

استرپتومیسینورزیستانس = استرپتومیسینودپاندانس (۱)

نگارش

محمد اسمعیل تشید

دانشجوی سال ششم پزشکی

امروزه همه دانسته‌اند که S.R. مخصوصاً در جریان سلهای دوره سوم (۲) پدید آمده و انتظارات ما را از این آنتی بیوتیک قطع مینماید. اما در این سلهای مقاومت یافته گاهی فنومن عجیبی بنام استرپتومیسینودپاندانس (۳) رخ میدهد که در این موارد با تجویز آنتی بیوتیک، بیماری سرعت بوخامت میگرداید یعنی بکلی نتایج عکس بدست میآید و مجموع ایندو فنومن باعث شده است که اکنون تمام روشهای قدیمی درمان با استرپتومیسین را ترك نموده و مجدداً اندیکاسیونها و مقادیر مورد لزوم آنرا تعیین نمایند که برای فهم مسئله ابتدا بایستی در باره این دو فنومن مطالعه بیشتری نمود.

برای اینکه استرپتومیسین بر روی B.K. اثر نماید بایستی با مقدار کافی آنتی بیوتیک آغشته شده باشد بنابراین اگر مقادیر لازم استعمال نشود یا اینکه در مقابل یک کیسه چرکی فیبرو و آنکیسته نبایستی انتظار اثر داشت گاهی کم شدن PH خون استرپتومیسین را که دارای خاصیت قلیائی است خنثی میسازد ولیکن گذشته از این موارد عدم تأثیر دارو را بایستی بعلت پیدایش مقاومت ثانوی (۴) دانست.

« بطور کلی هنوز تعریف صحیحی از مقاومت B. K. در دست نداریم و نمیتوان گفت که این بیمار دارای باسیل مقاوم - آن دیگری دارای باسیلهای مطلقاً حساس میباشد بلکه مطابق آخرین تعریف بایستی گفت که اگر در محیط کشتیکه دارای (۸ تا ۵ واحد) استرپتومیسین در CC باشد سوشها رشد نمودند آنها را مطابق تعریف مقاوم میگوئیم و حال آنکه در بین آنها سوشهای حساس هم میتوان یافت و اگر سوشها در این مقدار آنتی بیوتیک رشد نمودند حساس میباشند خاصیت استرپتو- میسینورزیستانس یک صفت ثابت بوده و از لحاظ نقل و انتقال سوشها این صفت خود را حفظ مینمایند. » (کتاب استرپتومیسین فرانسه ۱۹۴۹)

۱ — streptomycino — resistance Streptomycino — dépendance

۲ — tertiaire ۳ — streptomycino - dependante

۴ — resistance secondaire

تجربه ثابت نموده که در موقع پیدایش مقاومت تزریق مجدد دارو اثرش صفر می‌باشد بنا براین از لحاظ کلینیکی هرگاه سل در زیر تزریقات استرپتومیسین بسیر خود ادامه داد بایستی حدس شروع مقاومت B.K. را زد .

در بدو کشف استرپتومیسین بواسطه ظهور ناگهانی سوش‌های مقاوم در محیط کشت آنرا یک فنومن موتاسیون (داروینسم) میدانستند لیکن تجربیات سال‌های بعدی رابطه قطعی ظهور سوش‌های مقاوم را با مقدار گرم استرپتومیسین بوضوح نشان داد جدول زیر نقل از مجله تو بر کولز فرانسه ۱۴ مه ۱۹۴۹ بخوبی این رابطه را نشان میدهد .

پورسانتاژ سوش مقاوم	عده کلی سوشها	سوش مقاوم به ۵۰ واحد	سوش حساس	مقدار ST تجویز شده
۰/۰	۶۲	۰	۶۲	بدون آنتی بیوتیک
۱۰	۷۰	۶۳	۷	۳۰ تا ۵ گرم
۴۸	۳۳	۱۶	۱۷	» ۳۰ تا ۵۰
۵۰	۱۲	۶	۶	» ۵۰ تا ۶۰
۵۰	۱۲	۶	۶	» ۶۰ تا ۷۰
۶۴	۱۷	۱۱	۶	» ۷۰ تا ۱۰۰
۸۸	۶	۸	۱	» ۱۰۰ تا ۱۵۰
۹۰	۱۰	۹	۱	» ۱۵۰ تا ۱۷۰
—	۲۲۵	—	—	جمع کل

دیده میشود در روی ۲۲۵ سوش که تجسس بعمل آمده چگونه با زیاد کردن مقدار استرپتومیسین موارد مقاومت هم زیاد میشود .

