

**SULFANIILAMIIDIDE TERAPEUTILISEST  
TOIMEST JA MÕJUVUSEST  
MITMEKESISTELE MIKROOBIDELE  
IN VITRO**

**HANS KUIISK**

---

TARTU 1941



A-11829<sub>III</sub>

Prof. N. Veiderpass'ile  
antud.

27. II 41.

# SULFANIILAMIIDIDE TERAPEUTILISEST TOIMEST JA MÕJUVUSEST MITMEKESISTELE MIKROOBIDELE IN VITRO

HANS KUISEK

TARTU 1941

Prof. N. Verbeke  
Kliinikus  
1917. FS

IN VITRO  
MITMEKESISTELE MIKROOBIDELE  
TOIMEST JA MÖJUVUDEST  
SULFAMIIAMIDIDE TERAPEUTILISEST

Acta et Commentationes Universitatis Tartuensis (Dorpatensis) A XXXVII. 5

2

Tartu Riikliku Ülikooli  
Raamatukogu

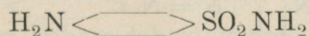
133611

TARTU 1917

Kemoterapia alal on suure sammu edasi teinud sulfaniil-amiidühendite kasutamisele võtmine infektsioosete haiguste ravil. Selle keemilise aineterühma toomist arstiteaduse valda tuleb lugeda teeneks saksa teadlasele Domagk'ile, kes keemikute Klarer'i ja Mietzsch'i poolt 1932. a. sünteesitud, sulfaniilamiidi sisaldaval azoühendil prontosiidil avastasid tugeva terapeutilise toime streptokokilistele infektsioonidele. Üldsusele tehti katsete tulemused aga teatavaks alles 1935. a. (1). Sääraseid ühendeid oli sünteesitud ka juba 20 aastat varemalt (Hörlein, Dressel, Kothe), aga neid kasutati ainult tekstiilvärvadena, kuna nende ravivat toimet siis keegi lähemalt uurima ei hakanud.

Järgnes katsestusperiood, kus prooviti prontosiidil toimet mitte üksnes streptokokkide, vaid ka teiste mikroobide tekitatud infektsioonidele. On avaldatud juba suur hulk töid nii laboratoorseist uuringuist kui ka kliinilisest praktikast saadud kogemustest. Edasi hakati ka uusi selle liigi ühendeid looma, et saavutada veel tugevama toimega ravimeid. Selliste sünteesitud ning proovitud ühendite arv ulatub nüüd sadadeni, kuid üldist tarvitamist leidnute hulk on siiski väike, sest et nende kõigiga kahjuks ikka kaasub vähemal või suuremal määral toksiline toime; aga ikka järjest püütakse leida uusi ning paremaid ühendeid, mille raviv toime oleks kõrgem, kuid mürgilisus väikesem.

Kõigi nende ühendite keemiliseks lähteaineks on p-amiinobensool-sulfoonamiid ehk sulfaniilhappe amiid (lühidalt sulfaniilamiid ehk sulfamiid).



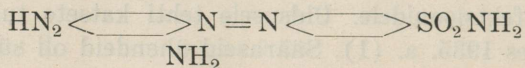
Valem 1.

Ta on valge, vees vähese lahustuvusega (0,8%) kristalne aine. Kuigi ta on selle grupi emaaine ja on sünteesitud juba 1909. a. (Gelmo), avastati tema toime hiljemini kui tema derivaadil prontosiidil (Tréfouël, Nitti, Bovet (198)). Müügil esineb ta väga paljude nimede all: Prontosil album, Prontalbin (Bayer), Deseptyl (Chinoin), Prontylin (Winthrop), Stramid (Alba), Streptocide (Evans Sons Lescher & Webb), Streptocon (Ferrosan), Streptazol

(Kaštel), Sulfonamid-P (B. W. & Co), Consulanyde (Crookes), Sulfamidyl (Albott), Streptosil, 1162 F. Meil on sulfaniilamiid lastud müügile „Streptyl“ nime all (Ephag), Nõukogude Liidus valmistatud sulfaniilamiid aga esineb müügil „valge streptotsiidina“.

Sulfaniilamiidi derivaate jaotab Whitby (2) kaheks rühmaks. Esimesse rühma kuuluvad need ühendid, mis on saavutatud vesinikaatomi asendamise teel amiinogrupis (valemis 1 vasempoolne amiinogrupp). Selle rühma nimetamisväärsed esindajaid oleksid:

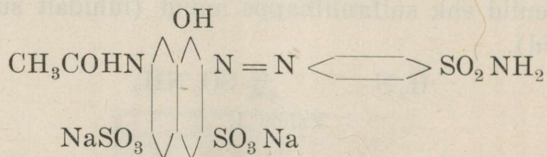
1) 4-sulfoonamiido- 2', 4'-diamiino- azo-bensool (sulfamiido-krüsoidiin).



Valem 2.

Ta on pruunikaspunane, vees raskesti lahustuv (0,25%) peen-kristalne aine. Tuntud on ta järgmiste nimede all: Prontosil (Bayer), Prontosil rubrum, Prontosil flavum, Streptozan, Rubiazol (selle nimetuse on andnud talle prantslased aga ebaõigelt, ja seda ei tule ära vahetada karboksüülrühma sisaldava õige rubiazooliga). Sulfamiidokrüsoidiini soolhappesool omab suuremat lahustuvust ja on meil müügil „Septosani“ (Lill) ja keemilise nime all (Ravim). Nõukogude Liidu teadlased Magidson ja Rubtškov on leiutanud lihtsa ning kiire meetodi sulfamiidokrüsoidiini valmistamiseks, mida nad ka üldsusele teatavaks teevad (453). Müügil esineb see preparaat „streptotsiidi“ nime all.

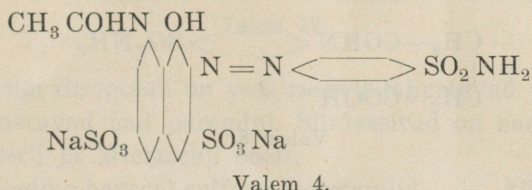
2) 4-sulfoonamiido-fenüül- 2'-azo- 7'-atsetüülamiido- 1'-hüd-roksünaftaliin- 3', 6'-disulfoonhappe naatrium.



Valem 3.

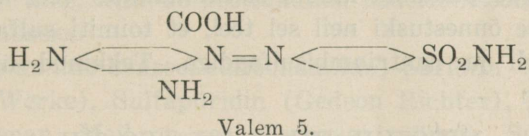
Ta on vees märksa paremini lahustuv punane värvaine. Tuntud järgmiste nimede all: Prontosil solubile (Bayer), Prontosil soluble (Winthrop), Streptozon-S. (Ameerikas on seda ühendit ka lihtsalt prontosiiili nime all tarvitatud, kuid teda ei tohi ära vahetada sulfamiidokrüsoidiiniga).

3) Nõukogude Liidus kasutatakse Prontosil solubile asemel temast ainult veidi erinevat ühendit, kus atsetüülamiinorühm on asetatud 7' asemel 8' kohale:



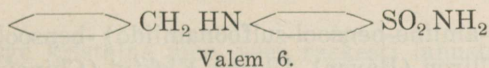
Tema valmistaja on Rubtškov. Müügil esineb ta „punase lahustuva streptotsiidi“ nime all. Nõukogude Liidus eelistatakse teda Prontosil solubile'le tema bioloogiliselt parema toime (Magidson) ja odavama tööstusliku valmistamise võimaluse poolest.

4) Karboksüül-sulfamiidokrüsoidiin



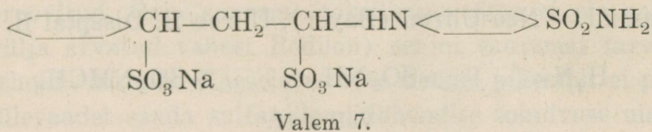
Ta on punane prontosiliga sarnanev värvaine, prantslase Girard'i valmistatud (341). Ta on tuntud nimede all: Rubiazol (Labor. Français chim.), Azokörper IV. Tema naatriumsool on vees paremini lahustuv ja müügil ampullidena — Rubiazol solubile.

5) Bensüül-amiido-bensool-sulfoonamiid — Proseptasin (May & Barker).



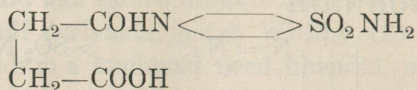
Ta on vees väga vähese lahustuvusega (0,005%) valge aine, lahustub leelise ülihulgas.

6) p — (γ-fenüül-propüül-amiino) bensool-sulfoonamiid-α-γ-disulfoonhappe-naatrium — Soluseptasin (May & Barker), Soluseptazine (Spécia).



Ta on vees aeglaselt lahustuv, valge kristalne aine, kasutatav süstimiseks.

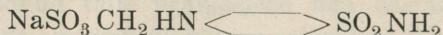
7) Merivaikhappe-sulfaniilamiid (suktsinüül-sulfaniilamiid).



Valem 8.

Müügil esineb ta 10% naatriumsoola-lahusena Ambesid'i nime all.

8) Et sulfaniilamiid on vees raskesti lahustuvuse tõttu süstimiseks kasutatav ainult õlispensioonina ja et see omab oma halva resorbeerimisvõime pärast suurt mürgilisust, siis on Nõukogude Liidu keemikud püüdnud muuta sulfaniilamiidi vees lahustatavaks ühendiks. See õnnestuski neil sel teel, et toimiti sulfaniilamiidisse formaldehüüdi ja naatriumbisulfaadiga. Tekkinud ühendi valem on järgmine:

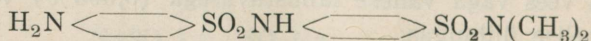


Valem 9.

Müügil esineb ta „valge lahustuva streptotsiidi“ nime all.

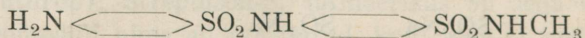
Teise rühma kuuluvad ühendid on saadud sel teel, et asendamine on toimunud sulfaniilamiidgrupi vesinikaatomite juures (valemis 1 parempoolne grupp). Selle rühma nimekamaid esindajaid oleksid:

1) 4-(4'-amiino-bensool-sulfoonamiido)-bensool-dimetüül-sulfoonamiid — Uliron (Bayer), Uleron, Elektyl (Chinoin), Diseptal A, D B 90.



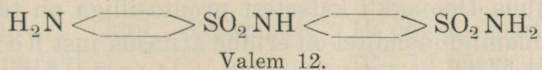
Valem 10.

2) 4-(4'-amiino-bensool-sulfoonamiido)-bensool-monometüül-sulfoonamiid — Neo-Uliron (Bayer), Uliron B, Diseptal B, D B 87.



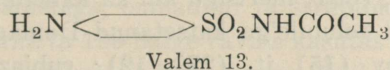
Valem 11.

3) 4-(4'-amiino-bensool-sulfoonamiido)-bensool-sulfoonamiid  
— Uliron C, Diseptal C, D B 32.



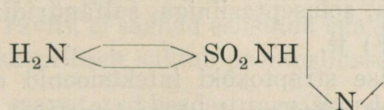
Need kolm diseptaali on vees raskelt lahustuvad valged ained; leelistes lahustuvad nad paremini. Sünteesitud on nad nagu pron-tosiilgi Klarer'i ja Mietzsch'i poolt.

4) p-amiino-bensool-sulfoon-atsetamiid — Albuclid (Sche-ring), A.



Valmistatud Dohrn ja Diedrich'i poolt. Ta on vees raskesti lahustuv valge aine, tema 30-protsendilist naatriumsoolalahust kasu-tatakse süstimiseks.

5) 2-(p-amiino-bensool-sulfoonamiido)-püridiin — Eubasinum (Nordmark Werke), Sulfapüridin (Gedeon Richter), M & B 693, T 693, Dagenan. Meil on see preparaat müügil „Sulfopüridini“ (Ravim) nime all. Nõukogude Liidus sünteesisid selle ühendi Magid-soni laboratooriumis Sokolov ja Lebedev; müügil esineb ta „sulfi-diin'ina“.



Valem 14.

Ta on valge kristalne aine, vees raskesti lahustuv (20° C — 0,03%, 100° C — 1%). Tema esimesed valmistajad olid inglased Ewins ja Phillips. Selle ühendi naatriumsool on paremini lahustuv; teda tarvitatakse süstimiseks.

Sulfaniilhappeamiid-ühendite kõrval on suurt tähelepanu pühen-datud ka teistele selle lähedastele, väävlit sisaldavatele ühenditele, mida on samuti suurel hulgal sünteesitud ja nende toimet loomkat-setega proovitud. Oma suurema toksilisuse tõttu ei ole neist aga ükski (välja arvatud vahest Rodilon) senini suuremat tarvitamist ega poolehoidu leidnud. Käesolevas töös nendel pikemalt ei peatuta.

Et ülevaadet saada sulfaniilamiidühendite toimivuse ulatuvuse

kohta, on alljärgnevalt eraldi vaadeldud iga üksikut infektsioonide rühma.

