

UITSKEIDING VAN ESTRIOL, ESTROON EN ESTRADIOL-17 β
IN DIE URIENE VAN NORMALE BLANKE- EN BANTOEMANS
MET SPESIALE VERWYSING NA DIE UITSKEIDING BY AKUTE
KORONÊRE TROMBOSE PASIËNTE

deur

PETRUS JOHANNES OELOFSE

Voorgelê ter gedeeltelike vervulling
van die vereistes vir die graad

M A G I S T E R S C I E N T I A E (Fisiologie)

in die
FAKULTEIT VAN WIS- EN NATUURKUNDE
aan die

Potchefstroomse Universiteit vir C.H.O.

DESEMBER 1957

V O O R W O O R D

Graag wil ek my opregte dank en waardering uitspreek teenoor die volgende persone -

Prof. Dr. P.J. Hamersma, hoof van die Departement Fisiologie en Biochemiese Navorsing aan die Potchefstroomse Universiteit vir C.H.O., onder wie se leiding hierdie werk voltooi is. Prof. Hamersma se prikkelende belangstelling in my navorsingswerk was vir my 'n voortdurende bron van inspirasie. Vir al sy gewaardeerde hulp bly ek hom innig dankbaar.

Proff. E.H. Cluver en J.F. Murray, hoof van die S.A. Instituut vir Mediese Navorsing en Mediese Superintendent van die roetine diagnostiese departement onderskeidelik, vir hulle goedgunstige verskaffing van fasiliteite om hierdie navorsing te doen en sonder wie dit seker nie moontlik sou gewees het nie.

Dr. I. Bersohn, Assistent Mediese Superintendent van die roetine diagnostiese departement, hoof van die lewerfunksie-eenheid en hoof van die Sir Ernest Oppenheimer Hartnavorsingseenheid vir sy leiding en goedgunstige toestemming vir die gebruik van hierdie materiaal.

Mev. W.J. Breed, vir die keurige tikwerk.

Die Skrywer
JOHANNESBURG

Desember 1957.

I N H O U D S O P G A W E.

Els No.

Hoofstuk I.

INLEIDING..... 1-4

Hoofstuk II.

Materiaal en Metode..... 5-21

Hoofstuk III

Oorsig van die literatuur..... 22-32

A. Metabolisme van die estrogene..... 22-28

B. Die lewer en estrogeen-metabolisme.... 28-32

Hoofstuk IV

Resultate..... 33-39

Hoofstuk V

Bespreking en gevolgtrekkings..... 40-46

Hoofstuk VI

Opsomming..... 47

Literatuurlys 48-51

HOOFSTUK I

UITSKEIDING VAN ESTRIOOL, ESTROON EN ESTRADIOOL-17B IN DIE URIENE VAN NORMALE BLANKE- EN BANTOEMANS, MET SPESIALE VERWYSING NA DIE UITSKEIDING BY AKUTE KORONÊRE TROMBOSE PASIËNTE

INLEIDING

Estrogene of vroulike hormone word normaalweg by die man sowel as die vrou afgeskei. In die geval van die man word dit deur die testes en die bynierskors gevorm, en in die geval van die vrou deur die bynierskors en die ovaria.

Estrogene word by die vrou voor die klimakterium in baie groter hoeveelhede gevorm as wat die geval is by die man.

Estradiol, die moederstof van die estrogene, en fisiologies die mees aktiewe fraksie, word deur die lewer geoksideer na onaktiewe verbindings en deels verander na swakker derivate nl. estroon en estriol. Hierna word dit met glukoronsuur en swawelsuur gekonjugeer, en as sulks in die uriene uitgeskei. (Samson Wright 1952)

Dit is waargeneem dat daar 'n opmerklike geslagsverskil in die voorkoms van arteriosklerose is, en dit dui daarop dat estrogene 'n moontlike inhiberende effek op die patogene van hierdie siekte het. (Baker en Willius 1938), (Gordon, Bland en White 1939) (Levy en Boas 1936)).

Arteriosklerotiese letsels in die intima van die bloedvat bevat cholesterol (Windaus 1910), en ~~verky~~ ^{word verkry} hierdie lipied ^h vanuit die plasma. (Biggs et al 1952). Die totale serum-cholesterol en serum-cholesterol: phospholipied-verhouding is albei verhoog by pasiënte met koronêre trombose. ((Gertler et al 1950) (Morrison et al 1948)

(Oliver en Boyd 1953 (a)) (Steiner et al 1952)).

Oliver en Boyd (1953b) meen dat die veranderings wat die plasmalipiedes gedurende die menstruale siklus ondergaan, ooreenstem met die hormonale veranderings gedurende die siklus. Hulle meen dat die daling in die totale plasma-cholesterol tydens ovulasie, 'n gevolg is van die styging in die endogene estrogeen-sekresie, wat sy maksimum styging bereik tydens ovulasie.

Estrogeen toedienings by kuikens inhibeer die verkalking van die are waar dit eksperimenteel veroorsaak word deur die toediening van cholesterol. ((Katz 1952) (Pick et al 1951)(Pick et al 1952)). Die toediening van estrogeen aan vroue na die klimakterium-periode, verlaag die totale cholesterol: phospholipied-verhouding. (Eilert 1953). Oliver en Boyd (1954) het ook gevind dat met die toediening van etienel-estradiol aan twintig hipercholesterolemiese manlike pasiënte, daar 'n skerp daling in die serum cholesterol ingetree het. Sodra die behandeling gestaak is, het die cholesterol weer 'n skerp styging getoon.

Walker en Arvidson (1954) het gevind dat die styging in serum-cholesterol met ouderdom, minimaal is by die Bantoe, in vergelyking met die styging in cholesterol met toename in ouderdom by die blanke. Bersohn en Wayburne (1956) het gevind dat die serum-cholesterol by die blanke statisties hoogsbetekenisvol hoër is in vergelyking met die van die Bantoe. Hierdie werkers het egter geen statistiesbetekenisvolle verskil in die serum-cholesterol van pasgebore babas in die twee rasse groepe gevind nie. Hulle meen dat die lae serum-cholesterol by

die Bantoe 'n gevolg is van lewersteuring waardeur 'n wanbalans van die geslagshormone ontstaan.

Die Bantoe ly inderdaad in 'n hoë mate aan 'n versteurde lewerfunksie. Bersohn et al (1954) het ^{nl}het 'n omgekeerde albumien/globulienverhouding by 69 uit 'n totaal van 100 Bantoemans waargeneem. By jong Bantoemans word ook 'n hoë voorkoms van ginekomastie en testes-atrofie gevind, wat 'n simptoem is van 'n oormatige estrogeen-aktiwiteit. (Gillman en Gillman 1951).

In teenstelling met die hoë voorkoms van koronêre trombose onder die blanke rasse, is die siekte baie seldsaam onder die Bantoerasse van Suidelike Afrika. (Brock en Bronte-Stewart 1955). Uit 'n totaal van 352 Bantoe-sterftes bo die ouderdom van 50 jaar, vind Becker (1946) slegs een sterfgeval as gevolg van koronêre trombose. Uit 'n totaal van 523 post mortem ondersoeke by 'n Johannesburgse nie-blanke hospitaal, het Higginson en Pepler (1954) gevind dat slegs 1.6 en 3.0 persent aan koronêre vernouing gelyk het in die ouderdomsgroepe 41-60 en 61-80 jaar respektiewelik. Hierdie gegewens vorm 'n skerp kontras met die bevindings van Gordon, Bland en White (1939) wat uit 'n totaal van 3400 blanke-sterftes in Amerika gevind het dat in die ooreenstemmende ouderdomsgroepe respektiewelik 12.8 en 13.3 persent oorlede is as gevolg van koronêre trombose.

Uit die voorafgaande blyk dit dus dat daar 'n opmerklike geslagsverskil in die voorkoms van koronêre trombose is, en dat estrogene 'n moontlike inhiberende effek op hierdie siekte het. ((Gordon, Bland en White 1939), (Baker en Willius 1938) (Levy en Boas 1936)). Verder blyk dit dat die Bantoe in 'n groot mate aan 'n versteurde lewer

ly. (Bersohn et al 1954) en hierdeur onderworpe is aan 'n oormatige estrogeen aktiwiteit, (Gillman en Gillman 1951) en dat koronêre trombose onder die Bantoe-ras feitlik onbekend is. ((Erock en Bronte-Stewart 1955), (Becker 1946) (Higginson en Pepler 1954)).

Met hierdie ondersoek is die estrogeen-uitskeiding in die uriene van normale blanke- en Bantcemans, asook in die uriene van pasiënte met akute koronêre trombose bepaal, in 'n poging om 'n verband te vind tussen estrogene en die lae voorkoms van koronêre trombose onder die Bantoe, in teenstelling met die hoë voorkoms van hierdie siekte onder die blanke.

oooOooo

HOOFSTUK II

MATERIAAL EN METODE.

A. MATERIAAL

Vier-en-twintig-uur urienemonsters is verkry van 21 normale manlike personeellede van die Suid-Afrikaanse Instituut vir Mediese Navorsing en 21 normale Bantoes. Vyftien van hierdie Bantoes is in diens van genoemde Instituut en verkeer in goeie gesondheid. 'n Verdere ses vrywilligers was pasiënte wat vir geringe snykundige behandeling in 'n plaaslike nie-blanke hospitaal verkeer het, maar origins in 'n goeie gesondheidstoestand was. Dit is egter nie deur biochemiese en kliniese toetse bewys nie, weens die praktiese onuitvoerbaarheid daarvan.

Die ouderdomsreeks van die normale blankes was 20-48 jaar, met 'n gemiddelde ouderdom van 30.5 jaar en die van die Bantoes 20-45 jaar, met 'n gemiddelde ouderdom van 31 jaar.

Verder is 24 uur uriene-monsters verkry van 23 manlike blanke pasiënte met akute koronêre trombose met miokardiale infarksie, soos bevestig deur elektrokardiogramme en drie vroulike koronêre trombose pasiënte met miokardiale infarksie. Hierdie proefpersone was pasiënte in die Johannesburgse Algemene Hospitaal.

Die ouderdomsreeks van die manlike pasiënte was 42-81 jaar, met 'n gemiddelde ouderdom van 57 jaar. Die ouderdomsreeks van die vroulike pasiënte was 65-70 jaar, met 'n gemiddelde ouderdom van 67 jaar. Weens die lae voorkoms van koronêre trombose onder die jonger ouderdomsgroep, was dit nie moontlik om 'n ooreenstemmende ouder-

domsgroep onder die koronêre trombose pasiënte te verkry nie.

B. METODE

Verskeie metodes vir die bepaling van estriol estroon, en estradiol-17 β word in die literatuur beskryf maar met hierdie ondersoek is die metode van Brown (1955) gevolg.

Voordat die metode in besonder bespreek word, word dit duidelikheidshalwe eers as volg saamgevat:

Uriene (Hidroliseer met gekons.HCl)
Ekstraheer met eter
Eterekstrak

Gewas met (1) Versadigde Na₂CO₃ opl. met pH 10.5

(2) NaOH bygevoeg, geëkstraheer en daarna geneutraliseer tot pH 10.5 met versadigde NaHCO₃ en weer geëkstraheer met eter. Gewas met:

(3) Natriumbikarbonaat (NaHCO₃)

(4) Water

Eter afgedamp

Residu opgelos in etiel alkohol

Benseen en petroleumeter (40-60° gelyke volume bygevoeg

Ekstraheer met water

Benseen-petroleumeter

Geëkstraheer met NaOH

NaOH ekstrak(Estroon + Estradiol)
H₃BO₃ bygevoeg

Gemetileer met dimetiel-sulfaat by 37°C

NaOH + H₂O₂ bygevoeg
Geëkstraheer met petroleumeter

Petroleumeterekstrak
gewas met water

Gekromatografeer op
aluminiumoksied
(Al₂O₃)

Estroon-
metieleter

Estradiol-
metieleter

H₂O ekstrak (ESTRIOL)
H₃BO₃ + NaOH bygevoeg

Gemetileer met dimetiel-sulfaat by 37°C.

NaOH + H₂O₂ bygevoeg.

Geëkstraheer met benseen

Benseenekstrak gewas met water

Gekromatografeer op
Aluminiumoksied
(Al₂O₃)

Estriol-metieleter

METODE IN BESONDERHEDE

(a) STANDARDISERING VAN DIE ALUMINIUMOKSIED

Die aluminiumoksied wat in hierdie metode gebruik is, is verkry van Savory en Moore Bpk. Londen. Dit het 'n korrelgehalte van 100-150 met 'n aktiwiteit van II-III en is gestandaardiseer volgens Brockman en Shodder (1941).

