



Ornaghi Il Policlinico

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI
PARMA (direttore A. Riva) — LABORATORIO DI MICROSCOPIA E
CHIMICA CLINICA (direttore L. Zoja).

Min. B. 37.17

M. VARANINI. — SOPRA ALCUNI METODI DI DOSAGGIO DELLA
ACIDITÀ URINARIA.



M. VARANINI. — SOPRA ALCUNI METODI DI DOSAGGIO DELLA
ACIDITÀ URINARIA.



Estratto dai Rendiconti della Associazione medico chirurgica di Parma N. 4 - 1904.

Come mi ero proposto già da tempo (1), negli anni scorsi condussi a termine alcune ricerche di controllo intorno ai vari metodi per dosare l'acidità urinaria, con speciale riguardo a quello proposto nel 1901 dal Joulie (2).

Credetti opportuno dapprima saggiare ripetutamente in vari momenti della giornata uno stesso campione di urina tenuta alla temperatura ambiente, i saggi furono fatti sia direttamente colla fenoftaleina per indicatore, sia col metodo di Maly che con quello di Joulie che fu già largamente descritto, in una precedente seduta di questa associazione dal dott. Borri (3).

Direttamente praticando sei dosaggi una volta e quattro un'altra, di cui l'ultimo in entrambi i casi alla distanza rispettivamente di 12 e 24 ore dalla emissione, ottenni cifre che variavano, calcolando l'acidità in acido solforico, da 2,42 a 2,27 e da 2,71 a 2,64, con una differenza cioè nel primo caso di 0,15 e di 0,07 nel secondo.

Col saccarato di calce proposto dal Joulie parvemi interessante tener calcolo oltre che della cifra indicata con R dall'autore (ricavata dal rapporto tra acidità trovata e densità dell'acqua pura alla stessa temperatura dell'urina presa in esame) anche dell'acidità, dirò così semplice, calcolata in base alla quantità del saccarato impiegato, di cui si determina il titolo volta per volta. In quattro campioni sopra i quali furono praticati rispettivamente quattro, due, otto e cinque dosaggi, dei quali due alla distanza di 12 - 24 ore dalla emissione, trovai cifre che variavano per R da 4,58 a 3,11; da 2 a 0,75; da 3,44 a 2,56 e da 4,13 a 3,98, con differenze variabili da 1,47 a 0,15. Calcolando l'acidità invece direttamente dal saccarato, le cifre variavano da 1,16 a 0,97; da 0,40 a 0,15; da 0,75 a 0,58 e da 1,01 a 0,96, dove la differenza varia da 0,25 a 0,05.

(1) M. Varanini. — Dei rapporti tra funzione gastrica, renale e alcalinità del sangue. — Dal volume pubblicato in occasione del Giubileo Clinico del Prof. A. Riva. — Parma, R. Pellegrini editore, 1902 - pag. 16 dell'estratto.

(2) H. Joulie. — *Urologie pratique et Thérapeutique nouvelle*. — O. Doin Editeur 1901. Paris.

(3) A. Borri. — L'acidità urinaria in rapporto ad alcune dermopatie. — Rendiconti dell'Ass. Med. Chir. di Parma. Anno III, N. 5. Seduta 11 Aprile 1902.

Col metodo di Maly in sei e tre saggi, nelle stesse condizioni precedenti, ottenni cifre oscillanti fra 4,77 e 4,01 e da 4,11 a 4,04 dove le variazioni erano rappresentate da 0,76 - 0,07.

È perfettamente noto come l'acidità dell'urina conservata alla temperatura ordinaria si alteri, essa aumenta o diminuisce a seconda de' suoi componenti ed a seconda delle fermentazioni che vi si formano. Queste scomposizioni chimiche o microbiche sono conosciute ed è quindi inutile parlarne, dirò solo come il Joulie trovi tali mutazioni di titolo della acidità molto notevoli e molto rapide, così da consigliare, quando si voglia farne il dosaggio a praticarlo subito appena emessa; mentre altri prima di lui, il Fustier ad esempio, citato dal Metroz (4), provò che la fermentazione acida, che è la prima a verificarsi, non ha luogo che tre o quattro ed anche cinque giorni dopo l'emissione così che l'acidità può secondo lui ancora esser dosata nelle 24 ore.

