

مشاهداتی در زمینه درمان خیز در سندرم نفروتیک^۱

سندرم نفروتیک در زمان ما مورد توجه بسیار واقع شده است. میکروسکپ الکترونی صحت مشاهدات اطباء بالینی را با ثبات رسانده و معلوم داشته است که ضایعات اولیه سندرم نفروتیک بخلاف تصور قدما و واضعان اصطلاح نفروز در گلومرولهاست و آسیب لوله‌ها در حقیقت شواهد ثانوی از ابتلای اولیه گلومرولها هستند.

مع الاسف هنوز درباره این سندرم ابهام بسیارست و شاید در سالهای آینده با مطالعات بالینی و آسیب‌شناسی دقیق بتوان بنیای قطعی رسید.

در حال حاضر سندرم نفروتیک را به دو دسته مهم تقسیم میکنند: نوع اولیه و نوع ثانوی نوع ثانوی این سندرم در اثر بسیاری از علل، از قبیل ترومبوز ورید کلیوی، لوپوس اریتماتوی منتشر، ضایعات کلیوی دیابت نوع کیمل استیل و ویلسون، برخی گلومرولونفریت‌های تحت حاد عفونی یا بعلت ناشی و بالاخره آمیلوز کلیه ایجاد میشود. ولی در موارد متعدد علیرغم کاوشها و پژوهشهای بیدریغ و بکار بستن جدیدترین روشهای بالینی و بیولوژیکی و استفاده از دقیقترین وسائل آزمایشگاهی نمیتوان این سندرم را به هیچیک از بیماریهای معلوم منسوب داشت. این موارد را بحق میتوان در تحت عنوان «سندرم‌های نفروتیک اولیه» یا «گلومرولیت همراه با سندرم نفروتیک» نام برد. سندرم‌های نفروتیک اولیه به دو دسته فرعی تقسیم میشوند: **الف -** سندرم‌های نفروتیک خالص که در میکروسکپ معمولی ضایعات گلومرولی وجود ندارد یا بسیار ناچیزند.

ب - سندرم‌های نفروتیک غیر خالص که در میکروسکپ معمولی ضایعات گلومرولی شهودی دارند.

سندرم‌های نفروتیک خالص

در صورتیکه هماتوری، نارسائی عملی کلیه و فشارخون در کار نباشد سندرم نفروتیک خالص است. این موارد را بخصوص در کودکان بسیار می‌بینیم ولی ممکنست در بالغان

۱ - از کارهای بخش طبی ۳ بیمارستان پهلوی
* - دانشیار بخش طبی ۲ بیمارستان پهلوی
** - استادیار بخش طبی ۲ بیمارستان پهلوی

هم دیده شود. گروهی از پزشکان هنوز برای بیان این نوع اصطلاح نفروزلیپوئیدیک را بکار میبرند. شروع بیماری ناگهانی و همراه با خیز فراوان و البومینوری هنگامت (۱۰ تا ۲ گرم در بیست و چهار ساعت) است. الکتروفورز پروتئین های پلاسما کاهش نمایان سرم آلبومین و گاما گلوبولین و افزایش آلفا دو و بتا گلوبولین را نشان میدهد. چربی های خون زیاد شده و مقدار کلسترول اکثراً بیش از ۵ تا ۶ گرم در لیتر است.

بایکرسکپ معمولی گلومرولها تقریباً طبیعی مینمایند و حداکثر ممکنست اندکی باد کرده و واضحتر از معمول بنظر آیند و تنها بکمک میکرسکپ الکترونی است که ضایعات گلومرول را میتوان دید. مشخص ترین ضایعات در اینگونه موارد آمیختگی (Fusion) پایک های سلولهای اپی تلیال یا پودوسیت (Podocyte) هاست. پودوسیت ها در حال طبیعی بوسیله تعدادی زوائد مشخص بر روی سطح خارجی غشاء بازال می چسبند. ولی در این موارد پایک ها درهم آمیخته و نوار هموار و یکنواختی را بر روی غشاء بازال ایجاد کرده اند. البته تفسیر این منظره نسبی دشوارست زیرا این ضایعه را گاهی مسبب اصلی خروج پروتئین از راه ادرار بشمار می آورند ولی تجربتاً معلوم شده که در هر پروتئین اوری این آمیختگی پایک پودوسیت ها حاصل میشود؛ چنانکه با وارد ساختن پروتئین های خارجی و ایجاد البومینوری میتوان همین ضایعات را بوجود آورد. از این رو محتملاً آمیختگی پایک ها مسبب پروتئین اوری نیست بلکه نتیجه آنست و ممکنست علت واقعی بیماری آسیب های بسیار خفیف و پنهانی غشاء بازال باشد که با وسایل کنونی و حتی میکرسکپ الکترونی نتوان بدان پی برد.

سندرمهای نفروتیک غیر خاص

سندرم های نفروتیک غیر خاص ضایعات گلومرولی است که بکمک میکرسکپ معمولی مشهود اند. در اینجا سندرم نفروتیک از همان آغاز با اندک هماتوری و تقلیل ارزش عملی کلیه همراهست. پیش آگهی آن بدترست و گرچه این نوع را گاهی در کودکان نیز می بینند ولی اصولاً خاص نوجوانان، بالغان و سالخوردگان است. در بیوسی کلیه ضایعات مختلفی می بینیم، بقرار زیر:

- ۱- ضایعات جدار مویرگ ها بعلت رسوب مواد غیرعادی بین غشاء بازال و اپی تلیوم (گلومرولیت خارج غشائی - Extramembranouse) یا بین غشاء بازال و آندوتلیوم (گلومرولیت زیر غشائی - Sous-membranouse) و یاندرتاً در خود غشاء بازال.
- ۲- آسیب جدار مویرگ ها همراه بانکثیر سلولهای اپی تلیال (گلومرولونفروتیک کشیری خارج مویرگی - Glomérulonephrite proliférative extracapillaire) یا تکثیر سلولهای

اندوتایال (گلمرولونفریت تکثیری درون مویرگی - Glomerulonephrite proliférative andocapillire) نوع خاصی از این شکل اخیر گلمرولیت لویولی است که هر گلمرول به تعدادی لویولهای متمایز تقسیم شده و در مرکز هریک ندول هیالینی وجود دارد.

بدینسان دیده میشود که در سندرم نفروتیک علاوه بر مطالعات بالینی مرتب امتحانات بیولوژیکی دقیق و آزمایش نسجی نیز کمال ضرورت را دارد. زیرا هریک از اشکال فوق و حدت بالینی کاملی ندارند و از نظر ششی بیماری و پیش آگهی و درمان متفاوتند.

هدف در درمان سندرم نفروتیک

از نظر بالینی مهمترین علامت، خیز فراوان و هنگفت است. این خیز در نسوج زیر جلدی، در روزها واحشاء مختلف گرد میآید و با فشار انگشت چون توده‌ای از خمیر فرو می‌نشیند (Godet) و تابع قوه ثقل است. رنگ آن سفید و پریده است. معمولاً دردی ندارد. این سندرم بشکل تمام عیار خود گرچه عارضه‌ای خاص کودکانست ولی بروز آن در همه سنین عمر حتی در سالخوردگان بهیچوجه خلاف انتظار نیست.

در درمان این عارضه هدفهای چندی منظور نظرست:

- ۱- کاستن از میزان سرگومیر.
- ۲- بتأخیر انداختن یا جاوگیری از نارسائی کلیوی.
- ۳- بهبود بخشیدن یا پیشگیری از پیدایش عوارض مانند عفونت‌ها.
- ۴- رفع خیز و اسیت.