پس از مطالعات جدیدی که بر روی این سوشهای مقاوم بعمل آمد بفنومن تازه تری برخورد نمودند که شایان دقت بیشتری است (۱).

استرپتومیسینو دپاندانت از لحاظ تعریف

« بطور کلی یک میکروب یاسمیت یک ماده شیمیائی یا یک آنتی بیوتیک موقعی

دپاندانت میگویند که اگر محیط کشت فاقد آن ماده باشد میکرب تکثیر نموده و مدت متمادی زنده نماند.

« در نوع B.K. فقط استرپتومیسینودپاندانس وجود دارد زیرا این باسیل نسبت بعنصر دیگری این فنومن را از خود نشان نداده است.

استرپتومیسینودپاندانس استریکت (۱) موقعی است که استرپتومیسین یک فاکتور ضروری کشت B.K. باشد.

استرپتومیسینو دپاندانس نسبی (۲) اگر B.K. در محیط دارای استرپتومیسین بیشتر و سریع تر از محیط های فاقد آن که بعنوان شاهد انتخاب « میشوند نمو نماید ».

تظاهر ساده (۳) در اینجا B.K. خیالی زودتر از لوله شاهد رشد می نماید لیکن در پایان مدت کشت پورساتاژ کولونیهای لوله شاهد بیشتر می شود.

از لحاظ مکانیسم پیدایش این فنومن بیشتر فکر متوجه موتاسیون میشود « زیرا این سوشها ناگهان پدید آمده و از لحاظ ارثی قابل انتقال نیستند ».

(مجله توبر کولز امریکا نمره ۱ ۱۹۵۱)

از لحاظ کلینیک : بهیچوجه نمیتوانیم تفاوتی بین رزیستانس ودپاندانس قائل شویم و در حقیقت فنومن مقاومت B.K. بتنهائی کافی است که تمام ناکامیهای این نوع تراپوتیک را توجیه نماید از طرف دیگر اثر سمی استرپتومیسین میتواند علائم سیر تکامل سل را بپوشاند.

تنها اگر در بیماری با شروع ناگهانی تجویز استرپتومیسین بیماری بسیر خود ادامه داد و وخامت یافت و با قطع استرپتومیسین بیمار بهبود گراید دلیل محکمی بر دپاندانس میباشد.

در آزمایشگاه هم برای تعیین این سوشها با همین اشکالات مواجه میشویم در آزمایشگاه نیز با مختصر اشتباهی در نوع انتخاب محیط و عدم دقت در کاشتن میکربها ممکن است که با یک فوس دپانس (۴) اشتباه شود.

در شماره ۱۲ مجله تو بر کولز فرانسه ۱۹۵۱ دو فور (۱) و برون (۲) و الیه (۳) و کال (۴) مینویسند :

« مسئله جهانگیر استرپتومیسینوزیستانس بیشتر در جریان سلهای السرو کازئوز درجه سه دیده میشود . »

« از لحاظ بالینی این مقاومت باعث میشود که دیگر بهیچوجه داروی ما اثری در روش بیماری نمیکند لیکن این نتیجه بالینی را نمیتوان همیشه با امتحان در آزمایشگاه ثابت نمود زیرا همیشه کشت چند کولونی از نوع مقاوم کافی است » که اشتباه تشخیص پیش آید . »

« لیکن همیشه ممکن است که موضوع بمقاومت تنها ختم نشده و به دیاندانس » بکشد که باعث ازدیاد نمو میکرب و افزایش زخمهای ریوی میگردد . »
اکنون در پنج ابرواسیون ملاحظه میشود که چگونه استرپتومیسین باعث وخامت میگردد :