Le variazioni da me trovate, di cui più sopra ho accennato, col metodo diretto sono variazioni minime che possono, io credo, entrare nell'errore possibile di titolazione (0,1 - 0,07), ottenendo nei due dosaggi della urina appena emessa 2,42 - 2,65 e 2,30 - 2,64 rispettivamente alla distanza di 12 - 24 ore.

Anche col metodo di Maly le variazioni sono relativamente assai piccole da 4,24 e 4,04 subito dopo la emissione e 4,01 e 4,04 alla distanza di 12-24 ore.

Le cifre più oscillanti ed in modo che parmi veramente strano furono quelle date dal metodo di Joulie: dico in modo strano, perchè per due volte il valore R andò crescendo da 3,1 a 4,5; da 3,7 a 4,1: un'altra volta andò diminuendo da 3,4 a 2,5 per poi risalire nuovamente a 3, mentre una quarta volta da 2 scese improvvisamente a 0,75. Dando così luogo alle oscillazioni più forti che io abbia avute (1,47 - 0,15); che non possono più entrare nella possibilità di un'errore di titolazione, nè, giudicando a prima vista, di differenza di titolo dell'urina in esame.

E non solamente la cifra rappresentante il valore di R è così varia, ma altrettanto varia, quantunque in minor grado è anche la cifra esprimente la acidità calcolata dal saccarato, e, quello che è più interessante, questa cifra, che pure è il punto di partenza per calcolare il valore R, ha delle oscillazioni che non hanno nessuna corrispondenza con R stesso, così che mentre vediamo ad un dato momento che alla cifra 0,6735 di acidità col saccarato, corrisponde per R il valore 3,205, in altro momento alla cifra 0,6737 corrisponde 3 e a 0,6585 corrisponde 3,11. Questa non corrispondenza è data dal variare, nel calcolo del rapporto R, delle cifre rappresentanti la temperatura e la densità, di cui le prime sono molte mutevoli quando si conserva la urina alla temperatura ambiente e le seconde non hanno quel legame così stretto come sarebbe necessario cogli elementi che rappresentano i coefficienti dell'acidità.

Ed è poi notevole il fatto osservato nell'esame di alcuni dati da me ottenuti, che cioè nelle prime ore dopo la emissione le cifre ottenute col metodo Joulie andavano diminuendo, e con cifre tutt'altro che trascurabili, per crescere poi in seguito man mano che passava il tempo dalla emissione, e questo in opposizione a quanto generalmente si crede, che cioè per una prima alterazione

(4) E. Metroz. — Remarques générales sur l'acidité urinaire. — Thèse de Lyon 1891.

la urina aumenti la sua acidità, mentre poi col tempo, intervenendo la fermentazione ammoniacale detta acidità andrebbe diminuendo.

Vari campioni di una stessa urina volli poi contemporaneamente saggiare coi vari metodi e con varie sostanze indicatrici. Ho così provato direttamente colla fenoftaleina, alizarina e poche volte colla cocciniglia, col metodo di Maly, col saccarato calcolandone l'acidità e quindi il rapporto R. Avendo poi provato come, quando col saccarato appare quel primo intorbidamento, che secondo le indicazioni del Joulie starebbe ad indicare il termine della titolazione, le urine siano ancora acide ai vari indicatori, unitamente alle ricerche sopradette praticai allora costantemente anche la prova di aggiungere saccarato alla urina in esame fino ad ottenere la nota reazione colorata con uno dei tre indicatori da me usati, tenendo nota, anche in questo caso, della acidità calcolata dal saccarato impiegato in tale reazione e del nuovo rapporto R.

È noto per lo studio accuratissimo e profondo del Naegeli (5) che i valori differenti dati dalla fenoftaleina ed alizarina (trascuro la cocciniglia perchè troppo poche determinazioni potei fare con essa) hanno la loro ragione di essere nel fatto che in una soluzione pura di fosfati è molto esatta la fenoftaleina per determinare il punto di neutralizzazione e poco la alizarina, la quale avrebbe valore invece quando; per l'aggiunta di acido, accanto ai sali acidi si trovano le prime tracce di acido libero, mentre non così accadrebbe per la presenza di basi libere accanto a sali basici.