از نظر بیمار و طبیب مهمترین اسردر درمان، همین دو قسمت اخیر، یعنی رفع خیز و جلوگیری از عفونت است. خیز علاوه بر آنکه فی‌نفسه کیفیت مزاحمی است و تا رفع کامل آن بیمار خود را سالم نمیداند، در مواردی نیز خطرات حیاتی دارد. گاهی تنگی نفس بیمار چنان شدید است که بناچار باید برای رفع خیز بوسائل مکانیکی متشبث شد (از قبیل بزل مایع اسیت و غیره) برای درمان صحیح و نتیجه خیز و اسیت درمانی چندی در دست است بقرار زیر:

۱- استراحت

۲- تجویز رژیم خاص که بخلاف گذشته که رژیم سرشار از پروتئین تجویز میشد

امروز بعقیده اکثر مصنفان یک مقدار متوسط، یعنی ۵۰ تا ۶۰ گرم پروتئین در روز برای یک شخص بالغ، و نیز ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم سدیم در روز مناسب است. تعدادی بیماران نمک را نسبتاً خوب دفع میکنند و از همین نظر باید با اجرای یک تست پلکانی میزان تحمل آنها را به افزایش تدریجی مقدار نمک سنجید و تا سرحد تحمل آنها نمک تجویز کرد. البته اگر بیماری یک مقدار معین نمک را نسبتاً بخوبی دفع کند تحمیل رژیم بی نمک ضرورتی ندارد

و در نتیجه تجویز اغذیه ماکولتری امکان پذیرست ویدیسان برای بیمار نفروزی که معمولاً بی‌اشتهاست میتوان یک رژیم پروتئینی مناسب در نظر گرفت.

۳- داروها - در این بیماران آنتی بیوتیک‌ها، کورتیکواستروئید و مدرات بکار می‌روند. آنتی بیوتیک‌ها برای پیشگیری یا درمان عفونت‌ها تجویز میشوند. در گذشته بسیاری از این بیماران در اثر عفونت‌های ثانوی (بعلت کمبود گاما گلوبولین) از دست می‌رفتند و بخشی از بهبود پیش‌آگهی سندرم نفروتیک در زمان ماناشی از درمان‌های آنتی بیوتیکی است.

کورتیکواستروئیدها مقام ارجمندی در درمان سندرم‌های نفروتیک و بخصوص نوع خالص آن دارند. مدرات کمک ارزنده‌ای باین بیماران میکنند و بخصوص مدرات جدید درمان خیزهنگفت بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک را تا حدودی آسان ساخته‌اند. نکته قابل ذکر اینست که پاسخ بیماران نسبت به مدرات متفاوت است و در مقاله حاضر اثرات مطلوب یکی از مدرات جدید یعنی اسپیرونولاکتون را در دو مورد سندرم نفروتیک مینگاریم.

اسپیرونولاکتون‌ها گروه جدیدی از مدرات هستند که سازمان استروئیدی دارند و بعنوان داروهای ضدالدوسترون مشهور شده‌اند. چنانکه از همین نام برمیآید اثر آنها ضدیت با اثر هرمن‌الدوسترون است. چنانکه میدانیم الدوسترون نیرومندترین هرمن مینرالوکورتیکوئید مترشح از کورتکس سورنال است. این هرمن موجب جذب شدید نمک و دفع پتاسیم در لوله‌های کلیه میشود. لذا مواد اانتاگونیست آن در حقیقت عملی بعکس انجام میدهند، یعنی از طرفی سبب دفع مقادیر هنگفت و از سوی دیگر مانع از اتلاف پتاسیم میشوند.

قبل از بحث درباره چگونگی اثرات این دارو ذیلا بشرح حال بیماران می‌پردازیم:

بیمار اول

۱- ر - هفده ساله - اهل خلخال در تاریخ ۱۲/۸/۴۲ بعلت ورم و درد شکم و پاها در بخش طبی ۳ بیمارستان به‌اری بستری گردید. خیز از ۳ روز پیش ابتداء در پشت پلک‌ها شروع شده و بتدریج عمومیت یافته است.

مطالعات بالینی

در معاینه عمومی خیز فراوان سفید گوده گذار، رنگ پریدگی و تنگی نفس مشهود است. در معاینه دستگاه تنفس علاوه بر تنگی نفس رالهای مرطوب فراوان شنیده میشود. در دق قاعده ریتمین بعلت وجود مایع مات است و ارتعاشات صوتی بدست نمیخورد.

از نظر قلب و عروق صداهای قلب طبیعی، فشار خون ۱۲/۵ روی ۱۰ و قمرعات نبض ۱۰۰

در دقیقه است.

از نظر کلیوی ادرار پررنگ و مقدار آن خیلی کم و دفع آن بصورت قطره قطره است.

مطالعات آزمایشگاهی

تغییرات آلبومینوری و وزن بیمار در شکل ۱ و ۲ آمده است.

آلبومین ادرار ۹ گرم در لیتر ۱۵ تا ۲ لوکوسیت و مقدار فوق العاده زیاد سیلندر گرانولو و هیالین - دبی مینوت در نوبت اول ۱۸۸۰ گلبول قرمز ۱۶۴۵۰ سلول و ۷۰۵۰ سیلندر و ۱۲۶۹ لوکوسیت در دقیقه و در آخرین نوبت ۳۰۰ گلبول سرخ ۶۰۰ لوکوسیت در دقیقه . اوره خون ۰/۴۰ گرم در لیتر - سدیم اتاسیون ساعت اول ۱۰۰ میلیمتر ساعت دوم ۱۲۰ میلیمتر - کلسترول خون ۲/۳۰ گرم در لیتر.

الکتروفورز در نوبت اول - پروتئین تام ۳/۹۶ گرم درصد میلی لیتر آلبومین ۲۱/۸٪ گلوبولین آنفایک ۵/۸٪ آلفا دو ۳۵/۴٪ بتا ۲۵٪ و گاما ۱۲٪ و در نوبت دوم (پس از درمان) پروتئین تام ۶ گرم درصد میلی لیتر، آلبومین ۳۹/۶٪ ، گلوبولین آلفا یک ۶/۴٪ ، آلفا دو ۲۳/۲٪ ، بتا ۱۸/۵٪ و گاما ۱۲/۳٪ بوده است (جدول ۱ و ۲ در صفحات ۷۲۹ و ۷۳۰).

در تاریخ ۱۷/۸/۴۲ بعثت تنگی نفس شدید مایع صفاق کشیده شد که سفید و شفاف بود و یک هفته بعد مجدداً دو لیتر از اسیت بیمار تخلیه گردید .

