

۵۴۵۴



دانشگاه تهران دانشکده دامپزشکی

شماره ۴۶۵

سال تحصیلی ۴۰-۴۱

پایان نامه
برای دریافت دکترای دامپزشکی از دانشگاه تهران

بررسی ویتامینهای ضد کم خونی

نگارش : منوچهر فلائی

متولد ۱۳۱۱ شمسی - سمنان

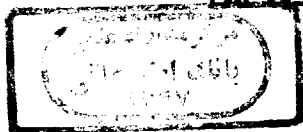
هیئت داوران

آقای دکتر یوسف مشکی استاد دانشکده دامپزشکی (استاد راهنما و رئیس ژوری)

آقای دکتر محمد علی کاظمی استاد دانشکده دامپزشکی (داور ژوری)

آقای دکتر احمد عطایی استاد دانشکده دامپزشکی (داور ژوری)

چاپ میهن ۳۸۴۶۹



این رساله را به

سازندگان فردای بهتر ، آنانی که در کار زار زندگی با سلاح دانش و بینش بر سپاه جهل و خرافات درستیزند و پیکار جویانه به پیش میروند .

جویندگان راه درستی و صداقت ، کسانی که در فراز و نشیب زندگی با زیور حقیقت خود را آراسته و مشعلدار مدنیت و پرچمدار انسانیت اند .

پدر و مادر ، دو موجود عزیز و گرانمایه ای که زندگی و حیاتم را مدیون فداکاریهای بیدریغ آنان میدانم .

استادان دانشمند و شریفی که با انوار فضیلت و معرفت ظلمتکده قلبم را روشن ساختند و چراغ هدایت و دلالت را فرا راهم نهادند .

استاد بزرگوار جناب آقای دکتر مشکی که با قبول و راهنمایی در تدوین و تنظیم این پایان نامه مفتخرم داشته اند .

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عطایی که افتخار شاگردی ایشان را داشته ام

استاد محترم جناب آقای دکتر کاظمی که خوشه چین خرمن دانش ایشان بوده ام .

دانشیاران محترم آقایان دکتر زند افشار و دکتر تسلیمی که از کمکهای ایشان در تنظیم این پایان نامه بهره کافی برده ام .

همسر مهربانم ، که مشوق من در امور تحصیل بوده و شریک زندگی آینده ام میباشدند .

برادر و خواهران عزیزم ، اقوام مهربانم بویژه دائیها و عموها و دوستان گرامی بخصوص آقایان صادقی و ضیاء که از محبتهای بی شائبه آنان همواره برخوردار بوده و خاطرات ایام مصاحبتشان را از یاد نخواهم برد .

تقدیم میکنم .

فهرست مندرجات :

مقدمه .

فصل اول :

کم خونیه‌ها:

- طبقه بندی کم خونیه‌ها .
- نشانه‌های عمومی .

۱ - کم شدن حجم خون ۲ - کم شدن تعداد گلبولهای قرمز ۳ - کم شدن مقدار همو گلوبین گلوبولهای قرمز یا کمبود مواد رنگین.

- تفکیک انواع کم خونیه‌ها .

فصل دوم :

اسید فولیک :

- اسید فولیک وعناصر سازنده آن .
- ویتامین‌های B_{12} ، B_{11} ، B_6 ، M .
- اسید فولیک شیمیائی .
- اسید فولیک در اعضای بدن، اسید فولیک در فیزیولوژیک حیوانی .
- اثر اسید فولیک در تراپوتیک و کم خونیه‌ها .
- اثر اسید فولیک در کم خونیه‌های (مناطق حاره ، تغذیه‌ای) .
- مقدار و سمیت اسید فولیک .

فصل سوم

ویتامین B_{12} : تاریخچه

- منشاء و استخراج ویتامین B_{12} .
- خواص ویتامین B_{12} (فیزیکی، شیمیائی)
- ثبات ویتامین B_{12} .
- فرمول شیمیائی .
- مکانیسم اثر ویتامین B_{12} ، اثر کبالت .
- اثر ویتامین B_{12} روی کم خونیه‌های (بیرمر و کم خونیه‌های دیگر) .
- مقدار و مصرف ، سمیت و بی‌ضرری ، طرز مصرف، اشکال داروئی .
- ویتامین B_{12} با اختصار و نقصان آن .
- مشاهدات .
- نتیجه .
- منابع فارسی و لاتین .

