169

Dott. MARIO ARDUINI

Azione della vitamina K su alcune prove di funzionalità epatica dell'operato

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica), N. 38 *Vol. L* (1943)

ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1943

Dott. MARIO ARDUINI

Azione della vitamina K su alcune prove di funzionalità epatica dell'operato

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica), N. 38 *Vol. L* (1943)

ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1943

Roma, 1943 Stab. Tipografico Armani di M. Courrier

Istituto di Patologia Speciale Chirurgica e Propedeutica Clinica
II Cattedra della R. Università di Roma
Dir. inc. Prof. V. Puccinelli

Azione della vitamina K su alcune prove di funzionalità epatica dell'operato

Dott. Mario Arduini, assistente volontario

L'insufficienza epatica, a tipo piuttosto lieve e reversibile, che si ha negli interventi operatori, specie in quelli eseguiti in narcosi eterea, rappresenta un notevole ostacolo al normale andamento postoperatorio ed è in gran parte responsabile della « malattia post-operatoria », come fu definita dal Leriche, e delle alterazioni che la contraddistinguono, come l'iperazotemia, l'iperglicemia, l'ipocloremia, l'iperpolipeptidemia, l'urobilinuria, l'acidosi per diminuzione della R.A. l'acetonuria, l'iperinosi ecc., che unite al collasso vasale periferico sono responsabili dei possibili insuccessi anche quando l'intervento sia stato condotto a regola d'arte. Quale sia la ragione dell'insorgere di questa insufficienza epatica, essa tuttora ci sfugge e sono da considerare solo delle ipotesi riferibili ad una possibile azione tossica dell'anestetico impiegato, alla messa in circolo di prodotti di scissione proteica non completamente disintegrati e che avrebbero azione dannosa sugli elementi funzionali del fegato, a liberazione di sostanze istamino-simili, a stimoli nervosi ed ormonali. In ogni modo è controllato che tutti gli indici di funzionalità epatica mettono in evidenza delle notevoli modificazioni in senso peggiorativo dopo l'intervento operatorio, eseguito sia in narcosi che con altri sistemi di anestesia.

Inoltre si viene a determinare, dopo interventi chirurgici, un certo grado di avitaminosi piuttosto complessa riguardante sia la vitamina « A » (Chevallier e Choron) che la « B » (Lauber e Bersin) che la « C » (Lund, Wolfer e Hoebel, Bartlett, Jones e Ryan, Hartzell, Willstaedt, Muntoni) e in ultimo la « K » e ciò non solo per interventi sulle vie biliari in pazienti a funzione epatica già alterata (Smith e coll., Saja e coll., Allen e Livingstone, Stewart, De Luca ecc.), ma anche per interventi comuni (Ambrosi, Scanlon C. H. e coll.), disturbi consistenti in un allungamento del tempo protrombinico, anche notevole, e che un'adatta terapia Kvitaminica pre e postoperatoria, modifica riportandolo alla norma. (Butt e coll. Warner e Coll.).

È di quest'ultima ipovitaminosi « K », insorgente dopo un intervento operatorio in individui a funzione epatica fino ad allora efficiente, che noi vogliamo occuparci cercando d'inquadrarla, come è già stato fatto da qualche Autore (Ambrosi), nel campo della insufficienza epatica postoperatoria, per l'importanza notevole che ha quest'organo nel processo della coagulazione ematica. Ad esso è infatti deputata una « funzione regolatrice della coagulazione del sangue e della resistenza capillare » (Coppo), per cui l'origine del fibrinogeno, fattore basilare della coagulazione sanguigna, è da ricercarsi nel fegato, la cui lesione ne comporta la diminuzione, fino alla scomparsa, con conseguente incoagulabilità del sangue (Nolf, Doion e Careff, Dojon e Policarp, Wipple e Harwitg), e benchè altri tessuti siano capaci di supplire la ghiandola epatica in tale funzione (Mills C. A. e Guest G. M.; Mathews e Mills) pur tuttavia il tasso di fibrinogeno nel sangue è stato anch'esso valorizzato come prova di funzionalità epatica (Lian e Frumusan, Veroneso).

Analoga è l'identificazione del fegato come il luogo di formazione della protrombina, es-

sendo stato dimostrato come la sua deficienza nel plasma possa aversi non solo per difettoso assorbimento di vitamina K ma anche per lesioni intrinseche della ghiandola epatica. Ed infatti la trovarono deficiente Roderick e poi Quik nella « malattia da trifoglio guasto » nella quale esiste un danno tossico del fegato; fu trovata deficiente nelle parziali epatectomie dei ratti (Warner) nelle totali dei cani (Warren, Lord J. W. e coll., Lord F. W.), in traumatismi del fegato del cane (Lord J. W.) nelle lesioni da tetracloruro di carbonio nei ratti (Bollmann e coll.), nella anestesia cloroformica dei cani (Smith e coll.), nei neonati per immaturità funzionale del fegato (Mac Pherson e coll.). Da ciò si può concludere che la protrombina si formi nel fegato o che per lo meno vi si accumuli (Lord J. W. e coll., Flynn e Warner).