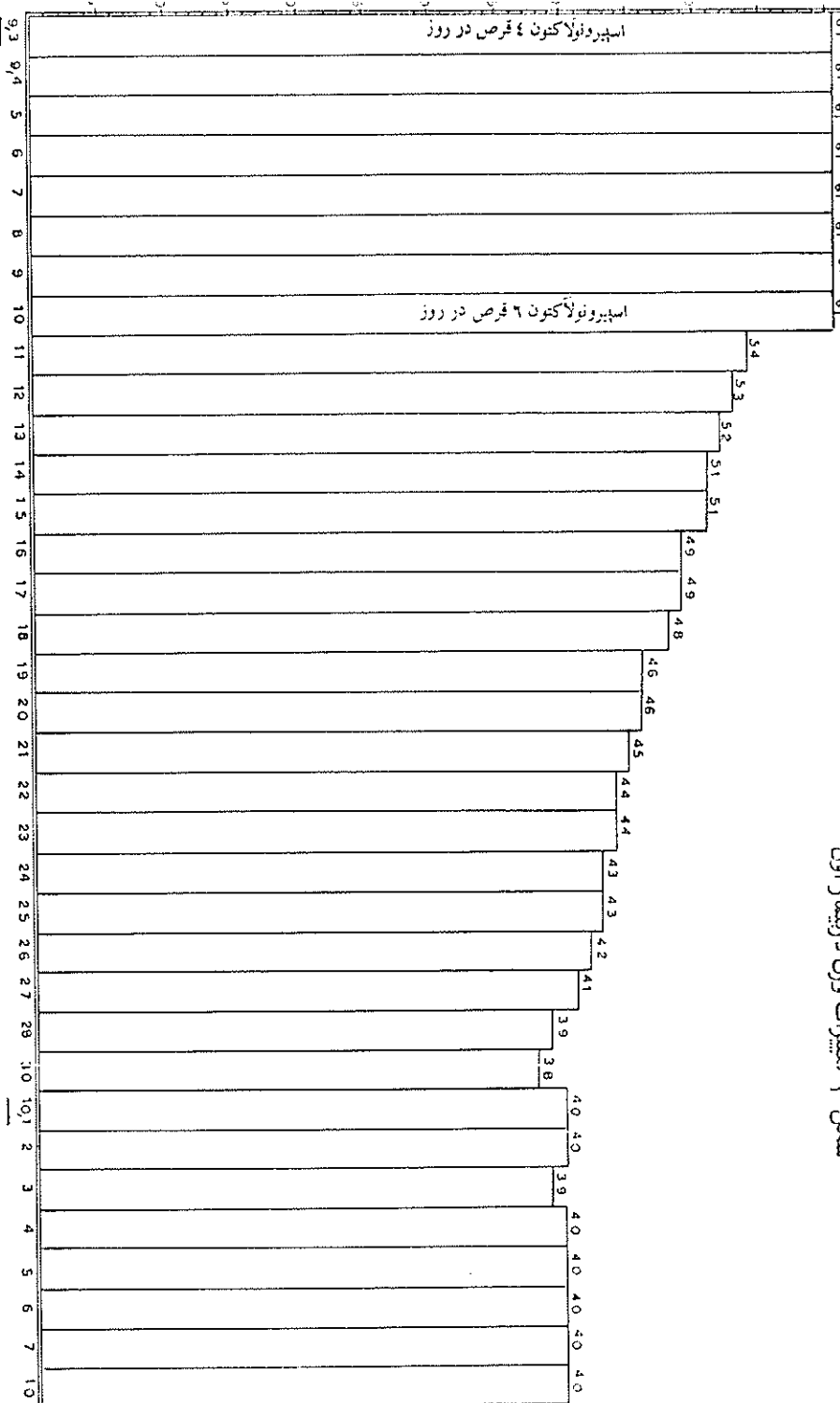
در تمام این مدت بیمار ابتدا با پنی سیلین متبور و سپس با پروکائین پنی سیلین تحت درمان قرار داشت برای تجویز درمان هرمنی منتظر پاسخ بیوپسی بودیم و در تاریخ ۱۹/۹/۴۲ جواب بشرح زیر رسید:

در آزمایش ریزینی برش تهیه شده از بافت ارسالی ساختمان قطعه کوچکی از بافت کلیه شامل چند گلوبول و لوله های ادراری مشهود است که در آن سلولهای پوششی لوله های ادراری تغییراتی شامل وجود واکوئول در پیرتوپلاسم سلولهای پوششی را نشان میدهد در بعضی از گلوبولها و اجاری خونی گشاد و پرولیفراسیون کمی دیده میشود . تشخیص محتمل نفرولز پیلوئیدیک . از تاریخ ۳/۹/۴۲ اسپیرونولاکتون بمیزان روزی ۴ قرص همراه با ۲ قرص هیدروکلور تیازید شروع شد . وزن بیمار در این هنگام ۶۱ کیلوگرم بود و رژیم بی نمک و استراحت و درمان آنتی بیوتیکی هیچگونه اثر نمایانی بر روی بیمار نداشت . از تاریخ ۱۰/۹/۴۲ اسپیرونولاکتون بمیزان ۶ قرص در روز تجویز شد و از آن زمان بنحویحسوسه وزن بیمار رو بکمی رفت . چنانکه از شکل ۲ همیده میشود .

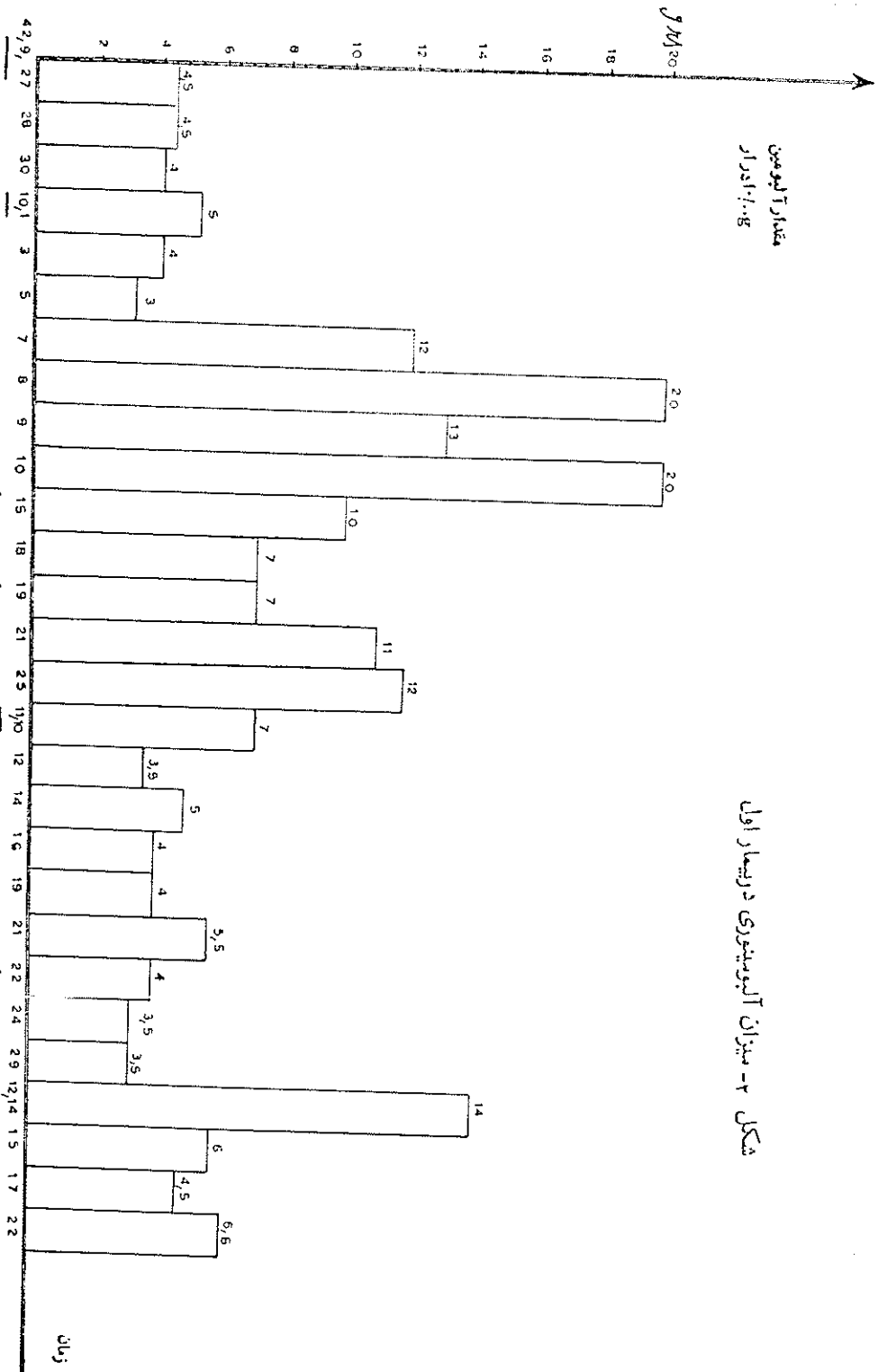
از تاریخ ۲۰/۹/۴۲ ، یعنی بلافاصله پس از دریافت پاسخ بیوپسی درمان با کورتیکو-ستروئیدها (۸ قرص پردنیزون در روز) شروع شد ولی قبل از این تاریخ با تجویز اسپیرونولاکتون

وزن (بهار)

شکل ۱. تغییرات وزن در بیماران اول



شکل ۲- میزان آلودگی در ایستگاه اول



دیورزی بیمار برقرار و وزنش کاهش یافته بود. بیمار باحال عمومی خوب در تاریخ ۲۶/۱۲/۴۲ از بخش سرخص گردید.