بنام خدا

مقدمه

تنها انگیزه و محرک اینجانب در مورد نگارش این رساله که راجع به ویتامینهای ضد کم خونی است مشاهدات روزمره ایست که در مواقع کارآموزی با آن مواجه شدم ضمن مداوای بیماران اغلب به مواردی برخورددم که مبتلایانی که دوران نقاهت بیماری را میگذراندند و یا بعلت فقر مواد غذایی و امراض دیگر در آنها ایجاد کم خونی مینمود این موضوع مرا بر آن داشت که علل بیماری فوق الذکر را بررسی کرده و بصورت مجموعه ای تدوین نمایم .

در اوایل قرن حاضر دانشمندان و علماء پ زشکی تحقیقات و تتبعات خود را درباره خون و بیماریهای مربوط بآن ادامه دادند و تا امروز این مطالعات ادامه دارد و پیشرفتهای شگرف و قابل توجهی نصیب آن ها شده است .

سابق برای بعضی از کم خونیها مانند کم خونی خطرناک (آنمی پر نیسیوز) درمان ناپذیر بود و مبتلایان باین مرض پس از سالها دردورنج و ناراحتی در اثر این کم خونی تلف میشدند و چاره هم نبود ولی خوشبختانه با زحمات طاقت شکن و روان فرسای علماء و کشف عوامل ضد کم خونی بخصوص ویتامین B₁₂ ، اسید فولیک و عصاره جگر تحولی در مداوا و معالجه کم خونیها بوجود آمد .

ویتامین B₁₂ و دیگر مواد ضد کم خونی در چند سال اخیر مورد توجه و علاقه دامپزشکان عزیز قرار گرفته بخصوص ویتامین B₁₂ علاوه بر تأثیر روی کم خونی، در رشد و نمو طیور و حیوانات دیگر مورد آزمایش قرار گرفته و نتایج بسیار درخشانی داده است .

رساله حاضر که نتیجه زحمات نگارنده است بدون شك نقائصی دارد و امید است اساتید محترم و همکاران عزیز با نظر اغماض در آن نگرینسته و نقائص آنرا نادیده انگارند . **«تاچه قبول افتد و چه در نظر آید»** در ضمن از هیأت محترم ژوری کمال تشکر را دارم و از جناب آقای دکتر سنجر که با خلوص نیت در تدوین پایان نامه یاری ام کرده اند سپاسگزار و ممنون هستم .

فصل اول

کم خونیهها (Anémies)

تعریف - کلیه اختلالاتیکه از تعداد گلبولهای قرمز خون می‌کاهند کم خونی نامیده میشوند. چون علل متعددی کم خونی را بوجود می‌آورند به اینجهت این بیماری را سندرم کم خونی مینامند.

طبقه بندی کم خونیهها:

برای کم خونیهها طبقه بندیهای مختلف نموده اند :

اول - برحسب شماره گلبولهای قرمز و مقدار هموگلوبین که شامل

دودسته است :

یکی کم خونی گلبولی که فقط شماره گلبولهای قرمز کم شده بدون آنکه ارزش گلبولی چندان تغییر کرده باشد دیگری کم خونی هموگلوبینی که در آن شماره گلبولهای قرمز تغییر نکرده ولی ارزش گلبولی بسیار کاسته گردیده است.

دوم - برحسب بیماری که میتوان آنرا نیز بدودسته تقسیم بندی نموده:

یکی کم خونی ساده. دیگری کم خونی خطرناک :

درمورد کم خونی ساده کلروز (دردختران هنگام بلوغ دیده میشود)

وکلروآنمی (عفونتهای سمی، روماتیسم و آندوکاردیت) و درمورد کم خونی

خطرناک، کم خونی خطرناک اصلی (بیماری بیرمر) و کم خونی خطرناک

ثانوی را باید نام برد که راجع بکم خونی خطرناک ثانوی بعداً شرح داده

خواهد شد.

سوم - برحسب اندازه (بزرگی و کوچکی) گلبولهای قرمز و مقدار

هموگلوبین آنها که شامل سه دسته اند :

دسته اول - کم خونیههای ما کروسیٹیک هیپر کرم که در آن اندازه گلبول

های قرمز بزرگتر از معمول و ارزش گلبولی از واحد بزرگتر است.

دسته دوم - کم خونیههای میکروسیٹیک هیپو کرم که در آن اندازه گلبولهای

قرمز کوچکتر از معمول و ارزش گلبولی کوچکتر از واحد است.

