

## يك مورد مرگ بيمار

بر اثر استعمال زياد كلرومايستين

نتارش

دکتر يحيی پويا

دکتر حبيب الله - خورسندی

رئيس بخش خون و آزمايشگاه بيمارستان رازی      رئيس در مانگه آزمايشگاه بيمارستان رازی

شرح حال بيمار: ح . ن ۳۸ ساله کارمند بانك ملی ملایر در تاريخ ۳۳/۷/۲۵

در بيمارستان رازی بستری گردید .

علت مراجعه : ضعف شديد و بيحالی .

مدت بيماری: ۷۵ روز است .

شروع بيماری: ۷۵ روز قبل از بستری شدن بيماری با تب شديد در حدود

۴۰-۴۱ درجه شروع و اين تب شديد ۴۵ روز طول کشيده پس از آن تخفيف يافته است .

تب بدنبال لرز برای بيمار پيدا شده است . در طول مدت تب پزشك معالج در ملایر

كلرومايستين بمقدار زياد به بيمار تجویز کرده است . ۱۲ شیشه ۱۶ کپسولی كلرومايستين

۲۵۰ میلی گرمی ؛ پس از استعمال كلرومايستين بيمار ضعيف و ناتوان شده دچار آنمی

شديد ميشود که تا موقع مرگ ادامه داشت . پانزده روز در بيمارستان بانك ملی بستری

بوده پس از تشخيص آنمی شديد به بيمارستان رازی انتقال می يابد .

سابقه شخصي - چند سال قبل دچار تب و لرز بوده و مدعی است که ده پانزده

سال پيش به تيفوئيد مبتلا شده است . ابتلاء به بيماريهای آميزشی را منکر است .

معاینه - در معاینه بيماری است رنگ پریده و با چهره زرد کاهی ، مخاطها سفید

یرقانی ، استخوانهای گونه بر اثر لاغری برآمده و استخوانهای اندام بواسطه لاغری

مفرط کاملاً آشکار است . کف دست و پايی رنگ بيماری است زمین گیر و از فرط ضعف قادر

بحرکت نیست .

امتحان دستگاهها - در قلب در کانون ميترال و مزو کارد سو فلی وجود دارد که

با تغيير جهت محو ميشود (سوفل آنمیک)

دستگاه گوارش - زبان باردار لثه‌ها متورم و خون آلود، دهان بدبو و در روی لوزه‌ها قشر سیاه رنگی وجود دارد بیماری اشتها است .  
 ادرار قرمز رنگ دارای آلبومین و خون و در آزمایش میکروسکوپی ادرار هماسی وجود دارد .

آزمایش خون - که در ۳۳/۷/۱۸ در بانک ملی شده است از این قرار است :  
 گلبول قرمز ۲/۲۰۰/۰۰۰ ، گلبول سفید ۵/۰۰۰ ، پلاکت ۱۲۰/۰۰۰  
 فرمول خون - سگمانته ۳۵ ، منونو کلتر ۲۵ ، منوسیت ۱۵ ، لنفوسیت ۲۵  
 پس از انتقال به بیمارستان رازی آزمایش خون بدینقرار بوده است :  
 گلبول قرمز ۱/۵۰۰/۰۰۰ ، گلبول سفید ۴/۰۰۰ ، پلاکت ۸۰/۰۰۰  
 فرمول خون - سگمانته ۲۵ ، منونو کلتر ۳۹ ، منوسیت ۲۱ ، لنفوسیت ۱۵  
 میلوگرام :

اریترو بلاست پلی کروماتوفیل ۳  
 « « آسیدوفیل ۴  
 ۷ درصد

۲۵ درصد	}	۸	میلو سیت نترفیل
		۸	متامیلوسیت
		۹	نوتروسیت
۷۵ درصد	}	۱۰	منونو کلتر
		۵۸	لنفوسیت
		۷	سلول رتیکولر

بر اثر هیپوپلازی مغز استخوان انتقال خون داده شد .