Questo parmi renderebbe chiara senz'altro la interpretazione del fatto che le cifre da me ottenute direttamente colla alizarina sono quasi sempre assai inferiori a quelle ottenute colla fenoftaleina. E se la alizarina dà cifre minori perchè non si presta, come già ebbe a dimostrare il Naegeli, ad indicare il punto di neutralizzazione, non so cosa dovremmo dire del metodo col saccarato, giacchè mi occorre di osservare come le cifre della acidità date da esso siano quasi costantemente assai inferiori a quelle ottenute colla alizarina stessa.

Se il punto di neutralizzazione e quindi per naturale conseguenza il valore dell'acidità, che è dato da quanto gli equivalenti acidi superano i basici, non è indicato dalla alizarina, certamente non può esser dato dal saccarato col quale si ottengono valori a quelli inferiori. Quindi parmi evidente che il metodo del Joulie non possa indicare il vero valore della acidità dell'urina in esame, ma piuttosto una cifra legata a qualche altro fattore, quale ad esempio al rapporto fra i vari fosfati contenuti nell'urina o forse, come taluno crede, al grado di solubilità del fosfato di calcio che si vien formando durante titolazione.

Confrontando poi le cifre ottenute col metodo di Maly e quelle di R secondo Joulie troviamo: che fra la cifra massima e la minima ottenuta col primo metodo abbiamo una differenza di 2,30; col secondo invece di 5,79, differenza in vero non molto facilmente spiegabile e veramente alta per delle urine di uno stesso individuo ad un regolare regime di vita, differenza non raggiunta da nessuno altro metodo (fenoftaleina 2,91, alizarina 2,97).

Notevole poi come alla cifra minima ottenuta col metodo di Maly

(5) Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. Physiologische Chemie B XXX III 3-4 und. 5. 1900.

(2,20) corrisponda una cifra (1,89) superiore di assai alla minima (0,54) del metodo Joulie; alla massima di Maly (4,50) una discretamente alta per R (3,08) mentre alla minima per R (0,54) ne corrisponde una alta di Maly (3,33) e alla massima per R (6,33) una discretamente bassa di Maly (2,59).

Mentre da taluno si critica il metodo di Maly incolpandolo di dare, secondo essi, cifre superiori alla norma (rispetto ad altri metodi quale quello ad es. di Freund-Liblein) noi troviamo che ad alte cifre date da esso corrispondono cifre basse del Joulie e fin qui nulla di male, ma oltre a ciò che a cifre basse ne corrispondono delle alte del Joulie, così ch  contemporaneamente ai primi si troverebbero ad aver ragione anche gli oppositori, quelli cio  che pensano il metodo di Maly dare risultati inferiori al vero. Una certa concordanza fra i due valori fu da me notata assai raramente.

  appena necessario accennare come R non abbia alcuna corrispondenza neppure coi valori prima ottenuti colla fenoftaleina ed alizarina.

Neppure le cifre ottenute aggiungendo saccarato fino a neutralizzazione indicata dalla fenoftaleina ed alizarina non concordano colle precedenti ottenute direttamente colla soda e cogli stessi indicatori, e tanto questi valori come il nuovo R hanno oscillazioni le pi  varie e le pi  curiose.

Il metodo diretto colla fenoftaleina, quello del Joulie e questo spinto fino a colorazione coll'indicatore furono pure provati con soluzioni a titolo noto di fosfati puri e con miscele di essi. Il titolo delle varie soluzioni: di fosfato monosodico, neutro di soda e trisodico, del fosfato acido di ammonio e di calcio, fu calcolato in anidride fosforica col noto metodo dell'acetato di uranio, il titolo delle miscele venne ricavato colla somma dei valori dei vari componenti la miscela stessa, controllata qualche volta col metodo dell'uranio, per maggior garanzia.

