

MALARIA ȘI TRATAMENTUL EI ÎN GRAVIDITATE

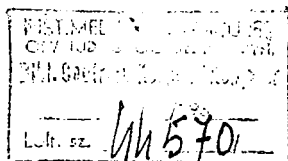


PENTRU DOCTORAT
ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ
ÎN ZIUA DE 19 VII. 1940.

DE

PETRE DUȚĂ

24 MAY 2005



UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan : Domnul Prof. Dr. DRĂGOIU I.

Profesorii :

Anatomia descriptivă și topografică .	Prof. Dr.	PAPILIAN V.
Chimia gen.	" "	SECĂREANU ȘT.
Chimia biologică	" "	MANTA I.
Istologia și embriologia umană .	" "	DRAGOIU I.
Fiziologia, Fizica	" "	BENETATO GR.
Anatomia patologică	" "	VASILIU T.
Bacteriologie	" "	BARONI V.
Patologia generală și experimentală .	" "	BOTEZ M. A.
Igiena și med. preventivă	" "	MOLDOVAN I.
Medicina legală	" "	KERNBACH M.
Radiologia medicală	" "	NEGRU D.
Istoria medicinei	" "	BOLOGA V.
Farmacologia și farmacognozia	Supl	BARONI V.
Clinica medicală I.	" "	HĂȚIEGANU I.
Clinică medicală II. (semiologie)	" "	GOIA I.
Clinica chirurgicală	" "	POP A.
Clinica urologică	" "	ȚEPOSU E.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	GRIGORIU CR.
Clinica dermato-venerică	" "	TĂTARU C.
Clinica infantilă	" "	POPOVICIU GH.
Clinica neurologică	" "	MINEA I.
Clinica psihiatrică	" "	URECHIA C.
Balneologia	" "	STURZA M.
Clinica oto-rino-laringologică	" "	BUZOIANU GH.
Clinica oftalmologică	" "	MICHAÏL D.
Clinica stomatologică	" "	ALEMAN I.
Igiena și med. preventivă	Conf.	ZOLOG M.
Clinica Boalelor Contagioase	" "	GAVRILĂ I.
Fiziologie, Fizica medicală		* * *

JURIUL DE SUSȚINERE :

PREȘEDINTE : Dl. Prof. Dr. C. GRIGORIU

}	MEMBRII :	" "	Dr. STURZA M.
		" "	Dr. G. BENETATO
		" "	Dr. GOIA IOAN
		" "	Dr. BOLOGA V.

SUPLEANT : Dl. Doc. Dr. I. VOICU

Malaria și tratamentul ei în graviditate.

Una dintre bolile care aduce serioase consecințe gravidității este și malaria.

Infestațiunea cu hematozoarul palustru este posibilă în orice perioadă a sarcinii și cu toate varietățile agentului patogen. Paludismul este pentru sarcină o complicațiune destul de gravă, având repercursiuni asupra fetei, lăuziei și a noului născut. Sarcina are o acțiune asupra paludismului, mai ales asupra formelor latente. La europeni malaria cronică e cauză de sterilitate.

Acțiunea paludismului asupra sarcinii depinde de stadiul în care se găsește graviditatea în momentul infecțiunii și de gradul infecțiunii. Malaria ca și sifilisul produce avort. Un singur acces poate întrerupe sarcina. Deosebit de grave sunt acele cazuri de impaludări, când accesele apar înainte de facere sau în timpul fetei. Paludismul în forma sa acută produce în prima perioadă a sarcinii avorturi în proporție de 36—72% după Laffont. Bonflis din 105 cazuri notează 12 avorturi, 61 sarcini premature și 32 nașteri la termen. În producerea avortului se incriminează: hipertermia, hemoragia uterină cauzată de congestia pelviană careia îi urmează decolarea placentei, în fine efectul toxic asupra oului omorându-l. În cazurile de infecțiuni tardive, dar mai cu seamă în cazurile cronice sunt frecvente nașterile premature. În aceste cazuri e vorba de gravide care nu au fost tratate suficient sau chiar de loc.

Accesele paludice în timpul sarcinii anemizează femeia. Sunt suficiente câteva accese pentru ca femeia să fie anemiată într-o măsură destul de îngrijorătoare, mai ales că și fără această complicațiune ea e spoliată de rezervele sale de către făt. Acest factor anemiant constituie o agravare a cazurilor în deosebi la începutul sarcinii, când fenomenele simpatice sunt grave și nutriția gravidei e dificilă. În timpul sarcinii ficatul prin funcțiunea anti-

toxică îndeplinește un rol foarte important. Paludismul prin hepatita creată, slăbește această funcțiune și predis-pune la toxicoze grave de sercină. La malarice se întâl-nește destul de frecvent eclampsia, precum și insuficiența gravă a ficatului cu apariția icterului.

În timpul facerii, malaria în formele acute provoacă mai frecvent nașteri precipitate pe când în formele cronice inerția și atonia uterină. După unii în timpul facerii, acce-sele ar dispărea. După alții, din contră, sau observăm cazuri de malarie latentă, sau malariei vechi de 2—10 ani care cu ocazia facerii au fost reactivate, iar accesele au reapă-rut tocmai în perioada când pericolul de infecțiune conge-nitală a fătului are cele mai mari posibilități.