در ۳۳/۷/۲۸ مجدداً آزمایش خون بعمل آمد از اینقرار :

گلبول قرمز ۱/۰۰۰/۰۰۰ ، گلبول سفید ۳/۰۰۰ ، پلاکت ۴۰/۰۰۰  
 مدت سیلان طولانی ۳۰ دقیقه

« انعقاد » ۲۰

در ساعت يك بعد از ظهر روز ۳۳/۷/۲۹ بيمار بارعاف و آدينامي در گذشت .  
 مرك بر اثر ترمبوسيتوپني (۱) و خونريزي و آنمي و لکوپني رويداده است و همگي  
 آنها بعلت استعمال زياد و مداوم كلرومايستين در ۷۵ روز بوده است .

اتفاقاً پس از مرك بيمار بر اثر استعمال زياد كلرومايستين از طرف نمايندگي  
 پارك ديويس نشر بهاي بعنوان « درمان تيفوئيد با كلرومايستين » از كارهاي آقاي  
 دكتور حامد سيادت و آقاي دكتور محمد باقر مشايخي انتشار يافت كه طبق اين نشریه دو  
 دسته از بيماران را درمان نموده بودند .

دسته اول ۱۲ بيمار كه با كلرومايستين فقط درمان شده بودند با دو نفر تلفات  
 يکنفر از خونريزي روده و ديگري از آنسفاليت . بنظر ميرسد علت فوت دو بيمار  
 آقايان هم مانند بيمار ما باشد يعني علت تأثير كلرومايستين روي مغز استخوان و توليد  
 آپلازي مغز استخوان كه منجر به خونريزي روده و مغز شده است . دسته دوم ۴ نفر بوده اند  
 كه همگي با درمان مختلط كلرومايستين و كورتون (۲) بهبود يافته اند حتي يكي از بيماران  
 كه در ضمن مطبقيه دچار سل ريوي بوده است پس از بهبودي مطبقيه با كلرومايستين با  
 درمان مختلط استرپتوميسين و ري ميغون در مدت دو ماه سل بيمار هم بهبودي يافته  
 است !؟

چون مشاهدات آقايان همراه با آزمايشهاي سرولوژي است كه در انستيتو پاستور  
 انجام شده است از قدرت ما خارج است كه در آن بحث نمائيم اما بنظر ميرسد چندان  
 توجهي با آزمايشهاي خوني نشده است و آيا نويسندگان مطمئن هستند كه بعضي از  
 بيماران درمان شده بعدها دچار حادثه نظير بيمار ما نخواهند شد ؟ و آيا كلرومايستين  
 در روي اعضاء خون ساز اثر بندگان دارد ؟ براي پاسخ باين سئوالها ما بمطالعه پرداختيم و  
 اينك خلاصه مطالعات ما :

كلرومايستين در آغاز از پس آب كشت استرپتوميس و نزولا (۳) بدست ميآيد  
 و در سال ۱۹۴۹ توانستند فرمول شيميايي آن را بدست آورده و با تركيب ريشههاي اصلي  
 آنرا بطور صنايعي تهيه نمايند و چون در تركيب ملكولي آن نيمتر بنزن وجود دارد اين

۱—thrombocytopenie                      ۲—cortone

۳— streptomyces venezuelae

سؤال در همان سال بوسیله اسمادل (۱) مطرح گردید که آیا کلرومایستین مانند بنزل و آرسنو بنزل سم مغز استخوان نیست؟ و بر اثر استعمال تولید آپلازی مغز استخوان نمی نماید؟

اسمیت برای تعیین سمیت کلرومایستین آنرا بمقدار ۰/۰۵ گرم تا ۰/۱۰ گرم برای هر کیلو گرام وزن بسگ تزریق نمود و جز آنمی موقتی آپلازی مغز استخوان مشاهده نمود اسمادل و دانشمندان دیگر کلرومایستین را در بیماریهای عفونی و در پیش گیری عفونت های ثانوی در اعمال جراحی احشائی بمقدار زیاد (۰/۰۴ گرم در یک دوره درمان) بکار بردند و آثار مسمومیت و آپلازی مغز استخوان مشاهده نمودند اسمادل پس از این آزمایش بیان نمود که استعمال کلرومایستین تا زمان حاضر آپلازی مغز استخوان تولید نکرده است فقط استعمال طولانی آن مانند آنتی بیوتیک های دیگر تولید آنمی خوراکی مینمایند که با دادن ویتامین ها و قطع دارو بر طرف میشود.

