. Tr. Popoviciu și Doc. Dr. I. Voicu îi rog să-mi primească expresiunea mulțumirii mele pentru sfaturile binevoitoare ce mi le-au dat cu dărnicie și blândețe.

Dlor asistenți Dr. N. Coja și Gh. Kese, sub a căror mână mi-am făcut ucenicia și care mi-au făcut inițierea cu o prietenie frățească, vreau să le exprim mulțumirile mele pline de recunoștință.



Ormonul Luteinic

I.

Definiție și istoric

Luteina sau progestina, este ormonul secretat de corpul galben în timpul activității acestui organ; adică în timpul ce precede menstruația cu 10 zile și în tot timpul gravidității ca și în lactație.

Ormonul luteinic poate fi deci întâlnit în mod ciclic în organismul femeii, începând dela apariția primei menstruațiuni. Baza actualelor noastre cunoștințe asupra funcțiunei endocrine despre corpul galben au depus-o cercetările lui Fraenkel. Acest autor a demonstrat:

1. Indispensabilitatea corpului galben și menținerea sarcinei la epuroaice.

2. Responsabilitatea corpului galben pentru modificările premenstruale ale mucoasei uterine.

La epuroaice ruptura foliculară și formarea corpului galben survine numai în urma actului sexual (Heape). Actul sexual între un epure cu vasul deferent legat și o epuroaică, e urmat de ruptură foliculară și desvoltare de corp galben, acesta din urmă ducând la o proliferație activă a mucoasei uterine. (Scheinschwangeschaft, sarcina falsă sau dentelle uterine a lui Bouin-Ancel).

Prenant la 1898, emite primul ipoteza activității endocrine a corpului galben. Cercetările lui Loeb, Fraenkel, d'Ancel și alții au arătat realitatea secreției interne a corpului galben. Ei au observat că după un coit steril mucoasa uterină a epuroaicei, suferă modificări endometriale (fază germinativă) și că ele nu se produc dacă se distrug corpii galbeni formați în urma coitului.

De asemenea ei au arătat că ablația corpului galben la epuroaică, la începutul gravidității, provoacă avortul.

Weichert în 1928, demonstrează concludent existența ormonului luteinic. Cu un extract apos, preparat după tehnica lui Hisaw, injectează la șoricioaică determinând formarea unui placenta; injectat acest extras la o șoricioaică castrată nu produce modificarea endometrului.

Tot Weichert, în același timp cu Gley, Imparrato, Macht și Winter reușesc să inhibeze ovulația prin injecții repetate de extract de corp galben.

În 1929 Corner și Allen izolează o substanță din corpul galben numind-o progestină.

Hisaw, Leonard și alții numesc această substanță „corporină”.

Corner și Allen, reiau experiențele lui Weichert cu un extract lipoidic de corp galben, administrând la epuroaice castrate imediat după coit, obținând implantarea normală a oului și dezvoltarea normală a gravidității.

Hisaw în 1930 demonstrează acțiunea inhibitoare a extrasului luteinic asupra contractibilității mușchiului uterin.

Prin 1935, aproape în același timp, laboratoriile anunță izolarea luteinei cristalizate făcută de cercetători ca: Butenant, Fels și Slotta în Germania, în Elveția de către Hartmann și Wettstein, iar în America de Allen și Wintensteiner, publicându-i formula constituției hormonului; iar Butenandt reușește sinteza lui.

Între cercetătorii din ultimul timp, Simmonet și Sainton fac diferențierea proprietăților chimico-biologice ale ormonului luteinic din corpul galben de menstruație și dintre cel din corpul galben de sarcină.

P. Bloch pune în evidență progestina în sângele circulant dela scroafă.

II.

Proprietăți fiziologice ale ormonului luteinic

Înainte de a face sinteza proprietăților fiziologice ale ormonului luteinic, voi expune într-o scurtă descriere formarea corpului galben; această descriere o găsesc necesară pentru înțelegerea proprietăților cât și corelațiilor cu ceilalți hormoni ai ormonului luteinic.