O complicațiune gravă ce poate surveni în această perioadă este ruptura splinei, datorită predispozițiunii la friabilitate a splinei și traumatismului obstetrical mai cu seamă operator. Atonia uterină și hemoragia gravă poate complica perioada a treia a facerii. Nici lăuzia nu este scutită de accese care de obicei apar la a cincea zi după facere, putând face să bănuim o infecțiune puerperală. Pierderile sanghinolente sunt mai abundente și mai dura-bile decât la normale, involuția uterină mai lentă. Prima menstruație este de regulă menoragică.

În general paludismul este considerat ca o cauză sus-ceptibilă să întunece prognosticul sarcinei. Această temere nu pare însă să fie fondată. Diagnosticul clinic relativ ușor sprijinit pe examenul de laborator și proba terapeutică, permite să se întreprindă tratamentul specific a cărui efi-cacitate rapidă înlătură accidentele și permite în cea mai mare parte a cazurilor să conducă o sarcină la termen cu vindecare.

Asupra noului născut, acțiunea paludismului mamei trebuie considerată din două prncete de vedere: a afecțiunii și a alăptării. Faptele observate pledează pentru posibili-tatea infecțiunii congenitale a fătului. Bouzian găsește he-matozoarul în sângele noului născut la 12 zile după naș-tere. Hifte și Economos în sângele din cordon și în sân-gele noului născut, imediat după naștere. Laffont susține că infecțiunea fătului în utero este posibilă și în decursul sarcinei, lucru ce nu pare verosimil.

Placenta este, cel puțin în decursul sarcinei și în integritatea epiteliului chorial, o barieră pentru trecerea chiar a formelor libere a hematozoarului. Toate cazurile de malarie congenitală observate au apărut aproximativ la 10—14 zile după naștere, adică timpul obișnuit de inoculare a plasmodiului și data infecțiunii probabile coincide cu data nașterii. Trecerea hematozoarului prin lacurile sanghine la făt devine probabilă în această perioadă, datorită soluției de continuitate a epiteliului chorial în urma malaxării placentei.

Infecția în perioada facerii este posibilă și în mod indirect, în particular, acele cazuri unde se intervine operator pentru a extrage fătul, când contaminarea fătului este posibilă prin leziunile actului operator la făt și sângele parturientei malarice.

Secreția mamară este modificată în paludismul acut (mamită interstițială) și în paludismul cronic (lapte seros). În acest în urmă caz suprimarea alăptării se impune. Prin ragadele sângerânde ale mamei nu se citează posibilitatea infecțiunii noului născut. Laptele recoltat dela malarice nu conține hematozoarul. Mulți dintre copii născuți nu au hematozoarul în sânge și totuși la 10—14 zile apare accesul de malarie și sângele recoltat de această dată conține agentul patogen (Jahier).

La nou născut, paludismul se poate manifesta diferit :

1. Făt mort macerat în 33 % (Bonflis) cu splenomegalie, ascită.
2. Făt prematur.
4. Nou născut cu accidente paludice :
 - a) accidente tipice la 10—14 zile după facere, cianoză, extremități reci, înfățișare de moarte aparentă, hipertermie de 40°.
 - b) accidente cronice : pigmențațiune teroasă, hepatosplenomegalie, ascită.
 - c) accidente larvate :
 1. erupțiuni erpetice.
 2. accidente gastro-intestinale : diaree, vomisme.
 3. accidente nervoase : agitații, convulsiuni, somnolență.

În aceste cazuri este importantă problema alăptării de mamă sau de doică. Laptele malaricelor nu conține hematozoarul, dar de unii este considerat ca toxic pentru noul născut în perioada acceselor. Infecțiunea copilului prin ragadele sângerânde ale doicei sau prin hemoragiile bucale ale copilului nu se cunosc. După Clinica Obstetrică din Cluj, mama malarică își poate alăpta copilul ei chiar dacă acesta nu pare a fi infectat congenital, afară de perioada accesului. Alăptarea cu doica nu este contraindicată. Dacă mama este tratată cu chinină, aceasta trece în cantități mici în lapte neproducând nici o turburare la sugaci, dar nici efectul terapeutic, încât și sugaciul ca și mama sa va fi tratat contra malariei.

Există o acțiune incontestabilă a sarcinei asupra evoluțiunii malariei. Lucru important de reținut este, că sarcina poate reactiva o malarie latentă, ce se întâmplă mai ales în primele luni ale gravidității sau chiar în momentul facerii. Chambrelent citează un caz de malarie reactivat după 10 ani cu ocaziunea sarcinei. H. Jahier citează un caz când la o femeie de 40 ani care a suferit înainte cu 2 ani de paludism și care în cursul sarcinei nu suferă decât de o oboseală accentuată și o dezvoltare mai mare a uterului, la 20 ore după facere apare un frison și temperatură de 40°, constatându-se prezența hematozoarului în sânge. Făt născut prin extracțiune cu forceps. Sângele din cordon și dela noul născut nu conține hematozoarul. Lăuza este tratată și alăptează. Copilul prezintă în ziua 15-a un acces de malarie cu hematozoi în sânge.

După unii, sarcina ar putea să aibă o acțiune în așa fel asupra malariei, încât să transforme tipul de febră terță în cvartă și viceversa, lucru ce nu pare a fi verosimil.