Alates juba Domagk'i katsetest prontosiiliga on täheldatud, et kõigil sulfaniilamiidühenditel on eriline afiinsus just hemolüütiliste streptokokkide infektsioonidele. See toime ei ole neile aga siiski ühtlane, vaid oleneb suurel määral nende seroloogilisist omadusist. Nii näiteks on leitud tugevat toimet grupp A-le, B-le ja mõnede järgi ka C-le, kuna grupp D, F, G kohta ei saa sedasama ütelda. Katseid hemolüütiliste streptokokkidega on toimetatud väga suurel hulgal ja väga paljude autorite poolt, kes on katseloomadeks kasutanud nii hiiri, rotte, merisigu kui ka kanelikke. Nii on prontosiiliga ja Prontosil solubile'ga katsetanud Domagk (1,425), Long, Bliss (71), Whitby (15) jt. (279, 12); rubiazooliga ja prontosiiliga Levaditi ja Vaisman (164, 269, 270, 271) jne. Gley ja Girard (341, 342) näitasid, et rubiazoolil on tugevam toime kui prontosiilil.

Sulfaniilamiidi kemoterapeutilist toimet näitasid esimestena 1935. a. streptokokkilisel infektsioonil Tréfouël, Nitti ja Bovet (198). Inglismaal ja Ameerikas muutus sulfaniilamiid eelistatuimaks selle-sarnaseks ravimiks, kuni esikoha enda kätte võttis uuem ning võimsam preparaat — sulfapüridiin.

Sulfaniilamiidiga tegid katseid: Colebrook, Kenny (21), Buttle, Gray, Stephenson (68), Gay, Clark (266), Long Bliss (71), Menuier, Nitti (72), Loewenthal (73), Mellon, Gross, Cooper (30) jt.

Proseptasiiniga, soluseptasiiniga, sulfapüridiiniga on katsestanud Whitby (15, 28) jt.

Et hemolüütilise streptokoki infektsioonid on oma esinevuse rohkuse, laialduse ja võrdlemisi kõrge letaalsuse tõttu arstkonnale alati palju vaeva ja muret valmistanud, siis tundus uue kemoterapeutikumi prontosiili avastamine nagu lunastusena. Ilmus üksteise järele ülistavaid kirjutisi prontosiili heade tagajärgede üle, kus sageli üllatavalt kiiret t<sup>o</sup> langust ja haige tervenemist kirjeldatakse. Hiljemini aga hakati avaldama ka juhte, kus prontosiil ei ole rahuldavalt mõjunud, ja ühtlasi ilmusid tarvitamisele ka uuemad sulfaniilamiidpreparaadid, nii et see suur prontosiili algvaimustus tasapisi rauges. Hiljemini leiti arvukate katsete ja praktika najal, et sulfaniilamiidravi oluliseks osaks on just organismi enese kaastoime, mis pani aluse uuele ravi põhiprintsiibile.

Hulgalisest kirjandusest, mis käsitleb hemolüütilisest streptokokist tingitud infektsioonide ravi, refereerime siinkohal vaid silmapaistvamaid.

**Erysipelas.** Anghesco jt. (7), kes võrdlesid erüsiipli ravimeetodeid, saavutasid tervenemist:

lokaalravi	abil	keskmiselt	15 päeva	jooksul,
seerumravi	,,	,,	12—14 päeva	jooksul,
ultraviolettkiirte	abil	,,	8	,,
prontosiidravi	(8 × 0,3)	abil	6	,,

Prontosiidiga 23 erüsiiplihaiget ravides saavutas Kramer (8) temperatuuri ja pulsi languse normini keskmiselt 4,3 p. järel, 23 kontrollhaigel aga alles 11,3 p. järel. Rotter (24) ravis 100 haiget alkohol-Burovi mähistega, omnadiini ja streptokokkide vastase seerumi süstetega, kuna ta 100 haige raviks kasutas prontosii. Viimastel langes palavik keskmiselt kahe päeva järel, esimesel grupil aga seitsme päeva järel. Suremus oli prontosiidgrupil 5% ja retsidiive esines 8%-l. Teisel grupil oli suremus 9%, retsidiive 17%. Samuti on võrdleval ravitehnikal prontosiidraviga saavutanud parimaid tulemusi Ströbel (420). Becker (19), kes kasutas kontrollgrupil lokaalravi ühes omavere-süstimisega, jõudis samale tulemusele. Üldiselt eelistatakse prontosiidtablette Prontosil solubile süstimisele, sest et esimesele omistatakse suuremat naha-afinsust.

Nagu eespool mainitud, ei ole mitte kõik autorid rahul prontosiidravi tulemustega. Näiteks König (11), kes võrdles 32 haava- ja näoroosijuhtu, mil oli prontosiidravi tarvitatud, 31 juhuga, mida ilma prontosiidita raviti, ei saanud eelistada ega soovitada prontosii. Teataval määral skeptiliselt suhtub prontosiidisse ka Ishikava (421).

Rubiazooliga saavutatud headest tagajärgedest teatavad Barbier (352), Pichon, Bourgin (353) jt., proseptasiiniga saavutatud silmapaistvatest tulemustest Peters ja Havard(16).

Hoynes jt. said, tarvitades 162 erüsiiplihaige raviks sulfaniilamiidi, suremuse 2,4%, kuni 477-l ultraviolettkiirtega ravitul oli suremus 10,9% ja 193 tavaliselt ravitul — 13,3%. Ka albutsiidiga on saavutatud kiiret ja kindlat toimet, nagu teatab Schittenhelm (369).

**Sepsis puerperalis.** Nagu teada, on selle hädaohtriku infektsiooni põhjuseks suures enamikus hemolüütiline streptokokk. Colebrook'i (13) andmeil oli Queen Charlotte Hospital'is (London) 1931.—35. a. suremus puerperaalsepsisesse 23%, kuna 1936. a. alates (peale prontosii tarvituselevõtmist) oli suremus vaid 4,7%. Headest tulemustest prontosiidiga teatavad ka Fuge (429), Anselm

(430), Ley (14), Wallischeck (431). Sulfaniilamiidiga saavutatud häid tulemusi esitavad Colebrook ja Purdie (23).

*Otitis media*. Ka siin on väga sagedaks haiguse põhjustajaks hemolüütiline streptokokk. Toomey ja Kimball (29) esitavad kokkuvõtte 102 sulfaniilamiidi ja prontosiiliga ravitud juhtude kohta, kus suremus oli 20,6%. Autorid toonitavad, et sulfaniilamiidid küll pikendavad patsiendi elu, kuid ei tervenda, kui haiguskolded pole kõrvaldatud. Fischer (26) näitas, et 95 haigest, kellele tehti paratsentees, sulfaniilamiidiravi aga ei antud, vajasid hiljemini mastoidektoomiat 66, ja neist tekkis 4 juhul septitseemia; 88 patsiendist, keda oli ravitud paratsenteesiga ja sulfaniilamiidiga, vajasid mastoidektoomiat ainult 7, teisi komplikatsioone ei tekkinud üldse mitte.

*Meningitis* (streptokokiline). Siin on prontosiiliga häid tagajärgi saavutanud Fiorio ja Catullo (414), prontosiili ja sulfaniilamiidiga — Weinberg, Mellon, Shinn (350), sulfaniilamiidiga — Hubert (349), Debré (348), Neal (351) jt.

*Scarlatina*. Väga vaieldavaks on osutunud sulfaniilamiidiravi otstarbekus sarlaki puhul. Mitmete autorite erinevad otsused on seletatavad sellega, et meil pole siin tegu mitte üksnes hemolüütilise streptokoki infektsiooniga, vaid ka ultraviirusega, millele sulfaniilamiidid aga mõju ei avalda. Pfaffenbichler (432), kes ravis 150 sarlakihaiget last prontosiiliga, teist 150 kontrolliks jättes, täheldas prontosiiligrupis järelhaigusi 53,4%, kuna kontrollgrupil esines neid 73,4%; Wolff (10) seevastu ei suutnud takistada sarlaki komplikatsioonide teket.

Peale mainitud infektsioonide on ka paljudel teistel streptokokkidest tingitud haigustel, nagu angiinidel, liigespõletikel, pleuriitidel jne., sulfaniilamiidpreparaatidega häid tulemusi saavutatud (9, 17).

Et ka diseptaalid hemolüütilise streptokoki infektsioonile mõjuvad, näitas Domagk (37, 38). Sulfapüridiin omab sama, kui isegi mitte tugevamat toimet kui sulfaniilamiid — Whitby (28).

Mittehemolüütilistele streptokokkidele on sulfaniilamiidide toime juba märgatavalt nõrgem. Neist streptokokkidest omab suuremat tähtsust endocarditis lenta tekitaja *Streptococcus viridans*, aga kahjuks ei ole ta mitte ühelegi loomale küllaldaselt patogeenne, et oleks võimalik mõõta sulfaniilamiidide toimet temale. Kliinilisest praktikast omame aga siiski teadmisi. Prontosiiliga on täheldatud endokardiidihaigetel ainult mööduvat raviefekti. Roth (433), Major ja Leyer (354) kirjeldavad

sulfaniilamiidiga ja Prontosil S-ga ravitud juhtu, kus temperatuur langes peaaegu normini, veri muutus steriilseks, kuid patsient suri siiski. Sulfapüridiinil ilmneb aga juba tugevam toime; nii on temaga häid tagajärgi saavutanud Whitby (2) ja Barnett, Hartmann jt. (63), Löffler, Maier (373). Täiesti resistentseks sulfaniilamiidpreparaatidele on osutunud aga *Streptococcus faecalis* (enterococcus), esinedes peamiselt kuseteede infektsioonel (2, 114, 335, 117).

Stafülokokiilised infektsioonid. Kuigi Domagk ka siin on leidnud prontosiiili soodsalt toimivat ja ka paljud autorid on tarvitanud prontosiiili furunkulite ja ekseemide raviks isegi salvina (434), ei ühti enamiku autorite vaated nendega. Ka sulfaniilamiidi mõju ei ole olnud igal juhul küllaldane, kuigi ka temaga on häid tulemusi saadud. Nii kirjeldab furunkulite kiiret paranemist Barber (35). Stafülokokkidest põhjustatud meningiidi ravisid 17-a. lapsel sulfaniilamiidiga Bloch ja Pacella (328). O'Brien ja Mc Carthy (32) kirjeldavad stafülokokkist septitseemiat, kus ei aidanud prontosiiil ega soluseptasiin, küll aga tervenesis haige sulfapüridiini toimele. Kahest septitseemia juhust, kus sulfaniilamiid ei aidanud, mis tervenesis aga sulfapüridiiniga, teatavad samuti Goldberg ja Sachs (44). Stafülokokkist septitseemia õnnestunud ravi sulfapüridiiniga on kirjeldatud veel — 33, 34, 43.

Ka loomkatseil on tehtud kindlaks, et viimane preparaat omab tugevamat toimet kui sulfaniilamiid — Whitby (2), Bliss Long (36). Et ka disepitaalid toimet avaldavad stafülokokkilesele infektsioonile, seda näitas Domagk (37, 38), ja samuti on ka kliiniliselt nendega (Uliron) häid tulemusi saadud — Killmer, Nehr Korn (329). Stafülokokkist septitseemiat, kus Uliron ei mõjunud, kuid mis paranes sulfapüridiini toimele, kirjeldab Wade (330).

Asudes *Diplococcus pneumoniae* (pneumococcus) poolt põhjustatud infektsioonide juurde, leiame I rühma (vt. lk. 4) sulfaniilamiidid mõjututena või vaevalt mõjuvatena; II rühm seevastu omab tugevat toimet. Nagu teada, koosneb dipl. pneumoniae genus väga suurest hulgast seroloogiliselt erinevatest tüüpidest; seepärast on ka loomkatsete puhul töötatud selliste kindlaksmääratud tüvedega, et leida ka siin võimalikku erinevust sulfaniilamiid-ühendite toimele. Whitby (28) täheldas, et eriti tugevasti toimib pneumokokkidesse sulfapüridiin, suutes kaitsta hiiri 10 000 letaaldoosi pneumokokkide vastu, kusjuures tugevaim toime esines tüüp I, VII ja VIII, vähemal määral tüüp II, III ja V puhul. Sulfaniilamiidil esi-

neb ka teatav toime pneumokokilisile infektsioonele, nagu seda näitavad jällegi rohked seroloogilistel tüüpidel läbiviidud loomkatsed, kuid ravi otstarbe mõttes jääb ta tugevasti maha sulfapüridiiniist — Ruegsegger, Hamburger (418), Raiziss, Severac jt. (47), Schmidt, Hilles (6, 40). Hilles ja Schmidt (41) leidsid ka, et neile tüüpidele, millele sulfaniilamiid nõrgemalt toimis, toimis ka sulfapüridiin nõrgemalt. Siinkohal olgu ka tähendatud, et esinevad veel vaated, kus sellist toime erinevust tüüpidele ei seletata mitte ainult tüve seroloogiliste, vaid ka ta individuaalsete omadustega. See vaade paistab ka tõesti tõenäosemana, kuna erinevate autorite poolt leitud toime tugevus ühele ja samale tüübile alati ei ühti.

Vaatleme nüüd mõningaid kliinilisest praktikast saadud võrdlevaid ravitulemusi.