دسته سوم - کم خونیهای نورموسیتیک نورمو کرم که در آن اندازه گلبول های قرمز و ارزش گلبولی چندان تغییر نکرده است .

توضیح - ارزش گلبولی از روی مقدار هموگلوبین درصد که در تعداد گلبولهای قرمز در میلیمتر مکعب خون و تعداد گلبولهای موجود در خون مورد آزمایش است محاسبه میشود .

چهارم - با توجه به نیرنگ بیماری ، هموگرام و واکنش اعضاء سازنده خون که شامل سه قسم است :

۱- کم شدن حجم خون (Oligohémie)

۲- کم شدن تعداد گلبولهای قرمز (Oligocythémie)

۳- کم شدن مقدار هموگلوبین گلبولهای قرمز (Oligochromémie)

در طبقه بندیهای فوق چهارمین طبقه بندیست که میتواند کلینیسین را بکشف علل کم خونی هدایت نموده و بشرح آن میپردازیم و قبلا لازم است یادآور شویم که برای رسیدن بمقصود و آگاهی بر کیفیت خون باید آزمایش کاملی از خون بنمایند (هموگرام) وبعلاوه چون واکنش بدن در برابر کم - خونیها متغیر میباشد و توجه بان از نظر پیش بینی سرانجام بیماری لازم است پس برای شناختن وضع اعضاء خونساز علاوه بر هموگرام باید به میلو - گرام متوسل شد و کم خونیهای پلاستیک (فعالیت مغز استخوان باقی است) و آپلاستیک (فعالیت مغز استخوان بکلی از بین رفته) را از یکدیگر متمایز نمود و در ضمن باید وضع طحال و کبد را مورد توجه قرارداد .

نشانیهای عمومی : در تمام انواع کم خونیها پریدگی رنگ بافت

پوششی و پوست وجود دارد نبض کوچک و تند میگردد ، سوفل قلبی ملایمی که انقباضی و مقطع میباشد گاهگاهی بگوش میرسد . دام بحال غش درمیآید ، زودخسته میشود ، از حساسیتش کاسته میگردد ، گوارش و غذائی بکندی انجام میگردد ، نفس نفس میزند و درجه حرارت کم میشود .

از نظر درمانگاهی اشکال مختلف کم خونی دارای علائم و مشخصات مختص بخود هستند که باید بانها نیز توجه کرد . حال بشرح قسمت چهارم طبقه بندی فوق میپردازیم .

۱- کم شدن حجم خون : متعاقب خونروی و خونریزی شدید در

اثر ضربه و ضغنه ، پاره شدگی اتفاقی و یا بعد از عمل جراحی ایجاد میشود و یا در نتیجه پاره شدن سرخرگی که گشاد شده است و نیز در اثر ترکیدن اعضائی که خون زیادی در آنها جریان دارد (طحال - کبد) تولید میگردد . در این موارد خطر کم خونی فقط مربوط به نرسیدن اکسیژن کافی ببدن نیست بلکه بعلت کم شدن فشار خون و کلاپسوس قلب در اثر کم شدن حجم خون جان مبتلا هر لحظه در معرض خطر فنا و نیستی است .

مقدار خونروی و خونریزی ممکن است کم باشد ولی بکرات ایجاد شود (بیماری هماتوری مزمن ، بیماریهاییکه با خونریزی توأم میباشد و خونروی از قرحه و یا سرطان)

۲- کم شدن تعداد گلبولهای قرمز : کم شدن تعداد گلبولهای قرمز بسه طریق ممکن است ایجاد شود:

اولا- در اثر کمبود عمل گلبول سازی: بدو علت ممکنست عمل گلبول سازی و ایجاد آن مختل گردد یکی خوب کار نکردن و خرابی دستگاه گلبول سازی که کم خونی خاصی ایجاد مینماید و در حیوانات بخوبی مطالعه نگردیده است ولی تصور میرود این کم خونی حاصله در بیماریهای استئوفیبروز و استئومیلواسکلروز ، در نتیجه فیبروزی شدن بافت مغز استخوان ایجاد گردد و یا کم خونی حاصله در بیماری لوکوزو کم خونیهائی که در بعضی عفونتها و مسمومیتها تولید میشوند جزو این دسته محسوب گردند. دیگری در نتیجه کمبود مواد پروتئینی و ویتامینها و مواد هورمونی و آنزیمهای لازم برای ساختمان گلبولهای قرمز تردیدی نیست که گلبول بمیزان و مقدار لازم ساخته نمیشود و این در صورتیست که غذای کافی ببدن نرسد و یا در اثر اختلالات معده و روده مزمن جذب مواد لازم برای خونسازی از جدار روده بخوبی صورت نگیرد یا آنکه در اثر خونروی و خونریزیهای مکرر کمبود مواد معدنی بوجود آید.