بیمار دوم

ح - چ ۱۴ ساله اهل تبریز در تاریخ ۳۱/۴/۴۳ بعلت خیز شدید در یک‌ها صورت و شکم و اسهال و کمی ادرار در بخش طبی ۳ بیمارستان پهلوی بستری گردید. شروع بیماری از ۷ سال پیش بود که با تشخیص سندرم نفروتیک در چندین بخش بستری و تحت مطالعه و درمان با استروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گرفته و با بهبودی نسبی سرخص گردیده است. بعلت وجود انفیلتراسیون در اطراف کانونهای برنشکنازی در رادیوگرافی ریتین تحقیقاتی از نظر آمیلوز شده که نتیجه آن منفی بوده است. از نظر سابقه شخصی نکته جالبی را بخاطر ندارد و از نظر خانوادگی نکته مهمی وجود ندارد.

مطالعات بالینی

در سوتق بستری شدن بیمار دچار خیز منتشر، سفید و گوده گذار، رنگ پریده و آنمیک بود. بعلت خیز زیاد بیمار تنگی نفس داشت و در دستگاه ادراری اولیگوری نشان میداد. دستگاه عصبی طبیعی بود. دستگاه قلب و عروق ضربانات نبض ۸۰ در دقیقه فشار خون ۱۰۰ روی ۶۰ کبد و طحال بیمار لمس نگردید. ادنوپاتی نداشت تغییراتی که در بیمار قبل از تجویز اسپرونولاکتون مشاهده گردید بطور خلاصه عبارتند از:

۱- تورم و درد در ساق پا که چندین مرتبه تکرار گردید و بیشتر شباهت بلغناژیت داشت و با تجویز آنتی‌بیوتیک بهبودی یافت.

۲- دردهای شکمی سخت که مسکنات مختلف آنرا آرام نمیساخت و بیمار پیوسته مینالید.
۳- بدی حال عمومی و افزایش خیز که مدراتی چون کلروتیازید و کورتیکو استروئیدها موجب رفع آن نمیشد. و به عکس از زیاد خیز و بدی حال عمومی سبب گردید که استروئید قطع گردد و بزل صفاقی انجام شود. بخلاف نظر بعضی از مصنفان که بهبود حال این بیمار را ناشی از اثر توأم استروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌ها میدانند در این بیمار با آنکه مرتباً تحت درمان آنتی‌بیوتیکی بود هیچگونه تغییر و بهبودی در علائم بیماریش ظاهر نشد.

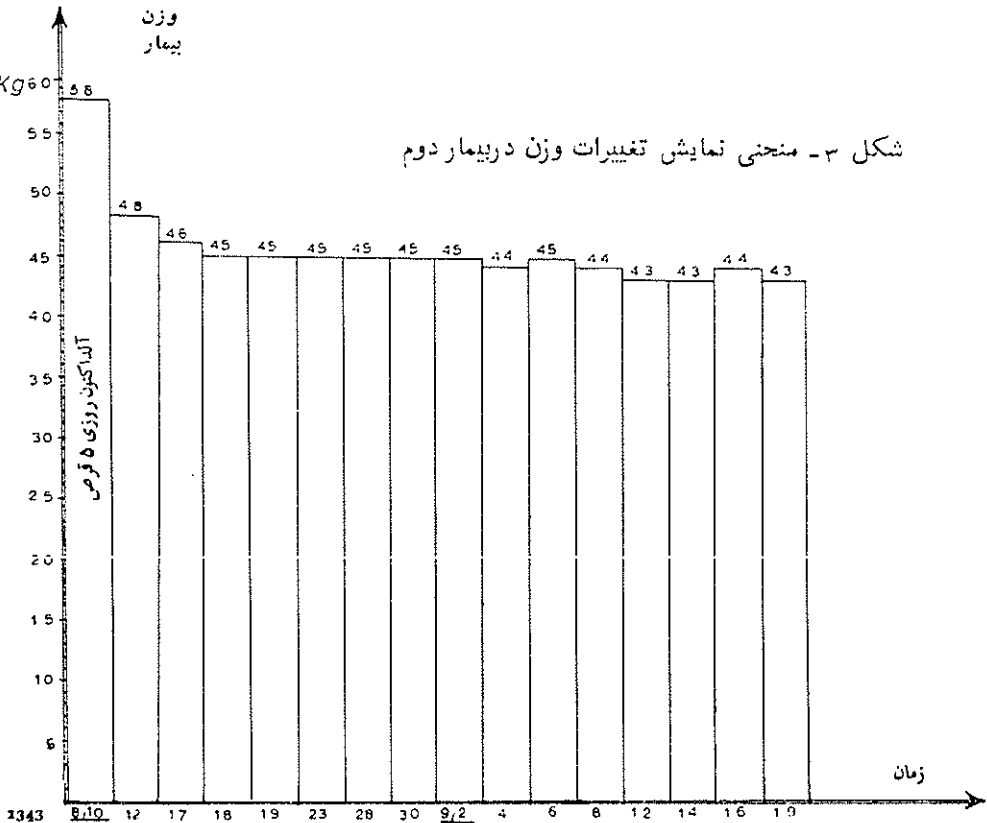
مطالعات آزمایشگاهی

اوره خون در دونوبت بترتیب ۰/۴۸ و ۰/۳۲. گرم در لیتر کلسترول خون ۳/۵ گرم در لیتر، پروتئین‌های خون: پروتئین تام ۰/۸۴ گرم درصد میلی‌لیتر سرم، آلبومین ۱/۲۳ گرم و نسبت آلبومین به گلوبولین ۰/۴۳. هموگلوبین در چند نوبت ۱۴/۵، ۷/۵ و ۱۰/۸ گرم در

۱.۰ سانتیمتر مکعب گویچه سفید در دو نوبت بترتیب ۶۲۰۰ و ۸۰۰۰ در میلیمتر مکعب - سدیمان تاسیون ۱۳ میلی متر در ساعت اول ۱۳۳ میلیمتر در ساعت دوم دبی مینوت ۳۲۰۰ لوکوسیت و ۳۲۰ هماسی در دقیقه در یک نوبت سدیم ۱۵۰/۴ و پتاسیم ۳/۶ میلی اکیوالان و در بار دیگر سدیم ۱۴۰ و پتاسیم ۳/۸ میلی اکیوالان در لیتر بوده است. سلول I, E دیده نشده، کشت ادراریس از ۴ ساعت منفی رادیوگرافی لگن طبیعی؛ در اوروگرافی ترشح در دو طرف به مقدار کم شروع شده بود. بیویسی کلیه گلو سرولونفریت تحت حاد را نشان میداد. الکتروفورز در نوبت اول پروتئین تام ۰.۸/۴ گرم در ۱.۰ سانتیمتر مکعب سرم، آلبومین ۱۷/۳٪ گلوبولین آلفا یک ۴/۳٪ آلفا دو ۴۴/۲٪ بتا یک ۲۳/۶٪ و گاما ۱۰/۷٪ و در نوبت دوم پروتئین تام ۳/۴۲ گرم در ۱.۰ سانتیمتر مکعب سرم، آلبومین ۲۵/۱٪ گلوبولین آلفا یک ۵/۲٪ آلفا دو ۴۲/۸٪ بتا یک ۱۵/۱٪ و گاما ۱۱/۸٪.