Price ja Myers (46) ravisid pneumoonia juhte kolmes grupis, saades järgmisi resultate:

tavaline mittespetsiifiline ravi	94 juhtu	letaalsus	30,8%
immuunseerum-ravi	40 „	„	27,5%
sulfaniilamiid-ravi	115 „	„	10,5%

Peale selle esitavad nad veel pneumokokilise septitseemia juhtude ravitulemused:

mittespetsiifiline ravi	15 juhtu	letaalsus	86,6%
immuunseerum-ravi	12 „	„	50,0%
sulfaniilamiid-ravi	21 „	„	33,3%

Selle infektsioonigrupi suveräänseks ravimiks on aga sulfapüridiin. Evans ja Gaisford (48) ravisid 200 pneumooniahaigest pooled sulfapüridiiniga, pooled mittespetsiifilise raviga. Sulfapüridiinigrupil oli suremus langenud kuni 8%, võrreldes mittespetsiifilise grupi 27%-ga. Veel parematest resultaatidest teatab Djin-tji Tjiu (435), kes saavutas 90 pneumooniahaigel, keda raviti sulfapüridiiniga, veel madalama letaalsuse — 4,4%; paralleeliks toob ta 243 haiget, keda raviti mittespetsiifiliselt ja kelle suremus oli 30%. Lefevre de Arric (427) saavutas, võrreldes 25 liikmelisi ravirühmi, sulfapüridiiniga ravimisel suremuse 12%, tavalist ravi saanutel aga 40%;  $t^0$  langemine normi 48 tunni jooksul esines sulfapüridiinigrupil 72%, kontrollgrupil ainult 13%. Haussen (52) saavutas  $t^0$  languse keskmiselt 12—30 tunni vältel. Caplani (345) andmeil oli Briti Indias suremus pneumooniasse 18,8%; kui ta tarvitamisele võttis aga sulfapüridiinravi, langes suremus 5%-le. Fridrichsen

(357) loeb sulfapüridiini parimaks pneumoonia ravimiks. Häist ravi tulemustest teatavad veel Christie (51), Telling, Oliver (56), Whitehead, Carter (53), Barnett, Hartmann (63), Davies (363), Plummer, Ensworth (370), Teasdale (376) jt.

Pneumooniat 70 lapsel ravisid võrdlevalt Wilson, Spreen, Cooper jt. (200), saavutades sulfapüridiingrupil varajast palaviku kadumist ja haiguse kiiret paranemist; ravi doos oli 0,06—0,1 pro 1 naela kehakaalule 24 tunni vältel. Täiskasvanute pneumoonia raviks annavad ameeriklased Marshall ja Long (55) järgmise kava: aldoos 4,0, siis iga 4 t. järel 1,0, kuni  $t^0$  jääb püsima normaalsena 48 tunni vältel; siit alates antakse kuni haigusprotsessi lahenemiseni iga 6 tunni järel 1,0, millest edasi 4 korda päevas 0,5, kuni kops on täiesti selginenud. Rasketel ja neil juhtudel, mil patsient sulfapüridiini suusiseselt ei talu või võtta ei saa, soovivad autorid süstida veenisiseselt 5% sulfapüridiin-Na lahust 0,06 (vastab 0,05 sulfapüridiinile) pro 1 kg kehakaalule. Nad toonitavad, et süstida tuleb ettevaatlikult ja väga aegamööda, lahus ei tohi soonest mööda sattuda, sest ta omab tugevat leelisest reaktsiooni — pH kuni 11,0. Teisi autoreid on aga täheldanud hiljem, et vaatamata sulfapüridiin-Na tugevale leelisele reaktsioonile, ei esine kudede kahjustusi ka tema intramuskulaarse või madalatel kontsentratsioonidel isegi ka mitte subkutaanse aplitseerimise juures (vaata ka lk. 35). Whittemore jt. (463) on kasutanud pneumooniate ravimisel 10% sulfapüridiin-Na (füsioloogilises lahuses) lahuse veenisiseseid süsteid — aldoos 20 ml. Süstimist korratakse 6—8 tunni järel, kui võimalik, antakse koos süstimisega sulfapüridiini ka suusiseselt iga 4 tunni järel 1,0. Et sulfapüridiin, nagu teisedki sulfaniilamiid-preparaadid, ei ole vabad mürgiseist omadusist (vt. lk. 40), siis on sakslased hakanud teda tarvitama eriti ettevaatlikult väikeste doosidena, andes aldoosina 2,0 ja edasi iga 4 t. järel 1,0, kokku mitte üle 15,0. Siinkohal tuleks mainida, et ameerika autorid, kes väga rohkearvuliselt on korraldanud mõõtmisi ja katseid sulfapüridiini absorptsiooni ja ekskretsiooni kohta organismis (vt. lk. 35), ei poolda väikeste dooside tarvitamist, vaid toonitavad, et ravidooos peab olema küllaldaselt kõrge, et veres võiks tekkida raviks vajalik kontsentratsioon; mürgistusnähtude eest hoidmiseks tuleb haige üle täpset kliinilist kontrolli pidada.

Eriti rasket prognoosi omab pneumokokkide põhjustatud meningiit. Cooper, Gross ja Lewis (45) saavutasid intratserebraalselt infitseeritud rottide tervenemist sulfaniilamiidiga 73,3%. Ka

kliiniliselt on tagajärjed heaks osutunud. Hodes, Gimbel, Burnett (57) esitavad huvitava kokkuvõtte: 1930.—36. a. oli suremus pneumokokkilisesse meningiiti 100% (autorite poolt esitatud juhud); 1936.—38. a., s. o. sulfaniilamiid-ravi perioodil oli suremus 94%; sulfapüridiini tarvituselevõtmisega langes aga suremus juba 53%. (Kui autorid on välja jätnud juhud, kus surm tuli 24 tunni jooksul peale haiglasse tulekut, s. o. enne, kui sulfapüridiin-ravi jõudis küllaldaselt mõjuda, oli suremus vaid 39%.) Sulfapüridiiniga saavutatud häid tulemusi kirjeldavad veel Reid, Dyke (58), Robertson (59), Cunningham (60), Cutts, Gregory (62), Hyghes (404), Yule (406), Wuhrmann, Undritz (336) jt.

Et ka *Pneumococcus mucosus* (tüüp III) allub sulfaniilamiid-ühendite ravile, seda tõendavad Alstedi (54) sulfapüridiiniga ravitud 8 pneumooniajuhtu ja Hubert'i (349) ning Stein'i, Steiner'i (337) poolt sulfaniilamiidiga ravitud meningiidijuhud. Ka Ulironiga on saavutatud toimet pneumokokkidele; nii kirjeldab pneumokokkilise empüeemi ravi Oetken (177).

Lõpuks mainime veel järgmisi katsete teel saadud huvitavaid tulemusi: Gross ja Cooper (219) ravisid sulfaniilamiidiga pneumokokkidest infitseeritud rotte, kusjuures nad võrdlesid mitmesuguseid ravimeetodeid, kuna üks rühm jäeti ilma ravita — kontrollgrupp. Resultaadid olid järgmised:

kontrollrühm	suremus	95%
sulfaniilamiidiga ravitud rühm	„	21%
immuunseerumiga „ „	„	20%
imm. seerumiga ja sulfaniilamiidiga ravitud rühm	„	14%

Seega näitasid autorid, et kombineeritud ravi osutus kõige tugevamaks. Analoogilisi katseid rottidel korraldasid ka Kepl, Maxwell ja Gunn (64), kasutades selleks sulfapüridiini; nad leidsid, et kõige tugevam toime esines jällegi seerumi ja sulfapüridiini kombineerimisel. Ka inimeste juures on selline kombineeritud meetod andnud häid tulemusi — Query ja Durham (65). Bukatz, Bullowa ja de Gara (405) näitasid, et raskeil pneumooniajuhtudel leidub veres pneumokoki substantse (polüsahhariide), ja nad toonitavad, et sel juhul ei aita üksi sulfapüridiin-ravi, vaid sellega peab kaasuma ka seroteraapia.

*Neisseria intracellularis*'e (meningococcus) põhjustatud infektsioonid.

Esimestena näitasid sulfaniilamiidi toimet meningokokkilisele

infektsioonile Buttle, Gray ja Stephenson (68). Proom (70) suutis sulfaniilamiidiga kaitsta hiiri 1 miljoni infitseeriva doosi meningokokkide vastu (I ja II gr.). Whitby (28) tegi kindlaks, et sulfapüridiinil on sama toime, mis sulfaniilamiidilgi; et aga sulfapüridiinil on toksilisus väikesem, siis soovitab ta kasutada viimast.

Et meningokokilisist infektsioonest kõige enam esineb epideemilist meningiiti, siis on püütud sulfaniilamiidide otstarbekuse kohta otsustada selle järele, missuguse kergusega teostub tema üleminek verest liikvorisse. Nii näiteks seletab Whitby Prontosili ja Prontosil solubile mitteküllaldast toimet Jauerneck ja Gueffroy (67) uurimuste tulemusega, et mainitud preparaatide üleminek liikvorisse on nõrgem kui sulfaniidamiidil (vt. lk. 32). Ulirooni üleminek liikvorisse on osutunud samuti väga väikeseks — Säker (326). Kliinilised ravitulemused mainitud ühenditega ei anna nende väärtuse kohta aga just mitte selget pilti, sest enamasti on ravi siin kombineeritud teiste varem tuntud raviainetega, nagu urotropiin ja immuunseerum.

10-aastaselt tütarlapsel prontosiiliga ravitud meningiiti kirjeldab Schmidt (436). Pongratz (437) teatab kolme lapse tervistumisest prontosiili ja seerumi toimel. Steinmauer (380), kes ravis 27 meningiidihaiget seerumi ja prontosiiliga intralumbaalselt, saavutas häid tulemusi (suremus 11%). Ka soluseptasiiniga ja proseptasiiniga, milles eksperimentaalsete katsete alusel puudub toime meningokokkidele (Whitby 15), on siiski ravikatseid korraldatud, nii näiteks Hannah ja Hobson (76) ravisid nendega 9 haigusjuhtu, kusjuures surid 2.

Uliroonravi katsetas epideemilise meningiidi puhul esimesena Gehrt (175), kes tervistas ulirooniga 3,5-kuuse lapse, kuna eelnenud seerumravi ei andnud tulemusi. 14-kuuse lapse ravi ulirooni ja seerumiga kirjeldavad Januschke ja Dopell (176). 2 täiskasvanu ravist ulirooni ja urotropiiniga teatab Oetken (177). Samuti 2 juhtu, mis tervistusid ulirooni, seerumi ja urotropiini toimel, kirjeldab Meyer (83). Schaefer (84) aga ei rahuldu uliroonravi tulemusega, sest ta saavutas 17 last ravidel letaalsuse 61%.

Albutsiidi üleminek verest liikvorisse toimub niisama kiiresti kui sulfaniilamiidil — Vonkennel ja Schmidt (195). Fröhlich (381) ravis 23 meningiidihaiget 2 grupis: seerumiga ja seerum koos albutsiidiga (suu- ja veenisiseselt). Seerumravigil võttis temperatuuri langus aega kuni 30 päeva, suremus 52%; kombineeritud seerumraviga toimus  $t^0$  langus aga kuni 5 päeva jooksul, suremus 30%.

Sulfaniilamiidi tarvitvas epideemilise meningiidi raviks Banks (69), kes ravis haigusjuhte 3 grupis: immuunseerumiga, immuunseerumiga kombineeritud sulfaniilamiidiga ja ainult sulfaniilamiidiga. Ravi tagajärjed:

immuunseerumiga ravitud (38 j., täisealised, prognoos parem)	suremus	16%
immuunseerum + sulfaniilamiid-ravi (59 j., 10 last, prognoos halvem)	„	11,8%
sulfaniilamiid-ravi (16 j., täisealised, prognoos parem)	„	6,2%.

Seega Banks näitas, et laste suurt suremust epideemilisesse meningiiti saab redutseerida sulfaniilamiid-ühendite tarvitamisega.

Nõukogude Liidus oli enne sulfaniilamiidi tarvitamist suremus epideemilisesse meningiiti 97%, viimase tarvituselevõtmise järel aga kõigest 20% (Magidson — 453). Willien (85) kirjeldab 5 haigusjuhtu, mida raviti seerumi ja sulfaniilamiidiga. Ta leidis, et neil juhtudel, mil seerum küllaldaselt ei mõjunud, tekkis tervistumine sulfaniilamiidi toimet. Samuti teatab Sprockhoff (78) 15 meningiidijuhust, mil seerumravi ei rahuldanud, aitas aga küll sulfaniilamiid. Sulfaniilamiidi ja seerumiga ravitud meningiite kirjeldavad veel Allott (77), Ribadeau jt. (81). Waghelstein (452) ravis 106 haiget, sulfaniilamiidiga subkutaanselt ja intraspinaalselt süstides, suremusega 15%. Martin jt. (396) soovivad sulfaniilamiid-ravi puhul lumbaalpunktsiooni järel süstida väljalastud liikvori asemele sulfaniilamiidlahust, et selle hulk liikvoris ei langeks. Binns ja Clancy (80) teatavad kahest meningokokkidest tingitud septitseemia tervistumisest sulfaniilamiidi ja prontosiili abil. Hoppe (79) leiab oma lastekliiniku-praktika varal Prontosil solubile olevat mõjuta, ja ta tarvitab sulfaniilamiidi.