Ciclul menstrual normal, cu o durată de 28 de zile, constă din două faze: stadiul de proliferație ce durează 14 zile, condiționată de acțiunea ormonului folicular și o fază de secreție caracterizată printr-o transformare glandulară a mucoasei proliferate sub acțiunea ormonului luteinic. Între aparatul folicular și luteinic există deci o sinergie foarte strânsă: aparatul folicular își exercită acțiunea numai dacă e completată de funcțiunea aparatului luteinic. Corpul galben apare cu prima ovulație și dispare cu cea din urmă. Are evoluție ciclică care depinde de dezvoltarea foliculului Graff.

Formarea corpului galben începe cam între a 14-a zi a intervalului din intermenstru, ca să ajungă la maximum de dezvoltare între a 23-a—24-a zi.

Celulele granuloase suferă a proliferațiune considerabilă și înmagazinează depozite lipoidice. În acest stadiu corpul galben suferă alterațiuni regresive încă după 24 ore, celulele granuloase și celulele luteinice ale tecei dispar treptat formându-se un țesut conjunctiv constituind „corpus-albicans”.

În cazul când fecundația are loc, corpul galben se menține, alcătuind corpul galben de sarcină, iar luteina continuând să fie secretată de el până în luna a 5-a, când corpul galben degenează; probabil că secreția luteinei o reluată de placenta.

Ormonii sau principiile cari prezintă o specificitate luteinică și cari au o origină ovariană, cu acțiuni strânse de asemănare cu funcția corpului galben, sunt:

Progesteronul, care constituie ormonul luteinic propriu zis.

Principiul oestrogen, substanța analoagă găsită în placentă.

Ormonul de mucificare.

Principiul determinant al mobilizațiunei simfizei pubiene, numit și mobilizină.

Principiul care diminuează sensibilitatea miometrului la acțiunea oxitocinei, numită și desensină.

Se mai vorbește și de un ormon antiluteinic cu existență discutabilă.

Adăugăm aici alți doi principii extrași tot din țesutul luteinic cu rol obscur de un interes clinic minim: principiul androgen și insulinoid.

Acțiunea ormonului luteinic

Despre acțiunea ormonului luteinic voi utiliza aici clasificarea făcută de Simonnet, nu numai pentru comoditatea expunerii, ci și pentru că această clasificare este astăzi cea mai completă. Voi expune acțiunea ormonului luteinic păstrând clasificarea lui.

Simonnet grupează această acțiune a ormonului luteinic în modul următor:

I. Acțiunea aparatului genital.

1. *Ovar*: inhibiția ovulației.

2. *Uter*: producția fazei secretorice a endometrului. Inhibiția contractibilității.

3. *Vagin*: mucificare.

II. Acțiunea în timpul gestației.

1. *Supraviețuirea oului fecundat.*

2. *Menținerea sarcinei.*

3. *Relaxarea centurei pelviene.*

4. *Acțiunea hiperplaziantă asupra celulelor acinoase ale glandei mamare.*

III. Acțiunea exercitată înafara sferei genitale.

1. Acțiuni asupra metabolismului.
2. Acțiuni asupra aparatelor și sistemelor.
3. Acțiuni asupra aparatului genital masculin.

I. Acțiuni asupra aparatului genital

a) *Asupra ovarului*, ormonul luteinic acționează prin inhibarea ovulației fără ca să constituie o acțiune specifică lui. La cobai, progesteronul, pe de altă parte poate determina ovulația.

b) *Asupra uterului negravid*, ormonul luteinic se manifestă prin procese de synergism sau antagonism.

La nivelul endometrului, sub acțiunea anterioară a foliculinei, provoacă starea pregravidică caracterizată printr'o puternică iperplazie și vascularizație străbătut de glande sinuoase, secretând un lichid mucos bogat în glicogen; numit de către Meyer și Lephardt „stare pregravidică“.

Asupra miometrului, progesteronul inhibă contractibilitatea musculară cu deosebire la uterul de femeie.

La nivelul mucoasei vaginale produce o mucifiere. În această mucifiere se incriminează și acțiunea foliculinei pe lângă acțiunea ormonului luteinic.

II. Acțiuni exercitate în timpul gravidității

A) Acțiunea dela nivelul uterului.

a) Ormonul luteinic favorizează fixarea oului fecundat și are o acțiune trofică asupra oului neimplantat.

Loeb arată că, ablația ovarelor sau a corpurilor galbene la o epuroaică ce a fost fecundată, nidațiunea oului nu s'a făcut; pe când în prezența corpului galben, endometru e capabil să fixeze nu numai oul dar chiar un corp strein (sticlă) prin formarea de țesut decidual.