وزن
بیمار

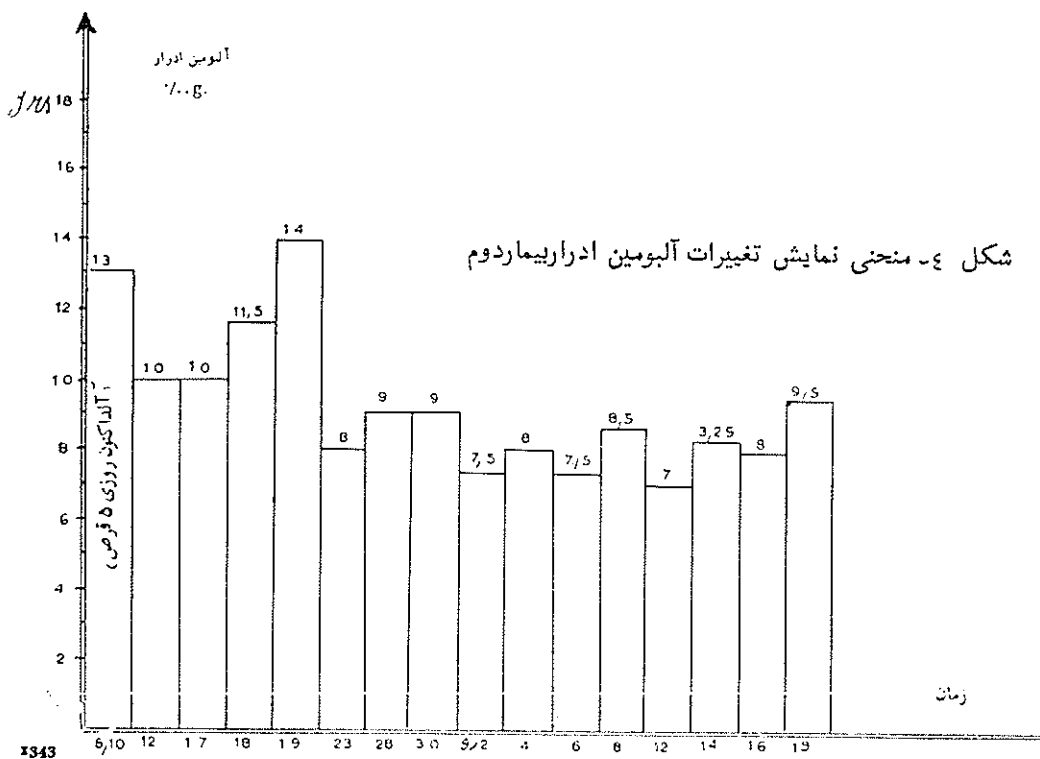
شکل ۳ - منحنی نمایش تغییرات وزن در بیمار دوم



منحنی وزن و آلبومینوری بیمار در شکل های ۳ و ۴ آمده است بعلاوه عدم توفیق در کاستن از خیز و ناراحتی های عمومی بیمار علیرغم تجویز آنتی بیوتیک و کورتیکوسترئوئیدها در مان از ۴۳/۷/۲ باقرصهای همدیلیکرمی اسپروفرولاکتون شروع و به میزان ۴ تا ۶ قرص ادامه یافت.

اثر دارو بر روی حال عمومی بیمار بسیار درخشان بود بدین معنی که ورم کاهش نمایان یافت حال عمومی روی بهبود رفت بیمار دیگر از دردهای شکمی نمی‌نالید. اشتهایش بهتر شد اثر جالب این دارو بر روی آلبومینوری و وزن در شکل ۳ و ۴ بخوبی دیده میشود.

چنانکه از دوشح حال فوق دریافت می‌شود تجویز اسپرونولاکتون توانسته است بنحو محسوسی از وزن بیمار را بکاهد، بر میزان دیورزی بیفزاید و حتی در منظره الکتروفورز بیماران تغییرات محسوسی بوجود آورد.



چگونه یک داروی آنتاگونیست آلدوسترون بانجام چنین کارهایی تواناست ؟ برای پاسخ باین پرسش باید بناچار درباره فیزیوپاتولوژی خیز در سندرم نفروتیک مطالبی ذکر شود. طبق یک شمای ساده میتوان چنین نوشت.

دراثر پروتئینوری مقدار پروتئین های خون کاهش می یابد و بخشی از مایعات عروقی که از شاخه شریانی در اثر فشار هیدروستاتیک به بیرون تراویده اند باعث کمی فشار اسمزی پروتئینهای خونی نمیتوانند دوباره جذب شاخه وریدی مویرگ شوند. بدینسان مرتباً مایعات عروقی به

فضای میان بافتی میریزند و حجم فضای عروقی کاهش می یابد. این کاهش حجم سه نتیجه حاصل میکند:

۱- کم شدن جریان خون کلیوی و بالایش گلوامرولی .

۲- ازدیاد ترشح الدوسترون.

۳- ازدیاد ترشح ADH (هرمن آنتی دیورتیک یا آنتی پولیوریک). نتیجه منطقی دو کیفیت اولی احتباس نمک و نتیجه کیفیت سوم احتباس آب است.

بدینسان بیرون تراویدن آب از مویرگ ها، احتباس نمک و احتباس آب مجتمعاً خیز و

آنازاک را برمیانگیزند.

برای درهم شکستن این دور و تسلسل چه باید کرد؟

رژیم بی نمک مؤثرست ولی معمولاً خیز بیماران بحدی میرسد که دیگر این رژیم قادر به کاستن از آن نیست. محدود ساختن واردات آب نیز توصیه شده، ولی حرکات آب کلا تبعیت از حرکات نمک میکند و تأثیر آن در همان حدود تأثیر رژیم کم نمک یا بی نمک است.

کاستن از تأثیر الدوسترون - الدوسترون بطور طبیعی از کرتکس سورنال تراوش میشود و نیرومندترین هرمن مینرال کورتیکوئید است. این هرمن جذب شدید سدیم را در لوله های دیستال کلیه برمیانگیزد و همگام با این پدیده کلیه پتاسیم را از دست میدهد.

در انواع خیزها، بهر علت که باشند، مانند خیزهای قلبی، کبدی، کلیوی یا تغذیه ای (کواشیورکور، کمبود پروتئین غذایی و غیره) ترشح الدوسترون در حقیقت یک مکانیسم هومئوستازی برای نگهداری حجم و تونی سسته مایعات عروقی است.