Hierdie aluminiumoksied word verder geïnaktiveer deur die byvoeging van water. (In hierdie eksperiment is 7.5 ml. water per 100 gm. aluminiumoksied, bygevoeg). Die aluminiumoksied word hierna baie goed geskud om klonte wat vorm, op te breek. 'n Mate van hitte word vrygestel en dit word dus 'n ruk lank laat staan om af te koel.

'n Glaskolom, met 'n deursnee van 13 millimeters en 'n lengte van twintig sentimeters, met 'n poreuse glas-skyf aan die onderent, omtrent een en 'n half duim van die glaskraan en verder voorsien van 'n B 24 keël, waaraan 'n Kober-buis gekonnekteer word, vir die opvang van die fraksies, word nou gevul met petroleumeter. Hierna word 2 gm. aluminiumoksied stadig in die petroleumeter gegooi sodat alle lug wat aan die aluminiumoksied mag kleef, kan ontsnap. Die aluminiumoksied rus nou op die poreuse glas-skyf. Die oppervlakte van die aluminiumoksied word gelyk gemaak en bedek met 'n kwart duim sand. Hierdie sand word op die aluminiumoksied geplaas, om die kolom te beskerm wanneer oplossings bygevoeg word. Die petroleumeter word nou laat deurloop totdat ongeveer 2 ml. bokant die kolom oorbly.

Estroonmetieleter (10 mikrogram) word nou in 25 ml petroleumeter opgelos in 'n 250 ml. skeitregter geplaas en tweekeer goed met 5 ml. water gewas, om sodoende al die alkohol, waarin die estroonmetieleter in opgelos is te

verwyder. Die water word nou deeglik van die petroleumeter afgetap. Dit is belangrik dat al die water uit die petroleumeter verwyder word, anders versteur dit die aktiwiteit van die aluminiumoksied. Sodra al die water verwyder is, word die petroleumeter versigtig op die kolom geplaas. Die kraan word nou oopgedraai sodat die petroleumeter wat die estroonmetieler bevat teen 'n snelheid van ongeveer 1 druppel elke twee sekondes deur die kolom vloei. Al die estroonmetieler word nou op die aluminiumoksied geadsorbeer.

Hierna word die kolom teen dieselfde snelheid, deurgespoel met 25% benseen in petroleumeter. Indien die aluminiumoksied die korrekte aktiwiteit besit begin die estroonmetieler van die kolom los te kom met die 16de tot die 20ste ml. 25% benseen in petroleumeter. Indien die aluminiumoksied nog te aktief is, d.w.s. as goen estroonmetieler met die 16de ml. van die kolom vry kom nie, word nog water bygevoeg. Indien die aluminiumoksied te veel geïnaktiveer is, d.w.s. indien die estroonmetieler voor die 16de ml. 25% benseen in petroleumeter oplossing van die kolom loskom, word nog meer aluminiumoksied, wat die oorspronklike aktiwiteit besit, by die geïnaktiveerde aluminiumoksied gevoeg en goed geskud.

Wanneer die estroonmetieler met die 16de tot die 20ste ml. 25% benseen-petroleumeter mengsel van die kolom loskom, word 'n volgende kolom in petroleumeter berei en 10 mikrogram elk van estroon en estradiol-metieler in 25 ml. petroleumeter opgelos en deeglik met water gewas. Hierna word dit dan oorgebring na die kolom en stadig deurgespoel sodat adsorpsie van die estrogeenfraksies kan plaasvind.

Hierdie kolom word nou deurgespoel met (a) 12 ml. 25% benseen in petroleumeter, (b) met 40% benseen in petroleumeter, Indien die aluminiumoksied die korrekte aktiwiteit het sal die estroon-metieleter volkome uit die kolom verwyder word met 12 ml. 40% benseen-petroleumetermengsel, en die estradiol-metieleter van die kolom verwyder word, wanneer omtrent 30 ml. 40% benseen in petroleumeter deur die kolom gespoel het.

Indien die estradiol-metieleter met die 30ste ml 40% benseen in petroleumeter, van die kolom vrykom, word 'n volgende kolom berei. Estradiolmetieleter (10 mikrogram) word in petroleumeter opgelos gewas met water en op die kolom geadsorbeer. Hierna word dit deurgespoel met (a) 12 ml. 25% benseen in petroleumeter (b) 27 ml 40% benseen in petroleumeter en (c) 12 ml benseen. Die estradiolmetieleter sal alles met die eerste 8-10 ml. benseen van die kolom vrygestel word. Hierdie benseen-fraksie sal die estradiol-metieleter bevat.

'n Volgende kolom van aluminiumoksied word nou in benseen berei. Estriolmetieleter (10 mikrogram) word opgelos in 25 ml benseen, in 'n 250 ml skeitregter geplaas en tweekeer goed met water gewas. Die water word baie deeglik afgetap en die benseen waarin die estriolmetieleter in opgelos is, word nou na die kolom oorgebring. Die benseen waarin die estriol-metieleter in opgelos is, word nou deur die kolom gespoel teen 'n snelheid van 1 druppel vir elke twee sekondes. Sodoende word die estriolmetieleter op die kolom geadsorbeer.

Hierna word die kolom met 1.4% etielalkohol in benseen deurgespoel. Indien die aluminiumoksied die regte

aktiwiteit besit, sal die estriolmetieleter van die kolom vrykom wanneer 15 tot 17 ml van die 1.4 persent etielalkohol-benseen mengsel deur die kolom gespoel het. 'n Tweede kolom in benseen word hierna herei. Tien mikrogram estriolmetieleter word daarop geadsorbeer soos reeds beskryf en deurgespoel met (a) 12 ml. 1.4% etielalkohol in benseen en (b) 12 ml. 2.5% etielalkohol in benseen. Die estriolmetieleter sal met die eerste 12 ml. 2.5% etielalkohol in benseen, van die kolom vrygestel word.

Weens die hoë polariteit van estriol, is dit nodig om hierdie fraksie op 'n aparte kolom te skei, waar oplossings van 'n hoë polariteit soos alkohol en benseen gebruik word.

Die gestandaardiseerde aluminiumoksied word nou in lugdigte houers gestoor, om te voorkom dat die aktiwiteit verander, as gevolg van adsorpsie van water uit die lug uit.

(b) HIDROLIESE VAN DIE GEKONJUGEEERDE ESTROGENE IN DIE URIENE.

Uriene (200 ml.) van 'n 24 uur uriene monster word vir een uur met 30 ml. gekonsentreerde soutsuur gehidroliseer om die gekonjugeerde estrogene af te splits.

Nadat dit vir een uur by kookpunt gehidroliseer is, word dit vinnig afgekoel deur dit onder 'n lopende kraan met koue water te hou. Met hierdie drastiese metode van hidroliese, word van 10-20 persent van die estrogene vernietig. Hierdie metode van hidroliese is egter die beste vir roetine bepalinge omdat ensiematiese hidroliese (bv. met glukoronidase) te lank neem, en dus nie prakties is nie.

(c) EKSTRAHERING MET ETHER EN VERWYDERING VAN DIE SUURFRAKSIE.

Nadat die uriene goed afgekoel is, word dit met peroksiedvrye eter geëkstraheer. (Die eter is peroksiedvry verkry deur dit met 'n oplossing van ferrosulfaat in water op te skud en daarna oor te distilleer.) Dit is belangrik dat die eter vry van peroksiede sal wees, omdat die estrogene in hierdie stadium van die eksperiment maklik geoksideer word.

Die ekstrahering van die estrogene word as volg uitgevoer :

Die uriene word in 'n 1000 ml. skeitregter geplaas en 200 ml. eter daarby gevoeg. Dit word vir een minuut deeglik geskud en die uriene daarna afgetap. Hierna word die uriene oorgebring na 'n tweede 1000 ml. skeitregter en deeglik vir 'n verdere twee agtereenvolgende kere met 100 ml. eter geëkstraheer. Die eterekstrakte word nou bymekaar gevoeg in 'n 1000 ml. skeitregter. Hierna word dit met 80 ml. gekonsentreerde karbonaat-oplossing met pH 10.5 (150 ml. 20% NaOH + 1 liter 8% NaHCO₃) gewas. Met hierdie was word die suurgehalte van die eter verwyder sonder enige verlies van estriol. Wanneer die ekstrak met 'n oplossing met 'n hoër pH gewas word, is daar gevaar dat van die estriol verlore kan gaan.

Na die gekonsentreerde karbonaatoplossing afgetap is, word die eterekstrak met 20 ml 8% natriumhidroksied-oplossing gewas. Uriene ekstrakte bevat stowwe, vermoedelik poli-hidriese fenole, wat in 'n alkaliese medium oksideer na gekleurde produkte, wat nie geherabsorbeer word in eter by 'n pH > 7 nie. Vir hierdie doel word dit dus met 8% natriumhidroksied gewas. Die natriumhidroksied bevat

gevolglik die poli-hidriese fenole en 'n deel van die estriol.

Die natriumhidroksied word nou deels geneutraliseer deur die byvoeging van 'n 8% natriumbikarbonaatoplossing. Die NaOH plus die 8% NaHCO_3 oplossing, is nou weer 'n gekonsentreerde karbonaatoplossing, met 'n pH 10.5. Hierdie oplossing kom nou weer ooreen met die eerste gekonsentreerde karbonaat oplossing, waarmee die eterekstrak gewas is. Hierdie oplossing word ook baie goed met die eter geskud om die estriol wat in die NaOH-oplossing was, terug in die eterlaag te kry. Die oplossing word nou afgetap en die eterekstrak met 20 ml. 8% natriumbikarbonaat oplossing gewas. Sodoende word enige alkalie wat nog teenwoordig mag wees, geneutraliseer. Hierdie was is nodig om te voorkom dat enige estriol verlore gaan, wanneer die eterekstrak uiteindelik met water gewas word. Die eter-ekstrak word hierna met 10 ml water gewas. Met hierdie was word enige natriumbikarbonaat, wat nog teenwoordig mag wees, verwyder. Die water word hierna baie deeglik afgetap.

(d) EKSTRAHERING VAN DIE FENOL-FRAKSIES EN METILASIE.

Die eterekstrak word nou oorgebring na 'n 500 ml. fles en op 'n waterbad afgedamp. Hierna word die residu in 1 ml. aldehydvrye alkohol opgelos. By die alkohol-oplossing word nou 25 ml. benseen gevoeg en na 'n 250 ml. skeitregter, waarin 25 ml. petroleumeter geplaas is, oorgebring. Die drie estrogeenfraksies is relatief onoplosbaar in hierdie benseenpetroleumetermengsel en skeiding van die fraksies vind dus maklik plaas.

Die estriol-fraksie word geëkstraheer met twee toevoegings water van 25 ml. elk, waarmee die benseenpetro-

leumetermengsel baie deeglik geskud word. Die water-ekstrak, wat die estriol bevat word nou opgevang in 'n kegelfles wat 0.9 gram boorsuur (H_3BO_3) en 4 ml. 20% natriumhidroksied bevat. Hierna word die estroon en estradiol fraksies, wat nie in water oplosbaar is nie, geëkstraheer met twee toevoegings 1.6% natriumhidroksied, van 25ml. elk, waarmee die benseenpetroleumetermengsel baie deeglik geskud word. Die natriumhidroksied, wat die estroon en estradiol bevat, word in 'n kegelfles, wat 0.9 gram boorsuur bevat, opgevang. (Die byvoeging van boorsuur gee 'n buffer-oplossing waarvan die pH 10-11.5 is. Hierdie pH is optimaal vir die metilasieproses, wat binne 30 minute by $37^{\circ}C$, voltooi is).

By die estriol en estroon + astradiol fraksies word nou 1 ml dimetielsulfaat gevoeg, goed geskud totdat al die dimetielsulfaat en boorsuur opgelos is, en in 'n waterbad by $37^{\circ}C$ geïnkubeer vir 30 minute. Na die eerste inkubasie, word 'n verdere 2 ml. natriumhidroksied en 1 ml. dimetielsulfaat by elk van die fraksies gevoeg en weer vir 30 minute geïnkubeer.

Gedurende hierdie metilasie proses, word die H-atoom van die -OH in die derde C-atoom, van die estrogeen molekule, verplaas deur 'n $-CH_3$ -groep afkomstig vanaf die dimetielsulfaat.

Die doel met hierdie metilasieproses is, om 'n toestandsverandering te weeg te bring deur middel van 'n chemiese modifikasie van die fenolgroep. Hierdie chemiese omvorming van die fenolgroep, het geen invloed op die Kober-kleurreaksie, wat later toegepas word nie.

Die algehele chemiese toestandsverandering wat met

metilasie plaasvind, word bewys deur die feit dat waar estriol van 'n benseen-petroleumtermengsel met water geëkstraheer word, die estriol-metieleter uit 'n alkaliese medium, met benseen geëkstraheer word. Estroon en estradiol word uit 'n benseen-petroleumtermengsel met 'n alkalie geëkstraheer, terwyl die metieleters van hierdie twee fraksies uit 'n sterk alkaliese medium met petroleumeter geëkstraheer word.