ولین (۲) و همکاران در سال ۱۹۵۰ از روی آمار بیماران درمان شده با کلرومایستین برای اول دفعه آپلازی مغز استخوان را پس از درمان مشاهده نموده اند و در آماری مرکب از ۳۸ نفر از بیماران درمان شده با کلرومایستین ۳۳ نفر دچار آپلازی مغز استخوان شدند و ۲۷ نفر آنها تلف شدند. پس از این گزارش سمیت کلرومایستین مورد توجه اداره دارو و خوراک (۳) کشور های متحد آمریکای شمالی قرار گرفت و از روی مشاهدات پزشکان آماری در سال ۱۹۵۲ تهیه نمود که خلاصه آن از این قرار است:

در ۵۳۹ مورد بی نظمی خون ۲۹۶ مورد آنمی آپلاستیک بوده است که در میان آنها ۴۴ مورد وابسته بآنمی آپلاستیک بر اثر استعمال کلرومایستین بوده است و ۲۳ نفر آنها تلف شده پس ۱۵ درصد آنمی آپلاستیک را در سال ۱۹۵۲ مربوط به استعمال کلرومایستین میدانند.

۱—Smadel                      ۲—Voline

۳— food and drug administration

حال بايد ديد باچه شرايطي كلرومايستين داده شده است و علت بروز آنمي آپلاستيك چيست ؟

### اول - شرايط و اندازه كلرومايستين تجويز شده

الف - كلرومايستين در نوزادان و كودكان و سالمندان تجويز شده است .

ب - بنظر نميرسد تو كسين ميكروب بيماريها توليد آپلازي کرده باشند زيرا كلرومايستين در بيماريهاي عفوني مختلف بدخيم مانند تيفوئيد و سياه سرفه و خوش خيم مانند آنژين و آكنه و براي پيش گيري بيماريهاي عفوني استعمال شده است و در پيش گيري و بيماريهاي خوش خيم اغلب منتهي به آپلازي مغز استخوان شده و مارك سه ماه پس از قطع دارو اتفاق افتاده است پس تصور اينكه تو كسين ميكروب آپلازي مغز استخوان توليد مي كند كاملا رد ميشود ( مشاهدات هوگران (۱) )

ج - آپلازي مربوط به استعمال كلرومايستين بوده است و اگر هم آنتي بيوتيك هاي ديگر مانند پني سيلين با آن استعمال شده است تا كنون ديد نشده كه پني سيلين توليد آپلازي مغز استخوان كند .

د - در آمار از بيمارانيكه در كارخانه هاي شيميايي كار ميكردند نامي برده نشده است . پس فكر مسهوميت شغلي بكلي رد ميشود .

ه - اندازه خوراك روزانه و مقدار كلي مصرف كلرومايستين - اندازه خوراك روزانه و مقدار كلي مصرف مختلف بوده است . گاهي مقدار مصرف زياد بوده است ؛ ۵۳ گرم در مدت هيچده روز در كودك يازده ساله ( وليني (۲) ) ۶/۸۵ گرم در ۱۲ روز در نوزاد سيزده ماهه ( ژيل (۳) ) ۹۱/۵ گرم در دو ماه ( كلودن (۴) ) ۶۰ گرم در دو ماه بعلاوه رين گولد (۵) ۶۱ گرم در ۷ هفته تجويز کرده اند .

