

(Tartu Ülikooli hospitaali sisehaigustekliinikust).

Püramidoonkats veremääramiseks ja selle kliiniline tähtsus.

Dotsent dr. med. W. Wadi.

Vaevalt leidub sisekliiniliste uurimismeetodite hulgas teist niisugust, mis oleks oma laialdasel tarvitamisel nii palju lahkarvamisi selle käsitlemise suhtes esile kutsunud, kui just okkultse vere uurimine roojas ja maosisaldises. Kuigi okkultsete verejooksude õpetus saab nüüd juba ligikaudu 30 aastaseks, ei ole uurimisel veel mitte kindlale lõpptulemusele jõutud. See viimane oleks saavutatud, kui me leiaksime vere suhtes täiesti kindla, spetsiifilise uurimismeetodi, mis oleks ka igapäevases praktikas kergesti läbiviidav. Möödunud sajandi viimaseil aastail hakati Fr. v. Müller'i ja Weber'i uurimuste põhjal viimase autori poolt modifitseeritud van Deen'i gvaajakatsu tarvitusele võtmisega õigelt hindama selle nüüd n. n. Weber'i katsu diagnostilist tähtsust, mao- ja sooltehaiguste puhul ettetulevate minimaalsete verevalumite keemiliseks tõestamiseks, mida seekord makro- ja mikroskoopilised meetodid veel ei võimaldanud. Kuid pea selgus, et Weber'i kats ei olnud küllalt tundlik minimaalsete verehulkade määramisel. Pärastisil uurimisel selgusid ühtlasi selle katsu mõnesugused puudused ja põhjused, miks Weber'i kats on ükskord võrdlemisi tundlik, teinekord aga üsna vähe. Peale puht eksogeensete põhjuste (toidus olev veri) siin etendavad veel tundmata endogeensed momendid tähtsat osa. Nimelt, selgus Messerschmidt'i uurimusest, et kroonilise obstipatsiooni all kannatavate haigete roe sisaldab tundmatuid reduktsiooni esilekutsuvaid aineid, mis halvavad reaktsiooni. Kui ta niisugust rooja segas värske verega ja laskis seda teatava aja seista, oli gvaajakats väga sageli negatiivne. Niisama selgus Schröder'i uurimusest, et selle reaktsiooni tundlikkus oleneb sageli gva-jakitinktuuri kontsentratsioonist: väikeste verehulkade puhul on reaktsioon kontsentritud gva-jaki lahusega negatiivne, kuna ta nõrga lahusega võib olla positiivne. On aga rohkesti verd rooja ekstraktis, siis võib positiivset reaktsiooni ainult kontsentritud gva-jaki lahusega saada, mitte aga nõrgaga.

Seda Weber'i katsu vähest tundlikkust kindlaks tehes, püüti leida uut paremat ja tundlikumat reaktsiooni. Esiteks katsuti ka gvajakk-katsu mitmeti modifitseerides teda tundlikumaks muuta, nagu seda tegid Boas (alkoholi ekstraksioon, kloraalhüdraat-alkoholi gvajakk-kats), Schumm (rasvolute ja värvainete kõrvaldamine alkoholi ja eetriga) jt. Vándorfy tõestas oma katseiga, et kloraalhüdraat-alkoholi gvajakk-katsu eriti kõrgel tundlikkusel ei ole mitte ainult ekstraksioon tähtis, vaid katalüütiline reaktsioon ise on palju tundlikum.

Teiseks katsuti leida uusi, tundlikumaid katalüütilisi reaktsioone, mis-suguseist siin tuleks nimetada Adler'i esitatud *benzidin*-katsu hulga modifikatsiooniga ja Erich Meyer'i ja Boas'i poolt soovitatud *fenoolftaleiin*-katsu. Iseäranis laialt oli tarvitusel *bensidiin*-kats, kuna ta on väga tundlik minimaalsete verehulkade määramisel. Kuid selle katalüütilise reaktsiooni kõrge tundlikkusega on ühenduses ka tema nõrk külg. Nimelt tõstes sarnase reaktsiooni tundlikkust verevärvniku suhtes suureneb see ka teiste orgaaniliste ja anorgaaniliste ainete suhtes, millega läheb ühtlasi tunduvalt kaduma praktiliselt tähtis verespetsiifsus. Ja sellepärast kasvas kiiresti teatav umbusaldus *bensidiin*-katsu vastu. Edaspidised uurimised näitasid aga, et uusi ülitundlikke meetodeid võib siiski tarvitada, kui neid vastavalt modifitseerida. Nimelt selgus, et kui *bensidiin*-katsu tundlikkust vähendada, siis esimeses järjes kahaneb selle reaktsiooni tundlikkus mitmesuguste teiste katalüsaatorite suhtes palju kiiremini, kui verevärvniku vastu. Sellepärast katsuti katalüütilise protsessi tundlikkust *bensidiin*-katsul vähendada nii palju kui võimalik. Schlesinger ja Holst tegid seda vähendades tunduvalt *bensidiin*reaktsiooni korral tarvitatavat rooja emulsiooni hulka. Gregersen vähendas *bensidiin*-katsu tundlikkust, nõrgendades *bensidiini* lahuse kontsentratsiooni. Vähem uuritud on *fenoolftaleiin*-katsu ja püütud seda teha vähem tundlikuks kõrvaltoimete suhtes.