S'a obținut menținerea gravidității și după castrarea epuroaicei cu condiția administrării de luteină.

Rolul trofic este explicabil prin secreția bogată de glicogen a transformării deciduale din endometru și care servește la nutriția oului.

b) *La miometrul uterului gravid*, ormonul luteinic acționea-

ză printr'o inhibare a contractibilității lui, producând ramolirea colului atât de caracteristică gravidității.

În timpul travaliului luteina acționează printr'o diminuare a intensității contracțiunilor uterine. Propriu zis declanșarea travaliului n'ar fi decât un desechilbru dintre ormonii ovarieni sub influența ipofizei.

c) Luteina administrată într'o sarcină la termen prelungește durata sarcinei.

B) *Acțiunea asupra centurei pelviene.*

Se pare că luteina prin ormonul său special, relaxina, nu produce relaxarea centurei pelviene dacă nu acționează împreună cu foliculina. La femeii castrate nu s'a putut produce relaxarea numai prin administrarea singură de luteină, ci asociată cu cea de foliculină.

C) *Acțiunea asupra glandei mamare.*

În 1911, Ancel și Bouin, au arătat că faza luteinică provocată la o epuroaică prin coit steril, e acompaniată de o dezvoltare considerabilă a glandei mamare. Administrarea de doze forte de progesteron transformă celulele cromofobe în celule de sarcină și cărora se atribuie secreția prolactinei. Administrarea combinată de foliculină și luteină, produce dezvoltarea canalelor galactofore, comparabile cu cele din graviditatea normală.

Acest lucru l-a arătat de altfel și Clinica noastră în cercetările sale asupra glandei mamare.

III. *Acțiuni în afară de sfera genitală*

A) *Rolul luteinic în metabolism.*

La epure, extractul lipid de corp galben ridică glicemia și azotul neproteic din sânge. La epure și epuroaica impuberă produce o ușoară colesterinemie.

Progesteronul exercită influența antagonistă față de diversele acțiuni metabolice dirijate în cea mai mare parte de ipofiză. Poate prezenta: o acțiune antidiuretică, acetonemiantă, de hipercalcemie paratiroidiană și o ipoglicemie insulinică.

B) Acțiunea asupra aparatelor și sistemelor.

Luteina excită simpaticul și frenează vagul.

Asupra uterului izolat progesteronul scade tonusul și diminuează contracțiunea. Contrar foliculinei el nu modifică la câine fluxul biliar. Șoricioaicelor castrate produce o rezistență mărită la nicotină.

Luteina produce o accelerare în creșterea carcinomului lui Flexner (Nitta).

Relațiunile ormonului luteinic cu ceilalți hormoni

Relațiile dintre luteină și foliculină

Asupra acestei probleme opiniunile sunt foarte împărțite; unii susținând cu fermitate acțiunea sinergică dintre acești doi hormoni, iar alții din contră susțin asinergismul.

Voiu reda schematic experiențele mai elocvente, cu considerațiile lor, și cari sper, vor fi capabile spre orientare.

1. *Fapte de sinergie.* Experiențele lui Rivoire arată într'adevăr că ciclul menstrual fiziologic rezultă din acțiunea armonioasă și succesivă a acestor doi hormoni ovarieni asupra uterului; oestrina găsindu-se în cantități considerabile și progresive în sângele din timpul gravidității. Graviditatea necesită deci secreția normală a celor doi hormoni ovarieni.

Rolul fiziologic principal al luteinei este, după cum am văzut, transformarea mucoasei uterine hiperplaziate de foliculină în aceea stare pregravidică de un aspect dantelat. S'a examinat uterul unei epuroaice sacrificate în perioada de rut și s'a văzut că endometruul său este puternic hiperplaziat și vascularizat fără ca să prezinte aspectul dantelat al stadiului pregravidic; unei alte epuroaice, în aceleași condițiuni de rut, pe care o castrează și căreia i se fac câteva injecții cu luteină cristalizată timp de 48 de ore, observă un endometru cu totul diferit, străbătut de glande sinuoase, secretând un lichid mucos bogat în glicogen; constituind endometruul în stadiul pregravidic și care rezultă din acțiunea injecțiunilor cu luteină. La epuroaică castrată, care nu este în stare de rut, nu obține aceste modificări. Rivoire ne arată deci că luteina nu are nici o acțiune asupra endometruului dacă acesta n'a fost supus acțiunii hiperplaziante a foliculinei. Chiar doze enorme de luteină administrate la o epuroaică castrată nu

obține modificări în endometru decât asociate cu injecții de foliculină.

