

# دانشگاه تهران دانشکده دامپزشکی

شماره ۳۶۶

سال تحصیلی ۳۸-۱۳۳۷

پایان نامه  
برای دریافت دکترای دامپزشکی از دانشگاه تهران

ترکیبات مختلف سولفامیدها و عوارض کلیوی آنها

نگارش همین میبید (حاتم)

متولد ۱۳۰۹ شمسی تهران

هیئت داوران

آقای دکتر مصطفی اقصی استاد دانشکده دامپزشکی (استاد راهنما و رئیس زوری)

آقای دکتر احمد عطائی استاد دانشکده دامپزشکی (داور زوری)

آقای دکتر محمدعلی کاظمی استاد دانشکده دامپزشکی (داور زوری)

چاپ نقش جهان



### تقدیم

خورشید درخشان با کوههای آتش و نور، ازدلی که در آن ایمان و امید تابنده است گرمتر و روشن تر نیست .

امید بخدا، اعتماد بنفس ، اتکاء بخود، اساس پیشرفت من بود .  
با وجود مشکلات فراوان که در راه ادامه تحصیلاتم بود از سالهای  
متمادی فقط با استقامت مخصوص خود راه دور و دراز و پر نشیب و فراز کسب  
علم را پیمودم .

اینک این ره آورد مختصر و ناچیز را که نموداری از رسیدن من به  
سر منزل مقصود است:

به جناب آقای دکتر اقصی

به جناب آقای دکتر عطائی و جناب آقای دکتر کاظمی استادان

محترم ژوری

به جناب آقای دکتر میمنندی نژاد ریاست محترم و آقایان استادان

محترم دانشکده

به پدر و مادر عزیز و بزرگوارم

به بانو منصورالملوک (بهرامی) دفتری که مورد احترام و علاقه

مخصوص من بوده هستند .

به بانو سارا هاروطونیان و دوشیزه هایدوخت هاروطونیان دوستان

گرام و

به فامیل ارجمند خود تقدیم میکنم امیدوارم خردی آنرا بدیده

اغماض نگریسته و با قبول آن مرا رهین منت خود نمایند .

تشکر از آقای دکتر حسینیون که در تدوین پایان نامه ام مرا راهنمایی

نمودند .

# فهرست مندرجات

مقدمه

تاریخچه و سیر تکاملی

تعریف سولفامیدها

بخش اول - آمینوسولفانامید

۱ - مشتقات عامل سولفونامید

۲ - مشتقات عامل آمین

۳ - مشتقات سولفونامیدهای مختلف

۴ - ترکیبات گوگردی مجاور

بخش دوم - کلرامینها

سولفامیدهای جدید

اثر دارویی سولفامیدها

موضع گیری سولفامیدها

دفع مواد سولفامیده

موارد استعمال ترکیبات سولفامیده

سمیت و حوادث سولفامیدها

عوارض در روی دستگاههای مختلف بدن

عوارض در اثر عدم تحمل

عوارض آنافیلاکتیک

عوارض کلیوی

تعریف کلیتین

جلوگیری از عوارض گرده ای

ناسازگاری سولفامیدها با سایر ترکیبات

مشاهدات

نتیجه

۵۷۵۴

## مقدمه

ترکیبات سولفامیدی و مشتقات آن امروزه از مباحث مهم و جالب توجه علم پزشکی میباشد زیرا این عناصر درل مهمی را در مبارزه با انواع بیماریها بخصوص امراض عفونی که منشاء میکروبی دارند ایفای نمایند.

موضوع مهم در باره ترکیبات مزبور آنکه قبل از کشف خواص درمانی آنها تصور اینکه ممکن است در مبارزه با امراض گوناگون از وجود مواد رنگی و عوامل شیمیائی استفاده نمود کمتر نظر علمای فن پزشکی و شیمی دانها را جلب نموده بلکه برای این مواد فقط ارزش صنعتی قائل بودند تا اینکه از سال ۱۹۰۴ بعد دامنه تفحصات علوم شیمیائی وسیعتر شده در نتیجه تحولات نوین، ارزش عوامل مزبور بیشتر گردید بطوریکه نه فقط در صنعت بلکه از نظر درمان امراض نیز مقام مهمی را احراز نمودند.