Kuigi kõiki neid loetletud katalüütilisi reaktsioone nende mitmesuguseis modifikatsioonides igapäev tarvitatakse kliinilises praktikas, puudub ikkagi selge lõppotsus nende kliinilisest väärtusest ja spetsiifisusest. Okkultsete verevalumite määramisel tarvitatakse mitmesuguseid reaktsioone, ilma et tähendatud oleks, missuguse reaktsiooniga on saavutatud tulemused ja sellepärast kaotavad need andmed sageli oma väärtuse, kuna me teame, et paljud tarvitusel olevad meetodid pole oma tundlikkuses ja spetsiifisuses mitte üheväärtuslikud. Teiseks, kuigi meil on teada, et kõik praegusel ajal tarvitusel olevad kaudsed veremääramise katsud on katalüütilised oksüdaasreaktsioonid, ei tea me siiski täpsamalt nende keemilist kulgu ja see asjaolu muidugi takistab ajutiselt täpsama ja kindlama katsu leidmist igapäevaseks uurimiseks. Prantsuse autorid Thévenon ja Rolland teatasid 1918. a. ühest uuest veremääramise katsust, mida nad tegid püramidooni lahusega ja mis nende arvates pidi olema spetsiifne verele, kuid vähem tundlik kui *fenoolftaleiin*-kats. Pärastpoole on seda reaktsiooni mitmelt poolt kontrollitud ja väga lahkuminevaile arvamistele selle väärtuse hindamisel tulnud. Kats ise on väga lihtne. Ta tarvitab reagensse, mis saadaval kõigist apteegest, ja nimelt: 1) 5% püramidoonilahus (küllasta-

tud): *pyramidoni* 2,5 + *spirit. vini* (90%) 50,0; 2) 50% äädikhappe-lahus: *acid. acetic. glacial.* 10,0 + *aq. destillat.* ad 20,0; 3) 3 % offitsinaalne vesiniku ülihapend (H_2O_2).

Reaktsiooni külg on järgmine: võetakse läätse kuni hernereta suurune rooja tükk, hõõrutakse seda hästi katsutis (katsuklaasis) või uhmis 4—5 ksm. destilleeritud veega, lisandatakse 6—8 tilka eeltähendatud äädikhappe-lahust ja lastakse seista; sellest uurimiseks valmistatud vedelikust valada 3—4 ksm. katsuklaasi, lisandada sama palju püramidoonilahust ja 6—8 tilka vesiniku-ülihapendit, loksutada ja natuke aega oodata. Positiivse tulemuse korral ilmub kohe või mõne minuti järel ilus violetti värv, mis iseäranis, kui reaktsioon nõrgalt positiivne, on valge aluspinna peal ülevalt alla katsutisse vaadates selgesti näha.

See kats paistis meile oma lihtsuse, karakterilise violeti värvi ja kergeti igast apteegist saadavate reagensside pärast õige otstarbekohane olevat ka erapraktikas. Sellepärast võtsime selle katsu veel kord kontrollimisele. Oli tähtis kindlaks teha, kuivõrt see reaktsioon on spetsiifne verele ja kas sellegi katalüütilise katsu puhul raskmetallide soolad etendavad katalüsaatorite osa, nagu gvajakk-katsu puhul, kus juba minimaalsed vase, kroomi ja raua soolade hulgad annavad positiivse reaktsiooni. Selle küsimuse lahendamise osutus meile praktilise tähtsusega sellepärast, et meie laboratooriumis, meist mitte olenevail põhjusil tuli tarvitada destilleeritud vett, mis sisaldas tunduval hulgal vasesoolasid.