2. *Fapte de asinergie.* Courier și Raynaud afirmă din contra antagonismul dintre foliculină și luteină bazați pe testul lui Loeb care constă din: provocarea apariției unui deciduom pe cornul uterin ce este legat după naștere, la cobăiță; deciduom care este în raport cu corpul galben de lactație. Injecțiunile de doze masive de foliculină, împiedică apariția deciduomului, opunându-se secreției progestinei.

Opoziția făcută acestor autori e că, în experiențele lor au întrebuințat doze masive de foliculină și luteină, susținându-se că trebuie să se rămână în limita dozelor fiziologice și afirmându-se ajutorul mutual al acestor doi ormoni în constituirea endometrului pregravidic.

Corelația între ormonul luteinic și ormonul ipofizar

După Clauberg, citologia ipofizei de castratie sub influența extractului luteinic devine identică cu cea a ipofizei normale.

Luteinizarea foliculului relevă o acțiune ormonală ipofizară prin gonado-stimulina B și prolanul B. Ipofizectomia diminuează eficacitatea progesteronului la epuroaică.

Corpul tiroid exercită o influență inhibitoare asupra corpului galben.

Relațiuni cu paratiroidale. Progesteronul inhibează ipercalcemia ce survine în cazurile de hiperparatiroidie, și injecțiile de extract luteinic la câini cu insuficiență paratiroidiană declanșează o scădere a calcemiei și a crizelor tetanice.

Relațiunile cu suprarenala. Există relațiuni chimice între progesteron și corticosteron. Migliavacca tratează șoricioaice cu un extract cortico-suprarenal și constată o dezvoltare considerabilă a mucoasei uterine, consecutivă cu o luteinizare precoce a ovarelor.

Engellhart, Calow și Parkes au reușit să producă o dezvoltare pregravidică a uterului prin extracte suprarenale.

III.

Proprietăți fizice și chimice ale ormonului luteinic

Ormonul luteinic numit în nomenclatura internațională „progesteron”, este un sterol. El este apropiat de foliculină și ormonul sexual masculin. Are ca formulă brută $C_{21} H_{30} O_2$ cu punctul de topire la $128^{\circ}5$.

Fels și Slotta, izolează două cetone cristalizate cu punctul de topire, unul la $127-128^{\circ}$ numit luteosteron C, și altul, luteosteron D, cu punct de topire la $118-119^{\circ}$. Se pare că acesta din urmă produce principalele transformări caracteristice din mucoasa uterină.

Butenandt demonstrează că în realitate există doar două aspecte cristalografice ale aceleiași substanțe. Tot Butenandt, în colaborare cu Schoeller și Westphal, stabilește structura formulei acestui ormon; el este o cetonă. Acelaș Butenandt, împreună cu Fernholz, reușesc sinteza luteinei dintr'un sterol al boabelor de soia, numind-o stigmasterină.

Această sinteză permite astăzi producerea industrială de cantități suficiente de ormon pentru uzul clinic. Kauffmann demonstrează că această luteină sintetică are aceiași acțiune, dată în aceleași doze, asupra uterului dela femeia castrată, ca și ormonul luteinic normal.

Butenandt, arată că alături de luteină, în corpul galben se mai găsește o serie de derivați ai acestui corp ca: alo-pregnalonul, pregnandiolum și alo-pregnandiolum, fără ca acești corpi să aibă vreo activitate luteinică.

Ormonul luteinic deci, este unul cu cea mai înaltă specificitate dintre ormonii genitali, fiindcă cea mai ușoară modificare în formula sa îl face inactiv.

Dozarea ormonului luteinic

Se utilizează astăzi pentru dozarea luteinei metode biologice, chimice și prin teste indirecte.

a) *Dozări biologice.* Dintre dozările biologice frecvente merită să fie menționată dozarea lui Corner-Allen și Clauberg, deoarece este întrebuințată pe o scară destul de întinsă.