در مشاهدات ديگري مقدار كلي مصرف زياد بوده است ۵۰ - ۶۰ گرم در سالمندان كه بمقادير كوچك براي مدت طولاني تقسيم شده است . سه تا هفت ماه رين - گولد و ريخ ويلسن ( ۶ ) حتى دو سال . هوگران در موارد ديگر مقدار مصرف

مختصر گاهی فقط يك خوراك روزانه بوده است. گاهی هم دوره درمانی متعدد و کوتاه بوده است و بفاصله‌های یکی دو ماه دوره درمانی تکرار شده است (مشاهدات رین گولد و هوگران)

### دوم - نشانه‌های آپلازی :

دوره نهفته بیماری : پس از قطع دارو گاهی بلافاصله نشانه‌های خونی آشکار میشود و گاهی هم نشانه‌های خونی ۲-۸ هفته پس از قطع دارو بروز میکنند و در موارد دیگر دو سه ماه پس از قطع درمان ظاهر میشود. گاهی درمانهای متناوب پیش از بروز بی نظمی خون بی نظمی دستگاه گوارش (تهوع و قی و اسهال) و کپیروپورپور اویرقان ظاهر میشود.

### دوره استقرار:

الف - بی کفایتی نیک خیم مغز استخوان در سه مشاهده ولینی و دو مشاهده ژیل خون دچار آنمی و گرانولوپنی (۱) بدون ترومبوسیتوپنی بوده است و در حالیکه سلولاریته مغز استخوان طبیعی فقط اختلال تکامل رشته اریتروسیت و گرانولوسیت موجود بوده است که پس از قطع درمان بحال طبیعی برگشته است.

ب- بی کفایتی بدخیم مغز استخوان : در مشاهداتی که منجر بمرک شده است هر سه رشته سلولهای مغز استخوان دچار آسیب کلرومایستین شده رشد طبیعی را ندارند میدان میکروسکپی مغز استخوان فقیر و بزحمت میتوان چند اریتروبلاست و میلوسیت و مگاکاریوسیت در آن مشاهده نمود و بخصوص اگر مگاکاریوسیت وجود داشته باشد ترمبوسیتوزن نیستند و بیماران بر اثر ترمبوسیتوپنی دچار خونریزی‌های مختلف شده تلف شده اند مانند خونریزی بیمار ما و خونریزی روده و مغزی بیماران آقایان دکتر حامد سیادت و دکتر محمد باقر مشایخی.

نو تروپنی (۲) هم باعث بروز تب و عفونت‌های مختلف است که باپنی سیلین اغلب

از عفونت‌های ثانوی جلوگیری شده است.

پیش از مرگ بیماران دچار آنمی شدید شده و آنمی آنها دارای اشکال هیپوپلاستیک و آپلاستیک است و اگر گاهی آنمی سخت وجود ندارد برای آنستکه باین نوع بیماران مکرر انتقال خون داده شده و آن مانع تظاهر آنمی برای مدت معینی است. درمانهای مختلف نتوانسته است از پیشرفت خطرناک آپلازی جلوگیری نماید انتقال خون چندی نشانه‌های آنمی و ترمبوسیتوپنی را تخفیف داده است. پنی سیلین مانع بروز عفونت‌های ثانویه شده است A.C.T.H و کورتیزون (۱) نتیجه نداده اند پس بیمارانی که بر اثر استعمال کلرومایستین دچار آپلازی بدخیم مغز استخوان شده‌اند درد بی درمان است و هیچ نوع درمانی نمیتواند از پیشرفت و خیم آن جلوگیری نماید در کالبد گشائی از بیمارانی که بر اثر کلرومایستین تلف شده‌اند دیده شده مغز استخوان صحرایی بیش نیست (۲) به علاوه طحال و کبد و غدد لنفاوی هم دچار اتروفی شده‌اند.

#### سوم - علت بروز آپلازی :

الف - در مواردیکه کلرومایستین با خوراک روزانه متوسط و بادوره درمان طولانی مصرف شود مانند بیمار ما مسومیت آن شبیه به مسومیت بنزول در کارخانه های شیمیائی است یعنی رفته رفته بنزول در بدن جمع شده روی سلولهای مغز استخوان مؤثر و آنها را از عمل فیزیولوژیک باز میدارد.