Seega pidi gvajakk-katsu puhul niisuguse vee tarvitamisega ettevaatlik olema, kuna see andis ka ilma verevärwnikuta positiivset tulemust. Et meil sageli tuleb tarvitada ka mitte just kõige väärtuslikumat gvajakkvaiku, siis oli meile iseäranis tähtis, leida uut täpsamat ja lihtsamat reaktsiooni, mis oleks vaba kõigist eelmainitud välimisist puudusist.

Teiseks katsusime selle katsu kliinilist väärtust ja tundlikkust määrata sel teel, et me võtsime ette kogu rea paralleelseid rooja uurimisi ühes gvajakk- ja fenoolftaleiin-katsudega. Mis puutub püramidoonkatsu tundlikkusse, siis on seda Molnár täpsamalt eksperimentaalselt punaliblede emulsioonist valmistatud lahusega uurinud ning kindlaks teinud, et hemolüüsitud veri 51.200 korda lahjendatult andis veel nõrgalt positiivse bensidiinreaktsiooni; Weber'i kats andis äärmiselt nõrga positiivse tulemuse 25.000 kordsel lahjendusel; püramidoonkats andis aga ilusa violeti värvi, mis aeglaselt ilmus ja kiiresti kadus, veel 40.960 kordsel lahjendusel. Sellest näeme, et viimane kats seisab oma tundlikkuse poolest bensidiinkatsule võrdlemisi lähedal ja on gvajakk-katsust pea kaks korda tundlikum. Kuid lugu on vähe teistsugune, kui on tegemist värvitud vedelikega nagu kusi ja roe. Siin on kõrvalvärv tublisti segav ja kats kaotab märksa oma tundlikkusest. Eriti rooja uurimise otstarbel on püramidoonkatsu püütud modifitseerida. Modifikatsioonest otstarbekohasem on Molnári oma: tükk rooja segatakse ja hõõrutakse äädikhapealkoholise püramidoonilahusega ja siis ekstraheeritakse eetriga; ekstrakte lisandada vesiniku-ülihapendit, mille järel positiivse tulemuse puhul ilmub ilus intensiivne violetti värv. Selle modifikatsiooniga on püramidoonkats vahepealne gvajakk- ja bensidiinkatsudele ja on kliinilisest seisukohast okkultsete verevalumite kindlakstegemiseks vastuvõetav. Kuse

uurimisel annab püramidoonkats selgelt positiivse tulemuse veel 16000-kordsel vere lahjendusel, mis vastab sama vedeliku tsentrifuugitud sademest valmistatud preparaadile, kus 1—2 eritrotsüüti nägemisväljal. Püramidoonkats on eriti soovitav tarvitada ja on väga tundlik selgete vedelikkude uurimisel, nagu lumbaalvedelik, kus on võimalik kõige väheemat vere sisaldust selle katsuga kindlaks teha.

Mis puutub püramidoonkatsu keemilisse reaktsiooni kulusse, siis tuleb Molnár'i uurimuste põhjal arvata, et siin niisama nagu gvajakk-katsugi puhul on tegemist oksüüdaasreaktsiooniga. Kui rauasoolad annavad püramidooniga samasuguse violeti värvi, nagu verevärvnikuga, siis on esimeste puhul ilmuv violett värv püsiv, kuna ta viimasel korral kiiresti kaob. Sellest selgub, et verevärvnikuga tekib mingisugune labiilne ühend, arvatavasti mingisugune vahepealne produkt. Püramidoonkatsul tekkinud violett värv ei ole võimalik eetriga, kloroformiga ega bensooliga ekstraheerida. Niisama ei anna ükskord oma värvi kaotanud vedelik katsu kordamisel enam positiivset tulemust. Püramidoon annab möödamineva violettvärvilise oksüüdühendi, mis muutub hiljem värvituks, kuid konstantseks ühendiks. Sel puhul peaks arvatavasti ka osa verevärvnikust ühendusesse astuma, mis pärast hemoglobiini hulga vähenemise tõttu uuritavast vedelikult, see viimane enam ei anna reaktsiooni ei püramidooniga, ega gvajaki kui ka bensidiiniga. Kõigi nende andmete põhjal on Molnár arvamisel, et püramidoonkatsu puhul etendab hemoglobiini sarnase katalüsaatori osa, mis kiirustab reaktsiooni kui ka sellest ise osa võtab.