Ei dozează progestina în modul următor: La epuroaică im-puberă în greutate de 500—600 gr. a cărei mucoasă uterină infantilă e adusă în stare de proliferare, prin administrarea zilnică timp de 8 zile a 10 u. șoarece de foliculină. I se produce apoi starea pregravidică printr'un tratament cu progesteron timp de 5 zile consecutive. Unitatea epure o stabilește cu cantitatea cea mai mică de progesterină administrată, care produce starea pregravidică completă.

Unitatea internațională este 1 mgr. de progesterină.

b) *Dozări chimice.* Aceste dozări se bazează doar pe prezența în urină a pregnandiului și care se dozează de aci prin tehnice diferite cum sunt: Technica lui Venning și Braun, Weil, Beadl, etc.

c) *Testele indirecte* se fac prin teste farmacodinamice și teste anatomice.

Căile de eliminare ale ormonului luteinic

Se pare că ormonul luteinic se elimină prin urină, cu toate că nu s'a găsit aci în forma lui pură, ci sub forma unor combinațiuni rezultate din metabolism. Dintre acestea, mai bine studiat a fost pregnandiul, prin oxidarea căruia, Butenandt, a reușit să obțină progesteron.

Ambele substanțe arată o înrudire cu colesterolul. La început s'a izolat din urina femeilor gravide numai pregnandiul; în realitate însă, se găsește și în urina negravidelor ca pregnandiol-glicuronat, timp de câteva zile' după ovulație.

IV.

Patologia ormonului luteinic

Considerațiuni generale. Strânsa corelație dintre ormonul luteinic și cel folicular face ca patologia acestui ormon, să păstreze legătura cu patologia ormonului folicular. În afară de sindroamele pure cauzate numai de o iper- sau o ipofuncție luteinică, avem și sindroame provocate prin asociația de turburări în secreția ormonului folicular. Dintre acestea din urmă pare să fie sindromul de iperfoliculinemie cu ipoluteinemie.

Sindromul de iperfoliculinemie cu ipoluteinemie

Sindromul iperfoliculinismului cu ipoluteinemie, cu simptome cauzate de oscilații, când de excesul foliculinei, când de insuficiența mai mult sau mai puțin relativă a ormonului luteinic, este aproape totdeauna secundară unei disfuncții ipofizare prin secreția în exces a gonado-stimulinei A, și lipsa gonado-stimulinei B. Disfuncția aceasta ipofizară, cauzează o maturare excesivă a foliculilor ovarieni cari, devenind chistici, secretă în mod neegal doze puternice de foliculină; prin aceasta, foliculii nerupându-se cauzează natural lipsa formării corpului galben, și deci o ipoluteinemie.

Examinarea mucoasei uterine, ne face să vedem o iperplazie a ei cu un aspect fungos și pe care cercetătorii americani au numit-o „Swisscheese endometrium” (endometrul cu aspectul cașului de oaie). În această perioadă, afecțiunea se traduce că semn clinic doar prin amenoree.

Urmează o a doua fază, de necroză, care provoacă metroragii uneori foarte abundente și durabile.

În clinică ea este descrisă sub nume diferite cum sunt numirile de: endometrită funguoasă sau deciduală, emoragii uterine esențiale, sau de endometrie emoragică caracterizate prin faze de amenoree sau de metroragie.

Perioada iperormonală a menopauzei are o etiologie identică.

Foliculomul ovarului este de asemenea determinantul unui desechilibru foliculo-luteinic.

Diagnosticul clinic al acestui sindrom se bazează în primul rând pe alternanța fazelor de amenoree și metroragie.

La tușeul vaginal câteodată, se constată chiste ovariene. Pentru precizarea diagnosticului, biopsia se impune prin raclaj de probă.

Sindromul de ipoluteinemie

Cele mai importante turburări din sindromul de ipoluteinemie sunt: dismenoreele, sterilitatea și avortul abitual.