Considerando dapprima le cifre esprimenti il contenuto totale in P_2O_5 ed i valori ottenuti direttamente colla fenoftaleina troviamo che fra queste due cifre esiste pure una certa relazione, alla cifra minima (0,42 - 0,37) di contenuto in P_2O_5 corrisponde reazione alcalina; a quelle un poco superiori (0,47 - 0,65) un valore minimo di acidit  (0,11 - 0,58); a valori pi  alti di anidride fosforica (1,10 - 1,11) rispettivamente 2,87 - 2,91 di acidit  ed al massimo di $P_2O_5 = 2,39$ corrisponde il massimo 5,39 di acidit . Se invece teniamo calcolo come in taluni saggi ho cercato di fare dei fosfati monometallici, o di quei fosfati acidi da cui si fa dipendere dai pi  l'acidit  urinaria, troviamo come ad una stessa cifra di essi (0,5572) in miscela con altri fosfati si trovino per l'acidit  valori varianti da 0,83 a 1,49 e 2,96.

Una certa corrispondenza invece con questi la troviamo in cinque dosaggi col saccarato calcolato in acido solforico, abbiamo ad esempio per delle cifre di P_2O_5 rappresentanti il monofosfato che variano da 0,557 a 0,554 cifre di acidit  che vanno da 0,13 a 0,16 e 0,11 e per circa il doppio di monofosfato 1,114 pure circa il doppio di acidit  0,245.

A togliere per  ogni illusione sul metodo possiamo vedere come il rapporto R, che rappresenta la vera cifra su cui basa le sue conclusioni il Joulie per proporre la sua nuova terapia, non corrisponde pi  n  alla quantit  dei fosfati monobasici, n  a quella totale delle miscele e questo pure accade delle ultime cifre ottenute aggiungendo saccarato fino a colorazione colla fenoftaleina e del rispettivo nuovo rapporto R.

Dalle cose fin qui osservate ed esposte possiamo rilevare: 1.° che in una stessa urina conservata alla temperatura ambiente danno valori poco differenti l'uno dall'altro il metodo diretto, quello di Maly ed il saccarato calcolato in acido solforico, mentre il rapporto R varia con oscillazioni molto forti e non bene giustificabili; 2.° La quantità di saccarato calcolato in acido solforico dà cifre di assai inferiori a quelle ottenute colla fenoftaleina per indicatore, che, a dimostrazione del Naegeli, bene indica il punto di neutralizzazione; 3. I valori di R calcolati secondo Joulie non hanno alcuna relazione con quelli ottenuti col metodo di Maly che è consigliato da autorità come il Fresenius e Büchner, quantunque criticato poi in seguito dal Naegeli, ed altri, anzi i risultati dell'uno si trovano spesso in perfetta opposizione a quelli dell'altro. 4.° Dosando la acidità col saccarato si ottengono valori che non hanno nessuna corrispondenza col rapporto R, tanto che ad una stessa cifra dell'una ne corrispondono varie dell'altro, seguendo queste ultime le oscillazioni forti della temperatura e densità che ben pochi legami hanno coi fattori dell'acidità; 5.° Adoperando una miscela di fosfati puri colla fenoftaleina si hanno valori che non hanno alcuna relazione colla quantità dei monofosfati contenuti nella miscela, mentre concordano colla quantità totale dei fosfati calcolati in P_2O_5 ; 7. Il saccarato invece dà una certa concordanza di risultati colla quantità di monofosfati, mentre il relativo rapporto R non ne ha più alcuna nè con questi nè coi fosfati totali.

Allo scopo di ricercare le cause della precipitazione dell'acido urico in seguito a certi bagni medicati, il prof. Zoja compì varie ricerche colla mia collaborazione, determinando, nelle urine di ogni emissione in un periodo di vari giorni, egli l'azoto totale e l'acido urico ed io l'acidità diretta colla fenoftaleina, quella col saccarato, quella secondo Maly ed R di Joulie e determinando anche contemporaneamente i fosfati totali.

Col permesso del prof. Zoja, senza riportare qui la lunga sequela di cifre, dirò soltanto che esse non fecero che confermare quanto si è detto sopra rispetto ai vari metodi provati coi saggi di urina e colle soluzioni pure di fosfati. Nessuna relazione evidente si potè trovare fra l'acidità, l'azoto totale e la quantità di acido urico.