(e) VERNIETIGING VAN DIE KONTAMINERENDE STOWWE DEUR OKSIDASIE EN EKSTRAHERING VAN DIE METIELETERS.

Nadat die fraksies klaar geïnkubeer is, word die metilasiemedium sterk alkalies gemaak, deur die byvoeging van 10 ml. 20% NaOH. Die ware metoksie-fenole is relatief onoplosbaar in hierdie sterk alkaliese medium. Sodoende vergemaklik dit die ekstrahering van die metieleters, van die drie estrogeen-fraksies. Na die byvoeging van 20% natriumhidroksied, word 4 ml. 30 vol persent waterstofperoksied bygevoeg. Die byvoeging van die waterstofperoksied, vernietig die kontaminerende stowwe deur oksidasie.

Die onderskeie estrogeenfraksies word nou na 'n 250 ml. skeitregter oorgebring. Die estroon en estradiol-fraksies word met 25 ml. petroleumeter en die estriol met 25 ml. benseen geëkstraheer. Hierna word die petroleumeter-ekstrak en benseenekstrak tweemaal met 5 ml. water gewas.

Die metieleters van estriol, estroon en estradiol-^{17β} gaan baie maklik in die organiese oplosmiddels in oplossing. Geen drastiese ekstrahering is hier dus nodig nie.

(f) KROMATOGRAFIE.

Die gemetileerde estriol-fraksie in benseen word

nou na 'n 2 gram aluminiumoksiedkolom oorgebring, wat in benseen gepak is. Voorsorg moet getref word dat geen water op die kolom kom nie. Die kolom word nou deurgespoel met 12 ml. 1.4% etielalkohol in benseen. 'n Geel pigment word met hierdie fraksie van die kolom vrygestel. Terselfdertyd word die estriolmetieleter ook verder op die kolom afgebring. (Hierdie fraksie word weggegooi). Hierna word die kolom deurgespoel met 12 ml 2.5% etielalkohol in benseen. Hierdie oplossing stel die estriolmetieleter vry van die kolom, en bevat dus hierdie estrogeenfraksie. Hierdie fraksie word gevolglik opgevang in 'n Kober-buis van 6" x 3/4" met 'n B 24 konneksie.

Die estroon- en estradiolmetieleters word op soortgelyke wyse oorgebring op 'n 2 gram aluminiumoksiedkolom, wat in petroleumeter gepak is. Hierdie kolom word deurgespoel met (a) 12 ml 25% benseen in petroleumeter. (Hierdie fraksie word weggegooi) (b) 15 ml 40% benseen in petroleumeter. Hierdie fraksie word opgevang in 'n Kober-buis en bevat die estroonmetieleter (c) 13 ml. 40% benseen in petroleumeter. Hierdie fraksie word weggegooi en bevat onsuiverhede, (d) 15 ml. benseen. Hierdie fraksie bevat die estradiolmetieleter en word opgevang in 'n Kober-buis.

(g) VERDAMPING VAN DIE FRAKSIES.

In elke Koberbuis word nou 'n glaskraaltjie geplaas sodat die oplossing nie uitspat met verdamping nie. Ook word 0.2 ml. van 'n 2% Quinol oplossing in aldehydvrye alkohol bygevoeg om oksidasie van die estrogene te voorkom. Die fraksies word nou in 'n kokende waterbad onder vakuum droog gedamp. Hierna word die vakuum verbreek deur 'n stroom stikstof, wat 'n verdere maatregel is om oksidasie van die estrogene te voorkom.

(h) KLEUR-ONTWIKKELING EN KOLORIMETRIE.

Vir elke individuele estrogeenfraksie word 'n spesifieke kleurreagens gebruik. Vir estriol is 20 gm quinol opgelos in 1 liter 76% v/v swawelsuur (H_2SO_4). Vir estroon, 20 gram quinol opgelos in 1 liter 66% v/v swawelsuur (H_2SO_4) en vir estradiol 20 gram quinol opgelos in 1 liter 60% v/v swawelsuur (H_2SO_4)

By elk van die drie onderskeie fraksies is 3 ml. kleurreagens gevoeg en vir 20 minute by $100^{\circ}C$ in 'n gliserienbad geïnkubeer. Na 20 minute is dit afgekoel vir 10 minute.

Nadat dit afgekoel het, is 1 ml. water by die estriol-, .5 ml. water by die estroon- en .2 ml. water by die estradiolfraksie gevoeg, en weer geïnkubeer vir 10 minute. Dit is tydens die tweede inkubasie dat die kenmerkende rooi Koberkleur te voorskyn kom. Hierdie kleurkompleks is stabiel vir minstens 12 uur.

Hierna is die onderskeie fraksies weer afgekoel vir 10 minute en daarna gelees op 'n Beckman spektrofotometer Model D.U.

Die onderskeie fraksies is op die volgende golflengtes gelees -

Estriol en Estroon: 480 m μ , 516 m μ en 552 m μ .

Estradiol : 480 m μ , 518 m μ en 556 m μ .

Die optiese digtheid (D) is gekorrigeer deur 'n formule, afgelei van Allen (1950) se formule. Vir estriol en estroon, omdat hulle absorpsiespektrum in dieselfde grense val, word die volgende formule gebruik -

2D516-(D480+D552), en vir estradiol die volgende -
2D518-(D480+D556).

Die konsentrasie in mikrogram estrogeen van elke onderskeie fraksie word dan van die grafieke soos aangedui in Fig. I, afgelees.

(i) HERWINNINGSTOETSE.

Herwinningstoetse is gedoen deur die drie onderskeie fraksies van estriol, estroon en estradiol by die urienmonsters net na hidroliese te voeg. Die herwinning wat verkry is, was van 70-80% vir estriol en van 80-90% vir estroon en estradiol.

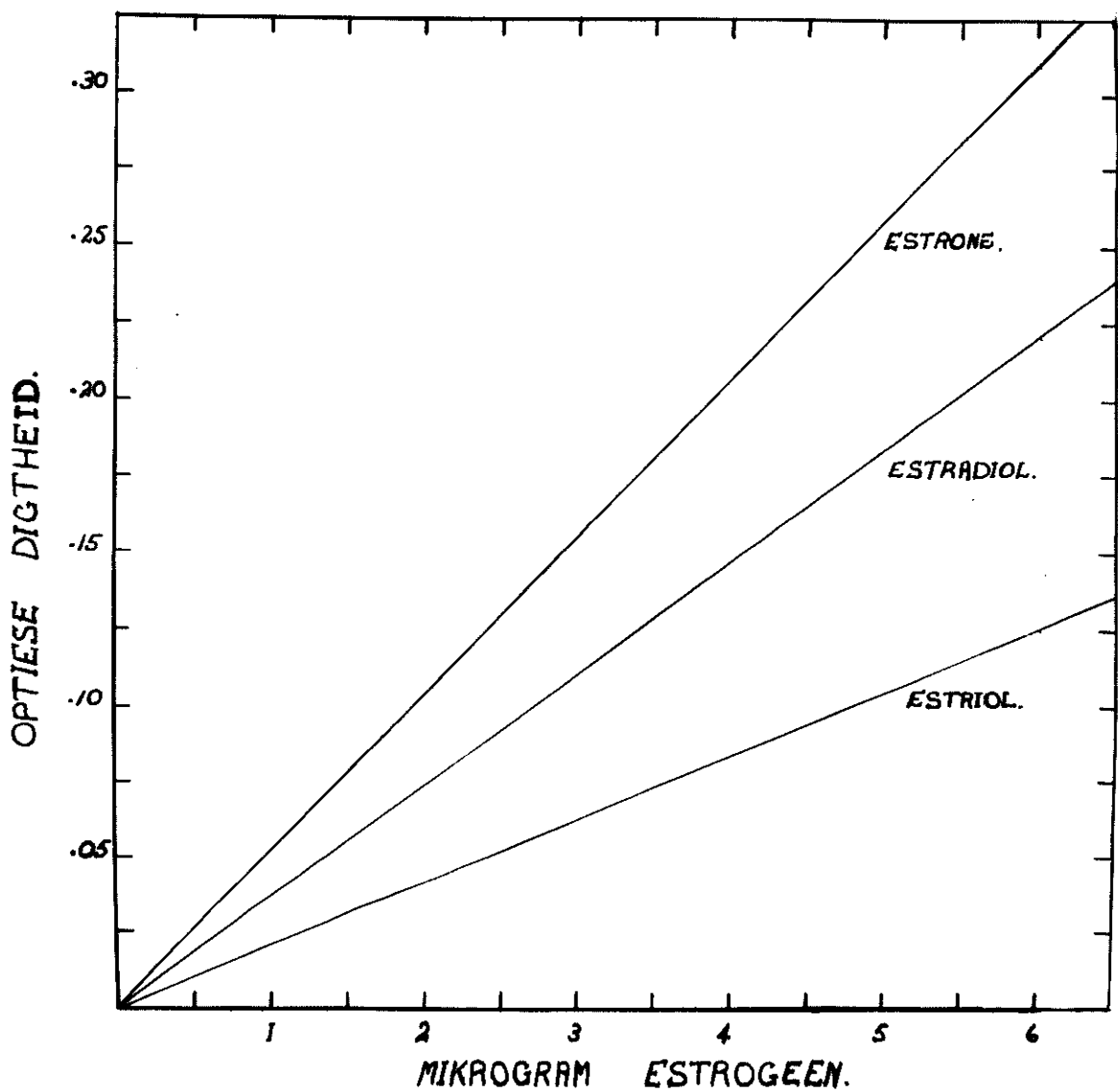
Duplikaatbepalings is gedoen en verskille in duplikaatbepalings was kleiner as 2 mikrogram per 24 uur. Absorpsie-kurwes is gedoen met suiwer estrogeen, uriene waarby estrogeen gevoeg is en uriene waarby geen estrogene gevoeg is nie. Die maksimum absorpsiespektra vir die verskillende fraksies stem ooreen met die wat in die literatuur beskryf is. Die maksimum absorpsie vir estriol en estroon is 516 m μ en die van estradiol 518 m μ .

Fig. 2, 3, en 4 gee die kurwes verkry vir die onderskeie fraksies.

Soos in Fig. I gesien kan word, verskil die optiese digtheid aansienlik van mekaar. Estroon het die hoogste optiese digtheid. Estradiol se optiese digtheid is laer as die van estroon, met estriol, die laagste optiese digtheid..

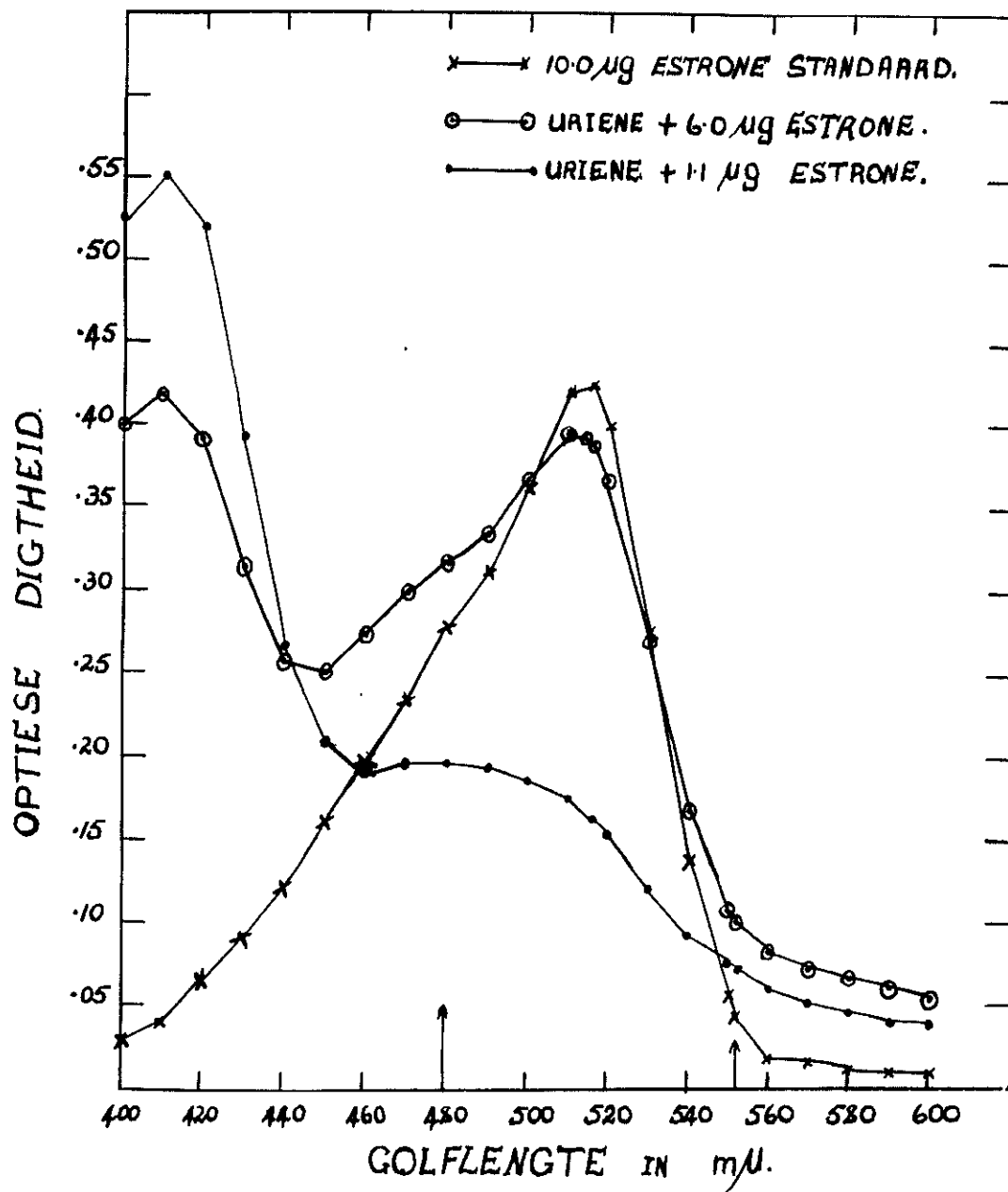
FIGUUR I.

