

## مسائلی چند در باره معالجه سل ریوی با آنتی بیوتیک ها

استرپتومیسین - پاس - سولفونامیدها و تپ آ و فیره

نگارش

دکتر عزت الله اسخ

شش سال از شروع درمان با استرپتومیسین در سل انسان میگذرد مسلم است که پیدایش این دارو در معالجه سل ایجاد انقلابی کرده است که یقین میتوان گفت تاریخ سل شناسی نظیر آنرا از نظر شیمیوتراپی هرگز بخود ندیده است. از آنچه از مطبوعات طبی شصت هفتاد سال اخیر برمی آید استنباط میشود و هنوز اطباء سالخوردهئی که خود شاهد آن بوده اند هستند و حکایت میکنند دو بار دانشمندان طب و سل شناسان گرفتار شعف و مسرت زائد الوصف ولی متأسفانه زود گذری شدند یکی با پیدایش توبر کولین که کخ کاشف آن تصور میکرد داروی قطعی و اختصاصی سل را آورده بزودی این آفت جهانی را مضمحل خواهد کرد اما همان اندازه که هجوم مردم برای دریسافت این کیمیای موعود زیاد بود و ترنهای مختلفه پر از بیمار از نقاط دنیا بآلمان میرفت و شیشه های توبر کولین در بازار سیاه بقیمت سرسام آوری رسیده بود بهمان سرعت این دارو در بوته فراموشی افتاد بطوریکه امروز از نظر درمان یا بکلی در بعضی ممالک فراموش شده یا موارد استعمال فوق العاده کم در بعضی اشکال سل و سلهای غیر عادی (۱) فقط دارد. همین شادی و شعف در حدود بیست و پنج سال قبل با املاح طلا پیدا شد که آنهم بزودی زائل گشت برای ویتامین (د) و (آمین نیکوتینیک) خوشبختانه چون تبلیغات باندازه آن دو دارو زیاد نبود شکستش هم آنقدر نمودار نشد. اما مسلم است که استرپتومیسین نتایجی را که نشان داده بهیچوجه قابل قیاس

با موارد فوق الذکر نیست در ظرف این شش سال ده ها هزار نفر عمر خود را مدیون این دارو هستند.

اطفالی که با مننژیت سلی محکوم بمرگ بودند بسیاری از آنان امروز در روی نیمکتهای دبستان و دبیرستان همدوش با همکلاس های دیگر تحصیلات خود را ادامه میدهند و شیر خوار گانیکه در ماه های اول حیات قبل از ۱۸ ماهگی با سبیل وارد بدنشان شده و سرنوشتشان بسیار شوم بود از آنها هم عده کثیری امروز خنده و نشاطشان تنها تسلی خاطر والدینشان است.

از نوشتن این سطور بهیچوجه قصد ندارم اهمیت این دارو را از آنچه هست کمتر کنم و اگر فرصتی شد در مقاله دیگر موارد استعمال صحیح آنرا آنطوریکه پس از شش سال تجربه استادان فن تقریبا بر آن متفق القولند در ضمن درمانهای امروزی سل ریوی بیان خواهم کرد اما از ذکر این قسمت ناگزیرم که این انقلاب طبی و درمانی همچون هر انقلابی که کور است و خشک و تر را با هم میسوزاند هنوز التهاب آن لااقل در بعضی نقاط فرو ننشسته و قربانیهای بسیاری میدهد امروز در بسیاری از ممالک متمدن این دوره اول انقلاب استرپتومیسین پایان رسیده و با راهنمایی متخصصین فن آسمان صاف حقیقت بینی علمی جلوه گر شده است و از استرپتومیسین آنچه را میخواهند که قادر است بدهد.

اما متأسفانه در همه جا اینطور نیست و هنوز بسیاری فدای آنارشی موارد استعمال این دارو میشوند.

بیماری که سل او مسلم و تا چند سال قبل طبیب عمومی برای معالجات کلاسیک پنوموتورا کس و غیره نزد متخصص سل میفرستاد امروز بصرف خوش بینی و اعتماد زیاد به استرپتومیسین خودش اقدام به معالجه با این دارو میکند و پس از دو سال درمان مریض را موقعی بسل شناس احاله میدهد که دیگر از دست طب امروزی کاری ساخته نیست و بیمار برای هفته های بعد باید منتظر اجل محتومش باشد آیا تصور نمیکنید که قربانی این انقلاب استرپتومیسین شده است؟ موارد مثال متأسفانه بسیار است و بهمین منظور و برای کم کردن آفتهای حیاتی و در عین حال مادی مسلولین این مقاله تهیه شده است.