در نتیجه کاوشهای مختلف شیمی دانهای آلمان، آمریکا و سایر دول اروپا مدلل داشتند که مبارزه با عوامل میکروبی و باکتریهای بیماری زا بوسیله این سلاح جدید یعنی مواد صنعتی شدیدتر و بالنتیجه موفقیت بیشتری در راه غلبه و پیروزی بر امراض نصیب گردید ولی با وجود تأثیر واضح و نافع بودن آنها در مبارزه مداوای بیماریهای متعددی که سابقاً علاج ناپذیر بودند خاصیت سمی و عوارض موقت و شدیدیکه ممکن است تجویز ترکیبات سولفامیدی عارض بیماران گردد جلب توجه نمود بطوریکه از سال ۱۹۳۷ عده ای از علماء شروع بنشر عقاید خود راجع بمضار این دسته از دارو ها

نمودند و روز بروز عوارض عناصر رنگین و غیر رنگین سولفامیدی زیادتر گردید بطوریکه امروز عضوی وجود ندارد که از حمله نابهنگام و غافلگیر کننده این داروها مصون باشد و امروز ثابت گردیده که علاوه بر فوائد سولفامیدها میتوان عده زیادی عوارض و مضار بآنها نسبت داد بنا بر این در موقع استعمال سولفامیدها باید نکات زیر را رعایت کرد:

- ۱ - بایستی متوجه عمل کبد که عهده دار دفع سموم بدن و عمل کلیه‌ها که عهده دار عمل دفع سولفامیدها میباشند بود .
- ۲ - متوجه بناسازگاری سولفامیدها با پاره‌ای از داروها بود .
- ۳ - متوجه بیمارانی که عوارض آنافیلاکتیک دارند بود.

## تاریخچه و سیر تکاملی

قبل از پیدایش ترکیبات سولفامیدی علمای شیمی در راه بسط و توسعه درمان شیمیائی امراض مشغول بررسی بوده و از نظر تاریخی آنچه که محقق است تحقیقات در روی مواد رنگی سولفامیدها از یک زمان آغاز گردیده است اولین بار پرکن (۱) در سال ۱۸۵۶ از ترکیبات مواد احیاء کننده با انیلین (۲) اجسام رنگی مختلفی بدست آورد، در اثر پیدایش این ترکیبات دامنه تجسسات خود را ادامه و دانشمندان دیگر منجمله در گن و شارلوت هر کدام ترکیبی از مواد رنگی را کشف کرده تا در سال ۱۸۷۵ والد گراس (۳) اولین دسته مواد رنگی را پیدا نمود باید دانست نخستین کسی که شالوده درمان بیماریهای میکروبی را توسط ترکیبات شیمیائی بنیان گذارد ارلیش بود. ارلیش و همکارانش در سال ۱۹۰۴ ترکیبات آزوتیک را بر ضد تری پانوزوم بکار بردند و در نتیجه عدم حصول موفقیت یکی از آنها دستور ساختن ترکیبی را داد در سال ۱۹۲۰ کارخانه بایر ترکیب نام برده را بنام مورانیل (۴) وارد بازار نمود ولی فورمولش را مخفی نمود اولین ماده شیمیائی ترکیبات رنگی که بر ضد استرپتوکوک بکار رفت و نتایج سودبخش از آن گرفته شد توسط دو ماک انجام شد این ترکیبات در آلمان بنام استرپتوزان (۵) نامیده شد و بعدها که اهمیت بسزائی یافت به پرونتوزیل معروف گردید.

1 - Porkin      2 - Aniline 3 - Valdegrass

4 - Moraunyle      5 - Streptosan

در سال ۱۹۳۲ کلاره دارویی شبیه به پروتوزیل تهیه نمود که دارای مشخصات زیر بوده :

الف - این ترکیب فاقد خاصیت سمی بوده و قابل تحمل است.  
ب - ترکیب پُفوق بنام سولفامیدو کریزوئیدین و یکی از رنگهای اصلی آزوئیک بود که در آب غیر محلول است در سال ۱۹۳۴ علمای شیمی در گزارش علمی خود اظهار داشتند دارویی تهیه نموده اند که دارای فرمول پروتوزیل بوده و قابلیت محلول بودن آن بیشتر و اثرات آن بر روی عوامل گند زا باندازه آنست و بدان نام پروتوزیل سولوبل یا نئوپر- و نتوزیل دادند .