Figuur I dui die verhouding aan tussen die gekorrigeerde spektrofotometriese lesings en die hoeveelheid estrogeenmetieleters, uitgedruk in terme van die gewigvry estrogeen.



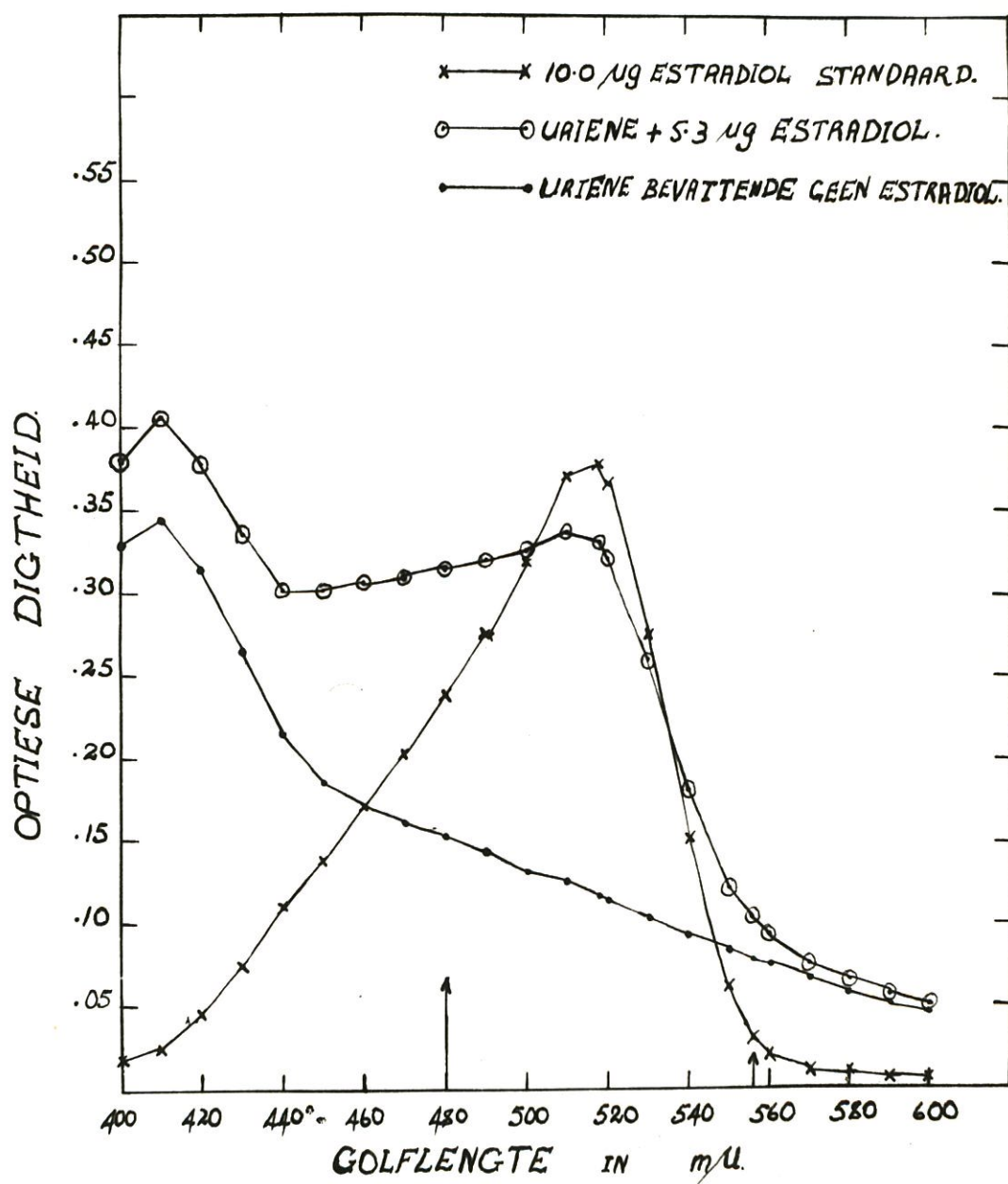
FIGUUR II.

Figuur II dui die absorpsie kurwe aan van (a) 10.0 mikrogram suiwer estroon (b) uriene waarby 6.0 mikrogram estroon gevoeg is en (c) uriene waarby geen estroon gevoeg is nie. In (b) en (c) kan gesien word hoe die uriene-pigment die kurwe beïnvloed, maar nie tussen die grense van maksimale absorpsie nie.



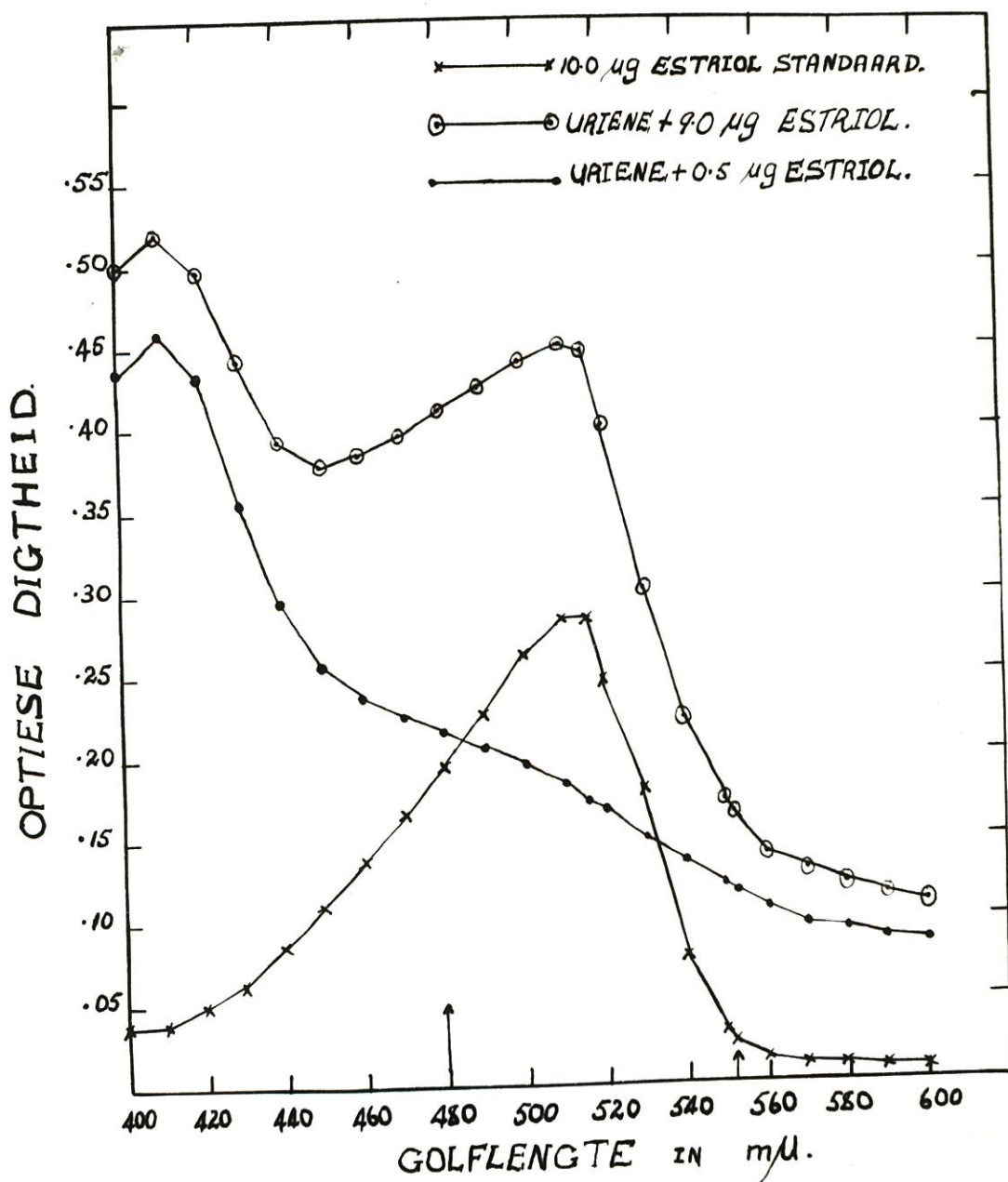
FIGUUR III.

Figuur III dui die absorpsiekurwes aan van (a) 10.0 mikrogram suiwer estradiol (b) uriene waarby 5.3 mikrogram estradiol gevoeg is en (c) uriene wat geen estradiol bevat nie. In kurwe (c) lê die optiese digtheid by golflengtes 480, 518 en 556 m μ op 'n reguit lyn, wat duidelik toon dat daar geen maksimale absorpsie tussen die grense van maksimale absorpsie vir estradiol, was nie.



FIGUUR IV

Figuur iv dui die absorpsie kurwes aan van (a) 10.0 mikrogram estriol (b) uriene waarby 9.0 mikrogram estriol gevoeg is en (c) uriene waarby geen estriol gevoeg is nie, en slegs 0.5 mikrogram estriol bevat. In hierdie kurwe kan ook gesien word hoe dat die onsuierhede in die uriene die kurwe beïnvloed, maar slegs buite die grense van maksimale absorpsie.



HOOFSTUK III

OORSIG VAN DIE LITERATUUR

A. DIE METABOLISME VAN ESTROGENE

(1) Oorsprong van die estrogene

Estrogene word by die man uitsluitlik deur die testes en bynierskors gevorm en by die vrou deur die bynierskors en ovaria.

Die relatiewe produksie van die bynierskors en testes is bepaal deur 'n vergelykende studie van die estrogeenuitskeiding by hipogonadale individue te vergelyk met die van normale manlike individue (Maddock et al 1952), (Callow et al 1940), (Dingemanse et al 1940), (Gallagher et al 1937), (Hamilton et al 1942), (Kenyon et al 1937). Hierdie werkers het gevind dat die testes 80 persent of selfs meer van die estrogene sekreteer, wat in die uriene van normale mans uitgeskei word.

Pope en Roy (1953) het ongekonjugeerde estrogeenmateriaal in koei-kolostrum gevind, maar niks in melk nie. Relatiewe hoë konsentrasies van estriol, estroon en estradiol-17 β is deur Diczfalussy (1953) in ekstrakte van menslike plasenta-weefsel gevind. 'n Aansienlike gedeelte daarvan het voorgekom in die gekonjugeerde vorm, waarvan 'n deel veral estriol, blykbaar aan proteïene gebonde was.

Die estrogene wat aangetref word by die mens, is estradiol, estrone en estriol. Estradiol het twee isomere naamlik estradiol-17 β en alpha estradiol. Die alpha isomeer is die mees aktiewe vorm. Dit is omtrent 12 keer so aktief as estroon en 80 keer so aktief as estriol. Hierdie groot

verskil in biologiese aktiwiteit, is slegs toe te skryf aan 'n klein verskil in die chemiese struktuur. Een van die essensiële kenmerke van hierdie groep steroïede, is die onversadigde ring A, met 'n hidroksie-groep by die derde C-atoom.