مسئله اول اینست که استرپتومیسین گاه در بیمار از همان گرم اول بی اثر است یعنی سوشهای باسیل بیمار نسبت به استرپتومیسین مقاوم است (۱)

این موارد البته کم دیده میشود ولی از طرف دیگر در بیمارانی هم که از ابتدا سوشهای میکربی آنها نسبت باین دارو حساس است پس از زرق کمتر از پنجاه گرم هفتاد و هشت درصد و پس از صد و بیست گرم نود درصد مقاومت پیدا میشود و بنابر این دارو اثری نمیکند این بیماران نه فقط بهیچوجه خود فائده از ادامه درمان با استرپتومیسین نمیرند بلکه منبع خطرناکی برای دیگران هستند که بعلت اخراج باسیلهای مقاوم کسانی که از آنان مبتلا میشوند (۲) از همان ابتدا بیماریشان نسبت به استرپتومیسین مقاوم بوده در صورتیکه احتیاج باین اسلحه مؤثر داشته باشند متأسفانه خلع سلاچند.

موردیکه ذیلا ذکر میشود اینقسمت را خوب مجسم میکند

ب ن دانشجوی طب بیست و شش ساله هیچ نوع سابقه بیماری ندارد پدرش از زخم معده مرده است مادر و برادر و دو خواهرش سالمند هر سال رادیو سکوپبی و کوتی میشود در ۱۹۴۳ در کلاس پثب کوتی مثبت همراه آن خستگی شدید پیدا میشود اما از نظر رادیولوژی چیزی در سینه مشاهده نمیگردد در سال ۱۹۴۶ دوره اکسترنی را در کلینیک سل بردو میگذرانند مجدداً در ۱۹۴۸ با سمت کارورزی وارد سرویس سل میشود رادیو گرافی سینه چیزی نشان نمیدهد در ژانویه ۱۹۵۰ دوباره با سمت کارورزی وارد همان سرویس میشود و بکار برونکوسکوپبی می پردازد رادیوی سینه طبیعی و وزنش ۷۳ کیلو است در ماه مه همانسال بجای یکی از سل شناسان بردو مشغول کار میشود در آن کار خود را خسته میکند و دوبار دچار تب ۳۹ و ۳۹٫۷ میگردد در ۲۴ مه درد شدید حاد زیر ترقوة چپ که با سرفه شدت پیدا میکرده او را ناراحت میکند در این موقع خطوط چهره کشیده شده در سینه رال هائی شنیده میشود پنج کیلو لاغر شده کلیشه سینه سایهئی را که در آن حفرهئی موجود است در طرف چپ نشان میدهد در ۲۵ مه اخلاط دارای باسیل است و قبل

۱ - Streptomycine - resistance

۲ - Surinfection exogène

از شروع بمعالجه این اخلاط در روی محیط لوئشتین (۱) کشت میشود و مطالعه مقاومت به استرپتومیسین نشان میدهد که کلنی های باسیل نسبت به پنجاه گاما در هر سانتیمتر مکعب مقاوم هستند از فردای آنروز معالجه با استرپتومیسین روزی یک گرم و بعد یک و نیم و بعد دو گرم شروع میشود اول ژوئن حالت عمومی خراب و غذا خوردن مشکل میشود سایه حفره دار ریه مرتب بزرگ شده تب بالا میرود در حلق دانه هائی پدیدار میشود در پنج ژوئن پنوموتورا کس ایجاد میکنند که بعلت سختی ریه مفید واقع نمیشود تب نامنظم تر غذا خوردن مشکل دانه های حلق زیادتر میشود وزن مریض از ۷۳ به ۶۱ رسیده است در طرف راست هم یک سایه کوچک کنار ناف ریه پیدا میشود.

سردرد و استفراغ صبحانه پدیدار و دو توبر کول روی صفحه کوروتیدچپ (۲) مشاهده میگردد ولی مایع نخاع شوکی طبیعی است.

چون استرپتومیسین مؤثر نیست بهرراه آن معالجه با پاس داخل وریدی به صورت پرفوزیون روزی ده بعد پانزده و بعد سی گرم اضافه میگردد باین ترتیب حال عمومی بیمار کم کم بهتر شده توبر کول های ته چشم از بین میرود وزن مریض اضافه میشود و دیگر سایه های ریوی از دیاد پیدا نمیکند.

در تاریخ ۱۴ ژوئیه بعلت اسکروز وریدها زرق پاس غیرممکن میشود و استرپتومیسین هم چون از ابتدا بعلت مقاومت باسیل بی اثر بوده بعداً قطع میشود. از تاریخ ۲۵ اوت تب آ تا روزانه صد میلی گرم بمریض داده شده تا ۳ اکتبر ادامه میدهند. بیمار از تاریخ ۱۵ سپتامبر تبش قطع و حال عمومی بهتر میشود سایه های ریه راست و چپ هم کوچکتر میگردد.