Tratamentul unei malarii la o gravidă este important și se face atât în timpul sarcinei cât și al lăuziei. Noul născut malaric este tratat dacă prezintă accidente de malarie congenitală sau dacă mama nu a fost tratată în timpul sarcinei, aceasta apărând la sfârșitul ei.

Pentru tratamentul malariei la gravide dispunem în primul rând de chinină, apoi derivații chinoleinici (Plasmochina, Chinoplasmina), derivații acridinici (Atebrina),

derivații arsenicali (Neosalvarsan), derivații sulfamidei (Septasina), Albastrul de methylen și Adrenalina (metoda Ascoli).

Chinina a rămas multă vreme singura armă cu adevărat specifică hematozoarului. Trebuie să recunoaștem însă că dacă chinina are o putere distructivă foarte pronunțată asupra schizonților, ea nu are decât o acțiune minimă asupra gameților.

Sărurile de chinină utilizate în terapeutică au gust amar, cu excepția sărei tanice care nu are acest inconvenient, dar care trebuie administrată în doze mai mari din cauza conținutului mai redus de chinină.

Chinina își dezvoltă acțiunea optimă dacă ajunge în circulație în momentul punerii în libertate a merozoizilor. Acționează electiv asupra formelor asexuate. Dispariția plasmodiilor din sângele circulant nu echivalează cu vindecarea definitivă a malariei. Gameții se pot ascunde în organele interne și dată fiind posibilitatea unei diviziuni partenogenetice, pot da naștere la recidive. Din acest motiv chinina nu poate realiza o sterilizare absolută a organismului.

În sarcină, tratamentul cu chinină inspiră multă grijă din motivul că ar declanșa contracțiunile uterine, însă nici un obstetrician nu-l contraindică categoric. E adevărat că chinina produce contracțiuni uterine, dar se pare că mai mult musculatura uterină la termen e sensibilă pentru aceasta, apoi doza ocitocică a chininei e mai mică decât doza antipaludică. Doza antipaludică asupra uterului nu are nici o acțiune. Schema tratamentului cu chinină pe care o putem utiliza în timpul sarcinei este cura modificată a lui Nocht și constă în administrarea dozei totale de chinină (1—1,50 gr.) fracționat zilnic timp de 5—7 zile, apoi timp de 8 săptămâni tot a 6-a zi administrăm doza totală făcând pauză în restul timpului și evitând administrarea chininei în perioadele cari corespund la termenul imaginar al menstruației. Pentru evitarea contracțiilor uterine putem administra concomitent antispasmodice sub orice formă.

Tratamentul cu chinină poate fi contraindicat din cauza avortului iminent sau a pericolului de naștere prematură și în cazurile de idiosincrazie față de medicament când re-

curgem la medicațiunea din celelalte grupuri. O complicație ce se observă la persoanele supuse chininoterapiei este hemoglobinuria malarică. Este mai frecventă la forma tropicală. După administrarea chininei apare un frison, ascensiune termică și urina eliminată va prezenta o culoare brună (melanurie) datorită hemoglobinei. Duce la o anemie ce poate fi așa de intensă încât bolnava sucombă-

Astăzi arsenalul terapeutic al malariei s'a îmbogățit cu un medicament sintetic: Plasmochina, care este un derivat chinoleinic (Ndiaethylaminisopenthyl 8 amino 6 methoxychinoleină), care se administrează în asociație cu Atebrina în cazurile de idiosincrazie față de chinină. Această substanță sintetică acționează prompt și în doze inferioare chininei asupra celor mai rezistente forme gametare, chiar falcipare, cu o rezistență excesivă față de chinină. Se administrează în doza pentru adult de 3 ori pe zi 0,01 gr., timp de 3 zile, sau de 2 ori pe zi 0,01 gr., timp de 5 zile după tratamentul cu Atebrin 7 zile, câte 3 tablete 0,010 cgr. pe zi.

Plasmochina poate influența cordul și metabolismul bazai. Bolnava prezintă o cianoză care impresionează pe cei din jur. Această complicație poate fi fatală la o persoană ce suferă de o afecțiune cardiacă nerecunoscută. Din acest motiv administrarea plasmochinei necesită control medical, pentru a se interveni prin cardiotonice și medicațiune simptomatică în caz de nevoie.

Atebrina este un derivat acridinic (Alkylamino-acridina), care se administrează sub formă de tablete, la adult de 3 ori 1 tabletă pe zi, timp de 7 zile. E preparatul care acționează în timpul cel mai scurt posibil și eficace, deziderate ce se cer în tratamentul paludismului în sarcină. Trebuie amintit că Atebrina acționează asupra formelor inelare ale febrei tropicale și asupra formelor sexuate și asexuate ale febrei terțe și cvarte.

Putem recurge și la preparate arsenicale (arsenobenzenice) dacă tratamentul cu chinină este contraindicat, și dacă din acelaș motiv (idiosincrazie) tratamentul cu arsen nu este contraindicat, precum și în cazurile de alterațiuni ale ficatului și ale rinichiului frecvente în sarcină și paludism. Arsenul acționează: 1. asupra paraziților, 2. fiind

un stimulent al organelor hematopoetice va combate starea anemică produsă de malarie, activând hematopoeza. Arsenul se administrează mai frecvent ca neosalvarsan, dându-se doza I-a până la disparițiunea acceselor.