Sulfapüridiin, mis omas vähemat toksilisust ja tugevat toimet, on leidnud epideemilise meningiidi ravimisel suurt poolehoidu ja on hakanud sulfaniilamiidi tähtsust vähendama. Bryant ja Fairman (361) ravisid 168 patsienti sulfapüridiiniga; neist surid vaid 8. Somers'i (360) andmeil oli Egiptuse Sudaanis enne sulfaniilamiid-ühendite tarvitamist suremus epideemilisesse meningiiti 68—80%; ravides 140 juhtu sulfapüridiiniga saavutas ta suremuse vaid 10%. Headest kliinilistest resultaatidest olgu mainitud veel järgmisi kir-

jutisi: Dimson (75), Hobson ja McQuaide (74), Säker (326), Osborn (260) jt.

Siinkohal olgu tähendatud, et pidevat sulfapüridiini aplitseeriva ravimeetodi kõrval on prantslased hakanud tarvitama veel nn. tõukeravi analoogiliselt ulirooni ja albutsiidi tarvitamisega gonorröaravi puhul. 1 tõuge oleks: 3 päeva à 3,0, järgmised 3 päeva à 2,0 ja viimased 3 päeva à 1,0, s. o. kokku 18,0 (Durel).

Vaadeldes kokkuvõttena selle infektsioongrupi ravimeetodeid selgub, et ka siin on sulfaniilamiid-raviga koos pooldatud seroteraapiat kui eelmise toetajat. Murez jt. (358) saavutasid immuunseerum-raviga suremuse 22,4%, sulfaniilamiidiga 10,8—14,8% (suusisene ja intraspinaalne meetod), sulfaniilamiid- ja seerum-raviga koos aga oli suremus langenud 8,9%-le. Sellise kombineeritud raviga on häid resultaate saavutanud ka Stenger (82). Kemoja seroteraapia koostöö vajalikkust toonitab veel Gundel (86).

**Gonokokilised infektsioonid.** Sulfaniilamiid-ühendite kasutusele võtmine gonorröa ravitehnikas on viinud viimase suure sammu edasi, sest nüüd oli lõpuks leiutatud ühendeid, mis ilma kusiti limanahka vigastamata mõjusid gonokokele hävitavalt. Lokaalravi-tehnikas tarvitatud Ag prepraatide peapuuduseks oligi just asjaolu, et kuigi nad gonokoke küll surmasid, võimaldas vigastatud epiteel ometi jälle teistele suurema resistentsusega mikroobidele seal pesitseda, ja nii tekkinud järelkatarride ravi võttis nüüd aega sageli juba aastaid.

Domagk'i esimesele avaldusele prontosiili kohta järgnes suur katsetusperiood, milles püüti kindlaks määrata prontosiili toimet mitmekesistele infektsioonhaigustele. Gonorröa kohta kirjutab esimesena Schreus (88), et prontosiilil on sellele küll teatud toime, kuid mitte küllaldane. Valmistati ja katsetati uute sulfaniilamiid-ühenditega pidevalt edasi. Alates esimesest teatest ulirooni tugevast toimest gonorröale (Grütz 89) on avaldatud väga rohkel hulgal kirjutisi viimasega saavutatud heade resultaatide üle, kus ulirooni on võrreldud isegi salvarsaaniga luuese ravimisel. Peatselt aga hakkas ilmuma ka juhtude kirjeldisi, kus ulirooni tarvitamise järel olid tekkinud mürgistusnähud, nagu jalalihaste pareesid ja halvatused, paljudel juhtudel just hilisematel päevadel peale ravi lõppu. Selle asjaolu tõttu ei ole uliroon Inglismaal, Nõukogude Liidus ega Ameerikas tunnustamist leidnud, ja neis maades tarvitati kuni sulfapüridiini ilmumiseni sulfaniilamiidi. Cokkinis ja Mc Elligott (97) teatavad 150 gonorröajuhu ravist ulirooniga ja 633 juhust

sulfaniilamiidiga, kusjuures nad peavad ulirooni ravivõimet mada- lamaks. Ravi kestus sulfaniilamiidiga oli neil keskmiselt 3 nädalat, tervistunuid selle ajaga 80%. Ravi alustasid nad vaksineerimisega ja alles 8. kuni 10. päeval lisandasid nad sellele sulfaniilamiid-ravi 3,0—5,0 pro die (3. nädalast alates 3,0); kroonilistel juhtudel algasid nad kohe sulfaniilamiid-raviga. Mahoney, van Slyke ja Thayer (99) saavutasid, 205 gonorröahaiget sulfaniilamiidiga ravides, tervistumist 85,4% ägedatel ja 95,4% kroonilistel juhtudel. Vulvovaginiidi ravi sulfaniilamiidiga kirjeldavad Hoffman, Schneider jt. (124).

Diseptaalide (uliroon) ja albutsiidi kohta on leida väga suurel hulgal kirjutisi; et aga gonorröa ravimisviiside täpsem kirjeldamine ja arvustamine ei kuulu selle töö raamesse, vaid juba vastavatele eriteadlastele-veneroloogidele, siis annan siinkohal vaid üldise ülevaate \*).

Kirjandust albutsiidravi tagajärgedest: Vonkennel, Korth (316), Wohwinkel (313), Bauer (95), Nagell (322), Ullrich (308), Loos (96), Bauer (95) jt. Diseptaalidest: Barnewitz (320), Kyser (93), Hämel, Link (94), Pflister (311), Lindemann, Felke, Schleiff (438) jt.

Üldiselt on leitud, et diseptaalid (uliroon) ei toimi värskete gonorröale küllaldaselt — Schreus (440), Felke (439), kuigi mõni autor ka otsest raviga alustamist on pooldanud — Schubert (441). See näitab, et kemoterapeutikumi toime ei ole mitte otseselt sihitud gonokokile, vaid ta vajab selleks organismi kaasabi. Alles siis, kui organism on teatava reaktsioonseisundi juba omandanud, hakkab sulfaniilamiid-ühend mikroobele toimet avaldama. Et sellist organismi seisundit kiiremalt saavutada, on ägeda gonorröa ravimisel hakatud tarvitama vaktsinoteraapiat, millega siis hiljemini liidetakse sulfaniilamiid-ravi. Sellise eelperioodi kestuseks loetakse tavaliselt 8—10 päeva. Mis puutub diseptaalide ja albutsiidi väärtusesse, siis kaldutakse viimasel ajal rohkem arvamisele, et nad pole teineteisele võistlejad, vaid et uliroon omab tugevamat toimet kroonilistel ja komplikatsioonidega juhtudel, kuna aga albutsiid paremusi omab ägeda gonorröa ravimisel — Hartung, Braun (315). On aga ka autoreid, kes soovivad ühe ravitõuke järel preparaate vahetada — Lindemann, Felke, Schleiff (438).

\*) Veneroloogilisest seisukohast on meil sulfaniilamiid-preparaatide kohta kirjutisi avaldanud dr. med. P. Hansen (454, 455).

Hruszek (314) kirjeldab juhtu, mil uliroon ei aidanud, 8 ravi-tõukele vaatamata, mis paranes aga albutsiidi tarvituselevõtmisega. Et selline sulfaniilamiid-resistentsus võib tekkida ka liiga väikeste doosidega ravimise järel, seda näitavad Périn ja Guérault (423).

Kõige uuemaks gonorröa ravimiks on sulfapüridiin, mille on valmistanud inglased Ewins ja Phillips. Ta omandas nende maal kiiresti populaarsuse, selle järel ka Ameerikas, ja lõpuks on teda valmistama ja tarvitama hakatud peaaegu kõigis suuremais riikides.

Ka meil on nüüd võimalus tema mõjuga tutvuda, sest et meil see ühend hiljuti müügile lasti sulfopüridiini nime all (Ravim); samuti avaneb meil võimalus Nõukogude Liiduga ühinemise tagajärjel kasutusele võtta ka seal sünteesitud sünonüümpreparaati — sulfidiini.

Mc Gregor-Robertson (104) reporteerib 100 ägeda gonorröa juhu ravi sulfapüridiiniga ja Kal. permang. loputustega. Ravi kestus oli keskmiselt 21 päeva. 7 päeva vältel anti sulfapüridiini, kokku 19,0 (5 päeva à 3,0 ja 2 päeva à 2,0). 3 nädalaga paranesid kõik haiged, kuid hiljemini, provokatsiooni järel leiti gonokokke uuesti 4 juhul (üks neist tõenäoselt reinfektsioon). Ta väidab ka, et sulfapüridiin-ravi algusega viivitada olevat kahjulik. Prebble (105), kes võrdles ägeda gonorröa ravi meetodeid sulfapüridiiniga ja sulfapüridiiniga koos Janet' loputustega, leidis, et viimane kombineeritud ravi on kasulik; ta mainib ka, et sulfapüridiini toime on kindlam kui uliroonil. Samuti tunnistavad Lloid, Erskine ja Johnson (106), kirjeldades 250 gonorröajuhi ravi, sulfapüridiini parimaks ravimiks sulfaniilamiid-ühendite hulgas. Palazzoli (102), kes võrdles gonorröa ravi kestust sulfaniilamiidil, rodiloonil, albutsiidil ja sulfapüridiinil, leidis, et viimase puhul oli ravi kestus kõige lühem. Bruns (312), kes ravis vulvovaginiite sulfaniilamiid-ühenditega, ei rahuldunud uliroonravi tulemustega, sest ta saavutas paremaid resultaate albutsiidiga ja veel paremaid sulfapüridiiniga. Marinkovitch (220) võrdles sulfaniilamiidi, ulirooni ja sulfapüridiini toimet, ravides 100 gonorröajuhtu sulfaniilamiidiga, 50 juhtu ulirooniga ja 50 sulfapüridiiniga; tema jälle leidis, et parimaid tagajärgi andis sulfapüridiin ja väiksemaid sulfaniilamiid.

Semenov (456) annab ülevaate Nõukogude Liidu sulfapüridiin „sulfidiiniga“ saavutatud tagajärgedest. Nii on Dmitrijev temaga ravinud 102 gonorröahaiget, kusjuures ravi kestus oli: 36 juhul — 2 p., 31 juhul — 3 p., 12 juhul — 4 p. ja 23 juhul 5 p. Juba 30 t.

möödudes kaovad gonokokid, teise päeva lõpul kaob mädavool, nii et kusiti sekreedis leidub ainult lima ja epiteelrakke.

Katsete varal gonokokkidega infitseeritud hiirtel näitas Semenov, et sulfapüridiin tervistas neist 58%, sulfaniilamiid aga 35—37%.

Praktiliselt suurt väärtust omab täheldus, et sulfapüridiini toimeviis ei olene mitte gonorroilise haigusprotsessi kestusest, nagu see on omane teistele sulfaniilamiididele, vaid ta näitab toimet nii haiguse algstaadiumis kui ka hilisemas järgus. Niisiis gonorröa raviks kasutades sulfapüridiini, ei ole enam tarvis enne ravi algust teatud ooteaega, nagu seda nõuavad diseptaalid, albutsiid ja sulfaniilamiid, vaid me võime raviga alustada kohe.

Üksikuist esitatud näiteist selgub, et sulfaniilamiid-ühendite tarvituselevõtmine ei ole jõudnud täiesti välja tõrjuda lokaalravi, sest et viimane on tugevaks toeks sulfaniilamiid-ravile; ta võtab siin Janet' printsiibi eeskujul ainult pehmema ilme. Nii kasutatakse nõrku lahuseid, nagu Kal. permang., Hydrarg. oxycyanat. 1:8000 kuni 1:10.000, Albargin 1:1000 jt. Klapdohr (323), kes ravis rasedaid gonorröahaigeid naisi, ei saanud küllaldaselt tulemusi ulirooniga ega albutsiidiga üksi, samuti ka mitte ainult lokaalraviga, vaid tervistumine toimus alles mõlema ravi kombinatsiooni varal.

Teiseks suureks toeks sulfaniilamiididele tuleb pidada immuunoteraapiat vaksineerimise näol selleks, et tõsta organismi enese võitlusvõimet ning võimaldada seejuures sulfaniilamiididel terapeutiliselt toimida.

Sulfaniilamiid-ravi lõppedes on vajalik teatud ettevaatus haige tervekstunnistamisel, sest säärase ravi mõjul kaovad gonorröa kliinilised tunnused kiiresti, kuid seejuures ei tarvitse veel esineda bakterioloogiline tervistumine. Et sellistest nähtustest hoiduda, selleks on vajalik korduv hoolas provokatsiooni ja bakterioloogilise kontrolli läbiviimine — Bauer (95) jt.

Üldist tunnustamist on leidnud sulfaniilamiid-ravi läbiviimine tõugeteprintsibil: iga tõuke moodustab pidev ühendi aplitseerimine kindla arvu päevade vältel. Enne tõuke kordamist peab jällegi mööduma teatav arv päevi, mille kestel ühend kehast täielikult eemaldatakse, et vältida mürgistusnähtude teket. Tõugete suuruse ja läbiviimise kohta vt. lk. 36.

Häid tulemusi on saavutatud sulfaniilamiid-ühenditega ka väljaspool urogenitaalsüsteemi olevaile gonokokkilisile infektsioonile.

Nii kirjeldavad edukat blenorröa ravi sulfapüridiiniga Michie ja Webster (107), ulirooniga — Slobozianu (317).