مسئله دوم آنست که گاهی نه فقط بیمار بهیچوجه استفاده از استرپتومیسین نمیبرد بلکه این دارو باعث می شود که رشد و نمو باسیلها سریعتر انجام گیرد (۳) موردی را که ذکر میکنیم این قسمت را نشان میدهد.

در بیماری سی ساله برای حفره لب فوقانی در ۱۹۴۸-۱۹۴۹ پنوموتورا کس ایجاد میکنند و میزان صدویست گرم استرپتومیسین زرق میشود. امتحان آزمایشگاه

۱ — milieu de Lôwenstein      ۲ — Choroïde

۳ — Streptomycine—dependance

نشان میدهد که باسیلها نسبت به استرپتومیسین بمیزان ۱ در ۱ گامادر محیط دوبوس (۱) حساسند.

با این معالجه حال بیمار بهتر شده بمنزلش میروود در منزل هم ۵۰ گرم استرپتومیسین میزند در اواخر نوامبر ۱۹۴۹ حال بیمار مجدداً خراب شده پلورزی چرکی پدیدار و لاغر میگردد معالجه با استرپتومیسین از قرار روزی ۲ گرم برقرار می شود. با وجود این درمان فیستول بین جدار و پرده جنب شدت پیدا کرده در طرف چپ هم حفره پدیدار میگردد. امتحان آزمایشگاهی در سه بار نشان میدهد که باسیلها نسبت به استرپتومیسین مقاومند. در ۳۱ ژانویه پس از دو ماه معالجه مطالعه باسیلها نشان میدهد که نسبت به استرپتومیسین حالت تحت الحمايگی پیدا کرده اند. استرپتومیسین دپاندانس - یعنی باسیلها در محیطی که استرپتومیسین موجود است زودتر و زیادتر از محیط کشت معمولی نمو ورشد می کنند. معالجات با پاس هم اثری نکرده بیمار فوت میکند.

مسئله سوم - آنست که گاه باسیل کخی فقط در مجاورت استرپتومیسین میتواند برشد و نمو ادامه دهد و در غیر آن نمیتواند تکثیر کند (۲) موردیکه ذیلا ذکر میشود این قسمت را بیان میکند.

به بیماری چهل و پنج ساله مسلول ریوی دو طرفه در مدت دو ماه ۱۲۰ گرم استرپتومیسین زرق میشود حال عمومی و موضعی شدت پیدا کرده ورم حنجره پدیدار میگردد در این موقع معالجه با استرپتومیسین را متوقف کرده حال بیمار موقتاً بهتر میشود ولی پس از چهار ماه فوت میکند. مطالعات آزمایشگاهی نشان میدهد که باسیلها نه فقط به استرپتومیسین مقاوم بوده اند بلکه بدون آن نمیتوانستند برویند (استرپتومیسین اگزیزانانس) زیرا اینها در محیط کشت معمولی اساساً پروئیده فقط در محیط مخلوط با استرپتومیسین تکثیر کرده اند.

مواردی را که بطور نمونه از هر کدام یکی ذکر شد نشان میدهد که کورانه

استرپتومیسین تجویز کردن علی الخصوص بمقادیر نسبتاً زیاد چه خساراتی برای بیمار و اطرافیانش دربردارد.

### برای کم کردن این خطرات چه باید کرد؟

اول پائین بردن مقدار دارو بمیزان حداقل لازم - بخاطرمان هست که در شروع معالجه با استرپتومیسین چندسال قبل روزانه در حدود دوسه گرم و بیشتر از این دارو را هر چهار ساعت یکبار زرق میکردند. مسمومیتها و عوارض گوشه و عصبی و رزیستانس این دارو باعث تجدیدنظر در میزانش شد بطوریکه بعداً یک گرم روزانه در دو تزریق صبحانه و شبانه و بالاخره یک تزریق بیست و چهار ساعته جانشین مقادیر اولیه شد.