Albastru de methylen în doza de 0,10 gr.—0,30 gr. dizolvate în 20 ccm. de ser este utilizat în injecțiuni subcutanate timp de 2—3 zile în continuare. După Sciaky ar fi un tratament aproape specific.

Amintim că în ultimii ani cercetările lui Ascoli au dus la concluzia că injecțiunile de adrenalină pot duce la o vindecare complectă a cazurilor de paludism chiar și atunci când sunt însoțite de o hepatospleno-megalie pronunțată. Mecanismul de acțiune în acest caz, după autor pare să fie contracțiunea organelor hematopoetice cu aruncarea la periferie a hematozoarului, având ca consecință împiedicarea acestuia de a se reproduce în organele unde obișnuiește să se depoziteze spre a-și desvolta ciclul său evolutiv. Ascoli recomandă administrarea simultană a chininei și adrenalinei în acele cazuri cari s'au arătat refractare la tratamentul separat cu aceste două medicamente.

În lăuzie tratamentul etiologic al malariei va fi condus după aceleași norme de mai sus.

Complicațiunile grave ce pot surveni în timpul gravidității, al facerii și după naștere vor fi tratate în consecință (avort, ruptura splinei, pneumonie, hemoragii, insuficiența hepatică, etc.)

Vom avea grije în acelaș timp ca tratamentul etiologic să fie urmat de un tratament dirijat contra anemiei secundare sau a insuficienței hepatice.

Anemia va fi tratată în timpul sarcinei cu extracte de ficat (campolon), preparate de arsen și opo-vitamine; fierul va fi evitat, producând congestie uterină, în lăuzie, preparate de arsen, fier și tonice opo-vitaminice. Insuficiența hepatică va fi ușurată cu regim.

Înteruperea sarcinei va fi indicată în cazurile de metroragii, cari nu pot fi influențate prin tratamentul obișnuit, în neuro-retinite malarice și în cazurile grave cașectice ale paludismului malign.

* * *

În ultimii ani, descoperirea produselor sintetice mai sus citate au transformat cu totul regulele tratamentului, dar mai ales au permis o aprofundare a studiului mecanismului paludismului, ceea ce a condus la o concepție cu totul nouă în ce privește tratamentul și care este o concepție biologică.

După cum am mai spus, multă vreme chinina a rămas sigurul medicament specific al paludismului. În adevăr, acțiunea sa rapidă asupra acceselor făcea din ea unul din medicamentele „heroice” ale farmacopeei. Dar paludismul uman poate fi provocat de trei varietăți diferite de hemotozoar și fiecare varietate parazitară evoluând după două moduri, sexuat și asexuat, trece succesiv prin diverse forme. Ori, chinina s'a arătat puțin activă asupra unor forme sau varietăți parazitare, asupra altora absolut ineficace, iar numeroasele recidive pe care le lasă în urma ei, au făcut-o să treacă drept un medicament mai mult simptomatic decât curativ.

În cursul ultimilor zece ani școala chimică germană și apoi cea franceză, descopereau produse sintetice posedând „acțiuni electivă” diferite asupra formelor parazitare care rezistau chininei. Pentru prima oară se puneau la dispoziție medicamente active asupra gameților *P. falciparum*, elementul de contagiune al febrei cele mai grave și mai răspândite în țările tropicale. Din acest moment terapeuțica posedând o serie de medicamente specifice pentru a distruge oricare formă parazitară, examenul hematologic devenea necesar dar suficient pentru a ști care terapeuțică să se aplice fiecărui caz în parte. Odată cu progresele mari ce le făcea, terapeuțica antipaludică se complică cu necesitatea examenelor hematologice precise. Constatarea unor forme parazitare în sângele periferic nu permitea excluderea prezenței altor forme în capilarele viscerale care după cum se știe sunt refugiul formelor celor mai refractare la tratament. În felul acesta s'a observat că de cele mai multe ori diverse forme parazitare, adeseori diverse varietăți plasmodiale se găsesc asociate la aceiași bolnavi. Dar ceea ce este mai important este faptul că aceeași formă a aceleiași varietăți parazitare poate reacționa în mod foarte diferit la același tratament. Aceste

observațiuni au făcut ca să se considere problema dintr'un punct de vedere cu totul nou: examenul condițiunilor biologice de care depind sensibilitatea sau rezistența parazitului la tratament, și a organismului uman la infestațiunea parazitara. Problema fiind cu mult mai complexă decât s'ar părea, ne mărginim la schematizarea caracterelor esențiale ale paludismului în măsura în care cunoașterea acestor caractere poate aduce oarecare lumină la înțelegerea metodelor curative și profilactice formulate în cursul ultimilor ani.