شرح حال ۱

« ف... ۴۵ ساله در ابتدا با دوسری تزریقات استرپتومیسین بمقدار ۳۰ گرم درمان گردید « یک گرم در روز » یکماه بین تزریقات فاصله افتاد بدون اینکه از P.A.S. استفاده شود ضایعه بیمار در آپکس چپ و لارنژیت سلی بود . قبل از شروع درمان در مارس ۴۹ با سیلها بطور عادی در لوله حساس نسبت به S.t. بودند در مدت ششماه تاژانویه ۱۹۵۰ بیمار مرتباً قرص پاس میخورد پس از قطع P.A.S. بعلت عدم تحمل هاضمهای یک پوسه حاد دیگر با تجدید پیدایش میکرب در اخلاط پدیدار گشت مجدداً شروع بتزریق استرپتومیسین یک گرم در روز همراه با P.A.S. از راه خوراکی گردید بیماری وخامتی از خود نشان داد و مقدار زیادی میکرب در اخلاط دیده شد که پس از روز پانزدهم امتحان نشان داد که نسبت به ۵۰ mg استرپتومیسین مقاوم میباشد و در لوله هائیکه ۱/۵-۱ میلی گرم استرپتومیسین وجود داشت کولونی های بیشتری دیده شده دیاندانس میکربها را روشن ساخت . »

شرح حال ۲

« کین ... ۳۰ ساله پنوموتراکس با پلورزی چرکی چپ دارد برای ضایعات

لب فوقانی ۱۲۰ گرم استرپتومیسین تجویز گردید که همراه با P.A.S. خوراکی بود تیرگیهای ریه چپ مرتفع گردید لیکن میکربها هنوز نسبت به استرپتومیسین حساس بودند مریض بمیل خویش مرخص شد در خارج ۵۰ گرم استرپتومیسین دیگر بدون P.A.S. دریافت نمود پلورزی باز گشت و در این حین یک فیستول جنبی - پوستی (۱) و یک کورن در طرف چپ بوجود آمد که جمعاً تظاهر آنها دو ماه طول کشید. در امتحان آزمایشگاهی میکربها در لوله‌هایی که حاوی استرپتومیسین بود خیلی خوب رشد نمودند و با وجود استعمال P.A.S. از جمیع راههای ممکنه باز مرگ پیش آمد.

ابرواسیون ۳

دپ... ۲۶ ساله بواسطه ابتلاء بدواولسراسیون در ناحیه متوسطه ریه چپ بستری گردید و یکااولسراسیون کوچک هم در قسمت متوسط ریه راست داشت در ۱۵ ژانویه ۱۹۵۰ پنوموتراکس چپ بعمل آمد و استرپتومیسین نیز روزی یک گرم همراه با P.A.S. تجویز گردید پس از یکماه نتیجه عالی بدست آمد وزن اضافه گردید کورن راست محو و کورن چپ کوچکتر شد B.K. بندرت در اخلاط موجود بود بعد از یکماه تنزل وزن بمقدار یک کیلو پیش آمد. حالت عمومی خراب و کورن چپ باز شد تب و میکرب در اخلاط باز خودنمایی کردند در لوله کشت میکربها خیلی بزحمت دیده شد در حالیکه در مجاورت استرپتومیسین با سانی رشد نمودند. استرپتومیسین قطع و درمان با P.A.S. ادامه یافت وزن اضافه گردید کورنها در سه ماه از بین رفت و میکربها بنحوی ناپدید شدند که دیگر امتحان حساسیت آنها هم میسر نشد.

ابرواسیون ۴

« گ ... ۲۵ ساله سل کورنیزه در تمام ریه چپ در آوریل ۱۹۴۸ که شروع گشت مریض در دو مرحله بمقادیر ۳۰ و ۶۰ گرم استرپتومیسین دریافت داشت مقدار آخری را مریض خیلی خوب تحمل نمود و وزن اضافه گردید برای تهیه کردن بیمار برای جراحی در سپتامبر ۱۹۵۰ مجدداً تصمیم تزریق استرپتومیسین

گرفته شد. تزریق روزی سه گرم بعمل آمد ولیکن بلافاصله حالت عمومی خراب و یک تب مواج شروع گردید کاورنها بسرعت بزرگ شد و در طرف مقابل تولید دیسمناسیون (۱) گردید بیمار مریضخانه را ترك گفت امتحان میکرب پس از ۱۵ روز مقاومت متجاوز از ۵۰ mg استرپتومیسین را نشان داد و میکربها در لوله‌هایی که ۵۰ mg - ۱۰ استرپتومیسین بآنها اضافه شده بود خیلی خوب رشد نمودند در حالیکه در لوله شاهد خیلی کم رشد نمودند.