Da questi lavori sperimentali sono scaturite innumerevoli osservazioni cliniche, specie di autori americani, su quelli che sono i rapporti fra protrombinemia, malattie epatiche e vitamina K, tutti dimostranti una strettissima correlazione fra i tre elementi per cui, in rapporto alle precedenti cognizioni e alla considerazione che i fattori che influiscono sulla funzione epatica devono interferire sulla concentrazione di protrombina nel plasma, si è venuti alla conclusione di dare a tale concentrazione il valore di indice di funzionalità epatica. Già Quick aveva potuto rilevare in casi di ittero con ipoprotrombinemia, concomitanti alterazioni della funzionalità epatica, mercè la sua prova di sintesi dell'acido ippurico. Wilson ha trovato che il tasso protrombinico è sensibilmente proporzionale all'efficienza epatica e che il suo dosaggio dà risultati molto simili a quelli di altre prove funzionali; Warner, Brinkhou e Smith affermano che il tasso di protrombina è un indice di tale funzione molto sensibile.

Nell'anestesia cloroformica in uomini e in animali, il tasso stesso è proporzionale al grado d'intossicazione (Fynn e Warner, Higgins e Anderson) ed anche nelle epatectomie già riferite si trova un notevole parallelismo fra grado di riparazione parenchimale e tasso di protrombina. Rovatti ha utilizzato come prova di funzionalità epatica anche la risposta della protrombinemia al trattamento con vit. K. Sposito e Masini hanno già trovato il tasso protrombinico sempre diminuito nella cirrosi e ne fanno una prova di funzionalità epatica molto sensibile.

Uniche voci discordi quelle di Saja e Masini, che addebitano al dosaggio della protrombina tutte le difficoltà delle prove di funzionalità epatica trovandola in disaccordo con le altra prove funzionali, e spiegando ciò con gli ipo ed iperepatismi parziali secondo Pende e quelle di Sturber e Lang, che negano addirittura l'esistenza della protrombina. Paolantonio, in questi ultimi tempi, con un lavoro riassuntivo sull'argomento e con contributi personali, ha riconfermato il valore del tasso protrombinemico come prova di funzionalità epatica, da utilizzare, insieme con le altre, per un completo giudizio sulla efficienza dell'organo. A conferma indiretta di quanto sopra, sta il contributo di Phole e Stewar sull'impossibilità di riportare al normale il tempo di coagulazione in certi casi di ittero anche dopo somministrazione di bile e vit. K. qualora esista un grave danno del parenchima epatico.

Stando a tale punto la questione e potendosi concludere per una sicura formazione di protrombina nel fegato era da ritenersi dimostrato che la ipoprotrombinemia postoperatoria fosse dovuta al danno al quale viene a soggiacere la ghiandola per l'intervento stesso utilizzando il tempo protrombinico come prova di funzionalità epatica.

A noi interessava però di sviluppare un altro lato della questione e il presupposto dal quale siamo partiti è il seguente:

Attraverso un'adatta terapia K-vitaminica noi potevamo modificare la ipotrombinemia postoperatoria e riportarla anche al normale (Dam e Glavind, Andrus e coll. Koller, Macfie e coll. De Luca, Arduini); ora si poteva pensare o che si giungesse a tale risultato attraverso una terapia sostitutiva del fattore deficiente della coagulazione, oppure, interpretando il tempo protrombinico come prova sensibile di funzionalità epatica, che ci si trovasse in presenza di un miglioramento della stessa dovuto all'apporto vitaminico. Per risolvere un tale quesito e in presenza di una ghiandola a funzioni così varie e complesse come il fegato, non poteva esserne sufficiente lo studio attraverso una sola prova di funzionalità, per evitare il facile errore di ottenere risultati molto lontani dalla realtà, qualora si fosse indagata una funzione eventualmente rispettata o colpita da quel particolare processo morboso, come chiaramente è stato definito nel Congresso Internazionale di Vichy del 1937. E quindi per giungere ad una eventuale conclusione, basata su dati di fatti sicuri, abbiamo affiancata alla ricerca del T. P. quella della Curva amino acidemica di Bufano (C.A.A.) considerata come la più utile e la più controllata e come quella della quale « forse sarà im-

possibile superare la sensibilità, la fedeltà, la costanza, la praticità » (Coppo). È doveroso tuttavia segnalare che Sposito e Masini sono di parere nettamente contrario alla affermazione del Coppo.

Abbiamo iniziate le nostre ricerche, dosando in un certo numero di pazienti, prima dell'intervento, che avrebbero dovuto subire in narcosi, il tempo protrombinico (T.P.) e determinando la curva ammino-acidemica (C.A.A.) in aggiunta alle altre più semplici ricerche (azotemia, glicemia, ecc.).

Il T. P. è stato ricercato con la tecnica di Quick, usando come soluzione tromboplastinica estratti freschi di cervello umano, mantenuti in ghiacciaia ed usati dopo 24 ore e al massimo dopo 3-4 giorni. Abbiamo sempre effettuate delle determinazioni di controllo, per ogni soluzione tromboplastinica, in soggetto sano, dato il frequente spostamento del potere coagulante della soluzione da un giorno all'altro; il plasma, è stato usato sia in « toto », che al 60 % e al 40 %. La tecnica, così modificata, è quella correntemente usata nella scuola di Pende ed è dovuta a Saia e Masini.