Când un anofei infestant înțeapă un om sănătos, el inoculează în derm „sporozoizi“ cu puțin salivă. Acești sporozoizi nu întârzie să-și modifice aspectul lor morfologic și la câteva ore după inoculare, secțiuni în serie ale pielii nu mai permite regăsirea lor. Timp de mai multe zile nu se știe ce devin paraziții inoculați. Tot ce se știe e că nici o medicațiune până în prezent nu e susceptibilă să-i distrugă, cu excepția plasmochinei, dar și aceasta numai în doze care depășesc limita ei de toxicitate. Spre ziua treia — patra, dela inoculare, paraziții se regăsesc în sânge unde au ajuns pe o cale care nu se cunoaște și unde apar complect transformați sub aspectul de „schizonți“ în interiorul globulelor roșii. Din punct de vedere terapeutic schizonții sunt aproape opuși sporozoizilor ei sunt sensibili la acțiunea chininei. Schizonții se măresc în interiorul globulei roșii, iau forma de rozetă care se devide în celule fiice și faciatunci să plesnească hematiile. Plesnirea simultană a tuturor globulelor parazitare, când schizonții sunt destul de numeroși, având ca urmare liberarea bruscă în mediul sanghin a conținutului globular și a produselor parazitare provoacă fenomenul de șoc: accesul palustru.

Ciclul evolutiv se reproduce apoi regulat la două zile, la trei zile după cum parazitul este *P. vivax* sau *P. malariae* și aproape zilnic cu *P. falciparum*. S'a observat însă că după un număr de diviziuni asexuate, puterea de reproducere tinde să se epuizeze. Atunci apar forme sexuate a căror conjugare permite din nou un ciclu asexuat. Dacă însă parazitul este transportat pe un mediu nou, el reia o activitate schizogonică ce poate fi reînviată fără a mai trece prin stadiul sexuat. Caracteristica biologică a paludismului

este de a fi produs de un parazit care și a realizat ciclul sexuat în corpul anofelului infestant, și se dezvoltă apoi pe un mediu nou pentru el. Această trecere conferă parazitului o mai mare vitalitate. Reproducerea se face atunci numai asexuat, parazitul găsindu-se în acest moment aproape exclusiv în sângele circulant, încetul cu încetul însă, facultatea de reproducere asexuată se epuizează. Atunci apar elementele sexuate: gameții. În același timp produsele de distrugere parazitare și globulare și mai ales melanina provoacă o iritație a sistemului reticulo-endotelial caracterizată prin monocitoză și care are ca efect provocarea unei reacțiuni imunizante a organismului.

Accesele diminuează în intensitate, se distanțează, un echilibru tinde să se producă între parazitul al cărui potențial schizogonic a slăbit și între organism a cărui rezistență la infestarea parazitară, a crescut. Suntem în perioada reșutelor. Paraziții s'au refugiat în capilarele viscerale profunde și trec rar în circulația periferică. În această fază, paludismul trebuie considerat ca o maladie „în focar profund cu puseuri parazitice”, focarul fiind reprezentat nu printr'un teritoriu anatomic ci prin sistemul reticulo-endotelial. Paraziții vor fi găsiți pe secțiunile din ficat și splină, în celulele acestui sistem. Ori ce factor susceptibil să diminueze imunitatea. traumatism, răceală, maladii intercurrente și prin aceasta rezistența organismului, face ca parazitul să-și regăsească o activitate schizogonică suficientă pentru a produce un acces, Dar cu fiecare recidivă, imunitatea crește, reșutele devin din ce în ce mai rare și mai benigne. Totuși partea ce revine imunității e mai puțin însemnată, de oarece la o supra-infecțiune, noul plasmodiu inoculat se dezvoltă rapid. Dar puțin câte puțin, la bolnavii cari stau mult timp în regiuni impaludate și cari au suferit numeroase infestațiuni malarice succesive, se crează o imunitate din ce în ce mai puternică, capabilă să împiedece complet evoluția unui paludism nou inoculat. Acești bolnavi cu spline enorme, la autopsia cărora celulele sistemului reticulo-endotelial apar pline cu melanină, devin adevărați „purtători de germeni” sănătoși. La malaricii vechi, paraziții găsindu-se în condițiuni de dezvoltare nefavorabile predomină formele sexuate. Din cauza aceasta mulți autori

par a considera persistența gameților, forme de rezistență ale parazitului, drept cauza recidivelor. În realitate reproducerea lor nu se poate face decât în peretele gastric al anofelului, ceea ce înseamnă că gameții nu joacă nici un rol în determinarea recidivelor.

Numai perpetuarea schizontilor în organism permite recidivele. Deseori examenele hematologice la vechi malarici sunt negative, dar aceasta e datorită faptului că schizontii împreună cu globulele roșii care îi găzduesc s'au refugiat în celulele sistemului reticulo-endotelial. Ei contribuie astfel prin însăși prezența lor la întreținerea imunității. Reiese dar că imunitatea depinde de gradul în care parazitul a stat în contact intim cu celula sistemului reticulo-endotelial. Așa se explică pentru ce în cursul primelor accese imunitatea este slabă. Ea crește apoi cu numărul acceselor, proporțional cu reacția reticulo-endotelială provocată de impregnarea cu melanină.

Este locul să amintim în legătură cu fenomenele biologice pe care paludismul le provoacă în organismul uman, influența lui asupra reacțiilor Wassermann și Kahn. Autorii americani, Kitchen, Webb, au constatat că inocularea paludismului la bolnavi care nu aveau sifilis, determinau apariția reacțiilor Wassermann și Kahn, pozitive în aproape totalitatea cazurilor în care paludismul se dezvoltă clinic. Reacțiile devin pozitive trei, patru săptămâni după inoculare. Perioada reacțiilor pozitive durează în general 3—4 săptămâni. Această constatare este de o mare importanță practică, căci ea trebuie să micșoreze considerabil valoarea probelor sifilisului în regiunile unde paludismul este endemic. Rămâne de precizat, dacă această influență este datorită iritațiunii pe care paludismul o provoacă în celula sistemului reticulo-endotelial, sau mai intervin și alți factori biologici încă necunoscuți.