در حیوانات کم خونی مهلك بیرمر (Biermer) (کم شدن فوق العاده زیاد گلبولهای قرمز) را تشخیص نداده اند در صورتیکه کم خونی نشخوار کنندگان در چراگاه زیاد دیده شده است و این بیماری را در چراگاههاییکه مقدار کبالت در زمین از پنج میلی گرم در هزار کمتر باشد مشاهده کرده اند

معمولا این بیماری بعد از ۳ تا ۴ ماه که ماده گاو در چراگاه بسر بردونیز در گوساله های ۶ تا ۱۸ ماهه و در گوسفندان بخصوص در بره ها دیده شده است .

دام مبتلا گرفتار اسهال ، پیکا و کمی اشتها گردیده لاغر میشود . رشد دامهای جوان مبتلا بتأخیر میافتد ، چشمایشان اشک آلود میگردد ، موی گاو و پشم گوسفند مبتلا شفافیت خود را از دست میدهد خشن و شکننده میگردد ، در موقع راه رفتن تلوتلو میخورد و توأم با این نشانیها علائم کم خونی نیز مشاهده میشود .

در بازرسی خون بیمار تعداد گلبولهای قرمز کم شده و از مقدار هموگلوبین هم کاسته میشود .

سرانجام بیماری مرگ حیوان است که گاهی شش تا دو هفته و یک تا دوسال نیز طول میکشد .

ثانیاً - کم خونی در اثر مرگ و میر فوق العاده گلبولهای

قرمز : کم خونی که در اثر فعالیت زیاد طحال ، برای کشتن و تخریب گلبولهای قرمز بوجود میآید شناخته نشده است .

اشکال کم خونی که شناخته شده اند سه دسته تقسیم میشوند :

الف - کم خونی که در نوزادان در نتیجه واکنش ایمنی ایجاد میشود و

از تأثیر پادتن مادر روی گلبولهای قرمز خون نوزاد حاصل میگردد .

ب - کم خونی در اثر انگلهائی که در داخل گلبولهای قرمز زندگی

کرده و باعث تخریب آنها میگردد از آن جمله کم خونی ایجاد شده در اثر پروپلاسم و آنا پلاسم و غیره .

ج - کم خونیهاییکه علل بسیاری از آنها شناخته نشده است ، گاهی

نازک بودن غشاء اطراف گلبول ممکنست یکی از علل آن باشد . در بعضی

موارد مواد از بین برنده و مخرب گلبولهای قرمز ممکنست بفعالیت درآیند مثلا

در اثر سرما یک قسم هموگلوبینوری در انسان ایجاد میشود یاد رگوساله های

۴ تا ۸ ماهه بعلت آشامیدن آب بمقدار زیاد بسبب نامعلومی، در اثر وارد

شدن هموگلوبین در ادرار ، ادرارشان قرمز و رنگی میشود که در اینجاشاید

محیط خون رقیق و آبکی شده و گلبولها که غلظت زیادتری دارند میترکند

وهموگلوبین آزاد شده چون بیش از حد احتیاج است با ادرار دفع میگردد و نیز باید یک قسم هموگلوبینی خوکوسگ را که در اثر سرما ایجاد میشود نام برد.

ثالثاً - کم خونیهای مخلوط یا کم خونیهای ثانوی :

بالنسبه فراوان بوده بعامل مختلف زیر تولید میشوند:

الف - کم خونیهای مربوط ببعضی از بیماریهای عفونی حاد (در اثر استرپتوکوکها) یا مزمن (بیماری سل ، کم خونی عفونی اسب) که غالباً کم خونی خطرناک را بوجود میآورند .

ب - کم خونیهائیکه در اثر بعضی انگلها ایجاد میشود (انکیلوستوم در سگ) .

ج - کم خونیهائیکه در اثر مسمومیتهای داخلی (بیماری قند، تورم کلیه مزمن و کمبود ترشح غدد درقی) یا در اثر مسمومیتهای خارجی (بنزول و مشتقاتش ، آرسنیک ، سرب و سولفامیدها) بوجود میآیند و غالباً از نوع کم خونی آپلاستیک میباشد.