در سال ۱۹۳۵ بیستون در آزمایشگاههای تراپوتیک انگلستان مشغول بررسی صحت گزارشاتی بود که از اروپا میرسید، بالنتیجه در سال ۱۹۳۶ کلبروک انگلیسی و همکارانش و کارمندان بیمارستان ملکه شارلوت نظریه نهائی خود را مربوط باثرات پروتوزیل در عفونتهای استرپتوکوکی نشان و ثابت نمودند که ترکیب مزبور مخصوصاً در تب ها و عفونتهای زایمان فوق العاده مؤثر است در همین سال گروه دیگری از علمای انگلیسی اظهارات و آزمایش های علمای فرانسه را راجع بحواص ضد استرپتوکوکی سولفانیل آمید تأیید و موفق شدند موش را بر ضد عفونت های حاصله از مننگو کک محافظت و از مرگ نجات دهند، در سال ۱۹۳۹ دیدریش و وشر بنا بر توصیه فولک (۱) موفق بت تهیه ترکیب استیله سولفامیدی شدند و پس از انجام مطالعات و آزمایش- های کلینیکی ثابت شد که خواص درمانی سولفانیل آمید و پروتوزیل سولوبل محدود بوده و به همین مناسبت درصدد تهیه مشتقات تازه از سولفانیل آمید برآمدند و علمای آلمان در نتیجه پاره تغییرات در گروه اتمهای سولفونو- موفق به تهیه یک رشته مواد متعددی شدند که از حیث تأثیر برخی ضعیف تر و برخی حتی قویتر از سولفانیل آمید میباشد بهمین ترتیب متدرجاً مشتقات

تازه بدست آمد که در سویس بنام سورانیل و در امریکا بنام سولفایریدین معروف گردید.

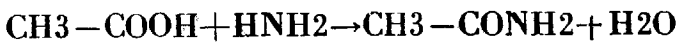
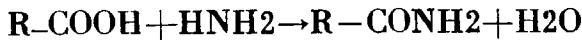
چندی بعد در سال ۱۹۴۰ اعلامیه ای از طرف روبلین دایر بر کشف سولفادیازین و ملح سدیم آن منتشر شد و بلافاصله خواص درمانی آن مورد مطالعه سایر دانشمندان قرار گرفت و از همان وقت معلوم شد که خواص شفا بخش سولفادیازین دارای مزایای چندی است که در سایر ترکیبات سولفامیدی نیز یافت میشود.

در سال ۱۹۴۱ یانگ توجه محافل علمی را بخواص درمانی ترکیب دیگری از سولفامیدها بنام سولامید جلب نمود ولی باید دانست تهیه ماده مزبور از راه ترکیب در آلمان در سال ۱۹۳۸ توسط دورن و دیدریش انجام و بعلاوه در انگلستان و اروپا تحت بررسی بوده و بنام آلپوسید شناخته شد و بتدریج صدها مشتق گوناگون از ترکیب اصلی سولفانیل آمید بدست آمد بطوریکه آمار شیمیائی نشان میدهد پس از کشفیات دوماک بالغ بر ۵۰۰ عنصر گوناگون تولید گردید رفته رفته ضمن تحقیقات روبلین سولفامرازین کشف شد که این ترکیب از نظر خواص فارماکولوژی بر سولفادیازین مزیت داشته و قدرت درمانی آن مشابه سولفادیازین است بالاخره گزارشات دیگر در باره سولفاتیازین انتشار یافت. چنانکه مشاهده میشود تاریخچه این ترکیبات فوق العاده بسیط و طولانی است در مطبوعات علمی ممالک مختلفه مقالات بیشماری راجع بآن طبع گردیده است.

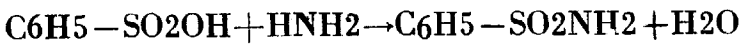
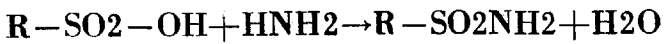


## تعریف سولفامیدها

اگر بجای یکی از اتمهای هیدروژن گاز آمونیاک یک رشته اسید قرار گیرد جسمی بنام آمید بدست میآید مثلاً از ترکیب اسید استیک با آمونیاک جسمی بنام استامید تولید میشود.