La curva amino-acidemica è stata eseguita con l'apparecchio di Van Slyke. Essa esplora la funzione disaminante del fegato per carico endovenoso di cc. 10 di una soluzione di glococolla purissima in acqua distillata al 12 % (Bufano). Al mattino, a digiuno si preleva un campione di sangue dalla vena e subito dopo si inietta la soluzione suddetta; dopo trascorsi 15', 30', 60' dalla iniezione, si prendono altrettanti campioni di sangue, nei quali si dosano gli amminoacidi o con il metodo di Folin, previa dealbuminizzazione, o col Van Slyche, come nel nostro caso. Si ottengono quindi 4 valori che Bufano consiglia di disporre in una grafica, considerando a 0 il 1° valore ottenuto, prima dell'endovenosa, in modo che siano bene evidenti le variazioni dell'amino acidemia al disopra o al disotto del punto di partenza. Se la funzione epatica è integra o è buona, la curva scende subito al disotto oppure sale minimamente al disopra della norma, per poi mantenersi sempre ad un livello inferiore; se la curva invece, fin dalle prime determinazioni tende a salire o lentamente o rapidamente al di sopra della norma avremo un fegato lievemente, o nettamente o fortemente insufficiente.

Le suddette ricerche sono state eseguite immediatamente dopo l'intervento e a distanza di 3 giorni e poi di 6 giorni.

La narcosi è stata eseguita con etere etilico nella maschera di Ombredanne, facendo precedere l'inalazione di due fiale di « liquor sonniferus » Zambelletti.

CASISTICA

Caso I. — T. L., a 26. Appendicite subacuta. Appendicectomia

C.A.A		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	24.6	19.4	20.2	19.2 norm.
Dopo l'intervento	26.6	28.6	25.4	26.6 ipoep.
Terzo giorno	24.5	19.4	18.6	17.4 norm.
Sesto giorno	24.3	18.5	17.4	16.3 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	16" (17")	24" (23")	35" (34")
Dopo l'intervento	24" (16")	33" (24")	41" (33")
Terzo giorno	19" (19")	25" (23")	34" (32")
Sesto giorno	17" (18")	23" (25")	32" (31")

Caso II. — S. T., a. 64. Colecistite cronica. Colecistectomia

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	21	20.2	21	20.5 ipoep.
Dopo l'intervento	17	24.2	26.2	24.2 insuf.
Terzo giorno	19.2	22.2	21.2	22 insuf.
Sesto giorno	18.3	19.4	20	18 ipoep.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	18" (17")	25" (21")	32" (30")
Dopo l'intervento	24" (19")	31" (24")	41" (34")
Terzo giorno	20" (19")	31" (26")	38" (35")
Sesto giorno	19" (19")	24" (23")	33" (32")

Caso III. — A. L., a. 42. Neoplasma della mammella S. Amputazione della mammella S.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	27.4	19.4	18.3	19.2 norm.
Dopo l'intervento	31.5	34.3	32.3	31.5 ipoep.
Terzo giorno	22	19.4	18.4	17.2 norm.
Sesto giorno	21	18.5	17.4	15.2 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	21'' (18'')	28'' (24'')	34'' (33'')
Dopo l'intervento	26'' (19'')	34'' (23'')	43'' (31'')
Terzo giorno	20'' (19'')	29'' (25'')	36'' (34'')
Sesto giorno	19'' (17'')	29'' (24'')	34'' (33'')

Caso IV. — G. R., a. 64. Cancro del retto-sigma. Amputazione addomino-perineale del retto.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	20.5	20	16.2	15 norm.
Dopo l'intervento	21.7	37.4	36.1	30.2 insuff.
Terzo giorno	20	24	16.5	18 ipoep.
Sesto giorno	14	13.5	12	11.4 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	19'' (17'')	24'' (24'')	33'' (34'')
Dopo l'intervento	24'' (18'')	34'' (23'')	43'' (32'')
Terzo giorno	22'' (19'')	36'' (24'')	39'' (35'')
Sesto giorno	20'' (16'')	25'' (25'')	34'' (33'')

Caso V. — E. C., a. 28. Appendicite subacuta. Appendicectomia

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	24.5	17.3	21.5	15.4 norm.
Dopo l'intervento	25.2	28.4	21.5	18.4 ipoep.
Terzo giorno	26	19	22.4	16.5 norm.
Sesto giorno	23	18	17.4	15.2 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	22'' (20'')	28'' (25'')	36'' (34'')
Dopo l'intervento	28'' (19'')	34'' (24'')	44'' (33'')
Terzo giorno	21'' (17'')	27'' (25'')	38'' (34'')
Sesto giorno	20'' (18'')	27'' (24'')	34'' (33'')