A) *Dismenoreele*. În spațiul căreia se încadrează:

a) Amenoreea, unde după experiențele lui Kaufmann, care a reușit să provoace o menstruație veritabilă la o femeie castrată, dovedește lipsa ormonului luteinic. Cercetarea lui Kaufmann o vom expune la capitolul terapiei.

b) Sterilitatea. Acolo unde menstruațiile se succed normal și totuși femeia e incapabilă să fie fecundă, trebuiește să ne gândim la o insuficiență a ormonului luteinic; excluzând bineînțeles ceilalți factori ca: malformațiuni uterine, azoospermie, impermeabilitatea tubară, etc.

c) Avortul abitual. Progesteronul fiind un ormon al gestației lipsa lui duce la perturbări grave ale sarcinei provocând:

1. Menținerea deciduei devine imposibilă, și atunci oul își pierde terenul nutritiv și fructul sucombă.

2. Inmuierea uterului inerentă sarcinei, ipertrofia musculaturii nu are loc și fructul se elimină din cauza lipsei de spațiu.

3. Prin lipsa progesteronului crește capacitatea de reacție a uterului față de ormonul ipofizar posterior și se produc dureri precoce acompaniate de expulzarea fructului.

Sindromul de iperluteinemie

Sindromul iperluteinic în afară de sarcină unde constituie un sindrom fiziologic îl putem întâlni și în următoarele afecțiuni:

a) Foliculomul luteinizat care constituie prin raritatea lui o curiozitate antomo-patologică.

b) Diferitele tumori ipofizare cum e adenomul celulelor eo-

sînofile și care provoacă în debutul său o amenoree legată de o iperluteinizatie ovariană produsă de gonado-stimulina B.

c) Mola hidatiformă și chorio-epiteliomul prin prolanul B pe care îl secretă în cantități enorme provoacă transformarea ovarului într'un bloc luteinic care duce la o iperluteinemie și o amenoree la fel ca în sarcină.

Metode de diagnostic

Caracterele istologice ale stadiilor ciclului menstrual sunt bine cunoscute și prin examinarea unei porțiuni putem stabili natura turburării funcționale.

Recoltarea unei porțiuni de mucoasă se poate face și fără curetaj dureros și precedat de dilatare prin sonda lui Novak.

Sonda lui Novak e o canulă de 4 mm. grosime care se introduce în cavitatea uterină fără dilatare și cu ajutorul unui aspirator electric se scoate un fragment de endometru. Această intervenție se face de obicei între 21—25-a zi a ciclului când caracterele fazei de secreție apar mai evidente.

Metoda aceasta permite cercetarea funcțiunei corpului galben, indicat în următoarele cazuri:

1. *Sterilitate*. Se știe că menstruația poate avea caractere normale fără să aibă la bază ovulația. Biopsia mucoasei uterine poate decide dacă modificările pregătitoare au avut loc.

2. *Avortul abitual* se datorește pregătirei insuficiente a mucoasei uterine în urma secreției diminuate a ormonului luteinic.

3. *Metroragiile* funcționale se pot recunoaște prin studiul istologic al mucoasei; atât la metropatia emoragică a lui Schröder unde se constată un epiteliu polimorf, glande chistice și nuclei măriți, cât și la endometrita glandulară iperplastică unde e vorba de asemeni de lipsa fazei de secreție, adică a fazei luteinice.

4. *Virilismul*, care deseori se datorește unei iperplazii a stratului androgen al capsulei suprarenale, mai survine și în caz de lutenom al ovarului. Kun și Steinach au reușit să provoace simptome de virilism prin injecții de progesteron. Studiul corpului galben permite diagnosticul diferențial între lutenom și tumoara suprarenală.

Raclajul de probă este uzitat de asemenea, având desavantajul că produce traumatisme asupra uterului, dar ne dă piese de biopsie în cantitate cu mult mai mare decât la sonda lui Novak.

V.

Ormonul luteinic în terapie

Ormonul luteinic din punct de vedere chimic e apropiat de foliculină, având formula brută $C_{21}H_{30}O_2$. A fost izolată în stare cristalină de Butenandt, care i-a stabilit și structura chimică.

Ormonul, luteinic poartă numele de progesteron.

1 mgr. progesteron = una unitate internațională. Progesteronul există în doze de 2,5 și 10 mgr. Kaufmann consideră doza de cinci ori câte 5 mgr. de progesteron, necesară pentru dezvoltarea fazei de secreție a mucoasei uterine, ca o 100 de unități clinice.

Rezultă de aci că: 1 mgr. = 4 unități clinice = 2 Kaninchen Einheiten (unități epuroaice) = unitate internațională.