در سندرم نفروتیک، چنانکه دیدیم، مایعات عروقی بیرون میترانند و در نتیجه حجم مایعات عروقی رو بکاهش میروند و همین محرک ترشح الدوسترون است. ولی وقتی الدوسترون شروع به ترشح کرد احتباس موجود نمک را تشدید میکند و همین شدت احتباس خود موجب تشدید خیز بیمارست. بدین سان پدیده ای، که در اصل یک مکانیسم هومئوستازی ضروری بوده، سبب نگهداری و دائمی ساختن خیزست. مشتقات استروئیدی جدید، که بنام عومی اسپیرونولا کتون نامیده میشوند، عمل آتا گونیست الدوسترون را دارند و در نتیجه آن بخش از خیز بیماران را که ناشی از تراوش نابجا و بیش از حد الدوسترون است برطرف میسازند، چنانکه در بیماران مورد بحث بخوبی مشهود است.

نکته قابل ذکر در مورد بیمار دوم اینست که اسپیرونولا کتون هنگامی مؤثر افتاده است که مشتقات کورتیکو استروئیدی اثر نمایانی نداشته اند و علاوه بر آن اسپیرونولا کتون از درجه و شدت پروتئینوری بیمار کاسته است. از این رو شاید بتوان چنین انگاشت که اسپیرونولا کتون ها

محتما بعلت سازمان استروئیدی که دارند غیر از اثر خاص آنتاگونیسم با آلدوسترون آثار هرمنی دیگری همانند سایر کورتیکوستروئیدها دارند و در سندرم نفروتیک با مکانیسمی اختصاصی تر عمل میکنند. بر اساس نتایج حاصله در یک یادویمار هرگز نمیتوان عتیده‌ای مطرح ساخت ولی بهر حال شاید مطالعات آینده ثابت کند که اسپرونولاکتون‌ها در سندرم نفروتیک غیر از اثر مدر آثار خاصی بر روی تراوایی گلوپولها نیز دارند.

مطالعه الکتروفورز پروتئین‌های پلاسما در این دو بیمار بسیار جالب بوده است. بخوبی می‌بینیم که در بیمار اول میزان کلی پروتئین‌ها افزایش یافته و از $3/9$ به 6 گرم در 100 میلی لیتر رسیده و از آن مهمترین تغییرات کیفیتی پروتئین هاست، بدین معنی که در آغاز فقط $21/8\%$ از $3/9$ گرم پروتئین نوع سرم آلبومین بوده ولی در پایان $39/6\%$ از 6 گرم پروتئین از نوع سرم آلبومین بوده است. همگام با افزایش سرم آلبومین آلفا دو و بتا گلوبولین کاهش یافته‌اند و گاما گلوبولین اندکی زیادتر شده است، بنوعیکه منظره الکتروفورز بیمار، که در ابتداء کاملاً منطبق با سندرم نفروتیک خالص بود، بعداً تا حدودی شبیه به وضع طبیعی شده است.

همین آثار در بیمار دوم نیز مشهود است بدین معنی که گرچه پروتئین تام از $4/8$ گرم به $3/42$ گرم در 100 سانتیمتر مکعب رسیده ولی تغییرات کیفی جالبی بظهور پیوسته است بدین معنی که در ابتداء $17/2\%$ پروتئین‌ها از نوع سرم آلبومین بوده ولی در پایان کار $20/1\%$ پروتئین‌ها از نوع سرم آلبومین بوده همگام با افزایش سرم آلبومین، تغییرات کیفی دیگری در سایر انواع پروتئین‌ها حاصل شده است.

باید توجه داشت که، میزان تجویز اسپرونولاکتون در بیمار دوم بیش از حدودی بوده است که در مطبوعات طبی آمده است و بهمین دلیل اثرات جالبی بر روی پروتئینوری و پروتئین‌های خون داشته است.

ولی باید دانست که این ترکیبات در تمامی موارد نتیجه مطلوب عاید نمیسازند و در این صورت باید چنین انگاشت که یا علت خیز ریختی به آلدوسترون‌سترون ندارد و یا پدیده مرضی اصلی که سندرم نفروتیک را برانگیخته است یک کیفیت پیشرو و خطیر و غیر قابل درمان است.

خلاصه و نتیجه

۱- شرح حال دو بیمار مبتلی به سندرم نفروتیک ذکر شده است که علت یکی نفروز خالص و دیگری سندرم نفروتیک ناشی از گلوپولونفروت بوده است.

۲- در این دو بیمار تجویز اسپرونولاکتون (داروی آنتاگونیست آلدوسترون) توانسته

است از خیز بسیار بکاهد.

۳- این مشتمات از نظر فیزیوپاتولوژیک بسیار جالب توجهند و گرچه در تمامی موارد

دارو را بکار برده‌اند. عده‌ای از این بچه‌ها دارای اختلال‌های روانی و رفتاری هم بوده‌اند مقدار داروی مصرف شده ۱۲۰ میلی‌گرم در روز مدت دو ماه بود و کنترل با پلاسبو (Placebo) نیز انجام شده است نتایج حاصله مثبت و منفی الکتروآنسفالوگرافی نیز علائم بهبودی را نشان داده است شاید علت تأثیر گلوتامیک در این موارد پائین بودن قبلی اندازه گلوتامین در خون بعضی از بیماران عصبی و روانی و در نقص عقل فنیل پیروویک (L' oligophrénie phenyl-pyruvique) باشد.

- آمتامین: که توسط آلس - پرینس متال - مایرسون در سال ۱۹۳۳ کشف شده و همچنین متیل‌آمتالین که در سال ۱۹۳۸ هانشیلد (Hanchild) آنرا از سایر ترکیبات مشابه جدا کرد و ترکیبات دکستروژیر آن که بعداً بمقدار زیاد بعلت خاصیت پسیکوتونیک نزد شمار زیادی از بیماران ناقص عقل مصرف شده است.

در آماری که دله‌وی و پی‌شوسی کو (Delay, Pichot, Sicot) (۱۹۴۹) و بعداً کو گلماس (۱۹۵۹) راجع باین داروها منتشر کرده‌اند نتایج بسیار جالبی بویژه در موارد نقص عقل توأم با تحریکات تهاجمی (Acces d' agressivité) بدست آورده‌اند.

داروهای آمتامین بعلت عوارض ثانوی مزاحم امروزه مصرف نمیشوند معهداً از آنجائی که آمتامین هاراه را برای آمین‌های پسیکوتونیک که از حیث فرمول شیمیائی خیلی بآنها شباهت دارند باز کرده‌اند و طبق تقسیم‌بندی دوله میتوان آنها را بعنوان نخستین داروهای پسیکوآنالپتیک بحساب آورد ذکر آنها در اینجا لازم بنظر میرسد بویژه که آمتامین‌ها قادرند فعالیت هوشی را نیز تقویت نمایند.

- فاستوپران (لیدپران) [Phacetopéran (Lidepran)] را از این داروهای پسیکوتونیک ذکر میکنیم داروی مزبور در ایران هنوز یافت نمیشود و طبق آمارهائی که اخیراً منتشر شده تأثیر بسیار خوبی روی اطفال ناقص عقل دارد گذشته از خواص مذکور فور (Faure) خاصیت توهم‌زای این دارو را خاطر نشان میسازد.

- ریتالین (Ritaline) یک داروی پسیکوآنالپتیک (تقویت‌کننده روان) است از نظر خواص فارماکودینامیک بین آمین‌های پسیکوتونیک و کافئین قرار دارد. کارتر (Carter) در ۱۹۵۶ این دارو را به ۲۷ بچه عقب افتاده مصروع بی حال و سر بهوا که بآنها توأمأ داروهای نورولپتیک و ضد صرع داده میشد و دچار عوارض ثانوی شده بودند بمقدار ۰.۱ میلی‌گرم در روز برای برطرف کردن این اختلالات داده است. لوی و جمس (James, Lévy) و همکاران نتایج این دارو را نزد ۶۱ بچه با داروهای پلاسبو هم کنترل کرده‌اند. زیرمن

(Zimmermann) در ۱۹۵۸، شاهد بهبود وضع رفتار بیماران با ریتالین بوده است. فلدمن (Feldmann) در ۱۹۶۲ گزارش داده است که هنگام تجاوز دارو از ۱-۲ قرص ۱ میلی در روز، بیماران دچار حالات تحریکاتی ناراحت کننده شده‌اند.