ابرواسیون ۵

م. ۳۵ ساله سل اولسرو کازئوز دو طرفی که سابقاً بوسیله استرپتومیسین درمان شده بود در مدت ۲ ماه ۱۲۰ گرم استرپتومیسین دریافت داشت حالت عمومی وخیم شده لارنژیت بآن اضافه گشت قطع درمان باعث بهبود گردید ۴ ماه بعد میکرب در خارج از بدن بیمار مقاومت بیش از ۵۰ mg نشان میداد بهیچوجه کشت میکرب در محیط فاقد استرپتومیسین میسر نگردید یعنی از نوع سوش دپاندانت استریکت میبود. در تمام این ابرواسیونها با استثناء سومی ملاحظه میشود که استرپتومیسین را در چند و حله با مدتی فاصله تزریق نموده‌اند و دیگر اینکه درمان با P.A.S. توأم نشده است و فنومن در ضایعات اولسرو کائوز زود تر پدید میآید این موضوع از لحاظ تجربی هم در حیوانات دیده شده و در انسان بکرات تبدیل انفیلتراسیون بکاورن در جریان تزریق استرپتومیسین دیده شده است گاهی سیر بیماری آنقدر بوضوح صورت میگیرد که بدون درد دست داشتن مدرک آزمایشگاهی هم مجبور بقطع درمان میشویم. در امتحان آزمایشگاهی دو فنومن رزیستانس و دپاندانس قابل تفکیک میباشند. وجه تمیز آنها کشت باسیلها بمقدار زیاد در لوله‌های حاوی استرپتومیسین دیده شد و در ۳ مورد در موقع رنگ آمیزی زیل يك منظره قرمز رنگ یکنواخت شبیه فروتنی کشت B.K. دیده شد این دو فنومن نسبت بهم رورسیبل (۲) میباشند.

پس از مطالعه کارهای تازه انسان بیاد نصایح هندشو (۳) و فیلدمن (۴) و دیگر دانشمندان امریکائی میافتد که برای اولین بار هفت سال پیش شروع بتجربیات

در باره استرپتومیسین نموده و نظریه نبوغانه خودشان را بدینگونه اظهار نمودند :

« سل بیماری است که خود بخود قابل علاج میباشد و بهبود حقیقی آن که عبارت از فیبروزو کالسیفیکاسیون میباشد بتدریج پیش میآید و ارگانسم آدمی معمولاً قادر است که این مراتب را پیش آورد ولیکن در بعضی موارد که قدرت میکرب بر ارگانسم انسان تسلط مییابد لازم میشود که با وارد آوردن يك شك بر روی باسیل بطوری آنها را عقب نشاند که ارگانسم آدمی بر آن تسلط یافته و بتواند بیمار را بفیبروز بکشد. اینجاست که لازم میشود که با تجویز مقدار متوسط آنتی بیوتیک سیر بیماری را متوقف (۱) و بهبود واقعی بیماری را بخودارگانسم آدمی سپرد لیکن بایستی نکته دقیقی را خاطر نشان نمود :

توضیح اینکه استرپتومیسین اثر واضح و سریعی بر روی ضایعات اکسوداتیف (۲) داشته ولیکن اثر آن روی ضایعات فیبرو کازئوز صفر است و یا خیلی ضعیف میباشد و اما در خود ضایعات اکسوداتیو هم سل شناسان بخوبی دریافته اند که این اکسوداسیون با استراحت مطلق بیمار بخوبی قابل جذب میباشد و ترجیح میدهند که در تمام این موارد استرپتومیسین تجویز نشود هر چند که نتیجه مطلوب دیرتر بدست آید.