Meie esimese küsimuse lahendamiseks, kuivõrt püramidoonkats on spetsiifne verevärvnikule, või kuivõrt siin raskmetallide soolad võivad etendada katalüsaatoreina teatavat osa, korraldati kogu rida uurimisi vasesulfaadi, naatrium-bikromaadi ja rauasooladega mitmesuguses kontsentratsioonis. Neist uurimustest selgus, et eelpool nimetatud soolade 0,04%, 0,08% ja 0,16% lahuseiga andsid gvajakk- ja fenoolftaleiin-katsud tugevat positiivset reaktsiooni; püramidoonkats ei andnud seda vasesulfaadi ja naatriumbikromaadi lahuseiga ka kõige kõrgemas kontsentratsioonis (0,16% lahuse). Kõrgemaid kontsentratsioone ei tulnud meil mitte tarvitada, kuna siin vastava soola lahuse värv oleks võinud segada reaktsiooni. Rauasooladega saime ka positiivse püramidoonkatsu, mille violeti värv oli püsivam kui teiste katsude puhul. Mis puutub püramidoonkatsu korral ilmuva violeti värvi püsivusse, siis näitasid siin meie katsed väga nõrkade vere hemolüütiliste lahuseiga, et violeti värv ei kao 3—10 minuti vältel, nagu seda Molnár tõendab, vaid jääb palju kauemat aega püsima. Paralleelsed katsud gvajaki ja püramidooniga näitasid, et violeti värv püramidoonkatsul polnud kadunud isegi 3½ tunni seismise järel, vaid ainult pisut kahanenud oma intensiivsuses, kuna gvajakk-katsu tugev sinine värv oli selle aja vältel rohekas-siniseks muutunud. Üsna nõrga püramidoonreaktsiooni puhul, kui gvajakk-kats oli harilikult negatiivne, võis täheldada, et violeti värv kaob palju kiiremini, kuid võib siiski kuni ½ tundi aega püsida. Neist paralleelseist katseist selgus ühtlasi, et püramidoonkats on palju tundlikum kui gvajaki oma, kuna ta fenoolftaleiinkatsust jääb oma tundlikkuse poolest maha. Ühtlasi selgus reagensside valmistamisel, et püramidooni lahus ei reageeri valmistamispäeval veel verevärvnikule ja sellepärast ei tule seda lahust värskest (valmistamispäeval) veel mitte tarvitada, vaid lasta seista vähemalt üks päev. Selle iseäralduse peale on ka Molnár möödaminnes tähendanud.

Teise meie küsimuse — kuivõrt püramidoonkats on tundlik ja kui suur on tema kliiniline väärtus okkultsete verejooksude määramisel — lahendamiseks võttis ette meie kliinikus Fr. Paas kogu rea süstemaatilisi rooja paralleelseid uurimisi. Uurimismaterjaliks tarvitati peamiselt mao kartsinoomi ja ulkuse haigete rooja. Üksikuil juhtudel tarvitati veel rooja terve seedimistraktiga haigeilt, kes olid osalt lihata piimatoidul, osalt harilikul lihatoidul, ning tehti gvajakk-kats Weber'i modifikatsiooni järele, fenoolftaleiinkats Erich Meyer'i ja Boas'i järele ja püramidoonkats Thévenon ja Rolland'i eeskirja järele. Alljärgnevas kokkuvõtlikus tabelis avaldan uurimustulemused 135 paralleelse rooja uurimise kohta 45 haigusjuhul. Arvulised andmed näitavad, missuguseid tulemusi me saavutasime iga üksiku reaktsiooniga. Peab tähendama, et kuigi tulemuste hindamine on olnud subjektiivne, siiski me võime andmeid võrdluseks tarvitada, kuna kõik uurimised ühe ja sama isiku sooritatud.

Tabel.

Võrdlevad andmed verekatsudest roojas.