Până în ultimii ani progesteronul s'a administrat numai parental, (inj. intramusc.) calea perorală dovedindu-se ineficace. În 1938 Inhoffen și Hollweg, au reușit să prepare un ormon luteinic eficient și pe cale bucală. E vorba de o substanță apropiată de progesteron, denumită pregnenolom.

Dăm mai jos câteva din tratamentele obișnuite:

In amenoree. Kaufmann a reușit să provoace menstruație veritabilă la o femeie castrată în 1883. Acest efect a putut fi obținut prin administrarea de 250.000 unități de Progynon β oleosum repartizate în 5 doze timp de 20 de zile, apoi prin 5 injecții de Proluton a 5 mgr. zilnic câte o injecție; cercetările istologice au arătat că Progynonul a reprodus faza de proliferație a mucoasei, iar după injecții de Proluton a apărut o mucoasă cu aspect secretor tipic. Rezultatul obținut de Kaufmann, a precizat dozele fiziologice de ormon folicular și luteinic necesare pentru declanșarea menstruației. În acest timp a arătat indispensabilitatea ormonului luteinic pentru tratamentul amenoreei.

In oligomenoree și ipomenoree. În caz de menstruație rară, (oligomenoree) și menstruație diminuată (ipomenoree) ciclul ovarian persistă. După Kaufmann ipomenoreea poate fi independentă de ormozeneza ovariană.

Pentru tratamentul oligo- și ipomenoreei se recomandă trei injecții de Proluton a 5 mgr. în zilele ce preced menstruația.

In polimenoree. Intermenstrul scurtat, adică menstruația prea deasă se datorește mai nou unei ovulații precoce. Cercetările lui Jucherman și a lui Knaus au stabilit că timpul de maturare a foliculului prezintă oscilații largi. Menstruația se instalează în momentul dispariției ormonului luteinic din sânge.

Prin administrarea de progesteron e dată posibilitatea amânării termenului de menstruație. Progesteronul poate întârzia chiar și o menstruație normală.

Tratamentul constă în administrarea de ormon luteinic, zilnic câte 5 mgr., începând înainte cu trei zile de menstruația așteptată și continuând până la termenul de menstruație dorit.

Tratamentul metropatiei emoragice. Kaufmann publică un caz personal de endometrită emoragică survenită la o fată de 16 ani cu fenomene foarte grave căreia, după ce-i face un raclaj de unde extrage cantități considerabile de mase endometriale, îi administrează 50 mgr. Proluton și urcă doza până la 150 mgr. Proluton, obținând abcedarea fenomenelor.

Dozele de ormon luteinic în aceste cazuri se vor da în cantități cât mai mari; totuși nu se produc decât vindecări temporare.

În afară de Proluton se mai administrează Prolan sau se practică o ruptură a chistelor foliculare printr'un tușeu bimanual.

Castația chirurgicală sau radioterapică e contra indicată la femeile tinere.

În avortul abitual, progesteronul fiind un ormon de gestație lipsa lui duce la tulburări grave de sarcină.

Pentru instituirea tratamentului corect, trebuie să luăm în considerare că la termenul menstruației de odinioară pericolul avortului e mai pronunțat.

Ca tratament se recomandă injecțiile de progesteron de 2—5 mgr. câte 2 săptămâni până în luna 6—8 a sarcinei.

În caz de avort iminent se aplică injecții zilnice de 10 mgr. În zilele corespunzătoare menstruațiilor anterioare se recomandă zilnic o injecție de 5 mgr. de progesteron.

In toxicozele gravidice. Deoarece se atribuie o acțiune desintoxicantă ormonului luteinic, Robson și Paterson, au reușit să amelioreze simptomele preeclamplice ca ipertonia, albuminuria, durerile de cap prin injecții de progesteron.

Engelhardt, Rinel și alții au arătat că progesteronul sporește glicogeneza hepatică, activând acumularea de glicogen în toate organele. Progesteronul combate deci diminuarea glicogenului din organism, în mod binefăcător iperemeza gravidică.

In tulburările climacterice. După menopauză sau castrajie operativă găsim cantități mici de foliculină în organism, dar ormonul corpului galben lipsește complet. Bazat pe această considerație Gilbert și Dreyfus recomandă administrarea de ormon luteinic în acele cazuri de tulburări climacterice cari reacționează nefavorabil la foliculină; rezultatele obținute fiind bune.