Caso VI. — R. G., a. 44. Fibroma dell'utero. Isterectomia subtotale.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	23.3	17.5	15.4	16.2 norm.
Dopo l'intervento	24	32	30	24.3 insuff.
Terzo giorno	23	19.4	18.3	16.2 norm.
Sesto giorno	21.4	18.4	17.3	15.4 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	20'' (17'')	29'' (24'')	36'' (33'')
Dopo l'intervento	25'' (18'')	34'' (26'')	41'' (32'')
Terzo giorno	22'' (19'')	27'' (27'')	34'' (33'')
Sesto giorno	20'' (19'')	26'' (25'')	33'' (34'')

Caso VII. — G. R., a. 62. Scirro dell'angolo splenico del colon. Colectomia S.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	21	19.4	16.3	15.2 norm.
Dopo l'intervento	23.3	31.4	20.2	24.6 insuff.
Terzo giorno	24	24.3	26.2	23 ipoep.
Sesto giorno	20	17	15	17 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	19'' (18'')	26'' (24'')	34'' (33'')
Dopo l'intervento	24'' (18'')	33'' (25'')	42'' (34'')
Terzo giorno	24'' (19'')	32'' (26'')	41'' (34'')
Sesto giorno	20'' (18'')	27'' (25'')	33'' (34'')

Caso VIII. — A. G., a. 36. Retroflessione uterina, Isteropessi pelvica.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	18.7	16.4	15	14.3 norm.
Dopo l'intervento	20.3	24.7	26.2	21.1 insuff.
Terzo giorno	19.4	20.4	16.7	15.7 ipoep.
Sesto giorno	17.3	12.1	14.7	15.8 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	18'' (17'')	24'' (23'')	31'' (32'')
Dopo l'intervento	26'' (18'')	38'' (24'')	45'' (34'')
Terzo giorno	24'' (18'')	36'' (24'')	40'' (33'')
Sesto giorno	19'' (17'')	25'' (25'')	30'' (34'')

Caso IX. — S. F., a. 39. Cisti d'echinococco del fegato. Asportazione delle cisti-drenaggio.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	16.4	14.2	13.2	14.3 norm.
Dopo l'intervento	32.3	34.7	33	28.3 insuff.
Terzo giorno	19.3	16.4	15.3	14.7 norm.
Sesto giorno	19.4	15.3	17.3	16.4 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	21'' (17'')	26'' (24'')	32'' (31'')
Dopo l'intervento	30'' (18'')	41'' (26'')	52'' (33'')
Terzo giorno	24'' (18'')	36'' (25'')	41'' (34'')
Sesto giorno	20'' (19'')	24'' (24'')	31'' (33'')

Caso X. — G. P., a. 49. Colecistite cronica. Colecistectomia.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	19.4	17.2	16.4	15.3 norm.
Dopo l'intervento	19.4	16.3	19.6	20.1 ipoep.
Terzo giorno	16.3	19.4	21.4	20.2 ipoep.
Sesto giorno	17.4	16.2	15.3	14.5 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	18'' (16'')	23'' (24'')	30'' (33'')
Dopo l'intervento	24'' (17'')	36'' (26'')	48'' (34'')
Terzo giorno	23'' (19'')	37'' (25'')	48'' (35'')
Quarto giorno	19'' (18'')	25'' (26'')	33'' (34'')

I risultati di questa prima serie di ricerche concordavano nel mettere in luce il danno sofferto dal fegato per la narcosi e l'intervento operatorio; ambedue le prove funzionali si dimostravano alterate e mentre il tempo protrombinico non raggiungeva quasi mai valori d'allarme, pur mostrandosi sempre aumentato, la C.A.A., specie nei casi nei quali già preventivamente esisteva un certo grado di ipoepatismo, svelato da una curva a tipo piuttosto piatto, raggiugeva, in alcuni casi, (2-4-6-7-8-9) i limiti di una vera e propria insufficienza specie nella prima determinazione subito dopo l'intervento, ma con un carattere costante di regressività e di ricupero funzionale svelato nell'ultima ricerca a 6 giorni di distanza.

A tal punto poteva concludersi che veramente l'aumento del tempo protrombinico era legato all'insufficienza epatica, non più soltanto supposta ma dimostrata con una delle prove fra le più sensibili e con un parallelismo talmente evidente da non ammettere discussioni.

Si è iniziata allora un'altra serie di ricerche in pazienti da sottoporre ad interventi di varie gravità ed in narcosi: ed essi, furono somministrati preparati sintetici K-vitaminici del commercio (Karan, Sinkavit) nella dose di due fiale al dì per i giorni che precedettero l'intervento e per i 6 che lo seguirono.

Le determinazioni della C.A.A. e del T.P., come per gli altri, furono effettuate prima della cura e prima dell'intervento e furono ripetute, come per quelli del gruppo precedente, subito dopo e a distanza di tre e di 6 giorni.