Considerațiunile de mai sus își au importanța lor în legătură cu terapeutică. Un fapt se poate preciza și anume: paraziții sunt cu atât mai sensibili la acțiunea medicamentoasă, cu cât potențialul lor schizogonic este mai ridicat, sau cu alte cuvinte o celulă este cu atât mai fragilă cu cât reproducerea sa este mai rapidă. În formele acute ale paludismului, fenomenele morbide au maximum de inten-

sitate, iar paraziții posedând un potențial schizogonic ridicat sunt deosebit de sensibili la tratament. Acesta trebuie să fie energic și să caute prevenirea recidivelor prin distrugerea tuturor paraziților.

Din contră, în paludismul recidivant, paraziții au devenit mai rezistenți la tratament, așa încât sterilizarea bolnavului dintr'odată devine foarte dificilă. În acest caz rolul terapeutice ar consta în crearea unei stări refractare artificiale care să întărească imunitatea naturală slăbită pentru moment și să întrețină această stare refractară până ce schizontii pierzând definitiv facultatea de reproducere vor fi devenit elemente nepatogene. Dar o imunitate solidă nu se câștigă decât după un număr considerabil de accese. Ținând seamă însă de faptul că scopul terapeutice în esență nu constă în distrugerea germenilor morbiți ci în a proteja organismul contra efectului patologic al acestor germeni, ajungem la concluzia că dacă am reuși să împiedicăm dezvoltarea hematozoarului, acesta ar deveni un simplu saprofit nepatogen.

În consecință, lăsând la o parte terapeuica curativă, unde importă numai acțiunea asupra schizontului, importanța terapeutice contra gameților este considerabilă, aceștia reprezentând singura formă parazită capabilă să transmită boala. Dar și aici distrugerea lor este inutilă dacă este posibil să se întrerupă definitiv facultatea lor de reproducere.

Terapeuica antipaludică după ce a fost mai ales simptomatică prin chinină, a devenit etiologică cu apariția preparatelor sintetice încercând să distrugă electiv fiecare formă parazită.

În lumina noilor concepțiuni asupra paludismului vedem ca terapeuica curativă antipaludică ajunge la un al treilea stadiu așa zis „biologic”. Ea vizează mai puțin vlața parazitului și mai mult funcțiunea sa de reproducere. Forma și varietatea parazitului prezintă în acest caz un interes secundar, în timp ce biologia celulară a parazitului câștigă în importanță.

Toate aceste considerațiuni nu au rămas fără rezultat și endocrinologia modernă care se ocupă cu toate problemele în care factorul biologic se prezintă pe primul

plan, a deschis o metodă nouă în terapeutică malariei la femei.

Clinica Gynecologică și Obstetricală din Cluj a reluat în studiu problema destul de obscură încă, despre relațiile între secrețiunea ovarului, foliculina și infecții.

Se știe că hormonul folicular exercită o influență asupra florei bacteriene a vaginului. Pe baza acestei influențe Lewis în 1933 a instaurat o terapeutică aplicată în vulvovaginitele gonococice ale noilor născuți, obținându-se în unele cazuri vindecări definitive. Explicația s'ar găsi în modificarea Ph-ului (acidifiere), a vaginului, neprielnică florei bacteriene patologice și printr'o cheratinizare a epitelului vaginal producând astfel o rezistență contra infecției, secundar eliminarea acestor celule cheratinizate.

Alți autori au arătat prin experiențe rezistența diferită ce se produce la animale castrate și necastate față de tuberculoză.

În infecția puerperală injecțiunile de foliculină prin o accelerare a epitelizării mucoasei uterine împiedică pătrunderea infecțiunii punând astfel organismul într'o situație mai favorabilă pentru lupta contra infecției.

S'a cercetat acțiunea foliculinei atât în vitro cât și în vivo asupra stafilococilor, streptococilor și bacilului difteric, producând o diminuare a virulenței culturilor, iar la animalele injectate s'a observat o mai mare rezistență decât la martori. Toate acestea ne arată ce importanță mare prezintă starea organică contra infecțiilor. Un interes biologic de primul ordin este de a cunoaște în mod precis care este efectul produs de secrețiunea internă a ovarului și care ar fi mecanismul de acțiune al acestei secrețiuni.

Mediul intern sanghin este un complex în care se revarsă diverse secrețiuni glandulare antagoniste sau sinergice cu efect asupra sistemului nervos, vascular, reticulo-endotelial și asupra economiei generale. Din jocul armonicos umoral și mineral al acestui mediu intern rezultă o stare de echilibru funcțional al organismului.

Malaria la gravide mai ales, survine adeseori cu complicații grave după cum am afirmat mai sus. Se știe că malaria, după unii, ar fi redeșteptată de sarcină dar nu se poate afirma cu siguranță dacă această redeșteptare

nu denotă o excitare mai puternică a forțelor organismului, o hiperalergie și ca atare eliminarea procesului (anafilaxie). S'a mai observat că sub influența sarcinei malarie se poate transforma dintr'un tip de malarie în alt tip. Ex.: din terță în cvartă și viceversa.