*
* * *

In un lavoro recentissimo di Calvo e Gigliolo (7) uscito agli ultimi dello scorso anno, e che io vidi soltanto il mese ultimo passato, quando aveva già compiute ed ordinate le ricerche rammentate più sopra, gli autori sostengono, per dire brevemente, che l'acidità urinaria è data quasi esclusivamente dai soli fosfati monometallici in essa disciolti, provano che l'aggiunta in un'urina di un acido organico od inorganico sposta i fosfati bimetallici in monometal-

(7) A. Calvo e G. Y. Gigliolo — Alcune considerazioni ed alcune ricerche sulla acidità urinaria — La clinica medica italiana N. 11 Novembre 1903.

lici, e solo pel fatto dell'aumento di questi si aumenta il tasso dell'acidità. Di qui naturalmente facile il passo alla dimostrazione che un metodo atto a dosare questi fosfati può ottimamente servire a dosare la acidità urinaria.

Discussi poi o dimostrati insufficienti gli altri metodi proposti da vari autori, compreso quello del Joulie ed escluso quello completo proposto dal Naegeli a cui accennerò poi brevemente, gli autori sorvolando sulle critiche fatte in lavori usciti già dal 1902 e del già citato Naegeli, di Arnstein (8) e nel volume recentissimo di Spaeth (9), danno la preferenza al metodo di Freund-Liblein col quale dosando i fosfati monometallici essi doserebbero la acidità urinaria.

Questo metodo è semplice e presto detto: si precipitano i fosfati bimetallici con Cloruro di Bario così che rimangono in soluzione i monometallici, si filtra e nel filtrato limpido si titolano col solito metodo dell'Uranio i monometallici rimasti sciolti, così si avrebbe il titolo dell'acidità urinaria espressa in anidride fosforica.

Il Liblein riconosce già al suo metodo un errore del 3 per 100 per parziale solubilità in determinate circostanze del precipitato di Bario ottenuto; Arnstein ha trovato un errore che va da 1,56 a 5,6 per 100, dice che se si titolano con tale metodo i fosfati monometallici in una soluzione prima e dopo aggiunta di Cloruro di Sodio al 2 per 100, se ne trova nel filtrato maggior quantità di quello che non se ne trovasse prima dell'addizione del Cloruro di Sodio.

Col metodo di Liblein nel caso in cui le proporzioni dei due fosfati e del Cloruro di Sodio siano uguali a quelle dell'urina normale si avrebbe sempre una perdita.

Come causa di errore egli poi dà importanza anche alla parte di precipitato di solfato di bario solubile e ad una scomposizione dei biurati.

Io a proposito di tale metodo volli fare alcune prove, alle quali non dò ancora grande importanza non avendole potuto ripetere e studiare a sufficienza; ma che però mi piace qui riferire ugualmente.

Parvemi chiaro che se la acidità è data solamente dai fosfati monometallici, questa dosata direttamente con la soda e fenoftaleina (avendo specialmente riguardo per l'esperimento a scegliere urine poco colorate ed anche diluendole) avrebbe dovuto essere uguale a quella dosata dopo nel filtrato ottenuto secondo Liblein, dove rimangono indisciolti i monofosfati, equivalenti dell'acidità. La prova non corrispose affatto alla teoria, se l'urina è trattata con un eccesso di bario fino a precipitazione totale, nel filtrato l'acidità è maggiore, se con poca quantità (50 cc. di urina + 10 cc. di $BaCl_2$, quantità consigliata dall'A.) essa diminuisce.

Se ad una soluzione titolata di monofosfato puro aggiungo bario in eccesso, filtro e doso nel filtrato l'acidità, la trovo in questo notevolmente differente a quella trovata prima della precipitazione, lo stesso fatto potei notare in una miscela di fosfato mono - e disodico ed in entrambi i casi la seconda titolazione dava un valore superiore alla prima.

(8) R. Arnstein — Zeitschr. f. phys. chem. p. 34, 1902.