Harva esinevaid gonokokilisi meningiite tervendasid sulfaniilamiidi abil Branham, Mitchell, Brainin (318) ja Marvin, Wilkinson (319).

Ägedate kui ka krooniliste kuseteede banaalsete infektsioonide ravimisel on jällegi edasi jõutud sulfaniilamidide tarvitamisega, mis eriti head toimet näitavad kokilisel infektsioonel, kuid seda ka *E. coli* ja *Proteus'e* juhtudel; resistentseks osutub aga *Str. faecalis* (enterokokk) ja vähemal määral *Ps. aeruginosa* (*B. pyocyaneus*).

Prontosiidiga ravis laste kolipüüriat heade tulemustega Pernice (109); samuti häid tulemusi on prontosiidiga saanud veel: Maraun (20), Klein (111), Huber (110), Kohl (123); Türk (31). Vaatamata aga neile kliiniliselt headele saavutistele ei suutnud Helsper (113) näidata prontosiidiga vähimatki ravitoimet *E. coli*'ga infitseeritud hiirtele; neist suri osa isegi varemalt kui kontrollhiired. Autor arvab, et see halb tagajärg on tingitud sellest, et katsel polnud tegu mitte lokaalse infektsiooni ravimisega, nagu seda on püüria, vaid üldise infektsiooniga. Cuthbert (114) ravis 106 juhtu puerperaalseid kuseteede infektsioone võrdlevalt sulfaniilamiidiga ja mandelhappega: sulfaniilamiid andis häid tagajärgi streptokokilisile infektsioonile; *E. coli* puhul osutusid mõlemad preparaadid mõjuvaks, kuna *Streptococcus faecalis*'e juhud allusid enamikus ainult mandelhappele. Kahel juhul *E. coli*'st tingitud supuratiivset püeloflebiiti ühes maksa-abstsessiga, mis tervistusid sulfaniilamiidi toimele, kirjeldavad Ottenberg ja Berck (116). Gessler ja Lippens (115) teatavad 38 *E. coli* põhjustatud kuseteede infektsiooni juhtu, mida raviti edukalt sulfaniilamidiga; doosid olid 2 esimesel päeval 3,0, siis 5.—8. päeval 2,0. Kuseteede infektsioonide korral on sulfaniilamiidiga häid tagajärgi saavutanud veel Kenny, Johnston jt. (331), Gessler (334). Helmholz (335) soovib koos sulfaniilamiidiga anda ka *Natr. bicarbon.*, sest leeliseses keskkuses osutub sulfaniilamiidi toime tugevamaks.

71 kuseteede infektsiooni juhu ravi tulemusi sulfapüridiiniga esitab Melton (117). Enamikus esinenud *E. coli* juhud allusid hästi ravile, samuti ka *Ps. aeruginosa* ja *Staphylococcus albus*, kuna *Streptococcus faecalis* osutus sulfapüridiinile resistentseks. *Proteus*'ele oli ravitoime varieeruv; ägedad püeliidid ja tsüstiidid tervistusid 3—7 p. vältel, välja arvatud 2 juhtu, mis kestsid 10 p.; krooniliste juhtude hulgas esines juht, mis tervistus sulfapüridiini

toimel, kuna enne proovitud sulfaniilamiid ei aidanud. Cooper, Gross ja Lewis (118) katsetasid sulfaniilamiidi ja sulfapüridiini ravitoimet eksperimentaalselt hiirtele tekitatud peritoniitidel ja leidsid, et sulfaniilamiidil oli tugev toime *E. coli*'le, vähemal määral *Proteus*'ele ja veel vähem toime esines *Ps. aeruginosa*'le kui ka viimase ja *E. coli* segainfektsioonile. Sulfapüridiin näitas samuti toimet *E. coli*'le, *Proteus*'ele, mitte aga *Ps. aeruginosa*'le. Mayer (379) leidis hiirtel, et sulfapüridiin omab tugevamat toimet *6. coli*'le ja *Staphylococcus aureus*'ele kui sulfaniilamiid.

Ka tüüfuste tekitajatele paistab sulfaniilamiid-ühenditel teatav mõju olevat. Schmidt (90) kirjeldab 3 typhus abd. juhtu, kus ta saavutas tulemusi prontosiiliga ja Prontosil solubile'ga: raskel tüüfusejuhul kadusid kiiresti deliirium ja asfüksia. Buttle, Parish jt. (125) infitseerisid hiiri *Eberthella typhosa*'ga (*B. typhi* abd.), *Salmonella schottmueller*'iga (*B. paratyphi* B) ja *S. typhimurium*'iga, keda nad ravisid siis sulfaniilamiidiga. Esimestel juhtudel saavutasid nad häid tulemusi, kuna viimase infektsiooni vastu küllaldast mõju ei esinenud. Barer (119) täheldas tüüfushaigel 5-päevase sulfaniilamiid-ravi järel batsillide kadumist uriinist; pärast ravi katkestamist ilmusid tüüfusbatsillid uuesti, mis aga ravi jätkamisel jälle kadusid; 4 p. pärast oli uriin batsillidest jäädavalt vaba.

Et tüüfusekandjate küsimus omab epidemioloogiliselt väga suurt tähtsust, siis oleks siin vajalik suurema ulatusega katsete läbi viimine, mida takistab kahjuks aga sulfaniilamiid-ühendite kõrge hind.

Tularaemia juhtu, mis tervistus sulfaniilamiidi toimel, reporteerib Curtis (120). Harva ettetulevat *Klebsiella pneumoniae* (*Pneumobacillus Friedländeri*) tekitatud septitseemiat ja selle tagajärjekat ravi sulfapüridiiniga kirjeldavad Meyer ja Amtman (121). Sulfaniilamiidiga saavutasid hiirkatsetel teataval määral kaitsvat mõju mainitud mikroobi infektsioonile ka Buttle, Parish jt. (125). Sama toimet leidsid nad ka *Pasteurella pseudotuberculosis*'e ja *P. septic*a infektsioonile. *P. avicida*'ga infitseeritud hiirtel näitasid sulfaniilamiidi tervendavat mõju Levaditi ja Vaisman (122). Ka kardetud *P. pestis*'e (katku) infektsioonil on sulfaniilamiid avanud uue ravimisvõimaluse, nagu seda näitavad eksperimentaalsed katsed. Whitby (2) andmeil omab siin toimet sulfapüridiin, kuna sulfaniilamiid ei ole tulemusi andnud. Hiiri ja rotte suutis kaitsta sulfapüridiiniga katku

vastu Schütze (362), kuna soluseptasiin kaitses ainult rotte, mitte hiiri.

Kroonilise iseloomuga ja samuti väga pikaldaselt paraneva febris undulans'i (Morbus Bangi) ravimisel on sulfaniilamiidid väga palju kaasa aidanud. Varemini katsetatud mitmekesised As- ja Bi-ühendid ei ole andnud oodatud tulemusi, sulfaniilamiid-ühendeil aga esineb juba sellele infektsioonile suur afinsus. Berger ja Schnetz (134) tervistasid Bangi-haige prontosiili ja Prontosil solubile'ga, kes 5-nädalasele neosalvarsaanravile vaatamata ei tahtnud paraneda. Samuti saavutas prontosiiliga häid tulemusi ka Ahringsmann (129). Sulfaniilamiidiga ja prontosiiliga on saavutanud häid tulemusi Dalrymple-Champney (126) ja Punch (250). Malta saarel Brucella melitensis'est põhjustatud febris undulans'i juhtude tervistumisest prontosiili toimet teatab Neumann (127): temperatuurid kadusid enamasti 7 p. järel peale ravi algust, kuna ilma ravita püsib see teatavasti 2—6 kuud. Eksperimentaalseid ravikatsmeid merisigadel korraldas Chinn (136), kes infitseeris neid Brucella abortus'e, Br. suis'e ja Br. melitensis'ega. Kui ta alustas sulfaniilamiidi-raviga kohe peale infektsiooni, oli tervistumine 100%, kui aga ravi alustati alles 1 nädala pärast, siis kõikus tervistumine 50 ja 100% vahel, olenedes Brucella liigist. Paremini allusid ravile Br. abortus ja suis. Kliiniliselt sulfaniilamiid-raviga saadud häist tulemustest teatavad: Richardson (130), Francis (131), Traut ja Logan (133) jt. Kirjeldatud on aga ka juhte, mil sulfaniilamiid-ravi ebaõnnestus — O'Reilly (272); see pärast soovitatakse sulfaniilamiid-ravi kõrval ikka teostada ka vaktsineerimist — Turner Bynum (137). Immunoteraapia tähtsust toonitab ka Gundel (86).

Hemofiiluste grupi batsillide juurde asudes vaatleme esmalt sulfaniilamiidide toimet H. influenzae (B. Pfeifferi) infektsioonele. Povitzky (138) leidis, et prontosiil ja immuunserum kaitsesid hiiri letaalse doosi H. influenzae vastu; kliiniliselt ei ole autor ise sellist mõju näinud; Martini (359) arvab, et prontosiilil võib olla teatav väärtus alles siis, kui komplikatsioonid on tekkinud. 2,5-aastaselt lapsel ravisid H. influenzae poolt põhjustatud meningiiti sulfapüridiiniga Montestruc, de Palmas ja Garcin (141), andes 9 p. jooksul 8,0 sulfapüridiini; haigusnähud kadusid juba 24 t. jooksul. Sulfapüridiiniga ravitud meningiidist teatavad veel Hamilton ja Frank (142), kuna Barnett, Hartmann jt. (63) ei saavutanud sellist tulemust. Albright, Dienes ja Sulkowitch (143),

kirjeldavad 2 juhtu püelonefriiti ühes nefrokaltsinoosiga, mille oli põhjustanud *H. influenzae*; sulfaniilamiid-ravi tagajärjel kadus uriinist haiguseteketaja ning uriini reaktsioon muutus jälle happeliseks (*H. influenzae* valmistab kusinikust ammoniaaki, mis annab leelise reaktsiooni), haiged tervistusid, kuid esinesid veel retsidiivid.

Vastandina *H. influenzae*'le ei ole korda läinud saavutada sulfaniilamiid-preparaatidel suuremat toimet *H. pertussis*'ele (*B. Bordet-Gengou*); nii näiteks saavutas Cruickshank (144), kes katsetas sulfaniilamiidi ja sulfapüridiini toimet hiirtele tekitatud *H. pertussis*'e infektsioonidele, ainult veidi madalama suremuse kui kontroll-loomadel. Seevastu on toimet *H. ducreyi* (*Streptobacillus Ducrey*) infektsioonidele kirjeldatud. Järnecke (248) reporteerib *ulcus molle* ravi kahe uliroon-tõukega, toonitades siinkohal uue diferentsiaaldiagnoosi võimaluse teket *ulcus durum*'i suhtes.

Schwartz ja Freeman (461) ravisid pehme šankeri juhte kahes grupis: sulfaniilamiid-raviga oli keskmine ravivältus 15,7 p.; teiste ravimeetoditega aga 32 p.

Gram- (+) positiivsete batsillide puhul pakub kliinilisest seisukohast huvi eriti *gaasigangreeni* tekitajate rühm. Ka siin on nii eksperimentaalseil katseil (*Bliss Long* — 145) kui ka kliinilisel praksisel saavutatud häid tulemusi. Nii kirjeldavad 2 juhu *Cl. Welchii* poolt põhjustatud puerperaalinfektsiooni tervistumist sulfaniilamiidi toimel *Sadusk* ja *Manahan* (147), samuti on häid resultate saanud ka *Bohlman* (146). *Act. necrophorus*'ega (*B. necrophorus*) infitseeritud jäneseid suutsid sulfaniilamiidi abiga päästa *Hemmens* ja *Dack* (148): ühend takistas nekrotiseeriva protsessi levingut. Diseptaalide toimet gaasigangreeni tekitajaile on näidanud *Domagk* (38).

Sulfaniilamiidil ja sulfapüridiinil on leitud toimet ka *Cl. tetani* infektsioonile, nagu sellest teatab *Mayer* (149).

Selleks, et selgitada sulfaniilamiidide toimet ka *B. anthracis*'e infektsioonile, korraldati Tartu Ülikooli Bakterioloogia-instituudis järgmised katsud.

10 valgele hiirele süstiti igäühele nahaalusi 0,1 ml *B. anthracis*'e 24-tunnist fosfaatpuljongkultuuri lahjendit 1:20, 5 hiirele nende seast süstiti veel kohe nahaalusi sulfaniilamiidi (2% lahust 40° soojend. 0,5 ml) ja seda korrati pidevalt 6-, 12- ja 24-tunniste ajavahemikkude järel; 5 hiirele sulfaniilamiidi ei antud (kontrollloomad).

## Katsu tulemused:

	Katseloomade arv	Surnud loomade arv			
		24 t.	48 t.	3 × 24 t.	4 × 24 t. vältel
Kontrollloomad	5	2	3		
Sulfaniilamiidloomad	5	3		1	1

Analoogseid katseid korraldati ka sulfapüridiini toime määramiseks. (Süstiti iga kord 1% lahust 40° soojend. 1,0 ml.)