ب - در مواردیکه کلرومایستین بمقدار ناچیز حتی يك خوراک مصرف شده است باز تولید آپلازی شده است در اینجامر بوط به عدم تحمل بیمار در برابر کلرومایستین است مانند آنکه بعضی اشخاص نمیتوانند گنه گنه را تحمل کنند و آنرا ایدوسنکرازیس بیمار در برابر دارو می نامند.

ج - در موارد دیگر دوره درمانهای متناوب زمینه بیمار را در برابر آنمی - بیوتیک حساس کرده و این حساسیت در آغاز اختلال گوارش و کپرویرقان تظاهر می نماید و اگر دوره درمان قطع شود شاید امیدی برای نجات بیمار باشد اما اگر درمان ادامه یابد سلولهای مغز استخوان در برابر آسیب کلرومایستین قادر بمقاومت نبوده

از کار فیزیولوژیک بازمانده آپلازی بدخیم مغز استخوان تولید میشود از طرف دیگر در کاوش‌های جدید ایمنی ثابت شده است پس از استعمال متناوب کلرومایستین در خون آنتی کرلو کوسیت (۱) اریتروسیت (۲) و ترمبوسیت (۳) تشکیل و آنها را گلو تینه و بعد حل مینمایند.

چهارم نشانه میان مسمومیت بنزنی در کارخانه‌ها و مسمومیت پس از استعمال کلرومایستین :

- ۱- وجود ریشه بنزول در ساختمان مولکولی کلرومایستین .
- ۲- حساسیت مخصوص سرشتی یا اکتسابی . مغز استخوان در برابر ریشه بنزول حساس و تولید پیش آمدهای خطرناک مینماید پس از جذب اندازه کم و بخصوص اندازه‌های کم و متناوب و مکرر مانند مسمومیت کارگران در کارخانه‌هایی که با بنزول سروکار دارند تولید حساسیت کرده منتهی به آپلازی میگردد .
- ۳- وجود مدت طولانی میان استعمال دارو و بروز نشانه‌های آپلازی

۴- آسیب کبدی

۴- آسیب غدد لنفاوی

نتیجه - مطابق مشاهده ما و مشاهدات دانشمندان دیگر اگر کلرومایستین برای مدت طولانی استعمال شود آپلازی مغز استخوان تولید مینماید به یقین مامنکر نیستیم که کلرومایستین در تیفوئید گاهی مؤثر است ولی باید پزشک رعایت نکات زیر را بنماید :

- ۱- پس از تشخیص قطعی تیفوئید آنرا استعمال نماید .
- ۲- اندازه خوراک روزانه متوسط باشد (۳۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن)
- ۳- دوره درمان کوتاه و از دوره‌های درمان متناوب خودداری شود .
- ۴- استعمال کلرومایستین فقط باید بدستور پزشک باشد و پزشک علاوه بر آزمایش‌های



با کتریولژی و سرولژی لازمست با دقت مخصوص متوجه هموگرام و میلوگرام بیمار باشد.

۵- پزشك نباید کلرومایستین را در اشخاصیکه دچار حوادث آلرژی هستند بکاربرد (اکزما، آسم، کهیر) و همینطور افرادی که بعضی از داروها را نمی توانند تحمل نمایند.

### Bibliographie

1. Clauden D, B et Holbrook A.A. fatal aplastic anemia associated with chloramphenicol therapy report of two cases J.A.M.A. 1952
2. Con[T.E.] et Adelson anemie aplastique consecutive à 2 jours de traitement par chloramphenicol, un cas mortel chez une fille de 6 ans, J. of pediatrics
3. Jaubon et Bertrand [L.] l'anemie du chloramphenicol Bull et Mem Soci Med, Hop. Paris 1951 - 67 - 990
4. M. Goudemond [Lille] Les accidents provoqués par les antibiotiques, Le Sang 1953 - 6 - 552
5. Smadel [J. E] clinical use of the antibiotic chloramphenicol [chloromycetine] J.A.M.A. 1950 - 142 - 315