Aceste considerațiuni au făcut să se pună problema prin ce mecanism poate influența sarcina o maladie care deseori se prezintă în mod deosebit în sarcină fie sub formă latentă, fie că trece dintr'o formă în alta sau în fine ceace e mai caracteristic, pentruce reactivarea acestei maladii se petrece deseori în primele luni ale sarcinei, în timpul sau după naștere. Faptul că foliculina este un hormon al cării rol important în graviditate este cunoscut, hormon care crește paralel pe măsură ce sarcina înaintază și scade imediat după naștere, perioade care corespund cu dispariția sau apariția maladii, a condus la ipoteza dacă acest hormon ar putea fi cauza, cu atât mai mult că plasmodiul malariei are nevoie de un ciclu sexual și asexual, iar în privința aceasta se cunoaște acțiunea foliculinei de a împiedeca dezvoltarea conceptului atunci când doza de foliculină este în cantitate mare.

Cităm 3 cazuri pentru a ilustra observațiunile de mai sus :

1. O gravidă la termen, ținută în observație mai multe luni nu a mai prezentat accese malarice în ultimele 2 luni ale sarcinei, însă în timpul nașterii prezintă un frison tipic de malarie, frisoane care au fost apoi lăsate intenționat să se producă timp de 4 zile de lăuzie, pentru a putea observa forma malariei; diagnosticul pus prin examenul hematologic: plasmodium vivax; diagnosticul clinic: malarie terță dublă. La intrarea în clinică bolnava era foarte slăbită, prezenta o hepatosplenomegalie pronunțată, accesele erau zilnice de 3—4 ore, temperatura 40° C.

Noul născut din punct de vedere clinic și hematologic nu a prezentat această maladie.

Se administrează doze masive de foliculină: 50.000 unități hormon folicular benzoic și a doua zi accesul a dispărut, temperatura și pulsul revin la normal. Timp de 3 săptămâni cât bolnava a fost observată în clinică a primit la interval de o săptămână încă 50.000 unități, în

care timp accesele malarice nu sau mai manifestat. Hepatosplenomegalia s'a redus considerabil, temperatura și pulsul nu s'au mai ridicat. In sânge prin provocare cu adrenalina nu s'a pus în evidență plasmodiul.

Noul născut observat și el în acest interval de timp nu a prezentat accese și examenul sanghin a fost totdeauna negativ.

In al doilea an acest caz se găsește din nou in observație, atât mama cât și copilul sunt perfect sănătoși. La examenul sângelui în repetate rânduri nu se găsesc plasmodii.

In acest caz hormonul a acționat destul de energic, reducând brusc frisoanele, accesele iar temperatura și pulsul au fost readuse în câteva zile la normal; hepatosplenomegalia și anemia după un timp ceva mai lung au dispărut complet.

2. Gravidă în luna 6-a intră în serviciul clinice și i se pune diagnosticul de malarie terță dublă malignă, prezentând o anemie foarte pronunțată, cu stare generală rea, o splină mărită. In sânge se găsește plasmodiu vivax. Se administrează de 3 ori 50.000 unități benzoice de hormon folicular; după 6 zile pulsul scade la normal, la fel temperatura; anemia se menține: hematii; 3.200.000, hemoglobina 44%, plasmodiu în număr mai redus și se poate pune în evidență prin provocare cu adrenalina numai formele de gameți.

După o lună bolnava pleacă acasă aproape complet refăcută: examenul sângelui prin provocare cu adrenalina nu a pus în evidență plasmodiul. Gravidă mai târziu naște la termen un copil absolut normal și atât în timpul nașterii cât și în timpul lăuziei, precum și a ultimelor 3 luni de graviditate nu a prezentat accese sau alt accident malaric discret, numai anemia a dispărut într'un timp mai îndelungat.

In consecință, această bolnavă gravidă cu malarie terță malignă, cu anemia foarte pronunțată și deci cu un pronostic grav, prin administrarea de hormon folicular, treptat și-a recâștigat forțele fizice, sarcina a fost dusă la termen fără nici un alt accident și a născut un făt absolut normal.

3. Gravidă în luna 7-a intră în clinică cu diagnosticul de malarie terță simplă complicată cu nefrită. Afirmativ a primit timp de 2 săptămâni chinină cu atebriină, însă a recidivat. Se administrează foliculină 50.000 unități. După câteva zile pulsul și temperatura a revenit la normal; în interval de 2 săptămâni examenul urinei microscopic și macroscopic a fost absolut normal. Bolnava pleacă acasă în stare bună. Examenul sângelui prin provocare cu adrenalină: plasmodiu negativ. În acest caz de malarie complicat cu nefrită hemoragică hormonul folicular a avut o influență foarte bună.

Trebuie se atragem atenția că foliculina e necesar să fie administrată în doze masive și repetate, dozele mici fiind chiar un excitant al vitalității hematozoarului.

Alte observațiuni au arătat că administrarea combinată de foliculină cu adrenalină și chinină dă cele mai bune rezultate.

În privința mecanismului prin care foliculină acționează asupra malariei e dificil se ne pronunțăm definitiv.