## Katsu tulemused:

	Katseloomade arv	Surnud loomade arv	
		24 t.	48 t. vältel
Kontrollloomad	5	5	
Sulfapüridiinloomad	5	2	3

Kuigi kasutatud hiirte arv on väike, ilmneb neist katsudest siiski, et sulfaniilamiidil ja sulfapüridiinil ei esine hiirtel küllaldaselt mõju antraksi infektsioonile. Loomad lahati ja nende siseorganeist valmistati preparaate; selgus, et kontroll-hiirte ja ravitud hiirte elundites leiduvates *B. anthracis*'tel morfoloogilisi erinevusi ei esinenud.

Sarnaseid katseid on korraldanud hiirtel veel Ivánovics (390) ja merisigadel Mitchell, Walker ja Mc Kercher (391). Mainitud autorid saavutasid katseloomadel samuti ainult väikest elupikendust.

*Corynebacterium diphtheriae*'ga (*B. diphtheriae*) infitseerisid merisigu Rouslacroix jt. (401), aplitseerides ühtlasi veel sulfapüridiini; nii ravitud loomad jäid kõik ellu, kuna kontroll-merisead surid 4—7 p. vältel.

Et sulfaniilamiidid omasid suurt edukust nii paljudel infektsioonhaigustel, siis ei jäetud proovimata ka nende toimet meie suurimale vaenlasele — tuberkuloosile. Siin ei täitunud aga lootused kahjuks mitte. Prontosili mõjutust merisigade tuberkuloosile näitas Dietrich (152). Samuti ei saanud tagajärgi sulfaniilamiidi tarvitades Steinbach ja Dillon (422). Väikest, kuigi mitte küllaldast toimet saavutas *typus bovinus*'ega infitseeritud merisiga-

del Prontosil solubile'ga Birkhaug (246). Typus humanus'ega infitseeritud merisigu ja kanelikke ravisid prontosiiliga, ulirooniga, sulfaniilamiidiga ja teiste sulfaniilamiid-ühenditega Greery jt. (151), kusjuures nad leidsid, et kanelikele ei esinenud üldse toimet, kuna merisigadel näitas sulfaniilamiid suurtes doosides tarvitatuna tuberkuloosse protsessi levingu takistust; teised preparaadid aga ainult soodustasid seda. Typus avium'ile seevastu on teatud mõju leitud: Rist, Bloch ja Hamon (384, 385), kes infitseerisid viimasega kanelikke, leidsid, et sulfaniilamiid takistab kahjustuse arengut; kontrollloomadel suurenes kiiresti batsillide hulk põrnas ja maksas, kuna ravituil jäi see endiseks. Kliinikus on usaldatud katsetada ka kopsutiisikuse ravi sulfaniilpüridiini abil. Nii reporteerivad Allison ja Myers (154) 7 kopsutuberkuloosi-juhtu, neist üks miliaarne, milistel aga sulfapüridiin-ravi ei andnud mingeid tulemusi.

A k t i n o m ü k o o s on haigus, mis sageli väga raskesti allub seni üldiselt tarvitatud ravivahenditele. Alltoodud reportatsioonid näitavad, et siin avavad uue ravimisvõimaluse jällegi sulfaniilamiid-ühendid. Walker (155) saavutas sulfaniilamiid-raviga abdominaalaktinomükoosihaige tervistumise, kuna eelnenud joodravi ei aidanud. Miller ja Fell (156), kes ravisid abdominaalaktinomükoosi röntgenkiiritusega, Kal. jodat. lahusega ja tümooliga, ei saavutanud tagajärgi; haigusjuht tervistus aga täiesti sulfaniilamiid-ravi tagajärjel. Ka meil tasuks lähemalt kogeda selle uue ravimisvõimalusega.

Trichophyton'iga infitseeritud merisigadel ei andnud lokaalne albutsiidravi tulemusi, küll tekkis tervistumine aga nahaalusi süste tagajärjel — Schmidt (448).

Spirohheetoosid. Campell (268) infitseeris kanelikke *Treponema pallidum*'iga (*Spirochaeta pallida*), kuid ei saavutanud sulfaniilamiid-raviga mingeid tagajärgi. Huvi pakub Sandler'i (157) kirjutis interstitsiaalse keratiidi kohta, mis ei allunud tavalisele antilueetilisele ravile, samuti ka mitte malaariaravile ega proteiinoteraapiale; tervistumine tekkinud lühikese aja vältel sulfaniilamiidi ja prontosiili tarvitamise järel.

Protosoaliste haiguste seast on sulfaniilamiididel leitud toimivust malaaria plasmoodiumidele. Pakenham-Walsh ja Rennie (159) leidsid, et prontosiil ja proseptasiin mõjustasid generaalse paralüütiku malaariaravi käiku, mida on täheldanud ka mõned teised autorid (160). Hiljemini leiti, et sulfaniilamiid-ühendeil on toime peamiselt sugututele vormidele (skisontidele), vähem aga sugulistele (gameetidele) — Durand (161). Niven (392)

võrdles malaariaravi kiniiniga ja prontosiiliga ja leidis viimase mõju nõrgema olevat: prontosiil ei hävita *Pl. falciparum*'i ega vivax'i sugulisi vorme ja ta ei suuda asendada kiniinravi. Paljud rahuldavad ravitagajärjed aga, mida on saavutatud sulfaniilamiididega, näitavad siiski nende väärtust ja lubavad neid kasutada sel juhul, kui puuduvad kiniinpreparaadid või kui nende tarvitamine on vastunäidustatud (227). Unitõvele sulfaniilamiidid toimet ei avalda (202).

Ultraviiruste poolt esilekutsutud infektsioonigrupi käsitlemisel esineb ka siin erinevusi, kuidas üks või teine viirus sulfaniilamiididele reageerib. Haiguseks, mida edukalt saab ravida sulfaniilamiid-ühenditega, on *lymphogranuloma inguinale*. Esimestena katsetasid siin prontosiilraviga Levaditi ja Vaisman (164), kes kasutasid selleks intratserebraalselt infitseeritud ahve, aga nad ei saavutanud siis tulemusi. Oma hilisemate katsete varal merisigadel saavutasid nad sulfaniilamiidiga juba häid tagajärgi (167); sama leidsid nad ka hiirkatseil (169). Hiljemini on nad täheldanud ka uliroonil ravivat toimet lümfogranuloomile (383). Headest tulemustest, mis leiti infitseeritud hiiri sulfaniilamiidiga ravides, teatavad veel Mc Callum, Findlay (170) ja Bär (168). Viimane on hiljemini (378) hiirtel võrrelnud väga suure hulga sulfaniilamiidide ja teiste sulfoonhappe-ühendite toimet ja on leidnud, et eriti silmapaistvalt mõjusid disepitaalid, prontosiilid, proseptasiin, sulfapüridiin, veel sulfaniilamiid, albutsiid ja mõningad teised sulfaniilamiididega sarnased ühendid.

Nagu neist loomkatseist võis oodata, on niisama häid tulemusi saavutatud ka kliinilises praktikas. Kubitzki (166) teatab lümfogranuloma ing. kiirest tervistumisest prontosiili abil, samuti ka Phylactos (364). Giurić (165) kirjeldab juhte, mis tervistusid sulfaniilamiidi, prontosiili, ulirooni ja fuadiini (Bi-preparaat) toimel. Sulfaniilamiidiga ravitud juhtudest teatavad veel Knight ja David (171), sulfapüridiiniga saavutatud tervistumisest — Fergusson-Ross (172).

Teiseks ultraviirushaiguseks, millele sulfaniilamiid-ühendid ravivalt mõjuvad, on *trachoma*. Kirk, Mc Kelvie ja Hussein (163) teatavad 25 trahhoomijuhu ravimisest sulfaniilamiidiga; neil juhtudel saavutasid nad häid tulemusi eriti korneaalkomplikatsioonide, nagu keratiiti ja pannust ravides, mis kiiresti selginesid. Korneaalafektsioonide kiiret paranemist sulfaniilamiidi toimel näitas ka Loe (162). Jasserson ja Morard (382) ravisid 100 trahhoomijuhtu sulfaniil-

amiidiga, kusjuures valu- ja valgustundlikkus kadusid enamasti 48 tunni kestel, kuna pannus taandarenes 8 päevaga. Lee ja Rottenstein (459) leidsid, et trahhoomi ravil omab sulfapüridiin tugevama toime kui sulfaniilamiid.

*Psittacosis*'e (papagoitõbi) juhtu, mis tervistus prontosiili abiga, kirjeldab Woenckhaus (366).

Peale ülalmainitud infektsioonide on veel kirjeldatud mõningaid ultraviiruste põhjustatud haigusi, kus sulfaniilamiid-ühenditega on saavutatud tervistumist: koertekatk (febris catarrh. epizootica canum), rõuged (378) jt.

Enamikule ultraviirushaigustest ei avalda sulfaniilamiid-ühendid aga toimet; sellised on: marutõbi (174), lastehalvatus, entsefaliit, gripp, herpeetilised haigused (460), tähniline soetõbi (378), leetrid (258, 202) jt.

Ultraviiruste hulka loetud bakteriofaagide käsitlemisel tekib küsimus: kas sulfaniilamiid-preparaate võib kasutada koos faagraviga või kaotab viimane oma toime sulfaniilamiid-ühendite mõjul. Zaytzeff-Jern ja Meloney (389) uurimused näitavad, et sulfaniilamiidil ei ole erilist toimet *E. coli*, *Ps. aeruginosa* (*B. pyocyaneus*) ega stafülokokkide faagile ja seega võib neid koos kasutada ravimise otstarbeks.

Lõpuks olgu veel mainitud, et sulfaniilamiidide toimet on proovitud ka loomparasiitide, nagu trihhinoosi ja filarioosi puhul, aga siin on nad osutunud mõjutuiks (202).

Arvestades kõiki siin esitatud ravimistulemusi ja loomkatsetel saadud resultaate, tuleb lugeda käesoleva aja laialdasema ravitoimega ja tugevaima mõjuga sulfaniilamiid-ühendiks sulfapüridiini. Mõnedel infektsioonidel omab ta peaaegu ainuõigust (pneumoonia), teistel juhtudel katsub ta oma toimega ületada teisi, samuti ravivalt mõjuvaid sulfaniilamiid-ühendeid (stafülo-, meningo-, gonokokilised infektsioonid, urogenitaalsüsteemi banaalsed infektsioonid, *H. influenzae* infektsioonid, gaasigangreen, lymphogranuloma inguinale jt.). Nendel infektsioonidel, mida on eduga ravitud sulfaniilamiidi abil (aktinomükoos), võib teiste kogemuste põhjal loota tugevat toimet ka sulfapüridiinilt. Nende infektsioonide ravimisel, kus küllaldast mõju saavutatakse ka nende preparaatidega, mis ei nõua ravimise vältel erilist haige kontrollimist (oma harvade mürgistusnähtude esinemise tõttu), jääb sulfapüridiin tagaplaanile (näit. *Streptococcus haem.* infektsioonid). Sellistel juhtudel, kus kasutatav sulfaniilamiid-ühend ei ole küllaldast toimet näidanud, on soovitav

järgmisel ravimisperioodil teda vahetada mõne teise sulfaniilamiid-ühendiga.

Raviks tarvitatud doosid — lk. 36

Mürgistusnähud ja nendest hoidumine — lk. 36

Kemo- ja immunoteraapia koostöö tähtsusest — lk. 57

Profülaksise küsimus — lk. 66

### **Resorptsioon, kontsentratsioon kehavedelikes ja ekskretsioon.**

Nagu iga kemoterapeutikumi, nii ka sulfaniilamiid-ühendite kohta on vajalik teada nende resorbeerimisomadusi mitmekesiste aplitseerimisvõimaluste puhul, ja seda nimelt selleks, et avaneks võimalus välja valida kohaseim ravimimoodus. Samuti on vajalik teada, kui kiiresti toimub koemahlades (veres) ravimi kontsentratsiooni maksimumi saavutamine ja millal see uuesti hakkab langema, et selguks, kui tihti tuleb ravimit haigele anda, et veres püsiks pidevana raviks küllaldane kontsentratsioon. Lõpuks on oluline veel ravimi ekskretsiooni määramine; see võimaldab otsustada, kui kiiresti võib ühe ravimisperioodi (tõuke) lõppemise järel uuega alustada, et oodatud ravimisefekti asemel ei saavutataks mürgistusnähte. Alljärgnevalt katsume anda kokkuvõtliku ülevaate tähtsamate sulfaniilamiid-ühendite mainitud omaduste kohta.

Esimesena väärib käsitlust sulfaniilamiid (valem 1), kui teiste ühendite emaaaine. Silmapaistvaid mõõtmisi sel alal on teinud Marshall, Emerson ja Cutting (178), kes korraldasid mõõtmisi nii koertel, kanelikel kui ka inimesil. Nad leidsid, et resorptsioon toimub seedetraktis kiiresti, harilikult 4 tunni kestel. Raviv sulfaniilamiidi kontsentratsioon veres üksikannuse järel sõltub: annuse hulga suhtest keha kaalule, absorptsiooni suurusest, sulfaniilamiidi jaotuvusest kudedes, neerude eritamisvõimest ja veres leiduva ravimi aktiivse kuju hulgast. Katsetades koertega leidsid nad, et süstimisega ja suusiseselt sulfaniilamiidi andes ei olnud vahet kontsentratsiooni suuruses veres ega ka maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise kiiruses. Autorid soovivad alati, kui võimalik, tarvitada suusisest aplitseerimisviisi.