Estradiol word beskou as die „moederstof” wat gesekreteer word. Die ander twee naamlik estroon en estriol, kan as metaboliëte van estradiol beskou word, met estroon as die intermediêre metaboliet in die transformasie van estradiol na estriol. Schiller en Pincus (1943) en Schiller (1945) het aangetoon dat estradiol en estroon deur 'n omkeerbare reaksie, die een na die ander verander kan word.

Die verandering van estroon na estradiol deur die rooibloedselle van sowel die mens as die konyn, is deur papierkromatografie, sowel as deur biologiese metodes deur Gray en Bischoff (1955) aangetoon.

In 'n poging om die probleem van aktivering of inaktivering van estroon deur die rooibloedselle op te klaar, het Levy (1954) kromatografiese analises op groot skaal toegepas op estroon, wat geïnkubeer was met menslike bloed. Bykans kwantitatiewe herwinning van die oorspronklike bygevoegde estroon is verkry. In een eksperiment waar estroon-16 C¹⁴ die substraat was, is geen radioaktiwiteit in die sogenaamde „estradiol” fraksie verkry nie. Daar kan dus nog nie met sekerheid verklaar word of estradiol na estroon en die omgekeerde naamlik dat estroon na estradiol in die rooibloedsel kan plaasvind nie. Hierdie teenstrydigheid moet nog eers opgeklaar word.

(ii) Biosintese van die estrogene

By die behandeling van die biosintese van die sterole en steroïedhormone, klassifiseer die eksperimentele gegewens hulle in twee groepe naamlik: -

1. Die verbinding wat tot 'n betekenisvolle mate gevorm word deur cholesterol as primêre boustof, en
2. Die verbindings wat nie in 'n betekenisvolle mate uit cholesterol as bousteen gevorm word nie, in beide die lewende dier, sowel as in die geïsoleerde biologiese sisteem. Tot hierdie groep behoort die estrogene en verwante stowwe.

Heard et al (1954) het gevind dat wanneer radio-aktiewe asetaat aan 'n dragtige morrieperd toegedien word, dit as oorsprong dien vir radioaktiewe estroon in die uriene. Hulle was egter nie in staat om met gemerkte cholesterol radioaktiewe estroon in dieselfde toetsdier te vind nie. Uit hierdie werk blyk dit dus dat estroon gevorm kan word uit asetaat, maar nie met cholesterol as boustof nie.

Die bevinding van Meyer (1955) dat 19-hidroksie- Δ^4 -androstenedione verander word na estroon, wanneer dit geïnkubeer word met plasentale of follikulêre vloeistof eerder as Δ^4 -androstene dione self, dui sterk op die moontlikheid dat eersgenoemde 'n belangrike intermediêre verbinding in die sintese van estroon, is. Wanneer oksigenase van die 19de C-atoom na alkohol plaasgevind het, moet aanvaar word dat die reaksie kan aangaan deur die aldehyd na die suur en vandaar langs die gewone metaboliese kanale. Die vraag ontstaan dus: op watter stadium van die oksidasieproses word die 19de C-atoom afgesplits om estroon te vorm?

Biosintese van die steroïed-ring gevorm uit die asetaat vind op die volgende wyse plaas -

„Kop-stert“-verbinding van een molekuul asynsuur aan een molekuul aseto-asynsuur gee betahidroksie-beta-metiel glutaarsuur, 'n reaksie wat soos Rabinowitz en Gurin (1954) bewys het, in selvrye rotlewerpreparate plaasvind. Daarna vind dekarboksilasie plaas na beta-hidroksie-isovaleriaansuur en dihidrasie na beta-metiel-krotonsuur (dimetiel akrielsuur). Albei intermediêre produkte word gesintetiseer uit asetate in rotlewerpreparate.

((Rabinowitz 1955), (Rudney 1955)) Hierna vind ringsluiting plaas om die hidrokkoolstofverbinding, squaleen, te vorm, wat dan verander word na cholesterol. (Langdon en Bloch 1953).

(iii) Die aard van sirkulerende estrogene in die bloed.

Baie min inligting is beskikbaar betreffende die verspreiding van die steroïed-hormone tussen die plasma en die rooibloedselle, in vivo. Dit wil egter voorkom of die grootste gedeelte van hierdie steroïede in die plasma teenwoordig is. ((Hooker et al (1949)), (Vivario et al 1954))

Teenstrydige resultate is verkry maar onlangse waarnemings dui daarop dat die steroïede uitsluitlik in die plasma voorkom, en slegs die rooibloedsel binnedring indien die bloed nie dadelik afgeswaai word nie. (Morris et al 1953).

Die steroïedhormone word in die vry- of ongebonde vorm in die bloed afgeskei. ((Klyne et al 1953), (Edgar 1953), (West et al 1952), (Rakoff et al 1950), (Levy et al 1954)). Later word dit gebind, - indien nie alles nie,

dan 'n groot gedeelte, - deur die lewer. 'n Aansienlike deel van die estrogene word gebind aan glukoronsuur en swawelsuur. Dit is ook die vorm waarin hulle uitgeskei word in die uriene. ((Diczfalusy 1953), (Mühlbock 1937) (Rakoff et al 1943), (Szego en Roberts 1946)

(iv) Proteïengebonde steroïede in die bloed.

Die vroegste bewyse vir die bestaan van 'n plasma proteïen-estrogeenkompleks in die bloed is gelewer deur Brunelli (1934) en deur Haussler (1936).

Verdere bewyse vir die bestaan van 'n estrogeen-proteïenkompleks in die bloed van die mens en ander spesies is gelewer deur Diczfalussy (1953), Roberts en Szego (1946), Szego en Roberts (1953) Rakoff et al (1943) en Szego en Roberts (1946).

Bewyse vir die bestaan van 'n proteïengebonde estrogeenkompleks, kan as volg opgesom word -

Na presipitasie van die plasma-proteïene deur „uitsouting” ((Rakoff et al (1943)) (Szego en Roberts 1946)), of deur presipitasie met etielalkohol, (Diczfalusy (1953)) of met asetoon (Szego en Roberts (1946), (Haussler (1936),) bly 'n groot en konstante deel van die bloedestrogene agter in die gepresipiteerde proteïene. Hierdie estrogene is ook baie stewig gebind aan die proteïene en kan byvoorbeeld nie maklik daaruit geëkstraheer word deur eenvoudige ekstraksie met eter nie. Eers na drastiese hidroliese met gekonsentreerde suur kan die estrogeen vrygestel word uit die proteïengebonde kompleks (Rakoff 1943).

Roberts en Szego (1946) het gevind dat die grootste gedeelte van die estrogene teenwoordig in menslike bloed-

plasma, gebonde is aan die beta-lipoproteïenfraksie. Hierdie binding is ook baie stewig en die gebonde estrogeen kan nie met gewone organiese oplosmiddels uit die proteïen geëkstraheer word nie.

Die antagoneerende effek wat die verskillende steroïedhormone „in vivo” op mekaar het, word toegeskryf aan hulle verskillende bindingsvermoë aan die verskillende lipoproteïenfraksies. Die estrogene het 'n hoër polariteit en word dus makliker aan die proteïen gebind. ((Roberts en Szego (1953)), (Szego en Roberts 1953)).

Eick-Nes et al (1954) het gevind dat die vermoë van die steroïedhormoon om aan bees-albumien gebonde te raak, tydens „in vitro” studies, in die algemeen afneem met vermeerdering in polariteit van die estrogeen fraksies. Estradiol vorm egter 'n uitsondering, want dit het baie makliker gebind as die meeste ander steroïedhormone. Hierdie eienskap van estradiol bied 'n moontlike verklaring vir die „in vivo” bevindings dat hierdie estrogeenfraksie so 'n groot fisiologiese effek het en in staat is om in sulke klein konsentrasies so 'n groot antagoneerende invloed uit te oefen op die biologiese aktiwiteit van die steroïedhormone.

Riegel en Mueller (1954) het gevind dat maksimale binding van die metaboliëte van radioaktiewe estradiol, voorgekom het in rotlewer-preparate wat versterk is met triphosphopiridien-nukleotiede en 'n oksideerbare substraat en verder geïnkubeer in die teenwoordigheid van suurstof. Wanneer diphosphopiridien-nukleotiede ook bygevoeg is, is estradiol vinnig geoksideer na estroon voordat binding nog kon plaasvind. Onder hierdie omstandighede het die proteïengebonde materiaal geen biologiese aktiwiteit getoon nie.

Hierdie werkers is gevolglik die mening toegedaan dat binding van die estrogene aan proteïene, 'n proses van „inaktivering” van estrogene is en nie 'n proses van „aktivering” soos sommige werkers meen nie. (Szego en Roberts 1953). Hierdie teorie van Riegel en Mueller kan ook beter verklaar word in die lig van hiperostrogenemie in gevalle van ernstige en kroniese leweraandoenings.

B. DIE LEWER EN ESTROGEEN-METABOLISME.

Evans en Burr (1926) het so vroeg reeds as 1926 die waarneming gemaak, dat daar 'n opvallende verskil bestaan in die werking van estrogene wanneer dit subkutaan of peritoneaal toegedien is. Wanneer subkutaan toegedien, het dit 'n uitgesproke estrogeen-aktiwiteit getoon, maar wanneer dit peritoneaal toegedien is, het hierdie aktiwiteit tot 'n groot mate verlore gegaan, wat 'n bewys is dat dit deur die lewer geïnaktiveer is.

Dat die lewer 'n baie belangrike rol speel by die intermediêre metabolisme van die estrogene, is verder bewys deur waarnemings op laboratorium diere, mense en met „in vitro” eksperimente. ((Zondek 1934) (Glass et al 1940) (Biskind 1941), (Heard et al 1941) (Glass et al 1944), (Gilder et al 1946).

Israel et al (1937) was in staat om met behulp van 'n hart-long-lewer perfusie-sisteem te bewys dat estroon in so 'n sisteem vernietig word slegs wanneer die lewer aanwesig is, maar nie wanneer die lewer uit die sisteem geskakel is nie.

Szego (1953) het radioaktiewe estroon met rotlewer en serum vir 2 uur geïnkubeer. Na elektroforetiese skei-

ding van die proteïene, is omtrent 88% van die oorspronklike radioaktiwiteit van die estroon, in die albumienfraksie van die proteïene waargeneem.

Tydens dieselfde eksperiment is radioaktiewe estroon geïnkubeer met serum in die teenwoordigheid van milt-, nier-, en uterusweefsel as substraat onderskeidelik. Geen binding van estroon - $^{16}C^{14}$ aan proteïene het plaasgevind toe dit met hierdie weefsels geïnkubeer is nie. Dit blyk dus uit hierdie eksperiment dat uitsluitlik lewer die vermoë besit om estrogene aan proteïene te bind.

Szego (1955) het met verdere eksperimente met radioaktiewe estroon - $^{16}C^{14}$ getoon dat primêre- en oorgeplante lewergewasse tot geringe mate in staat was om estrogeen aan proteïene te bind. Die gewasagtige lewerweefsels se bindingsvermoë is in hierdie eksperiment heelwat vertraag.

Riegel en Mueller (1954) het met eksperimente waartydens estradiol - $^{16}C^{14}$ geïnkubeer is met rotlewer, gevind dat rotlewer 'n definitiewe ensiensisteem bevat wat die vorming van 'n proteïengebonde estradiolmetaboliet kataliseer. Die vereistes vir hierdie sisteem blyk die volgende te wees: nl. -

- (a) 'n substraat, wat optree as elektron-skenker,
- (b) 'n elektron vervoerbare ko-ensiem (Triphosphopiridien-nukleotiede) en
- (c) suurstof.

Dit dui op 'n oksidasie- of peroksidasiestap in die bindingsproses. Die inhiberende effek van Cytochroom C en metileenblou op hierdie reaksie, soos deur hierdie

navorsers gevind is, ondersteun verder die moontlikheid vir so 'n sisteem, siende dat hierdie twee stowwe ook meeding om elektrone in hierdie sisteem. Heller (1940) het gevind dat die inaktivering van estrogene in die lewer afhanklik is van ten minste twee ensiemsisteme. Estradiol word geoksideer na 'n estrogeen wat die aktiwiteit het van estriol. Byvoeging van natriumsianied tot die inkubasiemedium, voorkom hierdie oksidasie van estradiol, waarskynlik deur die vernietiging van 'n oksidasie-ensiemsisteem.

Estroon word ook deur lewerweefsel na 'n estrogeen verander wat die biologiese aktiwiteit van estriol het. Byvoeging van natriumsianied tot die inkubasiemedium, het tot gevolg die vorming van 'n estrogeen met 'n biologiese aktiwiteit van estradiol. Estroon wat 'n ketoon is, word verander na estradiol, wat 'n alkohol is. Hierdie reaksie moet dus 'n reduksiereaksie wees.