د - کم خونیهائیکه در اثر سرطان وخیم و بدفرجام ایجاد شده و بصورت آنمی پرنیسیوز است .

ه - کم خونیهای مربوط بنقص بهداشت (زندگی در مکانهای تاریک ، بدی غذا) .

و - کم خونیهای مربوط بتأثیر اجسام رادیو اکتیو (اشعه X و رادیوم) که کم خونی آپلاستیک را بوجود میآورد .

۳- کم شدن مقدار هموگلوبین گلبولهای قرمز یا کمبود

مواد رنگین : این قسم کم خونیها را میتوان کم رنگی خون نامید و باختلالات متابولیسم مواد لازمی که در رنگ آمیزی گلبولهای قرمز دخالت دارند ارتباط دارد . بخصوص تغییرات آهن و مس در پیدایش این کم خونیها دخالت دارند که در این دسته میتوان از کم خونیهای مربوط بکمبود آهن ، کم خونی طوله خوکها و کم خونی پرندگان را نام برد. درخوک کم خونی در اثر کمبود آهن و مس و کبالت ایجاد میشود .

کم خونی در طیور بیشتر در جوجهها و طیور تخم گذار در اثر کمبود آهن بوجود میآید .

در مورد کمبود آهن نیز باید متذکر گردد که در صورتیکه بمقدار کافی باغذا وارد بدن نشود و یا عللی موجود باشد که مقدار کافی آهن ببدن جذب نگردد این کم خونی ایجاد میشود .

تفکیک انواع کم خونیها با توجه به نشانیهای بیماری بسهولت میسر است زیرا :

۱- کم شدن گلبولهای قرمز در اثر بیماری در صورتیکه خونروی مشهود نباشد محرز و مسلم میگردد .

۲- از راه اندازه گیری مقدار آهن ، مس ، کبالت ، کم رنگ شدن خون تشخیص داده میشود .

۳- در اثر ازدیاد بافت فیروز استخوان ، ساخته شدن گلبولهای قرمز کم میگردد .

۴- در صورتیکه گلبولهای قرمز بیش از حد تخریب گردند هموگلوبینوری ویرقان توجه را جلب مینماید .

۵- غیر از اشکال ذکر شده کم خونیهایی که سبب پیدایش مختلط و مخلوطی دارند مورد توجه میباشد .

فصل دوم

اسید فولیک « Ac . folique »

اسید فولیک و عناصر سازنده آن : اولین بار در سال ۱۹۳۱ عده ای از دانشمندان امریکائی از برگ اسفناج ماده ای استخراج کردند که دارای اثر رشد دهنده بوده است . این اسید بوسیله آنژیبه (Angier) و همکارانش در سال ۱۹۴۵ بطریق سنتز تهیه شد . دانشمندان فوق یکرشته مطالعات و تجسسهای جدی و مداوم در آزمایشگاههای آمریکا بعمل آوردند . در ابتدا این بررسیها انفرادی و مجزا از هم صورت گرفته و هدف آنها در دو جهت مختلف بود بعداً از عصاره گیاهان سبز دیگر ، مخمر آبجو و عصاره کبد مواد خالص و مشخصی بدست آوردند که غالباً این مواد متبلور بود و در آنها هشت عامل وجود داشت که چهار عامل آن با قدرت فوق العاده ای رشد بعضی از موجودات ریز بینی را تحریک نموده و چهار عامل مشخص و جدا گانه دیگر اثر ضد کم خونی را در پستانداران و پرندگان تقویت میکند .

ابتدا عوامل فوق را خیلی بهم نزدیک بطوریکه عده‌ای از دانشمندان آنها را یکدسته میدانستند ولی بعداً از روی خواص و تأثیرشان آنها را دسته‌بندی کردند. بدون استثناء این عوامل خواص ضدکم خونی داشته و رشد و فعالیت میکربها را نیز تحریک مینماید. هشت عامل مورد بحث را که دارای خواص بیولوژیکی مشخص و معین هستند بگروپ ویتامین B نسبت دادند و ابتدا برای هر یک از آنها نام مخصوص تعیین نمودند بهمین علت اکنون اسامی مختلفی بداروهائیکه دارای خواص معینی میباشد میدهند بدین جهت مسئله اسید فولیک یک موضوع پیچیده‌ای شده است زیرا تاکنون هیچ موافقتی بین مؤلفین مختلف نشده است و برحسب میل و تجربه خود حتی یک فرآورده سه یا چهار نام مختلف داده‌اند. چهار عاملیکه دارای واکنش رشدی در روی میکربها میباشد عیارتند از .