(9) E. Spaeth — Die chemische und mikroskopische untersuchung des Harnes, pag. 8-72. Leipzig — J. A. Barth, 1903.

Altre due osservazioni mi parvero notevoli: A 20 cc. di urina, la cui acidità corrispondeva a 4,2 cc. di soda $\frac{N}{10}$, aggiunti 10 cc. di soluz. di monofosfato il cui titolo era noto e la cui acidità dosata in precedenza era corrispondente a 6 cc. di $\frac{N}{10}$ soda. La miscela teoricamente avrebbe dovuto avere acidità corrispondente a cc. 10,2 di soda $\frac{N}{10}$ e titolando ne trovai 9,7 cc. A 20 cc. della stessa urina aggiunti nella proporzione citata da Arnstein il 2 per 100 di cloruro sodico, in queste condizioni, secondo tale autore dice, la quantità dei monofosfati dosati col metodo Freund-Liblein è maggiore di quella che si trova prima dell'addizione, dosando invece l'acidità col solito metodo nella miscela dovetti impiegare uguale quantità di soda $\frac{N}{10}$ impiegata precedentemente nell'urina pura (4,2).

Realmente mi parvero così importanti questi fatti, che credetti opportuno accennarli brevemente quantunque, date le poche ricerche in proposito, mi trattengo dal fare ancora alcuna conclusione, potendo queste essere premature.

In quanto ai metodi per dosare la acidità urinaria, senza qui dilungarmi a riferire gli appunti che vennero fatti ad essi dai vari autori, senza ricordare dettagliatamente quanto dicono, ad esempio, del metodo di Joulie il Lepinois (10), Robin (11) e Winter (12), dirò soltanto quale sia la convinzione che mi sono potuto formare dalla esperienza mia e dall'esame della letteratura ormai abbastanza vasta.

Premesso quanto fa notare pure lo Spaeth, che data la composizione dell'urina non possiamo avere per certo un metodo esente da critica, parmi cosa veramente assennata dare la preferenza a quello che si espone a minor numero di appunti e, questo a parer mio è certamente il diretto colla fenofaleina per indicatore, il cui cambiamento di colore è facilissimo chechè se ne dica, a verificare, salvo in casi poco frequenti, specialmente coll'esercizio, colle diluzioni del campione da esaminare e col tenere in confronto un altro campione della stessa urina messa in uguali condizioni.

Questo è il preferito anche dal Naegeli e dallo Spaeth nel suo ottimo trattato ed anche quello più facilmente praticabile nella clinica.

A questo proposito ricorderò come non sembri senza importanza la doppia titolazione del Naegeli. Egli dice giustamente che titolando direttamente colla soda in presenza di fenofaleina dosiamo la quantità di acidi liberi e sali acidi presenti nell'urina, ma con questo non conosciamo affatto l'acidità totale emessa colla urina, quello che forse si potrebbe dire l'esponente acido della secrezione urinaria. Questo si può sapere soltanto titolando in altra porzione di urina con acido cloridrico in presenza di alizarina le basi che sono legate agli acidi — per modo che sommando il primo valore ottenuto rappresentante

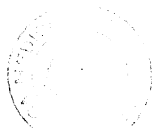
(10) Lepinois — Société de thérapeutique — seduta 9 Maggio 1900 — Bulletin général thérapeutique, 23 Maggio 1900.

(11) Robin idem.