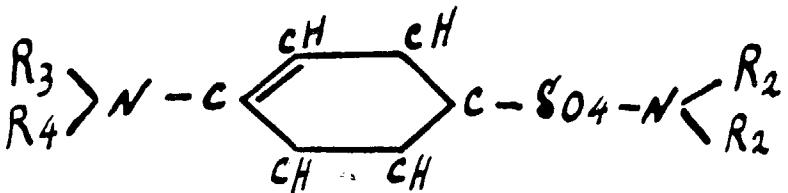


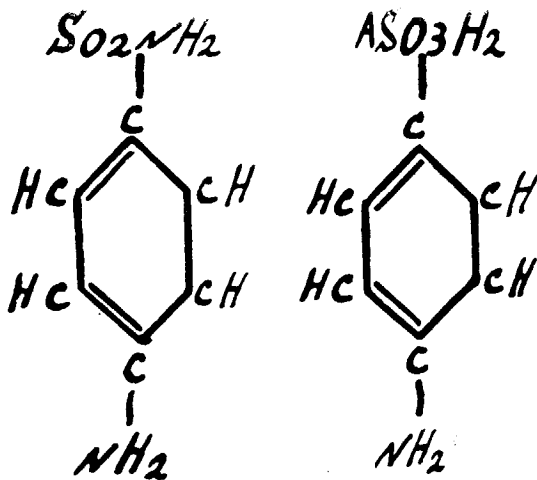
اگر اسید ترکیب شده با آمونیاک از مشتقات اسید سولفونیک باشد جسمیکه حاصل میشود سولفانامید است، مثلاً اسید بنزن سولفونیک با آمونیاک ترکیب میشود جسمی بنام بنزن سولفامید میدهد.



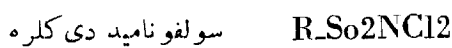
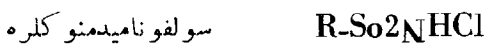
سولفانامیدها را بطور کلی سولفامید گویند پس سولفامیدها از اسم سولفو- نامید که دارای عامل مشخص  $SO_2NH_2$  میباشد مشتق شده است.

در تمام موارد منظور ما پارآمینو بنزن سولفانامیدی است که هیدروژنهای ازت آن با مواد دیگری استخلاف شده است.





همچنین اجسامی که در سال ۱۹۰۵ بوسیله شاتواوی در امریکا و بوسیله داکن در ۱۹۱۵ وارد تراپوتیک شدو بقلط آنها را کلرامین موسوم کردند، خواص آنتی سپتیک داشته و میتوان گفت درحقیقت کلرامینها سولفونامید هائی هستند که ازت در آنها کلره شده وفورمولهای زیر مشخص آنهاست:



با توجه باین سازمان شیمیائی بهتر است آنها را در تحت نام کلرامیدها یا بهتر کلروسولفونامیدها بنامیم، پس سولفونامید بدو دسته آمینوسولفونامیدها و کلرامینها تقسیم میشوند .

### بخش اول- آمینوسولفونامیدها

سولفونامیدها شامل عده زیادی موادشیمیائی مفیدی است وبآنگه اندک زمانی است در شیمی درمانی وارد شده اند تشکیل یکعده موادی را میدهند که تأثیر زیادی در معالجه بیماریهای عفونی که از باکتریها ایجاد میشود دارند و اهمیت این مواد را میتوان بقدر اهمیت ارسنیک در درمان بیماریهای انگلی دانست، اگر دسته عامل سولفونامید  $SO_2NH_2$  با ارسنیک  $AsO_3H$  روی هسته آمینوبنزن ثابت شود دو جسم حاصل بترتیب در برابر باکتریها وپروتوزوئرها عمل مشابهی نشان میدهند .

بنظر میرسد که گوگرد بخودی خود هم دارای يك فعالیت ضد باکتری است زیرا سولفامیدهای معطر مختلف و همچنین ترکیبات دیگری که عامل گوگردی دارند از خود يك اثر ضد استرپتوکوک ظاهر میسازند .

### پارا آمینو بنزن سولفونامید

اسامی مترادف و نامهای اختصاصی آن عبارتند از: پارا آمینوفنیل سولفانیلامید، سولفامید ساده، گمباردل (۱) و سولفامیدیل.

**خواص فیزیولوژیکی** - سولفانیلامید خیلی باسانی در بدن منتشر میشود، ۳ الی ۴ ساعت پس از تجویز از راه دهان غلظت آن در خون دام بعداً کمتر میرسد و متدرجاً تا بیست و چهار ساعت روبره نقصان میگذارد غلظت شکل آزادش در خون خیلی بیش از شکل متصل آن به ترکیبات خونی است. سولفانیلامید در غدد هاضمه مخصوصاً در شیره معدی پس از جذب وارد میشود، این دارو تا اندازه ای سرعت از بدن دفع میشود .