۱- عامل نوریت الوآ . Norite eluat

۲- عامل لاکتو باسیلوس کازئی هپاتیک I. B. C. Hépatique

۳- اسید فولیک طبیعی

۴- عامل استرپتوکوکوس لاکتیس آر S. lactis . R

حال بشرح هر یک از عوامل فوق میپردازم

۱- عامل نوریت الوآ : این عامل در سال ۱۹۳۹ در اثر مساعی

دانشمندان بنام سنل (Snell) و پترسن (Peterson) در موقعیکه روی رشد باسیل اسید لاکتیک بررسی مینمودند کشف گردید .

دانشمندان نامبرده متوجه شدند که لاکتو باسیلوس کازئی برای تکثیر و

رشد خود احتیاج وافر بیگ محیط مخصوص که از کازئین هیدرولیز شده

تشکیل شده است دارد و این عامل رشد در مخمرهای طبیعی زیاد یافت میشود

و مقدار زیاد آن بواسطه جذب در روی نوریت الوآ عصاره مخمر و حل آن در

اسیدوالکل آمونیاکال بدست میآید بدین جهت بآن نام نوریت الوآ داده شد.

سنل و پترسن این جسم را که یکنوع پورین (Purine) بنظر میرسید و یا جسمی

که شبیه پورین بود یک جسم آمفوتر (Amphoter) دانستند که قوه

بازیک آن قوی تر است .

عامل نوریت الوآ رانه فقط از مخمرها بدست آوردند بلکه از کبده

و دانه‌های غلات سبز استخراج کردند .

ابتدا استوك استاد (Stock stad) این عامل را بحال خالص تهیه نمود سپس هوچینگس (Hutchings) وپترسن نشان دادند که این جسم دارای واکنش اسیدی در گروپ کاربوکسیل بوده و دارای يك کسروپ آمین میباشد .

خواص شیمیائی این جسم در سال ۱۹۴۱ توسط استوك استاد ، بوهونوس و پترسن شرح داده شد. مدت ۲۵ دقیقه حرارت ۱۲۰ درجه سانتی گراد در محیط اسید ۰.۷۵٪ از قدرت این عامل کاسته میشود در صورتیکه در همین درجه حرارت با همان شرایط در محیط قلیائی فقط ۰.۲۵٪ از قدرت آن میگذرد . در مقابل جیوه ، روی و مس کاملاً رسوب میکند. نقره ، کادمیوم ، باریم و نیکل قدری از آنرا رسوب میدهند و برای تصفیه آن روی را بکار میبرند .

هیدراکسید آلومین قسمتی از آنرا جذب میکند . در حلالهای آلی حل نمیشود . در اسید استیک خیلی سرد حل میشود ولی در حالت جوش حل نمیشود هیدرولیز آنزیماتیک پروتئینها را از بین میبرد .

در اثر اتریفیکاسیون قدرت و خاصیت آن از بین میرود و صابونی شدن نصف خاصیت آنرا از بین میبرد . چون خاصیت آن با اسید نیتریک از بین میرود بدین ترتیب معلوم میشود که از دسته آمینهای آزاد است

استوك استاد در سال ۱۹۴۳ از جگر و مخمر آبجو نیز ترکیبات دیگری تهیه کرد . عاملی را که از جگر تهیه نمود نوکلئوتید تشخیص داد که يك استری متیلک میباشد که با الکل رسوب داده و آنرا بصورت متیلور بدست آورد . منظره طبیعی هر دو عامل در اسپکتروسکپ یکی بود . استرهای این دو ترکیب بعد از هیدرولیز اثر و قدرت یکسان در روی لاکتوباسیلوس کازئی داد . در سال ۱۹۴۴ هوچینگس و بوهونوس بوسیله فرمانتاسیون جسم ثالثی شبیه عامل فوق بشکل تبلور بدست آوردند .