Hieruit volg dus dat (a) reduserende ensiemsisteem verantwoordelik is vir die omvorming van estroon na estradiol, en (b) 'n oksiderende ensiemsisteem, wat verantwoordelik is vir die oksidasie van estradiol, die mees aktiewe fraksie, na estriol, die finale metaboliet en biologies mins-aktiewe fraksie.

Hierdie werk is in ooreenstemming met wat Segaloff en Nelson (1941) gevind het, nl. dat die punt van omvorming die -OH- groep is. Substitusie van hierdie groep, verleen gedeeltelik beskerming teen inaktivering.

Gebrek aan Vitamien B verminder die vermoë van die lewer om estrogene van eksogene, sowel as endogene oorsprong te inaktiveer. ((Biskind en Biskind 1941), (Biskind en Schelesnyak 1942), (Biskind en Biskind 1942)). Hierdie

werkers het by diere wat op 'n Vitamien B-gebrekkige diëet gelewe het (met 'n tekort veral aan riboflavin en thiamien) 'n groot vermindering waargeneem in die vermoë van die lewer om estrogene te inaktiveer.

Shipley en György (1944) het gevind dat die byvoeging van suurdeeg by die diëet van diere waarvan die lewer se inaktiveringsvermoë belemmer is as gevolg van lewerskade deur 'n proteïengebrekkige diëet, die inaktiveringsvermoë van die lewer weer herstel het.

Edmondson et al (1939), Glass et al (1940), Glass et al (1944) het gevind dat die borsteverandering wat plaasvind tydens ginokomastie, ooreenstem met die veranderinge wat dit ondergaan wanneer hierdie toestand eksperimenteel teweeg gebring is deur middel van estrogeentoediening.

Gilder en Hoagland (1946) het gevind dat by pasiënte met infektiewe hepatitis, die grootste hoeveelheid estrogene uitgeskei word op die stadium wanneer daar die grootste lewerskade aanwesig was. Daar was nie slegs 'n vermeerderde uitskeiding van estrogene nie, maar ook 'n verminderde uitskeiding van 17-ketosteroïede. Sodra die pasiënte van die hepatitis herstel het, het die estrogeen-en 17-ketosteroïedeuitskeiding teruggekeer tot normaal.

Hardy en Feemster (1946) het selfs menstruele steuringe waargeneem by vroulike pasiënte wat aan infektiewe hepatitis gely het.

Wu (1942) het histologiese veranderinge in die prostaat van pasiënte met lewersirroose waargeneem, wat ooreengekom het met die veranderinge wat plaasvind wanneer

die klier blootgestel word aan oormatige estrogeenprikkeling.

Dit skyn dus dat die lewer 'n belangrike orgaan is vir die instandhouding van normale estrogeenmetabolisme.

HOOFSTUK IV

RESULTATE

Die resultate word duidelikheidshalwe in tabelvorm saamgevat.

Tabel I dui die resultate aan van die estrogeenuitskeiding in die uriene van 21 normale Bantoes.

Tabel II dui die resultate aan van die estrogeenuitskeiding in die uriene van 21 normale blanke mans.

Tabel III dui die resultate aan van die estrogeenuitskeiding in die uriene van 23 akute koronêre trombose pasiënte.

TABEL I

DIE ESTROGEEN UITSCHEIDING IN 24 UUR URIENE-MONSTERS VAN 21 NORMALE BANTOES.

NR.	T. ESTROG. IN μ G/24 UUR	ESTRA. IN μ G/24 UUR	ESTRA%	ESTRO. IN μ G/24 UUR	ESTRO%	ESTRI. IN μ G/24 UUR	ESTRI%
1	13.3	3.9	29.3	5.5	41.4	3.9	29.3
2	9.1	0.0	0.0	5.5	60.4	3.6	39.6
3	12.4	3.2	25.8	3.7	29.8	5.5	44.4
4	21.0	6.4	30.5	9.7	46.2	4.9	23.3
5	8.3	3.1	37.3	3.0	36.1	2.2	26.6
6	12.3	2.5	20.3	7.9	64.2	1.9	15.5
7	10.6	1.8	17.0	2.4	22.6	6.4	60.4
8	8.8	1.4	15.9	3.4	38.6	4.0	45.5
9	11.6	4.6	40.0	6.2	53.4	0.8	6.6
10	6.6	0.4	6.0	3.0	45.5	3.2	48.5
11	10.9	3.4	31.2	5.5	50.5	2.0	18.3
12	11.2	1.3	11.6	5.5	49.1	4.4	39.3
13	18.2	4.7	25.8	11.3	62.0	2.2	12.2
14	18.9	4.0	21.2	10.4	55.0	4.5	23.8
15	5.0	1.1	22.0	2.3	46.0	1.6	32.0
16	10.7	1.8	16.8	3.4	31.8	5.5	51.4
17	8.5	0.0	0.0	5.4	63.5	3.1	36.5
18	10.9	1.7	15.6	6.4	58.7	2.8	25.7
19	17.3	5.3	30.6	7.3	42.2	4.7	27.2
20	5.2	0.9	17.3	2.0	38.5	2.3	44.2
21	9.2	1.2	13.0	5.0	54.4	3.0	32.6
Gemid.	11.5	2.5	21.8	5.5	47.8	3.5	30.4
Standaard afwyking	-						
	$\pm$ 4.2	$\pm$ 1.8	$\pm$ 10.7	$\pm$ 2.6	$\pm$ 11.4	$\pm$ 1.4	$\pm$ 13.6

T. Estrog = Totale estrogeen Estro% = Estroon persentasie
 Estra. = Estradiol Estri. = Estriol
 Estra% = Estradiol persentasie Estri% = Estriol persentasie
 Estro = Estroon

TABEL II

DIE ESTROGEEN UITSKEIDING IN 24 UUR URIENE-MONSTERS VAN 21 NORMALE
BLANKE MANS

NR	T. ESTROG.	ESTRA.	ESTRA%	ESTRO	ESTRO%	ESTRI.	ESTRI%
	IN UG/24 UUR	IN UG/24 UUR		IN UG/24 UUR		IN UG/24 UUR	
1	4.4	1.1	25.0	2.7	61.3	0.6	13.7
2	13.1	2.2	16.8	3.8	29.0	7.1	54.2
3	6.1	2.9	47.5	2.0	32.7	1.2	19.7
4	10.9	0.7	6.4	9.8	89.9	0.4	3.7
5	7.2	0.8	11.1	4.4	61.1	2.0	27.8
6	7.6	0.9	11.8	3.4	44.7	3.3	43.5
7	4.7	0.0	0.0	3.0	63.8	1.7	36.2
8	5.7	0.0	0.0	3.6	63.2	2.1	36.8
9	4.6	0.7	15.2	2.5	54.3	1.4	30.5
10	13.7	0.9	6.6	2.9	21.2	9.9	72.2
11	4.6	1.1	23.9	1.7	36.9	1.8	39.2
12	7.3	1.8	24.6	3.7	50.7	1.8	24.7
13	10.2	1.2	11.8	7.4	72.5	1.6	15.7
14	9.7	0.6	6.2	6.3	64.9	2.8	28.9
15	3.8	0.2	5.3	2.9	76.3	0.7	18.4
16	8.7	2.0	23.0	4.7	54.0	2.0	23.0
17	15.4	3.1	20.1	9.0	58.4	3.3	21.5
18	6.5	0.4	6.2	3.6	55.4	2.5	38.4
19	9.9	1.9	19.2	6.7	67.6	1.3	13.2
20	9.2	1.0	10.9	4.1	44.6	4.1	44.5
21	8.3	0.0	0.0	4.1	49.4	4.2	50.6
Gemid.	8.0	1.1	13.9	4.3	53.7	2.6	32.4
Standaard afwyking							
	± 3.2	± 0.8	± 10.9	± 2.1	± 16.0	± 2.1	± 15.8

T. Estrog. = Totale estrogeen Estro% = Estroon persentasie
 Estra. = Estradiol Estri. = Estriol
 Estro% = Estradiol persentasie Estri% = Estriol persentasie
 Estro = Estroon

TABEL III

ESTROGEEN UITSKEIDING IN 24 UUR URIENE-MONSTERS VAN 23 PASIENTE MET
AKUTE KORONÈRE TROMBOSE

NR	T. ESTROG. IN μ G/24 uur	ESTRA. IN μ G/24 uur	ESTRA%	ESTRO IN μ G/24 uur	ESTRO%	ESTRI. IN μ G/24 uur	ESTRI%
1	7.6	2.0	26.3	1.5	19.8	4.1	53.9
2	15.1	2.5	16.6	7.9	52.3	4.7	31.1
3	4.6	0.1	2.2	1.3	28.2	3.2	69.6
4	15.6	0.8	5.1	5.1	32.7	9.7	62.2
5	10.7	0.9	8.4	3.0	28.0	6.8	63.6
6	11.6	0.0	0.0	9.6	82.8	2.0	17.2
7	16.5	1.9	11.5	4.2	25.5	10.4	63.0
8	4.5	0.3	6.7	1.9	42.2	2.3	51.1
9	2.7	0.1	3.7	0.7	25.9	1.9	70.4
10	9.7	0.0	0.0	3.0	30.9	6.7	69.1
11	4.9	0.5	10.2	0.6	12.2	3.8	77.6
12	9.9	1.2	12.1	5.2	52.5	3.5	35.4
13	12.2	1.7	13.9	6.0	49.2	4.5	36.9
14	18.0	0.4	2.3	6.0	33.3	11.6	64.4
15	8.6	0.0	0.0	2.8	32.6	5.8	67.4
16	9.3	0.2	2.2	2.2	23.7	6.9	74.1
17	9.3	0.0	0.0	4.8	51.6	4.5	48.4
18	10.4	0.0	0.0	2.4	23.1	8.0	76.9
19	17.3	0.0	0.0	1.1	6.4	16.2	93.6
20	8.6	0.2	2.3	3.3	38.4	5.1	59.3
21	23.8	2.2	9.2	6.9	29.0	14.7	61.8
22	10.0	0.0	0.0	3.3	33.0	6.7	67.0
23	10.3	1.9	18.5	4.3	41.7	4.1	39.8
Gemid.	10.8	0.7	6.5	3.7	34.6	6.4	58.9
Standaard Afwyking							
	$\pm$ 4.8	$\pm$ 0.8	$\pm$ 7.1	$\pm$ 2.4	$\pm$ 15.6	$\pm$ 3.8	$\pm$ 17.2

T. Estrog. = Totale estrogeen Estro% = Estroon persentasie
 Estra. = Estradiol Estri. = Estriol
 Estra% = Estradiol persentasie Estri% = Estriol persentasie
 Estro = Estroon

TABEL IV

ESTROGEEN RESULTATE IN DRIE GEVALLE VAN AKUTE KORONÊRE TROMBOSE BY
VROUE BO DIE OUDERDOM VAN 60 JAAR

NR	T. ESTROG. IN UG/24 UUR	ESTRA. UG/24 UUR	IN ESTRA%	ESTRO IN UG/24 UUR	ESTRO%	ESTRI. IN UG/24 UUR	ESTRI%
1	6.7	0.0	0.0	0.9	13.4	5.8	86.6
2	4.3	0.0	0.0	1.4	32.5	2.9	67.5
3	2.6	0.0	0.0	1.2	46.1	1.4	53.8
Gemid.	4.5	0.0	0.0	1.2	30.7	3.3	69.3
T. Estrog.	= Totale estrogeen			Estro%	= Estroon persentasie		
Estra.	= Estradiol			Estri.	= Estriol		
Estra%	= Estradiol persentasie			Estri%	= Estriol persentasie		
Estro	= Estroon						

Uit die resultate verkry tydens hierdie navorsing blyk die volgende -

Die gemiddelde totale estrogeen- (estradiol-17 β , estroon en estriol) uitskeiding per 24 uur by die Bantoe is 11.5 mikrogram in vergelyking met 8.0 mikrogram by die blanke, en 10.8 mikrogram by die groep manlike koronêre trombose pasiënte. Die gemiddelde totale uitskeiding van die drie vroulike pasiënte was 4.5 mikrogram.

Die gemiddelde estradiol-17 β waarde is 2.5 mikrogram by die Bantoe, 1.1 mikrogram by die normale blanke, 0.7 mikrogram by die groep manlike koronêre trombose pasiënte en 0.0 mikrogram by die drie vroulike pasiënte. Die relatiewe persentasie estradiol is 21.8 persent by die Bantoe, 13.9 persent by die normale blanke, 6.5 persent by manlike pasiënte en 0.0 persent by die drie vroulike pasiënte.