مقدار کشنده خوراکی آن بعقیده برخی اذ دانشمندان ۸ و ۴ گرم برای هر کیلو گرم موش (۲) و ۲ و ۶ گرم برای موش صحرایی و ۳ گرم برای خرگوش است، در نتیجه يك هضم طویل و عمیق این سمیت بیشتر شده بطوریکه ۵ و ۳ گرم برای هر کیلو گرم موش میباشد، کلریدرات سولفانیلامید خیلی بیش از خود سولفانیلامید سمی است . تجویز سولفانیلامید توأم با استات دوسدیم موجب ازدیاد دفع آن شده و سمیت را کم میکند .

### موارد استعمال سولفانیلامید

سولفانیلامید را میتوان از راه تزریق بصورت کلریدرات تجویز نمود ولی بصورت خوراکی بیشتر مصرف میشود در آغاز معالجه مقادیر زیاد استعمال نموده و بتدریج از مقدار آن میکاهند و همچنین سولفانیلامید

---

۱- Gombardol

۲- Souris

بصورت بودر جهت پاشیدن در زخمهای سطحی مورد استعمال دارد، باشکال پماد، شیاف و فتمیله در جراحی مصرف میشود. هر گاه سولفانایلامید توأم با نیکوتینامید داده شود تحمل بیمار در برابر این دارو زیاد میشود.

سولفانایلامید را برای درمان و پیشگیری از بروز بیماری و عفونت حاصله از استرپتوکوک، کولی باسیل، اختلالات جلدی، عوارض تب تاولی و پیشگیری از بروز بیماری کتو و اختلالات و عفونت‌های بعد از زایمان، بیماری سگ‌های جوان، اورام پستان، تیفوس گربه، در مننگوانسفالومیلیت (۱) اسب و در اختلالات و امراض پرندگان تجویز میکنند.

### تری پارا آمینوفنیل سولفانامید آلومینیک

اسامی مترادف آن: آلوسولفامید (۲) یا لیزامید (۳) میباشد، این ترکیب بخشی از مشتقات آلومینیک سولفامیدها (سولفانایلامید - سولفاپیریدین - سولفاتیازل) را تشکیل داده است.

**موارد استعمال** - بشکل قرص، بودر، آمپولهای محتوی محلول مائی سدیک، محلول هیدروآلکلیک (۴) شیافها و مداد مورد مصرف دارد. این دارو در روده تجزیه شده و بطور منظم توسط مخاط آن جذب میگردد.

### کامفرر سولفونات دوپارا آمینوبنزن سولفانامید

اسامی مترادف و نامهای اختصاصی آن عبارتند از: کامفردوس سولفامید (۵) و سیله نان (۶)

- 
- 1 - Meningo-encephlo Myélite 2 - Alusulfamide  
3 - Lyzamide 4 - Hydroalcoolique  
5 - Camphodousse - Sulfamide 6 - Silenan

**موارد استعمال** - این دارو قابلیت انتشار زیادی را در مایعات بدن دارد و دارای خواص ضد عفونی و کاردیوتونیک (مقوی قلب) می باشد، دارویی است مدر، کامفر و سولفونات دوپارا آمینو بنزن سولفو نامید بصورت آمپولهای قابل تزریق موجود است و در عمق عضله تزریق میشود و آنرا بر ضد استرپتوکوکسیها، بساد سرخ، آماس وریه عفونت زایمانی، سرسام استرپتوکوکسیک ذات العجب چرکی استرپتوکوکسی، پنومونی، برونکوپنومونی، قانقاریای گازی، کلی باسیلوز، در بیماری کاره و در تب زایمانی سک و ضربه های اتفاقی استعمال می کنند.

### کلرئیدرات دوپارا آمینو تولوئن

اسامی مترادف و نامهای اختصاصی آن، مزودین مارفانیل (۱) است.  
**موارد استعمال** - برای درمان موضعی زخمها و خصوصاً استعمال ترکیبی از یک قسمت مارفانیل با ۹ قسمت سولفانیلامید را توصیه میکند، مارفانیل خالص هم مورد استعمال خارجی و هم مورد استعمال داخلی دارد.