-لوسیدریل (Lucidril) یک داروی پسیکوکورتیکوتونیک است و مستقیماً روی کورتکس اثر میکند. رت و کهلمن (Rett, Kohlmann) در ۱۹۶۳ این دارو را به ۲۱ بچه ناقص عقل و همچنین به ۱۰ بالغ (بهره هوشی ۴۵٪ تا ۷۱٪) داده‌اند مقدار دارو دودفعه پنج سانتی گرم در روز و در صورت لزوم افزایش داده میشود نتایج درمانی که بکمک تست روشاخ و تست خط زدن (Test de Barrage) کنترل شده عبارت است از افزایش محسوس فعالیت و سرعت عمل و نیروهای عاطفی توأم با کاهش دقت ضمناً معلوم شد که این دارو را به بچه‌هایی که دارای تقیصه عقلی شدید هستند نبایستی داد و در مورد اطفال مصروع هم بایستی با احتیاط آنرا تجویز کرد. از داروهای پسیکوانالپتیک داروهای تیموانالپتیک را که محرک خلق میباشند شرح میدهیم: توفرانیل یا ایمی پرامین [Imipramine (Tofranil)] بمقدار زیاد مخصوصاً در پزشکی کودکان مصرف میشود دوشه (Duche) (۱۹۶۰) پیلکینگتن (Pilkington) در ۱۹۶۲ نتایج خوبی در عقب افتادگان سیکلوتیم و اسکیزوفرنی خفیف با آن بدست آورده است

داروهای متوقف کننده (Les inhibiteurs de monoamine oxydase) آنزیم آمین اکسیداز شامل داروهای زیرند:

۱- مار سیلید یا ایپرونیازید [L' iproniaside (Marsilid)] ۲- مارپلان یا ایزوکاربوگسازید [L' isocarboxaside (Marplan)] ۳- نیامید یا نیالامید (La Nialamide) (Niamide) این سه دارو را با نتایج متغیر و گاهی بسیار خوب در انواع تقایص عقلی اطفال هم تجویز کرده‌اند.

راجع به مکانیسم تاثیر داروهای متوقف سازنده منوآکتیواکسیداز باید گفت که سبب بلوکاژ و توقف کاتابولیسیم سروتونین و داروهای کاتکولامین (Catécholamines) گردیده و آنها را در مرحله دزآمیناسیون نگه میدارند از طرف دیگر افزایش مقادیر این اسیدهای آمینه در مغز خاصیت تحریک کننده آنها را توجیه میکنند و بهمین جهت نیز در مرحله اول این دارو بایستی به بیماران عقب افتاده‌ای داده شود که دارای بی‌حال‌وبی‌قیدی (L'apathie) و بی‌کندی حرکتی باشند.

-مارسیلید: فریدمان (A.m. Freedman) (۱۹۵۷) ۱۴ بچه را که سنشان ۱-۴ سال بوده و مبتلا به بیماری خودکاوای کانر (L'autisme précoce de Kanner) بوده‌اند با مقادیری از مارسیلید ۴-۱ میلی گرم برای هر کیلو وزن بدن مدت شش ماه تحت درمان قرار

از داروهای پسیکولپتیک (به پیروی از تقسیم بندی دوله ودنی کر) تنها داروهای نورولپتیک و ترانکی لی‌زان را مورد بحث قرار داده و از داروهای خواب‌آور در این‌جا ذکر نمی‌کنیم از داروهای نورولپتیک نخست لارگاکتیل شرح داده میشود.

لارگاکتیل: بعلت ایجاد بطنی روانی و حرکتی و اثر بی‌تفاوتی عاطفی و اثر تسکین دهنده آن در درمان نقایص عقلی غالب است (سندروم دله ودنیکه) ضمناً بیماران عقب‌افتاده که دچار تحریکات میباشند با اینکه بالارگاکتیل آرام میشوند دقتشان دست نخورده میماند از تاریخ اولین مطالعه بوسیله هویر (Heuyer) و همکاران اودرسال ۱۹۵۳ تا کنون آزمایشها و تحقیقات زیاد دیگری بالارگاکتیل در اطفال بعمل آمده و انتشار یافته است.

فالکونو (Falconu) در کلوک بین‌المللی کلروپرمازین درسال ۱۹۵۵ موارد درمان حالات تحریکاتی اطفال ناقص عقل را با لارگاکتیل گزارش داده است فریدوپایفر (Freed, Peifer) درسال ۱۹۵۶ و هانت و فرانک و کراش (Hunt, Frank, Krush) درسال ۱۹۵۶ به اطفال پسیکوتیک و کودکانی که نقص عقل آنها علت بخصوص داشته لارگاکتیل تجویز کرده و گزارش داده‌اند که نتایج درمانی در اطفال پسیکوتیک بهتر بوده است.

بروز عوارض ثانوی درمان بالارگاکتیل از طرف جملگی مؤلفین گزارش داده شده است: مانند حالت خواب‌آلودگی و جرت در ۱ تا ۲۷ درصد و همچنین سندرم‌های خارج هرمی - رزبین: دومین داروی نورولپتیک که موارد تجویزی مشابه لارگاکتیل دارد رزبین است که از ریشه رولفیا سرپنتینا (*Rauwolfia serpentina*) استخراج شده است و طبق گزارش بندا (Bend) (۱۹۵۴) اغلب در درمان بیماریهای عصبی و روانی اطفال از آن استفاده میشود.

- نوزینان: [Nozinan (Levomepromazine)] که از فنوتیازین مشتق شده دارای اثر سداتیف قوی و تأثیرات خواب‌آور نوروزتاتیف و پائین آورنده فشار خون شدید است. ضمناً چون خاصیت پوتانتیالیزاتور آن چهار برابر کلروپرمازین است باید مواظب افزایش سمیت داروهائیکه احیاناً با آن اضافه میشوند بود.

ح و م . ل . فور (H. et M.L. Faure) درکنگره عقب افتادگی درسال ۱۹۶۱ آماري راجع به درمان ۵۰ طفل عقب افتاده که سنشان از ۲ تا ۱۰ سال بود و از میان بیماران بستری در بیمارستان و سرپائی انتخاب شده بودند با «نوزینان» گزارش داده‌اند مقدار روزانه ۶ تا ۱۲ میلی‌گرم برای بچه‌هایی که سنشان از ۷ سال کمتر بود و ۱۲ تا ۲۰ میلی‌گرم و بیشتر برای کودکان سن‌تر.

عوارض ثانوی فقط در موارد تجویز مقادیر زیاد دارو وجود داشته است با این حال

معلوم شد که قدرت تحمل بچه از شخص بزرگسال کمتر است مخصوصاً اطفال مصروع را نوزینان حساس تر مینماید (آستانه تحریک پذیری را پائین میآورد) طبق این گزارش نتایج درمانی خوبی نزد ۲ طفل پseudodébiles) و ۴ بچه کاراکتریل (Characteriels) et instables) و بیقرار و ۳ طفل نوروتیک بدست آمده در صورتیکه تجویز نوزینان در ۱۳ مورد کودکان پسیکوتیک و اوتیستیک و ۳۸ مورد اطفال عقب افتاده آنفالوپات هیچ نوع اثرساکت کننده موقت هم نداشته است.