Die Bantoe het 'n gemiddelde estroonwaarde van 5.5 mikrogram, en 'n estroon persentasie van 47.8 teenoor 4.3 mikrogram en 'n estroon persentasie 53.7 persent by die normale blanke, terwyl by die 23 koronêre trombose pasiënte die waarde 3.7 mikrogram estroon is, met 'n estroon persentasie van 34.6. By die drie vroulike pasiënte is die absolute waarde 1.2 mikrogram estroon met 'n estroon persentasie van 30.7.

Die gemiddelde estriolwaarde is 3.5 mikrogram en 'n relatiewe persentasie van 30.4 by die Bantoe, 2.6 mikrogram en 32.4 persent by die normale blanke, 6.4 mikrogram en 58.9 persent by die manlike koronêre pasiënte en 3.3 mikrogram en 69.3 persent by die drie vroulike koronêre trombose pasiënte.

Wanneer hierdie resultate statisties geanaliseer word, word die volgende waargeneem.

I. TOTALE ESTROGEEN.

(a) 'n Statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die totale uitskeiding van estrogeen per 24 uur in die Bantoe, wanneer dit vergelyk word met die uitskeiding by die normale blanke $p < 0.005$.

(b) Wanneer die groep koronêre trombose pasiënte vergelyk word met die Bantoe, is daar geen statisties betekenis-
verskil volle vermeerdering in die uitskeiding by *by die twee groepe nie,* die koronêre *moreas* *wanneer die koronêre* trombose pasiënte *is daar 'n statisties betekenisvolle verskil.* ~~wanneer dit vergelyk word met die nor-~~ male blanke groep, $0.01 > p < 0.025$.

II. ESTRADIOL

(a) 'n Statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die absolute estradiol-uitskeiding by die Bantoe, wanneer vergelyk met die normale blanke $p < 0.005$ en 'n statisties betekenisvolle vermeerdering in die persentasie estradiol by die Bantoe wanneer vergelyk met die normale blanke $0.01 > p < 0.025$.

(b) Die Bantoe het 'n statisties hoogs betekenisvolle vermeerderde uitskeiding van estradiol beide in die absolute waarde sowel as in die persentasie, wanneer vergelyk met

die koronêre trombose pasiënte $p < 0.005$.

(c) Statisties geen betekenisvolle verskil in die absolute estradiolwaarde tussen die normale blanke en koronêre trombose pasiënte nie $.05 > p < 0.1$. Daar is egter 'n statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die persentasie estradiol by die normale blanke, wanneer vergelyk met die koronêre trombose pasiënte. $p < 0.005$

III. ESTROON

(a) Geen statisties betekenisvolle verskil tussen die twee rassegroepe wat die estroon fraksie betref nie, in beide absolute- sowel as persentasiewaardes nie.

(b) Daar is egter 'n statisties betekenisvolle vermeerdering in die estroon fraksie van die Bantoe, in vergelyking met die koronêre trombose pasiënte $.025 > p < 0.05$ en 'n statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die persentasie estroon by die Bantoe in vergelyking met die koronêre trombose pasiënte $p < 0.005$.

(c) Statisties is daar geen betekenisvolle verskil in die absolute estroon waarde tussen die normale blanke en koronêre trombose pasiënte nie, maar 'n statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die persentasie estroon van die normale blanke wanneer dit vergelyk word met die koronêre trombose pasiënte $p < 0.005$.

IV. ESTRIOL

(a) Geen statistiesbetekenisvolle verskil in beide die absolute estriolwaarde sowel as die persentasie estriol tussen die twee rassegroepe nie.

(b) 'n Statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die uitskeiding van estriol in beide die absolute waarde

in die groep koronêre pasiënte
sowel as in die persentasie, wanneer vergelyk met die
Bantoe $p < 0.005$.

(e) 'n Statisties hoogs betekenisvolle vermeerderde
uitskeiding van estriol in beide die absolute waarde
sowel as in die persentasie estriol by die koronêre trom-
bose pasiënte wanneer vergelyk met die normale blanke
 $p < 0.005$.

oooOooo

HOOFSTUK V

BESPREKING EN GEVOLGTREKKINGS

Hierdie resultate toon dat daar 'n betekenisvolle verskil bestaan in die estrogeen patroon van die sogenaamde gesonde normale Bantoe wanneer dit vergelyk word met dié van die normale manlike blanke. Die Bantoe toon 'n betekenisvolle vermeerdering in die totale uitskeiding van estrogene asook in estradiol, die mees aktiewe fraksie.

As in ag geneem word dat pasiënte wat aan leweraandoeninge ly, 'n verhoogde estrogeenuitskeiding toon, bevestig hierdie bevindings die feit dat 'n groot persentasie Bantoes aan leweraandoening ly. In hierdie laboratorium is inderdaad gevind dat bykans 60 persent van alle Bantoes 'n abnormale lewerfunksie toon.

Lloyd en Williams (1948), meen dat die omvorming van estradiol na estroon en die uiteindelijke vorming van estriol met die gepaardgaande konjugasie met glukoron- en swawelsuur, in die lewer plaasvind. Hierna word dit in die uriene uitgeskei. Hulle beweer dat daar met lewersiektes 'n vermindering in die vrystelling van follikelstimulerende hormoon is, 'n onderdrukking van spermatogenese en 'n vertraagde rypwording van die follikel. j/s . Ook is daar 'n oormatige estrogeenprikkeling van die eindorgane. As gevolg van 'n vermindering in die onaktiewe oksidasieprodukte, is daar 'n verminderde vrystelling van luteïeniseringshormoon asook van adrenotrofien. Dit lei dan tot menstruele steuringe by die vrou, verlies van pubishare en 'n verminderde uitskeiding van 17-ketosteroïede by die man.

In hierdie werk is 'n verhoogde estradiolfraksie by die Bantoe gevind, wat moontlik te wyte mag wees aan 'n

vertraagde katabolisme van hierdie fisiologies aktiewe fraksie by die Bantoe.

Die patologie van die Bantoe verskil aanmerklik van dié van die blanke. Onder eersgenoemde is daar byvoorbeeld 'n hoë voorkoms van gebreksiektes, veral 'n Vitamien B tekort, 'n hoë voorkoms van lewersiektes, veral primêre karsinoom van die lewer, 'n lae voorkoms van verkalking van die are, diabetes, galstene, maagsere en van sekere ander vorms van kanker (Walker en Bersohn 1957). Die vraag ontstaan nou, of die patologie van die Bantoe nie 'n gevolg is van die aanmerklike hormonale en endokriene steuring wat in hierdie groep gevind is nie.

Davies (1949) is die mening toegedaan dat lewerbeskadiging deur wanvoeding reeds in die kinderjare plaasvind. Hierdie wanvoeding kom dikwels later weer in die volwassene voor en veroorsaak verdere lewerskade, veral waar dit gepaard gaan met akute en kroniese infeksies. Gevolglik mag hiperestrogenemie selfs vanaf 'n vroeë leeftyd bestaan. Indien dit die geval is, sal die siektepatroon by die Bantoe verander. Vervrouliking en ginkomastie sal selfs op vroeë leeftyd intree. Die endokriene kliere sal geaffekteer word en endokriene steurings sal intree. Dit is inderdaad wat Davies (1949) in Uganda gevind het.

Dit is bekend dat estrogene kanker verwekkend is. Lewerkanker moet dus dikwels onder die Bantoe voorkom en selfs voor die sogenaamde „kankerouderdom”, omdat hierdie hiperestrogenemie vanaf 'n vroeë leeftyd bestaan. Dit is ook bekend dat 80 persent van alle kankers by die Bantoe, lewerkanker is en dat hierdie vorm van kanker verreweg

meer dikwels by die Bantoe voorkom as onder die blanke.
(Berman 1951).

Opmerklik by die Bantoe is die lae voorkoms van koronêre trombose. Dit is feitlik algeheel afwesig by hierdie ras. Die Bantoe se serum-cholesterol en serum-cholesterol : phospholipied verhouding, is ook baie laer as die van die blanke. Is hierdie verskynsel ook nie miskien toe te skryf aan die hoë estrogeen van die Bantoe nie ?

Eilert (1949) het gevind dat estrogeentoediening die serum-cholesterolwaarde verminder. Boyle (1954) het waargeneem dat daar met estrogeentoediening oor 'n lang periode 'n vermindering in al die fraksies van die serumlipiede intree.

Eilert (1953) het 9 vroulike pasiënte met eteniel-estradiol behandel. Die mees opmerklike resultaat was die skerp daling in die cholesterol: phospholipied verhouding. Hierdie daling is veroorsaak deur die vermindering in die totale cholesterol en 'n vermeerdering in die phospholipiede.

Gertler et al (1950) het gevind dat die cholesterol : phospholipied verhouding by mans met miokardiale infarksie hoogs betekenisvol vermeerder het.

In hierdie laboratorium is gevind dat die cholesterol: phospholipiedverhouding sikliese veranderinge gedurende die menstruale siklus ondergaan, wat ooreenkom met die wisseling van die estrogeen-konsentrasie gedurende die siklus. Die laagste waarde is verkry gedurende ovulasie, wanneer die estrogeenkonsentrasie die hoogste is.

Taurog et al (1944) het gevind dat inkubasie van

radioaktiewe fosfor met lewerweefsel van normale voëls en voëls wat 'n enkele inspuiting van 10-15 milligram di-etielstilbesterol ontvang het, 'n betekenisvolle vermeerdering in die phospholipied laat ontstaan het by die diere wat estrogeen ontvang het. Die Bantoe het 'n relatief hoë phospholipied en 'n lae cholesterol met 'n gevolglike lae cholesterol:phospholipied verhouding. Is dit ook nie miskien 'n gevolg van die hoë estrogeen by die Bantoe nie ?

By die akute koronêre trombose pasiënte is 'n lae uitskeiding van twee aktiewe estrogeenfraksies gevind en 'n hoë uitskeiding van die fisiologies mins-aktiewe fraksie. Die omgekeerde is by die Bantoe en normale blanke gevind.

Uit die resultate blyk dit dat die Bantoe 'n hoër totale estrogeen-uitskeiding het wanneer dit met die normale blanke vergelyk word. Hierdie vermeerdering is 'n gevolg van 'n vermeerdering in die estradiol en estroonfraksies, wat fisiologies die aktiefste is. In die koronêre groep is ook 'n vermeerderde totale estrogeen uitskeiding in vergelyking met die normale blanke, gevind.

Hierdie vermeerdering is uitsluitlik die gevolg van 'n vermeerdering in die fisiologies mins-aktiewe fraksie, naamlik estriol. Die ander twee fraksies naamlik estradiol en estroon is albei laer by die koronêre groep in vergelyking met die normale Bantoe en normale blanke.

Die verhouding van estradiol tot estroon en estriol in die drie groepe is die volgende -

<u>Normale Bantoe</u>		
<u>Estradiol</u>	<u>Estroon</u>	<u>Estriol</u>
1	2.2	1.4

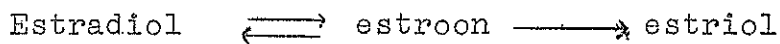
Normale Blanke

<u>Estradiol</u>	<u>Estroon</u>	<u>Estriol</u>
1	3.9	2.4

Akute koronêre trombose
pasiënte

<u>Estradiol</u>	<u>Estroon</u>	<u>Estriol</u>
1	5.2	9.1

Estradiol word soos volg afgebreek :



Uit bostaande verhoudings is dit duidelik dat die verhouding van estradiol: estriol by die Bantoe baie klein is. Daar is amper 'n verhouding van 1:1. Dit lyk of estradiol in die Bantoe nie so snel na estriol afgebreek word nie.

By die normale blanke groep is daar 'n estradiol: estriol-verhouding van 1:2.4. Dit is duidelik dat by die normale blanke relatief meer estriol gevorm word as wat die geval by die Bantoe is. Dit lyk of die reaksie by die normale blanke sneller is as wat die geval by die Bantoe is.

By die koronêre trombose pasiënte is daar 'n baie sneller afbraak van estradiol na estriol. Hier is die estradiol: estriol verhouding 1:9.1. Dit is dus duidelik dat by die Bantoe by wie koronêre trombose baie seldsaam voorkom, daar 'n vertraagde afbraak van estradiol na estriol is, en by die koronêre trombose pasiënte 'n versnelde afbraak met die normale blanke tussenin.

Heller (1940) het gevind dat die inaktivering van estrogene in die lewer, afhanklik is van ten minste twee ensiensisteme. Hierdie werker het gevind dat estradiol, in die teenwoordigheid van 'n rotlewer-preparaat, na

estriol geoksideer word. Byvoeging van sianied tot hierdie medium voorkom die oksidasie na estriol, moontlik deur die vernietiging van 'n oksidasieensiemsisteem.

Estroon word ook in dieselfde medium na estriol verander. Byvoeging van sianied tot die medium lei tot die vorming van estradiol.