Riportiamo qui appresso i protocolli delle esperienze:

CASI TRATTATI PREVENTIVAMENTE CON VITAMINA K

(SINKAVIT ROCHE, KARAN MERCK)

CASO I. — C. A., a. 63. Omentite neoplastica. Biopsia; plastica della parete.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	24.2	16.4	18.2	17.9 norm.
Dopo l'intervento	20.5	22.8	21.4	20 ipoep.
Terzo giorno	21	18	17.5	19 norm.
Sesto giorno	20	16.2	17.4	18.5 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	16'' (14'')	24'' (25'')	35'' (33'')
Dopo l'intervento	24'' (16'')	32'' (26'')	41'' (36'')
Terzo giorno	18'' (18'')	26'' (27'')	36'' (34'')
Sesto giorno	17'' (17'')	25'' (24'')	34'' (35'')

CASO II. — V. P., a. 46. Colecistite calcolosa. Colecistectomia.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	22	19.4	18.3	19 norm.
Dopo l'intervento	21.4	21.2	20	21.3 ipoep. lieve
Terzo giorno	19	19.2	19.4	18 ipeep. lieve
Sesto giorno	20	18.20	16.4	18 ipoep. lieve

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	14'' (15'')	22'' (23'')	30'' (33'')
Dopo l'intervento	19'' (16'')	26'' (25'')	34'' (34'')
Terzo giorno	16'' (14'')	31'' (26'')	30'' (35'')
Sesto giorno	15'' (15'')	32'' (28'')	31'' (34'')

CASO III. — G. M., a. 32. Retroflessione uterina. Isteropessi pelvica.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	21.2	16.4	19.2	18.4 norm.
Dopo l'intervento	24.2	19.3	18.2	18.4 norm.
Terzo giorno	25.3	18.3	17.2	16.1 norm.
Sesto giorno	23.1	17.2	16.4	15.2 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	19'' (15'')	25'' (24'')	31'' (30'')
Dopo l'intervento	20'' (17'')	27'' (25'')	34'' (33'')
Terzo giorno	18'' (18'')	26'' (26'')	31'' (32'')
Sesto giorno	17'' (16'')	24'' (25'')	30'' (30'')

CASO IV. — B. G., a. 45. Fibroma uterino. Isterectomia.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	19.6	16.4	15.2	17.3 norm.
Dopo l'intervento	17.2	18.4	18.3	16.3 ipoep.
Terzo giorno	16.4	14.2	14.2	13.1 norm.
Sesto giorno	15.3	13.2	13.2	14.1 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	18'' (16'')	22'' (24'')	34'' (31'')
Dopo l'intervento	21'' (15'')	25'' (25'')	36'' (34'')
Terzo giorno	20'' (14'')	24'' (26'')	32'' (32'')
Sesto giorno	19'' (16'')	21'' (25'')	31'' (31'')

CASO V. — A. L., a. 39. Cisti d'echinococco del fegato. Asportazione delle cisti drenaggio.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	17.3	15.2	16.4	17.2 norm.
Dopo l'intervento	19.4	19.6	16.4	17.1 norm.
Terzo giorno	20.2	19.4	17.3	16.4 norm.
Sesto giorno	18.4	16.3	17.4	15.2 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	19'' (14'')	24'' (24'')	30'' (32'')
Dopo l'intervento	24'' (16'')	29'' (25'')	33'' (34'')
Terzo giorno	18'' (15'')	24'' (26'')	30'' (33'')
Sesto giorno	16'' (15'')	23'' (24'')	30'' (31'')

Caso VI. — C. C., a. 62. Neoplasma del ceco. Emicolectomia D. Ileotrasversostomia.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	15.2	13.4	14.2	13.6 norm.
Dopo l'intervento	16.3	17.1	15.4	14.6 ipoep.
Terzo giorno	14.2	12.1	10.2	13.1 norm.
Sesto giorno	15.2	14.1	13.2	14.1 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	16'' (15'')	22'' (21'')	30'' (32'')
Dopo l'intervento	21'' (14'')	26'' (23'')	33'' (34'')
Terzo giorno	19'' (16'')	24'' (24'')	30'' (31'')
Sesto giorno	17'' (15'')	25'' (25'')	31'' (31'')

Caso VII. — C. D. M., a. 39. Appendicite flemmonosa. Appendicectomia. Drenaggio.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	13.2	11.3	12.4	13.1 norm.
Dopo l'intervento	14.1	12.1	13.2	12.1 norm.
Terzo giorno	15.2	14.2	13.1	12.4 norm.
Sesto giorno	14.2	12.1	11.2	13.1 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	17'' (15'')	23'' (24'')	29'' (32'')
Dopo l'intervento	19'' (14'')	24'' (25'')	30'' (34'')
Terzo giorno	15'' (13'')	26'' (26'')	30'' (33'')
Sesto giorno	15'' (14'')	24'' (24'')	30'' (32'')

Caso VIII. — S. R., a. 32. Calcolosi renale. Pielotomia. Asportazione dei calcoli.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	10.1	9.5	10.1	9 norm.
Dopo l'intervento	13.2	13.1	12	19.7 ipoep.
Terzo giorno	12	10.2	11.4	10.1 norm.
Sesto giorno	11.4	10.1	10.5	9.4 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	19'' (14'')	24'' (24'')	31'' (32'')
Dopo l'intervento	20'' (16'')	26'' (26'')	33'' (33'')
Terzo giorno	20'' (15'')	26'' (25'')	32'' (34'')
Sesto giorno	19'' (14'')	24'' (24'')	30'' (30'')

Caso IX — C. L., a. 64. Colecistite cronica. Colecistectomia.