۲- عامل لاکتو باسیلوس کازئی هپاتیک : هنگامیکه سنل و پترسن از مخمر نوریت الوآ ، فاکتور استخراج میکردند (N.E. Factor) استوك استاد از کبد فراورده شبیه بآن تهیه نمود که آنرا عامل لاکتوباسیلوس کازئی هپاتیک نامید. ابتدا فکر کردند که این عامل حاوی فسفر ، ازت ، پنتوز و گوانین میباشد و در آن يك نوکلئوتید وجود دارد و بعدها باین اشتباه

پی بردند و ثابت شد که این عامل عاری از فسفر است . دانشمند فوق موفق شد که آنرا بطورخالص و بشکل متبلور بدست آورد سپس بوسیله آنزیم و همکاریش بررسی شد و نشان دادند که این جسم عبارتست از اسید آمینو هیدروکسی روکسی پتریدیل متیل آمینو بنزوئیل گلو تامیک (Ac Amino-hydroxy) (Ac. ptéroylglutamique) به آن اسم شیمیائی اسید پتر وئیل گلو تامیک دادند (Ac. ptéroylglutamique) این جسم دارای خواص فیزیو شیمیائی و بیولوژیکی عامل لاکتو باسیلوس کازئی طبیعی میباشد . این دو جسم از نقطه نظر تبلور هم مشکل بوده و خواص جذب اشعه ماوراء بنفش و مادون قرمز آنها یکسان است و همچنین فعالیت میکرو بیولوژی آنها شبیه بهم میباشد . در ۱۹۵۵ این جسم یعنی اسید پتر وئیل گلو تامیک را که بطور صنعتی ساخته شد تحت نام اسید فولیک یا فولاسید وارد بازار تجارت نمودند . در اثر تحقیقات زیاد معلوم شد فرمول ویتامین B فرقی که با فرمول جسم فوق دارد وجود مولکول مکمل از اسید گلو تامیک با اتصال پپتیدیک میباشد و همانطوریکه محققین اولیه حدس میزدند اسید فولیک مشتقی از گزانتو فترین (Xentopterine) است و بعلاوه دارای اسید پارا آمینو بنزوئیک میباشد .

۳- اسید فولیک طبیعی - نام اسید فولیک را از ۱۹۴۵ به عامل لاکتو باسیلوس کازئی که بطور سنتز ساخته شده است دادند ولی در واقع این اسم در ۱۹۴۱ توسط میچل Mitchell و ویلیامس Williams و سنل Snell بجسمی که از عصاره اسفناج بدست آمده و خواص شیمیائی آنرا نمیدانستند داده شد . این جسم بوسیله املاح سرب و نقره رسوب میکند و در رشد یک نوع مخصوص از استرپتوکوک بنام استرپتوکوکوس لاکتیس آر را تحریک میکند . اسم اسید فولیک را بعاملی که رشد چنین میکروبی را تحریک و در برگ اسفناج بیشتر یافت میشود داده اند . در نسوج حیوانات بخصوص در جگر، کلیه و در برگ گیاهان و قارچها و مخمرها یافت میشود . این جسم تا سال ۱۹۴۱ بشکل متبلور تهیه نشده بود . این اسید مقدار ۰.۰۰۱۲ گراما در هر سانتیمتر مکعب محیط رشد لاکتو باسیلوس کازئی را دو برابر میکند . واکنش تحریکی رشد بواسطه اسید فولیک طبیعی محدود به استرپتوکوکوس لاکتیس آر نیست این

ماده درروی لاکتوباسیلوس کازئی و لاکتوباسیلوس های دیگر و سوشهای مختلف مخمر تأثیر میکند .

اسید فولیک و عامل نوریت الوآ نه فقط از لحاظ فعالیت بیولوژیکی شباهت دارند بلکه از لحاظ خواص شیمیائی هم مشابه یکدیگرند .