### مشتمقات عامل سولفونامید

این ترکیبات اجسامی هستند که از ترکیب شدن عامل سولفونامید سولفامید معمولی باریشه مختلفه استیله پریدین، تیازل و غیره حاصل میشود در این ترکیبات هیدروژنهای عامل آمین سولفو نامید استخلاف میگردد و چون عامل آمین این مشقات آزاد باقیمانده میتواند برای تشخیص آنها از واکنشهای تجمی و دی ازوتاسیون استفاده کرد.

## پارا آمینو بنزن استیل سولفونامید

اسامی مترادف و نامهای اختصاصی آن : پارا آمینو فنیل استیل -  
سولفونامید و آلבו سید (۱) میباشد .

**موارد استعمال** - این جسم بخوبی توسط بیمار تحمل نشده و آنرا  
برای درمان عفونتهائی که علت آنها کلمی باسیل باشد و در تورم پرده‌های  
مغز و در سوزاک بشکل قرص و یا بشکل محلول قابل تزریق بکار میبرند.

## پارا آمینو بنزن سولفونامید

اسامی مترادف و نامهای اختصاصی آن : دی سولفاتیل آمید، دی پارا -  
آمینو بنزن سولفونامید دیزولون (۲) میباشد  
تبصره - نباید این جسم را با سولفانیل که بعد از کرمیگر ددا شتباه کرد،

## پارا آمینو بنزن سولفونامید - ۴ بنزن دی متیل سولفونامید

اسامی مترادف و نامهای اختصاصی آن : پارا سولفو نیلامید و فنیل سولفون -  
دی میتل آمید است ،

اولیرون ۹۰ . د . ب (D.B90) دی زپتال الف (۳)

**موارد استعمال** - این ترکیب بر روی استافیلو کوکها، استرپتو کوکها،  
گونو کوکها موثر است.

اولیرون میل ترکیبی مخصوص بانسوج عصبی دارد این موضوع از  
تجربه به ایکه روی موش انجام شده نتیجه میشود لذا باید این دارو را با احتیاط  
و دقت زیاد استعمال نمود حساسیت در مقابل اولیرون در اثر نقصان ویتامین  
هاست، اولیرون در برابر عفونتهای استرپتر کوکسیک و استافیلو کوکسیک

---

1 - Albusid    2 - Disulon    3 - Diseptale A

تجربی خرگوش و کبکی موثر است، تجویز اولیرون توأم با سالیسیلات دوسود در درمان رماتیسم موثر است، در آماس فرج و مهبل، آماس مغز استخوانها و کورک موثر است، اجسام، جاورتر کیب اخیر در تحت نامهای نئو اولیرون (۱) یادیز بتال ب (۲) یا پارا آمینو بنزن سولفو نامید و ۴ بنزن منو متیل سولفو نامید

**موارد استعمال** - در سوزاك، شانكر نرم، عفونت استافیلو کو كسیك در عفونتی که از پنومو كوك در دامها حاصل میشوند استعمال میگردد .

### آلفا پارا امینو بنزن سولفا میدو پیریدین

اسامی مترادف و نامهای اختصاصی آن: سولفامیدو پیریدین - سولفا پیریدین، داژنان، ابازین (۳) و ابازینوم (۴) است .

**موارد استعمال** - داژنان چون درجه حلالیتش ناچیز است بنابراین فقط از راه خوراکی مصرف آن آسان است و نمیتوان آنرا بشکل پودر برای درمان موضعی مصرف نمود در تمام موارد درمان با داژنان باید تدریجاً مقدار دارو را کم نمود و نباید مدت مداوم از ده روز تجاوز نماید باید همراه این دارو آب زیاد به بیمار بخوراند این دارو در داخل عضله و ورید قابل تزریق است، باید قبل از تزریق با سرم فیزیولوژی آنرا رقیق نمود در موقع با این دارو باید با آن مسهلهای سولفات تجویز نمود قسمت اعظم استعمال این دارو در پنومونی است بخصوص نتایج قابل توجهی در پنومونی که از پنومو كوك - های تیپهای 1 و III تولید میشوند میدهد، همچنین داژنان در گونو ککسی مؤثر است باید خاطر نشان ساخت که تجویز داژنان در دامان شیرده ممکن است جهت نوزادان موجب خطراتی گردد زیرا این جسم بمقدار زیاد از راه شیر دفع میگردد، داژنان را با موفقیت در برخی استافیلو کو کسپها و در کلی -

1 - Neo - Ulirone 1 - Diseptal 3 - Eubasine

4 - Eubasinum