C.A.A.		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	16.2	15.4	14.2	13.1
Dopo l'intervento	16.4	17.1	15.2	14.1 ipoep.
Terzo giorno	15.2	13.2	11.1	10 norm.
Sesto giorno	13.2	10.1	10.2	9.4 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	16'' (15'')	24'' (24'')	31'' (33'')
Dopo l'intervento	19'' (14'')	26'' (26'')	34'' (34'')
Terzo giorno	18'' (16'')	24'' (25'')	30'' (32'')
Sesto giorno	17'' (17'')	23'' (24'')	30'' (30'')

Caso X. — M. R., a. 41. Colecistite cronica. Colecistectomia.

C.A.A		¼	½	1 ora
Prima dell'intervento	15.2	13.4	12.1	10.2 norm.
Dopo l'intervento	16.4	18.2	13.1	14.2 ipoep.
Terzo giorno	15.2	13.1	14.1	13.10 norm.
Sesto giorno	14.1	12.1	12.2	13.1 norm.

T. P.	100 %	60 %	40 %
Prima dell'intervento	17'' (15'')	23'' (24'')	30'' (32'')
Dopo l'intervento	21'' (14'')	26'' (25'')	34'' (34'')
Terzo giorno	18'' (15'')	24'' (26'')	30'' (30'')
Sesto giorno	16'' (16'')	22'' (24'')	29'' (32'')

Dalle nostre ricerche risulta che, in questo II gruppo di casi, la C.A.A., pur presentando in alcuni una tendenza verso l'ipoepatismo, specie nelle determinazioni che seguirono immediatamente l'intervento, non ha raggiunto mai i valori d'insufficienza epatica quali si riscontrarono in alcuni di quelli non preventivamente trattati; quindi si sarebbe certamente avuto, per quanto lieve, un miglioramento della funzionalità disaminante del fegato.

Per ciò che riguarda il T. P. esso ha confermato quanto già conoscevamo ed infatti, all'infuori del caso n. 1, ma anche in esso fugacemente, non si sono avuti aumenti, anzi si può dire che esso sia rimasto del tutto immodificato.

Da quanto sopra, possiamo concludere per un'azione « epatofila » della vitamina K, da aggiungere a quella sulla coagulazione, oppure da spiegarla? Ricerche in corso nella nostra Scuola (Chidichimo) deporrebbero per l'ipotesi di una possibilità di miglioramento della funzionalità epatica negli epatopazienti studiata con le comuni prove, per somministrazione di vit. K. Sarebbe quindi una attività sul tipo di quello già riconosciuto alla vit. C. e, in questi ultimi tempi, alla vit. PP. (Cottini, Villa, Comel, Arduini e Lentini).

Inoltre è da notare che la vit. K. ha azione vitaminica « specifica » (Coppo) perchè inattiva per tutte quelle forme di emorraggia di diversa natura, non sostenute cioè dal difetto di protrombina causato dalla disvitaminosi K [come l'emofilia (Quik e Bull) e la trombopenia essenziale]; e noi sappiamo che l'insorgere di essa è legato alle modificazioni che intervengono sull'apporto alimentare vitaminico normale, sulla funzione epatica e sulla produzione di bile normale e sul suo regolare deflusso nell'intestino, tre fattori cioè, ai quali è devoluto il mantenimento alla norma del tempo protrombinico del plasma, espressione dell'equilibrio K vitaminico normale; ma è di opinione comune che, escluse le possibilità di una ipovitaminosi alimentare nell'uomo, benchè possibili nel pulcino e nel coniglio (Stefanini), è sovratutto al II e al III dei fattori suddetti che vi deve riconoscere la massima importanza etiogenetica.

Al fattore bile però va solo devoluta l'attività lipolitica necessaria alle utilizzazioni del fattore esogeno antiemorragico alimentare, ma la produzione endogena di vit. K o della sua espressione emogenica, la protrombina, è tutta dipendente dalla funzione epatica efficiente. Ed allora, riportandoci a quella che è anche l'opinione di Coppo, che cioè il tempo di coagulazione del sangue e il tasso di protrombina, dipendono, in parte almeno, dalla presenza di un fattore antiemorragico, formato da una parte esogena (vit. K.) e di una parte endogena, non identificata, presente nella bile, che associa la sua azione a quella del fattore esogeno o combinandosi con esso o consentendone l'utilizzazione, si può dire che la vit. K. agisca non solo come fattore esogeno sostitutivo nella coagulazione sanguigna, ma anche come miglioratrice della funzionalità epatica e quindi, in ultima analisi, come attivatrice del principio endogeno sconosciuto.

Ed a conferma di ciò sono gli studi, già citati, di Phole e Stewar sull'impossibilità di riportare al normale il tasso protrombinico, anche dopo somministrazione abbinata di vit. K. e di bile, qualora il danno epatico sia grave ed irreversibile.