۴- عامل استرپتوکوکوس لاکتیس آر: در سال ۱۹۴۳ ریش

کرزی تکسی *Richeskeresytxy* و استوکس از روش جذب و رسوب تدریجی که میچل و همکارانش برای کشف اسید فولیک طبیعی بکار برده بودند استفاده نموده و از عصاره های متعدد کبیدی ماده ای که نه به نوریت الوآ و نه با اسید فولیک شباهت داشت مجزا کردند این ماده بشدت رشد استرپتوکوکوس لاکتیس آر را تحریک میکند ولی در روی لاکتوباسیلوس کازئی اثری ندارد . در واقع از نظر شیمیائی عامل استرپتوکوکوس لاکتیس آر شباهتی با اسید فولیک ندارد . استوکس و فوستر (Foster) مشاهده کردند که استرپتوکوکوس لاکتیس آر در محیطی که حاوی مقدار زیادی از این عامل باشد رشد مینماید و مقدار زیادی اسید فولیک طبیعی از خود بجای میگذارد پس ممکنست که اسید فولیک در عامل ریش کرزی تکسی در تحت شکل ترکیب که یک قسمت از خواص خود را درروی رشد لاکتوباسیلوس کازئی نمایان میکند وجود داشته باشد . از این مطلب چنین استنباط میشود که سه عامل رشد فوق الذکر (نوریت الوآ ، لاکتوباسیلوس کازئی و اسید فولیک طبیعی) تقریباً بطور مخصوصی بهم شبیه بوده و مربوط بمقدار اسید پتروئیل گلو تامیک در این سه عامل میباشد در صورتیکه خواص استرپتوکوکوس لاکتیس آر مربوط بماده ایست که از نقطه نظر شیمیائی تا اندازه ای با اسید فوق نزدیک بوده ولی بان شباهت کامل ندارد .

درخین اینکه بررسیهای فوق منجر بکشف عوامل رشدی موجود در کبید، مخمرها و بعضی از سبزیجات میشد اسید فولیک شیمیائی را تهیه نمودند عده دیگری از دانشمندان مسائل فوق را کاملاً از طریق دیگر مورد تفحص و بررسی قرار میدادند این دانشمندان نشان دادند که در کبید، مخمرها و بعضی از سبزیجات عوامل ویتامینی متعدد وجود دارند که نقصان آن در حیوانات موجب عوارض و تغییرات خونی میشود و این عوارض بواسطه کم خونی کم و

بیش سختی که معمولا همراه بالوکوپنی و ترمبوپنی میباشد مشخص میشود .
درمان عوامل ویتامینی که دانشمندان فوق مشخص کردند زیر قابل
توجه است که عبارتند از:

۱- ویتامین M یا لانگستون دودای V.M.Langston de Day

۲- ویتامین B_C - هوگان و پاروت V.Bc.Hogan et parrot

۳- ویتامین B_{۱۱}

۴- ویتامین B_{۱۱} - بریکس ولاکی V.B_{۱۱}.Briggs et Luckey

۱- ویتامین M در سال ۱۹۳۲ اولین بار ویلس (Wills) و بیلموریا

(Bilimoria) مطالعات و تجسسات خود را درباره کشف ویتامین ضد کم
خونی M در هندوستان انجام دادند . این دانشمندان در محیط های خیلی
فقیر بمبئی از کم خونی ماکروسیتر (Macrocytaire) متوجه شدند که
این عارضه با قوی ترین عصاره های ضد کم خونی درمان نشده ولی در طی
چند روز با تجویز عصاره های کبد خام یا عصاره مخمرها درمان میشود .

دانشمندان فوق فکر میکردند که این کم خونی بسبب فقر غذائی بوجود آمده
است و توانستند همین عارضه را در میمون بطور مصنوعی ایجاد کنند .

تجسسات آنها را دای ولانگستون و شوکرز (Shukers) تعقیب کردند و نشان
دادند میمونهای جوان که در تحت رژیم کازئین ، گندم ، برنج سفید ،
روغن کبد ماهی مورو و عصاره پرتقال قرار گرفته اند مبتلا باسهال و ورم
لثه شده و از طرف دیگر در آنها کم خونی لو کوپنی و ترمبوپنی تولید میشود
(این رژیم در موشها کاتاراکت تولید میکند).

میمونها بطور طبیعی در یک میلیمتر خون خود دارای ۶-۴ میلیون گلبول

قرمز و ۳۰۰۰۰-۱۰۰۰۰ گلبول سفید میباشد در صورتیکه در میمونهای مبتلا
بعارضه فوق ۰.۲۰٪ گلبول قرمز و ۰.۱۰٪ گلبول سفید خود را ازدست میدهند

این کم خونی در میمون ها را میتوان بواسطه جیره غذائی روزانه
یعنی یک قسمت مخمر آبجوی خشک شده یادو گرم عصاره کبد جلوگیری کرد
همین مواد را میتوان بعنوان درمان در میمونها بکاربرد یعنی افزودن ماده
فوق بغذای میمونهای جوان کم خونی لو کوپنی بسرعت در آنها ایجاد بحران
نموده و سپس موجب بهبودی حال میمون بیمار میشود باین جهت دای و همکارانش