کاورن های سلی (باستثناء کاورنهای پیشرس که آنها هم بزودی عود مینمایند) هرگز با استرپتومیسین بسته نمیشوند و درمان نهائی آنها با کولاپسوترابی بدست میآید که بیشتر اوقات جراحی نیازمند میشویم و در این موقع است که استرپتومیسین ارزش حیات بخش خود را نشان میدهد. استرپتومیسین را امروزه بیشتر در زمینه جراحی مصرف و حتی الامکان از مصرف طبی آن خودداری میشود. گفته شد که استرپتومیسین سیر بیماری را متوقف و مریض را حاضر برای قبول جراحی مینماید و بعد از عمل جراحی هم تجویز استرپتومیسین اگر مریض تا آن موقع مقاومت دپاندانس در مقابل این دارو نداشته باشد از سیر ضایعات و دیسمیناسیون بیماری جلوگیری بعمل میآورد عملیاتی نظیر رزکسیون در سل ریوی بدون در دست داشتن استرپتومیسین میسر نیست پس بهتر است که استرپتومیسین را برای این مواقع ذخیره نموده و آنرا بعثت مصرف ننمائیم بدینگونه : سلهای خوش خیم

جوانان که خیلی فراوان میباشند موارد خوبی برای درمان کنسرواتیو و اگر کاورن باقیماند کولاپسوترایی میباشند در صورتیکه اثر استرپتومیسین در آنها ناقص و موقتی است و نبایستی استعمال شود.

اثر استرپتومیسین بر روی پریموانفکسیون، سلهای غدد، سل سروزها، اپی-توبرکولز کاملاً منفی و غیر قابل تجویز (۱) مسلم میباشد.

از طرف دیگر موضوع سرایت بعدی با سوشهای مقاوم از بیماران درمان شده با استرپتومیسین باطرافیان ایشان که باعث ایجاد سلهای مقاوم اولی (۲) میشود ایجاب مینماید که در سلهای پیشرفته و در کاورنهای وسیع که امیدی برای بهبودی آنها در دست نداریم از تزریق آنتی بیوتیک خودداری شود چه اولاً نوع ضایعه آناتومیک ظهور مقاومت و دپاندانس را تسریع نموده و بعلاوه سرایت آنها هم بسهولت صورت میگردد. بالنتیجه امروز فقط در مواردی که مطمئن باشند بیمار خوب میشود و برای نجات او هم نقشه درمان تنظیم شده باشد استرپتومیسین را در جای خود بکار میبرند.

بتجربه ثابت شده است موقعی تزریقات استرپتومیسین نتیجه خواهد داد که در ضمن دریافت آنتی بیوتیک بیمار در استراحت مطلق گذاشته شود باین جهت دولت آلمان تجویز استرپتومیسین را در کلینیکهای شهری بکلی قدغن نموده است.

مسئله مهمی که خودنمائی میکند عبارت از اینست که چه مقدار استرپتومیسین بایستی داده شود که در ضمن اینکه شك گفته شده را پدید آورد در ضمن باعث پدید آمدن مقاومت و دپاندانس نگردد اکنون در تمام ممالک معظم دنیا این مقدار استرپتومیسین را بین ۳۰ تا ۲۰ گرم میدانند که در روز نیم گرم در دو حله تزریق میشود و در ضمن بسته بمورد با P.A.S. و TB_۱ توأم میگردد (فقط در مورد سلهای ارزنی (۳) میباشد که ممکن است مقدار استرپتومیسین را زیاد نمود) و نتیجه حاصله کاملاً بامواردی که استرپتومیسین را بمقدار ۴۰۰-۳۰۰ گرم بکار برده اند یکسان و ضمناً ایجاد مقاومت و دپاندانس تقریباً نمی نماید و این مقدار استرپتومیسین را همه پذیرفته اند چنانکه

در بزرگترین مرکز سل در آلمان که دارای معظم‌ترین آزمایشگاهها برای تجربه در باره داروهای ضد سل میباشد این مقدار را توصیه مینماید در مراکز بزرگ درمان سل واقع در سوئیس همین مقدار آنتی بیوتیک مصرف می شود حال آنکه امریکائیا پس از تجربیات اولیه این نتیجه را بدست آورده بودند اما در صورتیکه در ضمن درمان با استرپتومیسین سل بسیر خود ادامه داد (چه از لحاظ کلینیک و یا رادیولوژیک) بایستی استرپتومیسین را برای همیشه ترك گفته و فوراً تجویز P.A.S. را از تمام راهها بخصوص داخل وریدی که نتایج معجز آسائی در بردارد شروع نمود و در صورت امکان با تجویز خوراکی TB_۱ توأم نمود.