Mõõtmised on näidanud (Sise—(182)), et sulfaniilamiidi kontsentratsioon on täisveres suurem kui plasmas, kuigi viimane rohkem vett sisaldab; seega ühineb sulfaniilamiid rohkem vere rakkudega ja arvatavasti ka koe rakkudega. Verega kandub sulfaniilamiid

kõigisse kudedesse ja organitesse laiali; nii on Marshall jt. tema hulka määranud ka süljes ja pankrease mahlas ja on leidnud neis kontsentratsiooni väiksema olevat kui veres; samuti leidub sulfaniilamiidi ka sapis. Bettman ja Spier (395) leidsid mõõtmiste kaudu, et sulfaniilamiid siirdub sappi siis, kui vere kontsentratsioon on vähemalt 4, 2 mg%; edaspidi toimub sapipõies veel sulfaniilamiidi kontsentreerumine. Greulich (307), kes uuris 40 gonorröahaigel sulfaniilamiidi toimet spermiogenesile, leidis, et ejakulaadis esines sulfaniilamiidi suuremas kontsentratsioonis kui veres. Adair jt. (327) konstateerisid sulfaniilamiidi siirdumist emapiima; samuti leidis sulfaniilamiidi emakakaela näärmete sekreedis ja menstruaalveres. Sulfaniilamiidi siirdumine toimub ka läbi platsenta lootele. Lee ja Anderson (306) leidsid loomkatseid tehes, et fötaalveres leidub sulfaniilamiidi niisama palju kui emaveres. Bellows ja Chinn (179) tõestasid sulfaniilamiidi 15 minutit peale suusisest andmist kõigis silmavedelikes, kusjuures kontsentratsioon tõusis maksimumini 6 t. järel. Et veres saavutada küllaldast ravivat kontsentratsiooni (10 mg%), soovitatakse alul anda suurem doos, näiteks 0,05 pro 1 kg kehak. ja siis 6—8 t. möödudes väiksemad doosid iga 4 t. järel, et veres hoida kontsentratsiooni püsivana. Ideaalsem doosimisviis oleks (Whitby), kui peale esimest doosi, 4 t. möödudes mõõta sulfaniilamiidi hulka veres, ja kui see osutub alla 10 mg, siis teda juurde anda. Liikvoris on sulfaniilamiidi kontsentratsiooni mõõtnud paljud autorid, nagu Buttle, Gray, Stephenson (68) ja Crawford, Fleming (180). Allott (77) leidis mõõtmiste varal, et harilikult saavutatakse raviks tarvilik kontsentratsioon liikvoris esimeste 24 t. lõpul, mõnel juhul aga kestab see päevi, enne kui kontsentratsioon maksimumini tõuseb. Paari esimese tunni möödudes olid kontsentratsioonid liikvoris ja veres ühtlased, aga hiljemini, kontsentratsiooni tõustes veres, jäi liikvori oma maha. Üldiselt tuleb lugeda liikvori kontsentratsiooni poole võrra madalamaks vere kontsentratsioonist. Üksikute indiviidide vahel esineb varieeruvusi sulfaniilamiidi ülemineku kiiruses verest liikvorisse; see oleneb rohkem arvatavasti neerude eritamisevõimest kui verest liikvori ülemineku mehhanismi takistusest. Huvitavaid resultate saavutas oma katsudel Retan (185), kes leidis, et kui ahvidele korduvalt anda veenisiseselt sulfaniilamiidi hüpotooniliste lahustena, siis muutub kontsentratsioon liikvoris suuremaks kui veres; jätkuvat ka sellest, kui anda sulfaniilamiidi suusiseselt ja hüpotoonilist lahust veenisiseselt. Autor kirjeldab streptokokilise meningiidi juhu ravi kuni 5 t. kestvate tilkin-

fusiooniga, mis sisaldasid 0,375% NaCl koos 1% sulfaniilamiidiga. Turell jt. (278) leidsid, et sulfaniilamiidi resorptsioon toimub aplitseerituna ka per rectum.

Peale kirjeldatud ravimisviiside on tarvitamist leidnud infitseeritud haavade ravimisel veel esimesena ameeriklaste poolt katsetatud aplitseerimisviis, kus sulfaniilamiidpuuder raputatakse haava korruga suurel hulgal (täiskasvanule kuni 20 g); sel teel on saavutatud kiiret mädanemisprotsessi vähenemist ja haava paranemist. Eriti soovitatakse seda ravimisviisi kasutada komplitseeritud fraktuuride ravimisel (sõjakirurgias). See meetod on tunnustust ja pooldamist leidnud ka prantslaste poolt; on ju sel viisil võimalik anda korruga suuremat doosi, sest resorptsioon toimub haava kaudu aeglasemalt kui suusiseselt antuna — Nitti (399), toime aga on leitud suurem olevat kui süstimise või suusisese viisi korral — Ravina (400).

Sulfaniilamiidi hulga kindlaksmääramiseks kehavedelikes on kirjeldatud palju viise. Tähtsam neist on Marshall-Emerson-Cuttingi meetod (178), kus sulfaniilamiid muudetakse esmajoones diazohendiks, ja see annab, liidetult vastava komponendiga, värvaine, mille intensiivsus on proportsionaalne tema hulgaga. Werner'i (181) poolt esitatud uues, lihtsam meetodis kasutatakse värvaine tekitamiseks Ehrlich'i reaktiivi (p-dimetüülamiinobensaldehüüd). Oma kogemuste põhjal peame aga ütlema, et tekkiv kollane värvaine ei ole küllaldaselt intensiivne, nii et paremaks osutus siiski Marshall-Emerson-Cuttingi meetod. Mõlema meetodi põhimõtted on modifitseeritud kujul kasutamist leidnud ka teiste autorite poolt muude sulfaniilamiid-ühendite kindlaksmääramisel. Sulfaniilamiidi kvalitatiivseks tõestamiseks esitab nõukogude keemik Melkumjants (457) kaks meetodit: 1) kui sulfaniilamiidi kuumutada koos bensidiiniga kuni sulamiseni, tekivad tumesinised, alkoholis lahustuvad kristallid; 2) kui kuumutada sulfaniilamiidi bensokinooniga, tekib punase värvusega aine.

Marshalli ja ta kaaslaste katsete järgi ekskreeteervad koerad sulfaniilamiidi muutmatul kujul, kanelikud peamiselt aga seotuna, s. o. organism muudab sulfaniilamiidi atsetüülradikaaliga liitmise teel inaktiivseks vormiks (radikaal liitub, vaadates valemit 1 vasempoolse amiinorühmaga). Inimestel eritatakse sulfaniilamiid peaaegu võrdsetes hulkades nii vabana kui seotuna. Kui sulfaniilamiidi on antud pikemat aega, nii et resorptsioonis ja ekskretsioonis on tekkinud tasakaal, eritatakse sulfaniilamiid kuse kaudu ligi 100%.

Seega on võimalik mürgistusnähtuse tekkimisel sulfaniilamiidi kehast eemaldada diureesi tõstmisega; neeru insufitsientsuse puhul on ekskretsioon aeglasem. Green, Allison ja Morris (183) tegid mõõtmistega kindlaks, et eritatud sulfaniilamiidi hulk uriinis on 36% kusinikku ja 20% kreatiini hulga. Marshall-Emerson-Cuttingi (184) andmeil visatakse sulfaniilamiid organismist välja analoogselt kusinikuga, ainult selle vahega, et neeru tuubulustes on tagasi resorbeerumine suurem; neeru kahjustusel on retentsioon samuti sarnane kusiniku retentsiooniga.

Prontosiiilil (valem 2 ja 3) esineb samuti võime kehakudedesse laiali tungida, ja ta värvuse tõttu on seda võimalik teatavatel juhtudel isegi näha. Nii on tuntud kuse värvuse muutumine pruunikaspunaseks, vahel skleerade kollakaks muutumine ja nahal punaka jume tekkimine. Viimane toimub eriti prontosiiil-tablettide tarvitamisel, mis pärast Bode (187) soovitatav ravimisel tarvitada rohkem prontosiiil-tablette kui Prontosil solubile't, sest esimesed omavad suuremat afinsust nahale. Sülje ja higi värvumist oranžiks prontosiiili kauase tarvitamise järel kirjeldab Matauyama (186). Prontosil solubile siirdumist sappi on täheldanud Mancke jt. (416) katsetel koertega; prontosiiili üleminekut loote vereringesse näitas Minkenhof (39). Liikvorisse üleminek osutub prontosiiilil väga nõrgaks: Jauerneck'i ja Gueffroy (67) mõõtmiste järgi on see palju aeglasem kui sulfaniilamiidil. Suurim kontsentratsioon liikvoris oli prontosiiilil 0,035%, Prontosil solubile'l 0,025 mg%; Vonkenel ja Schmidt (195) sellist üleminekut Prontosil solubile'l üldse ei täheldanud. Prontosiiili resorbeerumiseks seedetraktist on vajalik mao küllaldane soolhappesisaldus (Domagk). Meyer ja Hörste (189) kirjeldavad juhtu, kus 14-kuune laps osutus resistentseks prontosiiilravile, kuid ravi mõju ilmnes siis, kui hakati tarvitama prontosiiili soolhappesoola; autorid soovivad koos prontosiiil-tabletiga anda ka lahjendatud soolhapet. Selle asjaolu tõttu on hakatud valmistama Prontosiiili sünonüümpreparaate soolhappesooladena. Nii esineb meil müügil selliste ühenditena: „Septosan“ (Lill) ja keemilise nime all müügil olev (Ravim) preparaat.

Prontosiiil ja Prontosil solubile on tarvitamist leidnud ka välis-aplikatsioonena, nagu salvidena ja pintseldustena erüsiipli, angiini jne. ravimisel kui ka kurguloputustena ja inhalatsioonena. Selline arvamus, et prontosiiil otseselt toimub mikroobisse, pole aga õige (vaata alamal), sest sellise välisaplikatsiooni puhul mõjub prontosiiil alles siis, kui ta on kudedesse resorbeerunud; seega olenevad ravi

tulemused siin ainult naha enese permeaablusest ja järjelikult ei suuda sarnane lokaalravi ialgi võistelda suusisese ega süstimisravi viisiga. Välisaplikatsioonega said ravitulemusi: Recknagel (61), Jäger (42), Eyer ja Rohrmann (190), Schirp jt. (333), Franke (87).

Nagu juba prontosiiuhaigete uriini värvusest võib järeldada, eritatakse prontosiiil suurel hulgal keemiliselt muutmatuna; ent analüüsid näitavad veel, et üle poole prontosiiilist redutseeritakse organismis sulfaniilamiidiks, milline siis uriinis esineb nii vabana kui ka atsetüleeritud kujul.

Küllaldase kontsentratsiooni saavutamiseks kudedes (veres) soovitatakse järgmisi doose kasutada: 1,5—3,0 suusiseselt ja 0,25—0,5 süstimisena pro die.

Rubiazool, mis keemiliselt väga vähe erineb prontosiiilist (valem 5), sarnaneb temaga ka omadusilt; suurema erinevusena võiks siin mainida vahest tema lahustuvuse suurenemist leeliseses keskkonnas (tekib paremini lahustuv Na-sool — Rubiazol solubile), kuna prontosiiil vajab lahustumiseks happelist keskust.

Diseptaalidest kõige rohkem levinud ulirooni (diseptaal A, valem 10) omaduste kohta on kaunis rohkesti uuringuid korraldatud. Nagu näitavad loomkatsed, toimub ulirooni resorptsioon peamiselt peensoolest, kuna maost on resorptsioon väike — Hüllstrung (191). Reimers (192) näitas, et resorptsioon võib toimuda ka kooloni kaudu, kui ulirooni aplitseeritakse koos seebilahusega. (Leeliseses keskuses on ulirooni lahustuvus suurem.) Nagu Kühnau (196), Bruder'i (324), Franke jt. (193) uuringud näitavad, saavutatakse ulirooni kontsentratsiooni maksimum veres alles teisest päevast alates peale tõuke algust (3,0 pro die). Kontsentratsiooni suurus veres kõigub 4 ja 8 mg% vahel; alla 5 mg% kontsentratsioon ei loeta raviks küllaldasiks. Reimers näitas, et leelisene toit tõstab ulirooni kontsentratsiooni veres; viimases leidub uliroon nii vabana kui seotuna, kusjuures seerumis on uliroonisisaldus suurem kui punalibledes. Liikvorisse üleminek on uliroonil väga väike, mida püütakse seletada ühendi vähese kontsentratsiooniga veres või tema suure molekulaarvolumeniga. (Säker — 326, Vonkennel, Schmidt — 195). Uliroon heidetakse uriiniga välja nii seotud kui vabal kujul, kusjuures tema hulk on ca 40% sissevõetud hulgast (Franke jt., Bruder). Peale tõuke lõppu kaob uliroon uriinist 6—7 p. vältel. Niis võib pärast selle aja möödumist julgesti alata uue ravitõukega, ilma et eelmine ravitõuge tingiks kumulatsiooni teket. Peale uriini leidub

ulirooni veel teistes ekskreetides, nagu higis ja roojas. Viimases leiduva ulirooni hulk on võrdlemisi suur, Reimers'i (192) järgi tervelt  $\frac{2}{3}$ , Franke jt. (193) järgi vaid 10—15% sissevõetud hulgast. Lutz (394) leidis loomkatsete abil, et rooja suur uliroonisisaldus ei olene mitte halvast resorptsioonist, nagu seda varem arvati, vaid et uliroon heidetakse organismist suurel hulgal välja ka sapi kaudu.