Ținând seamă de cele ce am spus mai sus despre imunitatea antipaludică, ipotetic s'ar putea explica acțiunea foliculinei în mai multe moduri. Foliculina ar putea într-o oarecare măsură se producă o excitare a forței de apărare a organismului, Cunoaștem rolul important pe care îl are sistemul reticulo-endotelial în crearea imunității. De asemenea cunoaștem rolul aceluiaș sistem în dezvoltarea hematozoarului, plasmodiul înainte de a intra în globula roșie e nevoit să treacă prin celula sistemului reticulo-endotelial.

Din observația cazurilor mai sus citate s'a văzut că sub influența dozelor de foliculină accesese au fost mai întâi scurtate și lipsite de frisoane, ceace ar însemna că foliculina probabil are și o acțiune directă asupra varietății tipului, fiind susceptibilă să transforme o varietate în alta.

O altă explicație am putea găsi în faptul că foliculina care e o substanță parasimpatică ar contrabalansa efectul excitării simpaticului. cauzatorul febrei, creind organismului o stare refractara șocului, care ar permite aceluiaș organism mărirea rezistenței față de hematozoar.

Foliculina fiind o substanță analoagă colesterinei atât

din punct de vedere chimic cât și al acțiunii sale, ambele făcând parte integrantă din organismul uman, colesterolul și substanțele colorante inhibând sistemul reticulo endotelial, șocul coloidoclastic sau anafilaxia este diminuată, pe când substanțele ce excită acest sistem agravează șocul, ori azi se știe că accesul malaric nu ar fi decât un șoc coloidoclastic datorit unei substanțe toxice ce ia naștere odată cu expulsia merozoizilor din globula roșie.

Aceste date ne-ar putea da o explicație în ce privește acțiunea foliculinei asupra accesului. Deasemenea se cunoaște acțiunea antitoxică a coteresterinei și antihemolitice cât și acțiunea sa tonifiantă asupra organismului, fapte care s'ar putea aplica și în cazul foliculinei.

Dacă luăm în considerație observațiile în cazurile de malarie tratată cu foliculină, că splenomegalia diminuează repede, odată cu dispariția hematozoarului și că de fapt foliculina este și un tonifiant muscular, am putea să ne gândim că foliculine injectată ar lucra direct contractând rezervoarele capilare din splină, mobilizând pe lângă elementele morfologice ale sângelui și hematozoarul, care odată eliminat nu se mai poate întoarce în organele hematopoetice unde obișnuiește să se înmulțească, punându-l astfel în imposibilitate de a se mai regenera.

În concluzie deocamdată nu avem nici o explicație definitivă a modului de acțiune a hormonului folicular și rămâne cercetărilor viitoare să elucideze complet această problemă.

Un fapt rămâne stabilit și anume că șocul produs de diferite substanțe proteice este mult diminuat prin injecție de foliculină.

Rămâne de stabilit dacă afecțiunea foliculinei este specifică asupra plasmodiului sau dacă este vorba de o acțiune îndreptată asupra ciclului sexual al plasmoidului, alterându-i înmulțirea.



Concluziuni.

1. Malaria în graviditate constituie o complicație adeseori destul de redutabilă prin pericolul întreruperii sarcinii și anemiei ce poate provoca.

2. Graviditatea nu conferă imunitate față de malarie, dar nici nu constituie o cauză predispozantă. Ea poate însă în primele luni să provoace renașterea acceselor malarice în cazuri în care malaria în aparență este inexistentă, iar spre sfârșitul sarcinii malaria ia o formă latentă.

3. Tratatamentul cu chinină și preparate sintetice (Plasmochina, Atebrina, Neosalvarsenul, Septasina etc.) s'au dovedit a nu steriliza totdeauna organismul, modul de acțiune nefiind încă bine precizat.

Studiul biologic al hematozoarului palustru, a condus pe cercetători la căutarea unei terapeutice biologice (Ascoli: metoda cu adrenalină).

O terapeutică bio-hormonală este aceea cu foliculina preconizată de Prof. Dr. Cr. Grigoriu și asistent Dr. Petrescu care deși, până în prezent nu constituie o terapeutică absolut specifică, reprezintă totuși un aport științific adus studiului biologiei hematozoarului palustru.

Din punct de vedere practic, foliculina în doze masive și repetate, împiedecă complect producerea acceselor cu disparajia după un interval de timp, a hematozoarului din sânge.

Rezultă din datele obținute de autori, că există probabil o strânsă legătură între desvoltarea hematozoarului, a formei lui clinice și între secreția foliculară în graviditate.

Văzută și bună de imprimat :

Decanul Facultății.
(ss) Prof. Dr. I. Drăgoiu

Președintele tezei.
(ss) Prof. Dr. C. Grigoriu



Bibliografia

1. Laffont et Fulconis: Paludisme et grossesse. Encyclopédie médico-chirurgicale 5039 bis pg. 3.
2. Endocrinologie Gynecologie Obstetrică. Anul I Nr. 2 1936.
3. Philippe Decourt: La maladie palustre dans ses rapports avec la thérapeutique. Presse médicale Nr. 21 1937 pag. 390.
4. Presse médicale 1939, (Revue de journaux pg. 165).
5. Presse médicale 1939 Nr. 79 pg. 1469.
6. Prof. Dr. Cr. Grigoriu, Prof. Baroni și Dr. Petrescu: Influența foliculinei asupra malariei la femei. Endocrinologie Gynecologie Obstetrică Anul I Nr. 6. 1936.