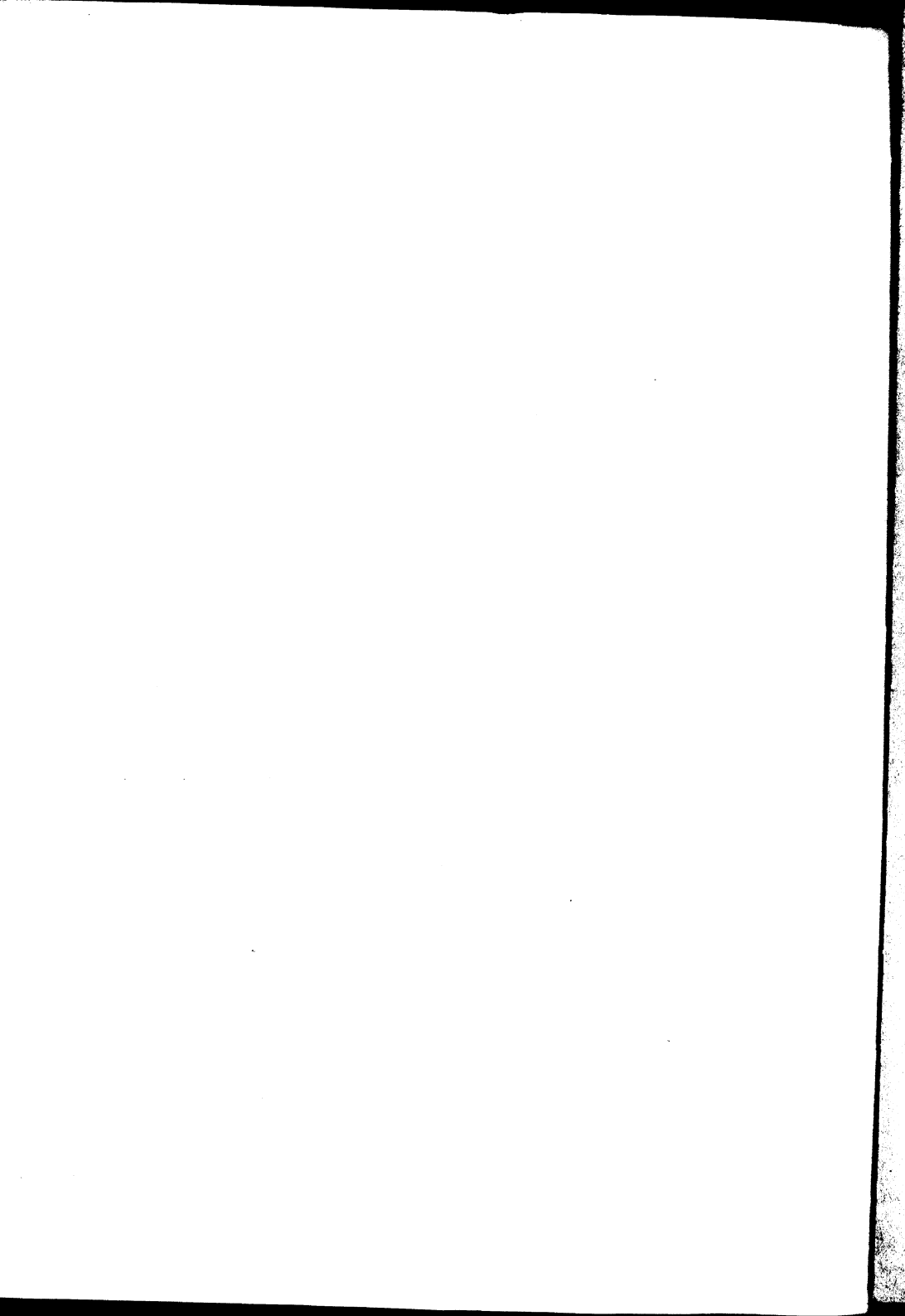
(12) Winter — De l'acidité Joulie, dans l'urine — Bulletin général thérapeutique, 25 Luglio 1901.

gli acidi liberi e i sali acidi, con quelli ottenuti col calcolo della seconda determinazione rappresentanti quelli legati colle basi si può sapere quale sia la quantità totale degli acidi emessi coll'urina.

Non ho mai visto alcuna ricerca completa in proposito, ne ho alcuna mia particolare esperienza, però parmi teoricamente che questo metodo doppio abbia veramente da fornire dati molto interessanti, e dai quali potrà venirne certamente qualche importante risultato quando esso sia praticato un po' largamente e metodicamente, sia nel normale che nei casi patologici.



1227





Il Policlinico

Onnagiri

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI
PARMA (direttore A. Riva) — LABORATORIO DI MICROSCOPIA E
CHIMICA CLINICA (direttore L. Zoja).

Min. S. S. 17

M. VARANINI. — SOPRA ALCUNI METODI DI DOSAGGIO DELLA
ACIDITÀ URINARIA.