Hieruit is dit duidelik dat daar ten minste twee ensiemsisteme by die metabolisme van die estrogene betrokke is, naamlik (a) 'n reduserende ensiem-sisteem wat verantwoordelik is vir die reduksie van estroon na estradiol en (b) 'n oksidasie-ensiemsisteem, wat verantwoordelik is vir die oksidasie van die mees aktiewe fraksie, estradiol, na die mins-aktiewe fraksie estriol.

Is hierdie hoë estriolfraksie in die koronêre trombose pasiënte nie 'n gevolg van 'n wanbalans tussen die oksidasie-ensiemsisteem en reduksie-ensiemsisteem nie ? Indien wel, mag dit aanleidend wees tot 'n versnelde afbraak van estradiol, as gevolg van 'n versnelde oksidasie proses.

Die moontlikheid bestaan ook dat die hoë estradiol fraksie in die Bantoe die gevolg is van 'n vertraagde ensiemwerking as gevolg van 'n verswakte lewerfunksie, waardeur die estradiol nie vinnig genoeg geoksideer word na estriol nie.

Bauld (1956) het estradiol aan 'n groep koronêre trombose pasiënte asook aan 'n groep normale persone toegedien. In vergelyking met die normale groep, het hy by die koronêre trombose pasiënte 'n hoogs betekenisvolle vermeerderde uitskeiding van estriol gekry. Hierdie verhoogde uitskeiding van estriol, was nie beïnvloed deur

ouderdom of tyd verloop vanaf die aanval van trombose nie.

Wat die fisiologiese belangrikheid van hierdie
warmetabolisme van estrogene by akute koronêre trombose
pasiënte is, is op hierdie stadium nie duidelik nie.

oooOooo

HOOFSTUK VIII

OPSOMMING.

- (i) Die uitskeiding van estradiol-17 β , estroon en estriol in die uriene van 21 Bantoemans, 21 blanke mans 23 manlike pasiënte met koronêre trombose en drie vroulike pasiënte is met behulp van 'n nuwe chemiese metode bepaal.
- (ii) 'n Statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die totale estrogeenuitskeiding sowel as die estradiolfraksie is by die Bantoes gevind, wanneer dit met die normale blanke in dieselfde ouderdomsgroep vergelyk word.
- (iii) 'n Poging is aangewend om die spesifieke siektebeeld by die Bantoe met 'n abnormale lewerfunksie wat weer aanleiding gee tot 'n endokriene wanbalans, te korreleer.
- (iv) Koronêre trombose pasiënte het 'n statisties hoogs betekenisvolle vermeerdering in die relatief onaktiewe estriolfraksie in sowel die absolute waarde as in die relatiewe persentasie, wanneer dit met die normale blanke en Bantoe vergelyk word.
- (v) 'n Verlaagde estroon- en estradiolfraksie is by die koronêre trombose pasiënte gevind in vergelyking met die normale blanke en Bantoe.
- (vi) 'n Poging is aangewend om die estrogeenuitskeiding in die uriene van normale blanke en Bantoemans te korreleer met die uitskeiding by koronêre trombose pasiënte.
- (vii) 'n Definitiewe wanmetabolisme van die estrogene is by die pasiënte met akute koronêre trombose gevind.
- (viii) 'n Definitiewe verklaring vir hierdie wanmetabolisme is op hierdie stadium nie moontlik nie.

LITERATUURLYS

1. Allen, W.M., J. Clin. Endocrinol; 10, 71, 1950.
2. Baker, T.W., and Willius, F.A., Am.J.M.Sc. 196, 815, 1938.
3. Bauld, W.S., Milne, I.G., and Givner, M.L., J. Clin. Invest. 35, 689, 1956.
4. Becker, B.J.P., S.Afr. J. Med. Sci. 11, 97, 1946
5. Berman, C., Primary Carcinoma of the liver. London. H.K. Lewis 1951.
6. Bersohn, I., Hirsch, H., and Sussman, C.D.; S.A. Journal Clin. Sci. 5, 35, 1954.
7. Bersohn, I. and Wayburne, S., The Am. J. of Clin. Nutr. 4, 2, 1956.
8. Biggs, M.W., Kritchevsky, D., Colman, D., Gofman, J.W., Jones, H.B., Lindgren, F.T., Hyde, G., and Lyon, T.P., Circulation 6: 359, 1952.
9. Biskind, G.H., Ibid, 28, 894, 1941
10. Biskind, M.S., and Biskind, G.R., Science, 94, 462, 1941.
11. Biskind, M.S., and Biskind, G.R., Endocrinology, 31, 108, 1942.
12. Biskind, M.S., and Schelesnyak, M.D., Endocrinology, 30, 819, 1942.
13. Boyle, E., Circulation, 10, 587, 1954.
14. Brock, J.F., and Bronte-Stewart, B., Symposium on Arteriosclerosis. Minneapolis. Minnesota Heart Association and University of Minnesota, 1955. p.102.
15. Brockman, H., and Schodder, H., Ber. dtsh. Chem. Ges. 74, 73, 1941
16. Brown, J.B., Biochem. J., 60, 185. 1955.
17. Brunelli, B., Arch. intern. pharmacodynamie, 49, 262, 1934.
18. Callow, N.H., Callow, R.K., Emmens, C.W., J. Endocrinology, 2, 88, 1940.
19. Davies J.N.P., Brit. Med. J. 2, 676, 1949.
20. Diczfalusy, E., Acta Endocrinology, Suppl.12, 1953
21. Dingemanse, E., and Laqueur, E., J. Urol. 44, 530, 1940.
22. Edgar, D.G., J. Endocrinology, 10, 54, 1953.

23. Edmondson, H.A., Glass, S.J., and Soll, S.N., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 42, 97, 1939
24. Eick-Nes, K., Schellman, J.A., Lumry, R., and Samuels, L.T., J. Biol. Chem. 206, 411, 1954.
25. Eilert, M.L., Am. Heart J. 38, 472, 1949.
26. Eilert, M.L. Metabolism, 2, 137, 1953.
27. Evans, H.M., Burr, G.O., Am. J. Physiol. 77, 518, 1926.
28. Gallagher, T.F., Peterson, D.H., Dorfman, R.I., Kenyon, A.T. and Koch, F.C., J. Clin. Invest. 16, 695, 1937
29. Gertler, M.M., Garn, S.M., and Lerman, J. Circulation, 2, 205, 1950.
30. Gilder, H., and Hodgland, C., Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 61, 62, 1946
31. Gillman, J., and Gillman, T., Perspectives in Human Malnutrition, Grune and Stratton, N.Y. 1951.
32. Glass, S.J., Edmondson, H.A., and Soll, S.N., Endocrinology, 27, 749, 1940.
33. Glass, S.J., Edmondson, H.A. and Soll, S.N., Clin. Endocrinology. 4, 54, 1944.
34. Gordon, W.H., Bland, E.F., and White, P.D., Am. Heart. J. 17, 10, 1939.
35. Gray, C.L., Bischoff, F., Am. J. Physiol. 180, 279, 1955.
36. Hamilton, J.B., Dorfman, R.I., and Hubert, G.R., J. Lab. Clin. Med. 27, 917, 1942.
37. Hardy, H.L., and Feemster, R., New. Engl. J. Med. 235, 147, 1946.
38. Haussler, E.P., und Festscher, E.C. Borrell, 327-43 Basle, Switzerland, 1936.
39. Heard, R.D.H., and Hoffman, M.M., J. Biol. Chem. 141, 329, 1941
40. Heard, R.D.H., Jacobs, R., O'Donnell, V., Peron, F.G., Saffran, J.C., Solomon, S.S. Thompson, L.M., Willoughby, H., and Yates, C.H., Recent. Progr. Hormone Research. 2, 383, 1954.
41. Heller, C.G., Endocrinology, 26, 619, 1940.
42. Higginson, H. and Pepler, W.J., J. Clin. Invest. 33, 1366, 1954

43. Hooker, C.W., and Forbes, T.R., Endocrinology, 44, 61, 1949
44. Israel, S.L., Meranze, D.R., Johnston, C.G., Am. J. M.Sc. 194, 835, 1937
45. Katz, L.N., Circulation, 5, 101, 1952.
46. Kenyon, A.T., Gallagher, T.F., Peterson, D.H., Dorfman, R.I., and Koch, F.C., J. Clin. Invest. 16, 705, 1937
47. Klyne, W., Wolstenholme, G.E.W., and Cameron, M.P. Endocrinology, 7, 297, 1953
48. Langdon, R.G., and Bloch, K., J. Biol. Chem. 200, 135, 1953.
49. Levy, L.K. Arch. Biochem. and Biophys. 50, 206, 1954.
50. Levy, H., and Boas, E.P., J. A.M.A. 107, 97, 1936
51. Levy, H., and Kushinsky, S., Recent. Progr. Hormone Research, 2, 357, 1954.
52. Lloyd, C.W., and Williams, R.H., Am. J. Med. 4, 315, 1948.
53. Maddock, W.O., Epstein, M., and Nelson, W.O., Am.N.Y. Acad. Sci. 55, 657, 1952.
54. Meyer, A.S. Biochem. et Biophys. Acta 17, 441, 1955.
55. Morris, C.J.O.R., and Williams D.C., Ciba Foundation Colloq. Endocrinol. 7, 261, 1953.
56. Morrison, L.M., Hall, L., and Chaney, A.L., Am. J. M. Sc. 32, 216, 1948.
57. Muhlbock, O., Hoppe-Seylers 'Z. Physiol. Chem. 250, 139, 1937.
58. Oliver, M.F., and Boyd, G.S., Brit. Heart, J. 15 387, 1953 (a)
59. Oliver, M.F., and Boyd, G.S., Clin. Sc. 12, 217, 1953 (b)
60. Oliver, M.F., and Boyd, G.S. Am. Heart J. 47, 348, 1954.
61. Pick, R., Standler, Rodbard, S., and Katz, L.N. Circulation 4, 468, 1951.
62. Pick, R., Standler, J., Rodbard, S., and Katz, L.N. Circulation, 6, 276, 1952.
63. Pope, G.S. and Roy, J.H.B., Biochem. J. 53, 427, 1953.
64. Rabinowitz, J.L., J. Am. Chem. Soc. 77, 1295, 1955.
65. Rabinowitz, J.L. and Gurin, S., J. Biol Chem. 208, 307, 1954.

66. Rakoff, A.E., and Cantarow, A., Federation Proc.,
9, 103, 1950.
67. Rakoff, A.E., Paschkis, K.E., and Cantarow, A., Am.
J. Obstet. Gynecol; 46, 856, 1943.
68. Riegel, I.L. and Mueller, G.C., J. Biol. Chem.
210, 249, 1954.
69. Roberts, S., and Szego, C.M., Endocrinology, 39, 183,
1946.
70. Roberts, S., and Szego, C.M., Physiol. Revs., 33,
593, 1953.
71. Rudney, H., J. Am. Chem. Soc. 77, 1698, 1955.
72. Schiller, J., Endocrinology, 36, 7, 1945.
73. Schiller, J., and Pincus, G., Science, 98, 410, 1943.
74. Segaloff, A., and Nelson, W.O., Proc. Soc. Exper.
Biol. and Med. 48, 33, 1941.
75. Shipley, R.A., and György, P., Proc. Soc. Exper.
Biol. and Med. 57, 52, 1944.
76. Steiner, A., Kendall, F.E., and Mathers, J.A.L.,
Circulation 5, 605, 1952.
77. Szego, C.M., Endocrinology, 52, 669, 1953.
78. Szego, C.M., Endocrinology, 57, 541, 1955.
79. Szego, C.M., and Roberts, S., Proc. Soc. Exper.
Biol. and Med., 61, 161, 1946.
80. Szego, C.M., and Roberts, S., Recent. Progr. Hormone
Research, 8, 419, 1953.
81. Taurog, A., Lorentz, F.W., Entenman, C., and Chaikoff,
I.L., Endocrinology, 35, 483, 1944.
82. Vivario, R., van Cauwenberge, H., Vliers, M., and
Heusghen, C., Ann. Endocrinol. (Paris) 15, 365, 1954.
83. Walker, A.R.P. and Arvidson, U.B., J. Clin. Invest.
33, 1358, 1954.
84. Walker, A.R.P., and Bersohn, I., S.Afr. Med. J.
suppl. (Medicine in South Africa) p. 106, 1957
85. West, C.D., Hollander, V.P., Kritchevsky, T.H., and
Dobriner, K., J. Clin. Endocrinology and Metabolism
12, 1915, 1952.
86. Windaus, A., Z. Phys. Chem. 67, 174, 1910.
87. Wright, S., Applied Physiology, 9th edition pg.1077,
Oxford University Press London. 1952.
88. Wu, S.D., Arch. Path. 34, 735, 1942.
89. Zondek, B., Skand. Arch. Physiol. 70, 133, 1934.