گزارش دیگری از طرف هن، ساداتا، کوا، کوژی و تونل (Henne, Sadataka, Kogi et Tonnel) راجع به نتایج درمانی نوزینان نزد ۲۰ طفل ناقص عقل که خلقی بیقرار و پر خاش جو داشته و سنشان از ۱ سال کمتر بوده و در بیمارستان بستری بوده اند منتشر شده است مقدار دارو بتدریج افزایش پیدا کرده (۰ تا ۰.۵ میلی گرم نوزینان در ۲ ساعت با افزایش روزانه مقادیر ۱ تا ۲ میلی گرم تا مقدار ماگزیمم اختیاری ۰.۵ میلی گرم) مؤلفین نامبرده این دارو را مدت سه سال تمام تجویز کرده و در ۰.۵٪ موارد نتایج تسکینی با دوام و شگفت انگیزی بدست آورده اند مواردی که درمان بی نتیجه بوده مربوط است به بیمارانی که درجه زوال عقل و نقص آنها خیلی شدید بوده است ضمناً تجویز این دارو در اطفال مصروع هیچ نوع عارضه ثانوی تولید نکرده و عقیده این دانشمندان بطور کلی قدرت تحمل اطفال در مقابل این دارو از بزرگسالان بیشتر است - ترانل یا تارترات الیموزین : [Tartrate d' alimemazine (Theralene)]
 خواص مرکزی آن مشابه خواص لارگاکتیل ولی ضعیفتر است از این گذشته دارای خاصیت آنتی هیستامینیک و شل کننده عضلانی هم میباشد گورتلر گرالسکی (J. Gurtler et G. Goralsky) این دارو را در سال ۱۹۶۱ نزد ۴ دختر بچه که سنشان از ۷ تا ۱۴ سال بود و بعلت بیقراری شدید و فقدان تربیت بیک سازمان پزشکی تربیتی (ضریب عقلی ۰.۶ تا ۰.۷) سپرده شده بودند بمقدار روزی سه بار سه قرص ۱ میلی گرمی (ویا قاشق قهوه خوری در صورتیکه دارو بصورت شربت باشد) تجویز نموده اند طبق گزارش آنها ضریب عقلی و سعی و کوشش اطفال بطور محسوس افزایش یافته و ضمناً بچه ها آرام شده احساس امنیت در آنها بیشتر شده است.

- ملریل [Melleril (La Thioridazine)] این دارو یکی از نورولپتیک های ماژور است و مخصوصاً روی پسیکوزها مؤثر بوده دارای خاصیت ضد اضطراب است و میتوان مقادیر کم آنرا بعنوان داروی آرام بخش مصرف کرد در سال ۱۹۶۰ رنچ (Rentsch) این دارو را به ۲.۳ کودک که سنشان از ۲ روز تا ۱۵ سال بود مدت ۱۷ ماه تجویز کرده مقدار دارو ۱/۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن ۲-۳ بار در روز می باشد.

نتایج درمانی خوب با این دارو در موارد حالات تحریکاتی و خشم و غضب شدید و افزایش ماده

نقص عقل متوسط و شدید بوده با مقادیر ۲ تا ۳ میلی گرم دارو معالجه کرده اند طبق گزارش این مؤلفین نتایج حاصله خیلی نامنظم و معمولاً موقت بوده است بعقیده آنها و بطور کلی نبایستی آنرا برای اطفال ناقص عقل که دچار تحریکات هستند تجویز نمود.

نتایج:

مؤلفین این مقاله تحت واژه نقص عقل در واقع گروه متنوع بالینی مرض های مختلف اطفال را ذکر کرده اند. و نتایج حاصله بر حسب آنکه بیماران فقط دچار کودنی ساده بوده و یا پسیکوزهای دوران بچگی و یا نقص عقل شدید توأم با تحریکات و یا آپاتی و یا آسفالوپاتی با صرع داشته اند مشخص و مختلف است در اطفال کودن خفیف و متوسط داروهای نورولپتیک و ترانکی لزان خوب بوده است. برعکس عقب افتادگان عمیق و تحریکاتی خیلی از خود مقاومست نشان داده اند اغلب مؤلفین در این موارد حتی پس از استعمال قوی ترین داروهای نورولپتیک تنها بهبودی های موقت را گزارش داده اند. اطفال عقب افتاده آپاتیک که دچار وقفه روانی- حرکتی هستند و همچنین کودکان خود کاو (Autiques) و گاهی هم عقب افتادگان بیقرار با آمین های پسیکوتونیک و تیموآنالپتیک بهبود یافته اند. ضمناً توأم شدن داروهای پسیکو آنالپتیک و پسیکولپتیک دارای نتیجه جالب تری بوده است از آزمایش های مورد بحث چنین برمی آید که همیشه لازم نیست خواص پسیکوفارماکولژیک یک دارو حتماً با تأثیرات بالینی آن در بیماران مشابه باشد مثلاً آسقامین ها که مشهور بداروهای استیمولان هستند با این حال روی کودکان تحریکاتی، تأثیر تسکین دهنده دارند و همینطور بعضی داروهای متوقف سازنده آنزیم منوآمینواکسیداز که تأثیر خوبی روی حالت بیقراری دارند.

راجع به نتایج حاصله از این مقاله چند نکته را باید تذکر داد.

۱- اگر بنا باشد مصنفین نتایج حاصل از آزمایش های خود را بخواهند بر اساس مشاهدات بالینی مستقیم و شخصی یا قضاوت همکاران دیگر خود بنانهند در این صورت استفاده از روشهای تحقیقاتی علمی تری مانند تجویز پلاسبو و مقایسه با گروه های شاهد هم نزد بیمارانی مانند عقب ماندگان عقلی که دارای چنین تنوع بالینی است نمیتواند نتایج چندان صحیح و قانع کننده داشته باشد زیرا با چنین بیمارانی که تنها جنبه های منفی مشترکی دارند نمیتوان گروه معادل و قابل مقایسه ای تشکیل داد.

۲- راجع بمقایسه سطح هوش هم باید گفت که در تمامی این تحقیقات اندازه گیریهای کمی بکار برده شده که در واقع روی اختلافات کیفی خیلی مهمی را پوشانده است و بالاخره ایراد دیگر آنست که تست های بکار برده شده اغلب تست هائی هستند که برای شاگردان

نرمال مدارس ساخته شده‌اند.

۳- مقایسه نتایج تجربی هم بعلمت تنوع آنها مشکل است غالباً شمار بیماران تحت آزمایش کم و محدود است ومدت زمان دوره‌های مشاهده در بعضی موارد خیلی کوتاه است واین موضوع صحیح نیست چون مشاهده شده که بعضی از داروها پس از مدت طولانی مؤثر واقع میشوند ویا برعکس اگر زیادی داده شوند منجر باعتیاد میشوند وبلاخره برحسب اینکه آزمایشها و تحقیقات درباره بیماران بستری در بیمارستان یا یک مرکز تعلیم و تربیتی ویا بطور سرپائی بعمل آید نتایج درمانی فرق میکند با وجود تمام انتقاداتیکه گفته شد باید اقرار کرد که بیلان فعلی مثبت است ونوید پیشرفتهای زیادی را برای تحقیقات آینده میدهد.

* * *

توضیح - مطالب این کنفرانس که در بیمارستان روزبه ایراد شده است از روی مقاله‌ای تهیه شده که تحت عنوان

Les Traitements medicamenteux des enfants deficients mentaux

بقلم Pringuet و Brauner در شماره‌های نهم و دهم سال ۱۹۶۳ مجله

Revue de Neuropsychiatrie infantile et d' Hygiene mentale de l' enfance

چاپ گردیده است.