	Negatiivne (—)	Kahtlane (+)	Nõrk positiivne (+)	Keskm. p. (++)	Tugev p. (+++)
Gvajakk-kats	11	1	28	3	2
Püramidoonkats	10	4	11	16	4
Fenoolftaleiinkats	0	2	13	14	16

Neist andmeist näeme, et rooja uurimisel püramidoonkats pole enam nii tundlik, kui selgete hemolüütiliste verelahuste uurimisel, kus ta oli gvajakk-katsust palju tundlikum. Võrreldes gvajakk- ja püramidoonkatsude tulemusi, näeme, et negatiivsete tulemuste hulk mõlemal katsudel on peaaegu ühesugune, kuna kahtlaste hulk on püramidoonkatsul tunduvalt suurem, kui gvajakk-katsul. Võrreldes edasi positiivseid andmeid näeme, et püramidoonkats korral on võimalik suuremal määral kvantitatiivset hindamist läbi viia, kuna gvajakk-katsul on sellane hindamine palju raskem. Võrreldes kahtlaste andmete arve kõigel kolmel katsul, näeme et see gvajakk-katsu puhul on palju vähem kui kahel teisel katsul. Sellest näeme, et gvajakk-kats annab kõige selgemat ja intensiivsemat värvireaktsiooni. Peatudes fenoolftaleiin-katsu andmeil, näeme et see kats on ülitundlik; kui gvajakk- ja püramidoonkatsudega me saime peaaegu ühe palju negatiivseid tulemusi, on fenoolftaleiin-katsuga kõik tulemused olnud positiivsed, ka neil juhtudel, kus nad oleks pidanud olema negatiivsed (lihata piimatoitlasil).

Kokku võttes meie uurimuste tulemusi võiksime järgmist ütelda:

1) Püramidoon-verekats on lihtsanaid ja üldiselt kättesaadavamaid kliinilisi uurimismeetodeid, mida võiks ka erapraktikas hea eduga tarvitada. Ta on selgete vedelikkude (nõrgad verelahused — seljaaju vedelik) uurimisel palju tundlikum gvajakk-katsust; rooja ja kuse uurimisel Thévenon ja Rolland'i eeskirja järele aga vähem tundlik, kuna kahtlaste tagajärgede hulk on siin suurem kui teistel katsudel.

2) Püramidoonkats on verevärvniku suhtes spetsiifiline ja ei anna vase ega krooni sooladega 0,16%—0,04% lahuses positiivset tulemust. Neil juhtudel, kui on tegemist uurimisvedelikega, mis võiksid eelmainitud soole sisaldada, võib püramidoonkatsu eriti soovitada.

3) Fenoolftaleiinkatsule üksinda ei tohiks okkultsete verejooksude kindlaks-tegemisel otsustavat tähendust anda, kuna see kats on arvatavasti väga tundlik

peale verevõrviiku veel mitmesuguste teiste katalisaatorite ja kõrvaltoimete suhtes. Soovitatav on seda katsu tarvitada paralleelselt mõne teise verekatsega.

Kirjandus: 1. Arons: D. med. W. 1921, nr. 7, lk. 190. — 2. Boas: ibid. 1914, nr. 29. — 3. Gregersen: Arch. f. Verd.-kr. 1922, Bd 30. — 4. Hirschberg: D. med. W. 1923, nr. 13. — 5. Messerschmidt: Münch. m. W. 1909, nr. 8. — 6. Molnár: Kl. W. 1923, nr. 43. — 7. Schroeder: Berl. kl. W. 1907, nr. 43. — 8. Thévenon et Rolland: Pr. méd. 1918, nr 46. — 9. Vándorfy: Arch. f. Verd.-kr. 1922, Bd. 30.

W. Wadi: Über die Pyramidonblutprobe und ihre klinische Bedeutung. (Aus der inneren Hospitalklinik der Universität Tartu-Dorpat).

In einer Reihe von Paralleluntersuchungen mit verdünnten Kupfersulfat-, Natriumbichromat- und Ferri-Salzlösungen wird festgestellt, dass die Pyramidonprobe nach Thévenon und Rolland mit Kupfersulfat und Natriumbichromat in 0,04%—0,16% Konzentrationen negativ ausfällt, also keine violette Farbenreaktion gibt. Auf Grund dieser Untersuchungen wird die Pyramidonprobe als blutspetzifisch angesehen. Fernerhin werden klinische Untersuchungsergebnisse von 135 Fäcesuntersuchungen mitgeteilt, die mit drei verschiedenen Blutproben (Guajak-, Phenolphthalein- und Pyramidonprobe) parallel ausgeführt wurden. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass die Pyramidonprobe nach Thévenon und Rolland in ihrer Empfindlichkeit der Phenolphthalein- und Guajakprobe nachsteht. Sie ist in zweifelhaften Fällen nicht deutlich, in positiven dagegen für die quantitative Bewertung der Resultate mehr geeignet, als die Guajakprobe. Zur Untersuchung klarer Flüssigkeiten (z. B. Lumbalflüssigkeit) wird sie als eine sehr empfindliche Blutprobe besonders empfohlen.