Ed è importante anche ricordare come Dam e coll. contrariamente a coloro che pensavano che il nucleo prostetico della protrombina fosse costituito dalla vit. K o che questi costituisse un gruppo prostetico in un sistema di ossido-riduzione legato alle catepsine del fegato (Cawley e Gurchot), affermarono che la presenza di vit. K. nei tessuti stimola la produzione della protrombina pur non potendo dimostrare il meccanismo attraverso il quale tale stimolazione avvenisse e che oggi è forse da riportare al miglioramento della funzionalità epatica.

Concludendo il nostro studio possiamo dire che quel grado lieve e reversibile d'ipoepatismo presente nei nostri operati in narcosi può trarre un certo quale giovamento dalla somministrazione preventiva di vitamina K; la funzionalità epatica infatti, studiata attraverso due prove, una specifica nei riguardi della attività K-vitaminica e l'altra indagante una attività collaterale ed importantissima, ha dimostrato un miglioramento notevole e costante.

Da ciò ci sentiamo autorizzati a supporre la possibilità di un orientamento clinico verso un'attività « epatofila » della vitamina K, in parte confermata anche da recenti ricerche in corso nella nostra Scuola, che potrebbe aggiungere nuovi elementi allo studio del suo meccanismo d'azione, nei riguardi sovratutto dell'equivalente emogenico: la protrombina.

RIASSUNTO

L'Autore ha studiato la funzionalità epatica degli operati, trattati preventivamente con vit. K, notandone un miglioramento in confronto di quelli non trattati. Emette quindi l'ipotesi che alla vitamina K debba essere riconosciuto un potere « epatofilo » analogo a quello di altre vitamine, al quale sarebbe devoluto in parte il miglioramento della coagulabilità del sangue.

BIBLIOGRAFIA

ALLEN AND LIVINGSTONE. Anesthesiology, 1, 89, 1940.

AMBROSI F. Policlinico, Sez. Chir., vol. XLVIII, 1941.

ANDRUS e coll. Surgery, 6, 899, 1939.

ARDUINI M. Policlinico, Sez. Prat., 8, 1943.

ARDUINI M. e LENTINI T. Atti Acc. Lancis, Roma, XIV, fasc. I, 1941-1942.

BUTT H. R., SWELL A. M., OSTERBERG A. E. Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 13, 753, 1938.

BOLLMANN J. M., BUTT H. R. e SNELL A. M. J.A. M.A. 115, 1987, 1940.

BUFANO M. *La regolazione vegetativa del fegato e del pancreas*. Ed. Fisiol. Med., Roma, 1932.

ID. Clin. Med. It., 64, 803, 1933.

ID. Arch. Fisiop. Clin. Ricambio, f. 3, 1935.

ID. Arch. Farm. Sper., 48, 493, 1936.

BUTT. H. R. J. Am. Med. Assoc., 113, 383, 1939.

COPPO M. in FRUGONI. *Diagnostica funzionale*. Ed. Wassermann I, 653-654, 1941.

CHIDICHINO G. Comunicazione verbale.

COTTINI. Rass. Med., 17, 117, 1939.

COMEL. Progr. di Terapia, n. 10, 1941.

COPPO M. *Le vitamine*. Ed. Vallecchi, Firenze, p. 331.

CAWLEY M. C. e GURCHOT C. Univ. Calif. Public. Farmakol., 1, 325, 1940.

DE LUCA G. Rif. Med., 12, 372-382, 1941.

DOYON e CAREFF. Biologie, 1904, citato da SAMEK E. in *Diatesi emorragiche*. Ed. Nistri-Lischi, Pisa, 1930.

DOYON M. e POLICARP. Biologie, 1906-1907, citato da SAMEK.

DAM H., GLAVIND J., GEIGER A., KARREN P. e W., ROTSCHILD F. AND SALOMON. Hel. Chem. Act. 61, 1924, 1939.

DAM H., GLAWIND J., LEWIS L. e TAGE-HANSEN E. Skandinav. Arch. f. Physiol, 79, 121-133, 1938.

FLIN J., WARNER E. D. Proc. Soc. Exper. Biol., 43, 190, 1940.

HIGGINS G. M. e ANDERSON R. M. Arch. f. Path., 12, 186, 1931.

KOLLER F. Schweiz. Med. Wochschr., 69, 1150, 1939.

LIAN C. e FRUMUSAN P. Presse Médicale, 46, 369, 1938.

LIAN C., JAQUET J., FRUMUSAN P. Bull. Soc. Méd. Hôp., 24, 4, 1936.

LORD J. W., ANDRUS W. D., AND MOORE R. A. Arch. Surg., 41, 585, 1940.

LORD J. W. Surgery, 6, 896, 1939.

MUNTONI. Riv. Clin. Med., fasc. 6, 1942.

MILLS C. A. e GUEST G. M. Am. Journ. Physiol., 57, 395, 1921.

MATHEWS A. P. e MILLS C. A. Arch. Int. de Phisiol., 24, 73, 1924.

MAC PHERSON A. I. S. Mc. COLLUM E. e BIRDSONG M. Seth M. J., 1, 893, 1940.

MACFIE J. A., BACHARACH A. L., CLINCE M. R. A. Brith. Med. J., 2, 1220, 1939.