Se administrează de obicei în doze dela 1 până la 5 mgr.

Considerațiuni generale asupra terapiei luteinice

Rezultatele obținute prin tratamentul cu progesteron pe care le-am expus în acest capitol sunt foarte promițătoare. Calea de administrație eficientă e calea parenterală, pe calea orală își pierde mult din eficacitate.

Desavantajul destul de mare al tratamentului cu luteină constă din aceea că e o medicațiune scumpă.

Dintre preparatele din comerț cităm: Prolutonul „Schering”, Ormoflaveină „Byla” și corlutina lui Reed și Canriek.

Ormoflaveina „Byla” se prezintă în fiole conținând fiecare dela 100 la 600 unit. clinice. Se injectează zilnic în caz de ipofuncție ovariană câte o fiolă între a 14-a și a 21-a zi a perioadei intermenstruale sau între a 21—28.

În menopauză se fac injecții 5—6 zile pe lună.

Prolutonul se găsește în fiole de $\frac{1}{2}$, 2, 5, miligrame pe 1 cc.

CONCLUZIUNI.

1. Corpul galben reprezintă o glandă cu secreție internă care produce un ormon (progesteron) cu structură și acțiune binecunoscută.

Sinteza progesteronului a fost realizată de Butenandt.

2. Baza actualelor noastre cunoștințe asupra funcțiunei endocrine a corpului galben a depus-o cercetările lui Fraenkel. Acest autor a demonstrat:

a) Indispensabilitatea corpului galben și menținerea sarcinei.

b) Responsabilitatea corpului galben pentru modificările premenstruale ale mucoasei uterine.

3. Sonda aspiratoare a lui Novak, permite recoltarea unui fragment de mucoasă uterină a cărei examinare permite diagnosticul funcțiunei corpului galben.

4. Kaufmann a reușit să provoace menstruația veritabilă la femeii castrate prin 250.000 unități foliculină și 25 de mgr. progesteron.

5. Patologia ormonului luteinic o formează stările de iper- sau ipo-luteinemie.

6. Oligo-ipo și polimenoreea se tratează în mod favorabil prin progesteron.

7. Metropatia emoragică datorită unui folicul persistent, se tratează în mod specific prin progesteron. După Kaufmann e nevoie de 60—100 mgr. pentru transformarea mucoasei proliferate în mucoasă secretoare.

8. Ormonul luteinic e un ormon protector al sarcinei și lipsa lui duce la avort abitual.

9. Toxicozele gravidice, ca eclampsia și iperemeza, sunt influențate în mod favorabil de progesteron.

Văzută și bună de imprimat.

Decanul Fac. de Medicină:
Prof. Dr. I. DRĂGOIU

Președintele tezei:
Prof. Dr. CR. GRIGORIU

BIBLIOGRAPHIE

- Adler-Fremey*: Progestin in placental extract. (Nature 1936).
- P. Bloch*: De la présence de l'hormone du corps jaune dans le sang circulant. (Revue Française d'Endocrinologie — Paris, 1937, Nr. 1).
- Bomskov*: Metodik der Hormonforschung. Leipzig, 1938.
- Fels*: Das Hormon des Corpus Luteum. 1939.
- Grigoriu-Petresco-Purge*: La glaiinde mammaire. 1938.
- A. Jores*: Klinische Endocrinologie Ed. Verlag von I. Springer, 1939.
- A. Lipschutz*: On the comparative luteinizing of the urine of pregnancy and of the menopause. (Endocrinology, 1937).
- R. Rivcire*: Les Acquisitions Nouvelles de l'Endocrinologie. Ed. Masson, Paris, 1937.
- P. Savy*: Traité de Thérapeutique clinique. Ed. Masson, 1938, Tome III.
- H. Simonnet*: L'Hormone Folliculaire. Ed. Masson, 1937.
- Simonnet-Sainton*: Le Corps Jaune. Ed. Masson, 1939.
- Warbritton*: The cytology of the corpora lutea of the ewe (Jour. morf. 1934).
- H. Zondek*: Les affections des glande endocrines et leur traitement. Trad. p. Fildermann. Ed. Maloine, Paris, 1938.
-