پرفسور برنارد و همکارانش مطالعاتی را شروع کردند که تاچه حد میتوان میزان استرپتومیسین را کم کرد بدون آنکه نقصانی در تأثیر آن بعمل آید. مشاهدات آزمایشگاهی بآن نشان داد که تکثیر باسیلها تامدتها بعد از آنکه از مجاورت استرپتومیسین برکنار میشوند متوقف میماند چنانکه کشت باسیلی که هر دور روز فقط مدت هشت ساعت در مجاورت محلولی از استرپتومیسین که دارای ده واحد در هر سانتیمتر مکعب میباشد قرار گیرد متوقف میماند در صورتیکه این مجاورت فقط هر سه روز یکبار باشد نتایج آن فقط کمی کمتر است. تجارب متعددی که مدتهای طولانی تعقیب شده نشان میدهد که معالجه با استرپتومیسین هر سه روز یکبار بخوک هندی مسلول از نظر تأثیر مساوی با معالجه با همان دارو روزانه دو تزریق است. پس از کسب این نتایج بسیار مفید استاد مزبور این طریقه زرق یک گرم هر سه روز یکبار را بر ضد انسان مسلول معمول کرد. نتایج این طریقه زرق با زرق روزانه از نظر موفقیت و شکست تأثیر بر علائم عمومی و عملی بهبودی رادیولوژی و باکتریولوژی کاملاً قابل انطباق است. مسلم است این طریقه درمان که از نظر مالی و راحتی بیمار تاچه حد کمک شایان باو میکند باعث میشود که علائم مسمومیت با دارو و مقاومت باسیل نسبت بآن بمقدار زیادی تأخیر افتد.

بنابراین توصیه میشود که بغیر از موارد حاد که زندگی بیمار در خطر است در اشکال دیگر خصوصاً در مواردیکه احتیاج بدرمان طولانی با استرپتومیسین است این طریقه استرپتومیسین سه درمیان را با مشارکت کلاپسو تراپی های طبی و جراحی بکار برد .

دوم - مشارکت آنتی بیوتیک ها - فوائد شرکت آنتی بیوتیک ها در معالجه سل ریوی هم در آزمایشگاه وهم بر روی مریض مسلم شده است اول آنکه شرکت چند دارو در جلوگیری از نمو باسیل اثرش بمراتب زیادتر از آنستکه هر یک جدا گانه داده شود ثانیاً آنکه این مشارکت مقاومت باسیل را نسبت بهریک از داروها به تأخیر میاندازد . پرفسور برنارد صد بیمار مسلول ریوی را بدو گروه مشابه تقسیم کرد . در گروه اول درمان با استرپتومیسین و سولفن (۱) مشترکاً انجام شد در گروه دوم که بعنوان شاهد بکار میرفت فقط استرپتومیسین زرق شد این معالجه مدت صدوسی روز ادامه پیدا کرد در گروه اول پس از چهل و دو روز درمان سی و هشت درصد سوشهای میکربی به ده گاما استرپتومیسین مقاوم شدند در صورتی که در گروه ثانی این تعداد به ۷۸ درصد بالا رفت پس از ۱۲۰ روز گروه اول ۴۸٪ و گروه ثانی ۹۰٪ مقاومت پیدا کرد یعنی اختلاف تقریباً ۵۰٪ بین دو گروه پدیدار شد پس باید گفت که سولفن ها اثر تأخیر دهنده بر روی مقاومت به استرپتومیسین داشته در معالجات آنتی بیوتیک از این طریقه درمان مشترک باید استفاده کرد .

از طریقه درمان مشترک آنتی بیوتیک ها چند نوع ذکر میشود :

الف : شرکت بین استرپتومیسین و پاس

ب : استرپتومیسین و سولفن ها

ج : استرپتومیسین و روغن شولمو گرار (۲)

د : استرپتومیسین و ت ب ا

ه : سولفن ها و پاس

و : ت ب آ و پاس

نتیجه - در مورد استعمال آنتی بیوتیک ها خصوصاً استرپتومیسین برای درمان

سل ریوی باید بخاطر داشت که اولاً این داروها جانشین کلاپسوترابی های طبی و جراحی نمیشود ثانیاً در صورت لزوم زرق استرپتومیسین به بیمار مسلول ریوی در اغلب موارد طریقه زرق سه روز در میان استرپتومیسین کافی است .

ثالثاً در صورت لزوم درمان مرتب روزانه برای تأخیر از بروز مقاومت باسیل نسبت به آنتی بیوتیک مورد استعمال باید آنرا با آنتی بیوتیک های دیگر بطور موازی استعمال کرد .