NOLF P. Arch. Int. de Physiol., 3, 1, 1905.

PAOLANTONIO V. Policlinico, Sez. Med., XLIX, 1942.

PHOLE e STEWART. I.A.M.A., 113, 2226, 1939.

QUICK A. J. Am. J. Physiol., 118, 260, 1937.

ID. J. Biol. Chem., LXXIII, 109, 1935.

RODERICK I. M. Am. J. Physiol., 96, 413, 1931.

ROVATTI B. Arch. Sc. Med., 72, 251, 1941.

SMITH H. P., ZIFREN S. E., HOFMANN C. R., J.A. M.A., 113, 38, 1939.

SAYA E. e MASINI V. Rass. di Fisiop. e Clin. Ter., 12, 385, 1940.

STEWART. Discussion on Butt e coll. J.A.M.A., 113, 333, 1939.

SCANLON C. H., BRIKHOUSE K. M., WARNER E. D., SMITH H. P., FLYNN I. E. J.A.M.A., 112, 1838, 1936.

SMITH H. P., WARNER E. D., BRINKHOUS K. M. J. Exper. Med., 66, 801, 1937.

SPOSITO M. e MASINI V. Rif. Med., 14, 1942.

SAJA E. e MASINI V. Rass. Fisiop. Clin. e Ter., 9, 1940.

STUBER e LANG. Die Physiologie and Pathologie der Blutgerinnung. Urban, Schwargenberg, Berlin, 1940.

STEFANINI. Arch. Sc. Med., 69, 3, 1940.

VERONESE A. La clinica, in corso di stampa (citato da PAOLANTONIO).

VILLA. Rif. Med., 11, 1941.

WARNER E. D., BRINKHOUS K. M., SMITH H. O. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 37, 628, 1938.

WIPPLE e HARWITZ. J. of experim. Med., 1912.

WARNER E. D. J. exper. Med. 68, 831, 1938.

WARRENN R. and. ROADS J. E. Am. J. Med. Soc. 198, 193, 1939.

WILSON S. J. Proc. Soc. Exper. Biol. and. Med., 41, 559, 1939.

WARNER E. D., BRINKHOUS K. M., SMITH H. P. J. exper. Med. 66, 801, 1937.

WILLSTAEDT H. Klin. Wschr., 14, 1705, 1935.

CHEVALLIER und. CHORON, citato da E. SCHNEIDER nel Kirschner Nordmann Chirurgie, 2 Aufl., Bd. I, 1940.

LAUBER H. J. e TH. BERSIN. Klin. Wschr., 232, 1939.

LUND CC. New, Engl. J. Med. 221, 123, 1939.

WOLFER J. A. e F. C. HOEBEL. Surgery, 69, 745, 1939.

BARTLETT M. K., CH. M. JONES e A. E. RIAN. Ann. Surgery, III, 1, 1940.

HARTZULL J. B., WIENFIELD e IRVIN J. J. Amer. med. Assoc., 116, 669, 1941.

PAOLANTONIO V. e BILANCIONI G. Archivio Ital. Malattie App. digerente, XI, I, 1943.

"IL POLICLINICO,,

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE
fondato nel 1893 da Guido Baccelli e Francesco Durante
diretto dai proff. CESARE FRUGONI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri
Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'Estero. Pubblica accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono redatte da studiosi specializzati.

Non trascura di tenere informati i lettori sulle scoperte ed applicazioni nuove, sui rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, sui nuovi strumenti, ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formole.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Contiene accurate recensioni dei libri editi recentemente in Italia e fuori.

Fa posto alla legislazione e alla politica sanitaria e alle disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno nonchè ad una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Prospetta i problemi d'interesse corporativistico e professionale e tutela efficacemente la classe medica.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Cronaca varia, dell'Italia e dell'Estero.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al « Policlinico » per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO per gl'importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

PREZZI DI ABBONAMENTO ANNUO (1943)

		Italia	Estero
	Singoli:	—	—
1)	Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 100 —	L. 145
1 a)	Alla sola sezione medica (mensile)	» 70 —	» 80
1-b)	Alla sola sez. chirurgica (mensile)	» 70 —	» 80
	Cumulativi:		
2)	Alle due sezioni (pratica e medica)	» 155 —	» 210
3)	Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	» 155 —	» 210
4)	Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica)	» 200 —	» 275

Un numero della sezione medica o chirurgica L. 7, della pratica L. 5

IL POLICLINICO si pubblica sei volte il mese.

La **Sezione medica** e la **Sezione chirurgica** si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 32-36-40 pagine ed oltre, che in fine d'anno formano due distinti volumi.

La **Sezione pratica** si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 28-32 pagine, oltre la copertina.

Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno
L'abbonamento non disdetto prima del 1° dicembre, si intende confermato per l'anno successivo

Indirizzare Vaglia postale, o Assegno Bancario all'editore del "Policlinico,, LUIGI POZZI

L'importo dell'abbonamento può essere versato anche nel Conto Corrente Postale N. 1/5945 dello stesso Editore - Roma

Uffici di Redazione e Amministrazione: Via Sistina, 14 — Roma (Telefono 43-369)