### منابع اکتساب

- 1— F. Piéchaud, P. Fréour et Nappee (Bordeaux) Revue de la tuberculose N° 1-2 1951 Page 124
- 2— Streptomycino-dependance et tuberculoses tertiaires aggravées par la streptomycine  
A. Dufourt- Brun par Viallier Kalb. (Lyon)  
Rev. de la tuberculose N° 1-2 1951 Page 3
- 3—Mêmes auteurs N° 1-2 1951 Page 4
- 4—Bernard (Et) et Kreis- Bases experimentales de la streptomycinothérapie en injection espacées (tous les 2 ou 3 jours)  
Bulletins et memoirs de l'academie nationale de medecine 27-28 1951 492.
- 5—Mêmes auteurs Les injections de dihydrostreptomycine espacée un jour sur trois dans le traitement de la tuberculose. Bulletin de la société medicale des hopitaux de Paris 23-24 1951 911
- 6—Mêmes auteurs. Abaissement du risque de streptomycino-resistance sous l'action d'un traitement conjugué: Streptomycine Sulfone. Etude de 100 tuberculeux pulmonaires. Bulletin Academie nationale de medecine 23-24 1950 461
- 7—A Duroux et P. J. Colestos. Etude clinique et bacteriologique de 38 cas de tuberculose pulmonaire excavée traités par l'association streptomycine P. A. S en perfusion courte.  
Revue de la tuberculose N°9 1951 781
- 8—Warembourg et Niquet—l'association huile de chaulmoogra—  
Streptomycine en tuberculose pulmonaire. Presse medicale 67  
1951 1387



9— Paul Veran, N. Rist, Cottet, Guinot, Les Sulfones associées au P.A.S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire non miliaire Revue de la tuberculose 1951 83



از موقع ارسال مقاله فوق برای چاپ محصول شیمیائی جدیدی سر و صدای زیادی را خصوصاً در مطبوعات غیرطبی ایجاد کرده است که چون کشف حقیقت و اثرات واقعی این دارو از آنها غیرممکن بود منتظر مطبوعات طبی خارجی شدم تا اخیراً در دو مجله طبی ضمن سه مقاله بطور نسبتاً تفصیل از آن گفتگو شده است. از آنجائیکه این دارو هم بایران رسیده و در بازار پخش شده است بی مناسبت ندانستم بدنبال مقاله اول چند کلمه اضافه کنم تا ارزش حقیقی و مقام واقعی این داروی جدید هم بین دیگران بدون در نظر گرفتن تبلیغات بی اساس معین شود.

بین داروهای شیمیائی که اثرات ضدسل دارند سال ۱۹۴۵ دو سلسله مطالعات در انستیتو پاستور پاریس انجام شده یکی توسط کرین (۱) برای درمان سل تجربی با اسید نیکوتینیک دیگری توسط لوادی تی (۲) برای همین کار بوسیله تیوسمی کار بازن اسید نیکوتینیک (۳)

نتیجه این مطالعات این بود که:

۱ - این ادویه شیمیائی اثرات خاص (۴) بر روی باسیلهای نوع باکتریوم دارد (باسیل سل و جذام) . ۲ - این تأثیر مربوط بعمل ویتامین دارو نیست . در همین سال ۱۹۴۵ داروی فوق را که خواستند برای درمان سل انسانی بکار برند بعلت ازدیاد میزان روزانه (۵) که بچند گرم بالغ میشد اغلب اوقات باعث ناراحتی های معدی میگردد که کم کم مورد استعمال آنرا محدود کرده آزمایشها دیگر قطع شد تا در ژوئن ۱۹۵۱ اولین بیماران مسلول در امریکا

۱-Chorine      ۲-Levaditi      ۳-Thiosemicarbazone de l'acide  
nicotinique      ۴ - spécifique      ۵-Posologie

بگذرد تا میزان کمک آن در مداوای ضد سل بطور دقیق تعیین گردد تعداد بسیاری بیماران مسلول که هنوز تشخیص داده نشده و مداوا نگردیده اند در ممالک متحده موجود است و تمام قرائن و امارات نشان میدهد با وجود معالجات شیمیائی ضد سل مهمتر احتیاج به مؤسسات بیمارستانی و آسایشگاه که دارای پرسنل متخصص و آزمایشگاه باشد بیشتر خواهند شد نه آنکه نقصان یابد عجالتاً هیچ دلیلی در دست نیست که بتوان امیدوار بود که با تیدرازید اسید نیکوتینیک یا داروهای موجوده دیگر دوره اقامت بیمار را در آسایشگاه کوتاه کرد برعکس در بعضی موارد دوره اقامت بیشتر میشود زیرا معالجه شیمیائی مؤثر باعث میشود مداوای دیگر را که غیر قابل عمل بود بشود انجام داد»

### مآخذ

A—Ed Sivriere:

I— Hydrazine de l'acide isonicotinique dans le traitement de la tuberculose. la Presse medical 12 Avril 1952 Page 534-535

B — la chimiotherapie de la tuberculose par les derives de l'acide nicotinique et Isonicotinique: la Semaine medicale. No 16. 26 Avril 1952