D i s e p t a a l B (valem 11), müügile lastud Neo-Uliron'i (Bayer) nime all, taotleb tugevat võistlust ulirooniga. D i s e p t a a l C (valem 12) kohta, mis on teistest diseptaalidest vahest isegi tugevaima toimega, ei ole veel küllaldast praktikat omandatud, aga on oodata ka tema üldtarvitamisele ilmumist. Kühnau (196, 91) ja Bruder'i (324) uurimistest on näha, et diseptaal B ja C-1 toimub resorptsioon täielikumalt ning kiiremalt kui diseptaal A-1. Kühnau näitas ka, et selle põhjuseks on resorptsiooni toimumine veel koolonis, milline omadus uliroonil puudus. Kongsentratsioon veres on diseptaal B-1 jällegi kõrgem kui diseptaal A-1 (ca 11 mg%), kuid raviks jätkub, nagu uliroonilgi, 5 mg%, diseptaal C-1 aga isegi 1 mg%. Seerumis on diseptaal B sisaldus suurem kui punalibledes, diseptaal C-1 aga ümberpöörduvalt. Diseptaalide üleminekut emapiima on täheldanud Bruder (324) ja Goyert (100). Samuti näitas Bruder diseptaal B üleminekut ka liikvorisse. Sissevõetud hulgast heidetakse ühes uriiniga organismist välja diseptaal B 58,1% ja diseptaal C 65,6%; kui peale ravitõuget on 6 p. möödunud, kaovad diseptaalid uriinist.

Meetodeid diseptaalide hulga määramiseks kehavedelikes pakuvad Hecht (194), Kühnau (196, 310), Werner (181).

A l b u t s i i d (valem 13). Vonkennel ja Korth (316), kes andsid patsiendile päevas 4,5 g albutsiidi, saavutasid kongsentratsiooni veres 2—5 mg%, mis pärast ekskretsiooni kiiresti langes. Karbe (197) saavutas veenisiseselt 10% albutsiid-Na lahust süstides (30 ml pro die) kiiret kongsentratsiooni tõusu veres, mis aga süstimiste vaheaegadel langes 0-ni. Kühnau (310) leidis, oma mikromeetodi abil mõõtmisi toimetades, albutsiidi saanud patsiendi ejakulaadis tema kongsentratsiooni 3,5 mg% (veres 4,1 mg%), teise patsiendi prostata sekreedis 6,6 mg% (veres 3,8 mg%); ta näitas seega, et Felke (367) arvamus, nagu lahjenduksid sulfaniilamiid-ühendid näärmete voluumenis, ei ole õige. Liikvorisse üleminek toimub Vonkennel ja Schmidt'i (195) järgi niisama kiiresti kui sulfaniilamiidil, kusjuures kongsentratsioon liikvoris suurenes veel siis, kui see oli veres juba langemas. Karbe (197) täheldas, et uriiniga heideti

albutsiidi välja 30%, sellest 27% atsetüleeritud kujul. Dohrn ja Diedrich (108) leidsid, et uriinis esinevaist sulfaniilamiid-ühendeist oli 61% albutsiidi, 10,2% sulfaniilamiidi ja 28,8% atsetüleeritud sulfaniilamiidi, näidates seega, et organismis toimub albutsiidi seestumine ca 40%; haigele sisse andes 4,0 g albutsiidi, leidsid autorid, et suurim ekskretsioon toimus 24 t. järel, kuna pärast 120 t. (5 p.) möödumist oli uriinis leida vaid veel minimaalseid jälgi.

Lõpuks vaatleme veel sulfapüridiini (valem 14), mille omaduste uurimisele, nagu sulfaniilamiidilegi, on peamist tähelepanu pööranud inglased ja ameeriklased. Sulfapüridiin absorbeerub seedetraktist kiiremini kui sulfaniilamiid, aga ekskriteeritakse aeglasemalt (Whitby). Long ja Feinstone (199) leidsid, vastandina Whitby andmetele, tema resorptsiooni aeglasema olevat kui sulfaniilamiidil ja soovivad seepärast ordineerida sulfapüridiini iga 6 t. järel (sulfaniilamiidi — 4 t. j.). Veres on sulfapüridiini kontsentratsioon madalam kui sulfaniilamiidil, 10—20% temast esineb atsetüleeritud kujul. Barnett, Hartmann jt. (63) leidsid pneumooniate ravimisel sulfapüridiini kontsentratsiooni veres keskmiselt 5—10 mg% (maks. oli 15,9 mg%). Marshall ja Long'i (55) andmeil piisab kopsupõletiku ravimiseks juba 4 mg%-st, millega nõustuvad ka Wilson, Spreen jt. (200). Liikvoris on sulfapüridiini kontsentratsioon Long ja Feinstone'i (199) järgi ca  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  vere kontsentratsioonist, Barnett'i jt. järgi 60%. Hobson ja Mc Quaide (74) leidsid, et kui ajukelmetel esineb põletikuprotsess, siis on liikvoris sulfapüridiini kontsentratsioon veidi kõrgem (56% vere kontsentratsioonist) kui normaalse ajukelme puhul (48%). Sulfapüridiin, mis organismist neerude kaudu välja heidetakse, moodustab  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  sissevõetud hulgast — Long, Feinstone (199). Inimestel leidub sulfapüridiini uriinis umbes võrdsetes hulkades nii vabana kui ka atsetüleerituna, koertel aga ainult vabana — Stockinger (249).

Neil juhtudel, kus resorptsioon seedetrakti kaudu on halb või kui haiguspilt on raske, soovivad Marshall ja Long (55) süstida sulfapüridiini-Na, mis oma tugeva leelise reaktsiooni tõttu sobivat ainult veenisiseseks süstimiseks. Durel jt. (397) aga lubavad teda tarvitada ka intramuskulaarselt ja intralumbaalselt, kuna Toplin jt. (462) ei leidnud tal kudesid kahjustavat toimet isegi subkutaanse aplitseerimisviisi juures, kui lahuse kontsentratsioon oli alla 1%. (Doosimise kohta vt. lk. 13.) Resorptsioon seedetrakti kaudu toimub sulfapüridiin-Na-l kergemalt kui puhtal sulfa-

püridiinil — Marshall jt. (286). Säker'i (326) andmeil ei siirdu sulfapüridiin-Na liikvorisse, kuna sulfapüridiin teeb seda kiiresti.

Sulfaniilamiidi ja tema preparaate on süstimiseks kasutatud nende vähese vees lahustuvuse tõttu ka õlisuspensioonena; ometi ilmneb, et see meetod on seotud mürgistushädaohu võimalusega, sest siin on kudedest eritumine väga aeglane — Long (201).

Üldiselt võib kokkuvõetult öelda: 1) sulfaniilamiid-preparaate on otstarbekas aplitseerida suusisesel teel; 2) halva resorptsiooni puhul või kiire ravikontsentratsiooni saavutamiseks veres tuleb neid tarvitada ka süstimistena (suspensioonid õlis pole soovitatavad); 3) suusisesel aplitseerimisel võib resorptsiooni kiirendamiseks anda koos prontosiiliga soolhapet, aga sulfaniilamiidi, sulfapüridiini (ka diseptaalide ja albutsiidi) puhul soodab; 4) kui tserebrospinaalse infektsiooni ravimisel kasutatakse sulfaniilamiide, mis omavad vähest siirduvust liikvorisse, siis on soovitatud lisandada veel intralumbaalset aplikatsiooni; 5) tarvitavad doosid peavad olema küllaldased, ja neid tuleb anda otstarbekatena leitud ajavahemikkude järel, samuti tuleb kinni pidada ravitõugete vahelistest kindlaksmääratud aegadest.

Tunnustust on leidnud järgmised doosimised:

Prontosiiili antakse kahe tableti kaupa (tabl. = 0,3), võrdsete ajavahemikkude järel 1,2—3,0 pro die. Sellele võib lisandada veel Prontosil solubile süstimisi 0,25—0,5 pro die.

Ulirooni (disept. A) ja neo-ulirooni (disept. B) ühel tõukel antakse 4 päeva jooksul iga päev  $3 \times 2$  tabletti (kokku 12,0), vaheaeg 6—8 p. (Orig. pakised — 24 tabl. à 0,5.)

Albutsiidi tõukel antakse droogi 7 p. vältel iga päev  $3 \times 3$  tabl., vaheaeg 9 p. (Orig. pakis — 20 tabl. à 0,5.)

Sulfaniilamiidi ja sulfapüridiini tarvitatakse tavaliselt 2,0—3,0 pro die, kusjuures antakse sulfaniilamiidi 4-tunniste ja sulfapüridiini 6-tunniste vaheaegadega. Durel'i järgi on sulfapüridiini tõuge: 3 p. — à 3,0; 3 p. — à 2,0; 3 p. — à 1,0; „Sulfopüridiin“ orig. pakis: 24 tabl. à 0,5.

### Mürgistusnähud.

Selliseid kemoterapeutikume, millel puuduks organotroopne mõju täielikult, ei ole seni leiutatud. Nii tuleb ka sulfaniilamiidühendite kasutamisel arvestada teatavate mürgistusnähtude tekkimise võimalust. Rohkesti tuli selliseid nähte ette just alul, kui sul-

faniilamiid-ühendite tarvitamises ei oldud veel jõutud omandada küllaldaselt kogemusi ja kui tarvitati ülemääraselt suuri ravidoose.

Mürgistusnähte võiksime jaotada järgmiselt: 1) gastroenteriitilised nähud, 2) nahanähud, 3) muutused veres, 4) mõju keha temperatuurile, 5) ergukava häired, 6) kroonilised siseelundite kahjustused.

Vaadeldes sulfaniilamiid-ühendite üksikuid liikmeid, leiame neil kõikidel ülalmainitud mürgistusnähtude gruppide esinemist. See mürgistusnähtude esinemine ei ole aga kõigil sulfaniilamiididel mitte ühtlane, vaid mõnedel keemiliselt üksteisele lähedastel ühenditel leidub kalduvust rohkem ühele mürgistusnähtude rühmale, kuna teistel on ülekaalus jälle mõni teine nähtuderühm.

Prontosiiil ja Pr. solubile omavad võrdlemisi väikest mürgilisust, kuna raskemaid juhte on esinenud vaid harva. Sagedamini esiletulevateks nähtudeks on pööritus, peavalud, uimasus, harvemini oksendamine. Liiga suurte Prontosil solubile dooside tarvitamise järel on täheldatud veel kõhulahtisust ja  $t^0$  tõusu (kuni  $39^{\circ} C$  — Long, Bliss 71). Samuti harvemini võivad haigel tekkida tsüanoosi nähud, punaliblede ja hemoglobiini vähenemine, leukopeenia teke koos relatiivse agranulotsütoosiga, mitmesugused eksanteemid ja kergekujulised paresteesid. Prontosiiili väga kauasel tarvitamisel on ette tulnud ka surmajuhte. Borst (204) kirjeldab juhtu, kus haige, kes oli 39 p. vältel saanud 64 g prontosiiili, suri tekkinud agranulotsütoosist: valgeliblede arv oli lõpuks 960 pro cmm, polümorfonukleaare ainult 1%. Teist sarnast juhtu esitab veel Bresgen (92). Frost (4) kirjeldab rasket supuratiivse artriidi juhtu 12-a. tüdrukul, kellele anti Prontosil solubile't (5 ml pro die) ja proseptasiini ( $3 \times 2$  tabl.), teisel päeval prontosiiili 10 ml ja proseptasiini 12 tabletti, mille tagajärjel  $t^0$  küll langes, tekkis aga tsüanoos, mille järel ravi katkestati, kuid haige suri 4-dal päeval siiski; veres tehti kindlaks sulfhemoglobiini olemasolu ja lahkamisel täheldati maksas hägust paisumist. Sulfaniilamiid-ühendite puhul ettetuleva agranulotsüoosi tekke põhjuseks peetakse idiosünkraasiat (Whitby 2, Bocks 112) või infektsiooni läbi esilekutsutud anafülaktilist reaktsiooni. Prontosiiili pikemaajase tarvitamise järel esinevaist kahjustusist võiks nimetada veel subakuutse kollase maksa atroofia (Gertler 203) ja silma põhjas pigmentladestuse teket (Kohl 123).

Prontosiiiliga väga sarnast või prantslaste järgi isegi väiksemat mürgilisust omab *rubiazool* (resp. Rubiazol solubile).

Samuti esineb harva toksilisi nähte proseptasiinil (206, 17, 15, 16), mida püütakse seletada tema vähese lahustuvusega vees. Siiski on aga ka siin esinenud surmajuhte: Model (218) esitab agranulotsütoosist põhjustatud surmajuhu, kus 18 p. jooksul oli tarvitatud 58 g proseptasiini (valgeliblede arv langes 300 pro cmm, granulotsüüte — 0). Prontosil solubile'ist vähemat mürgilisust omab Whitby järgi soluseptasiin. Eespoolmainitud preparaatidele omased kergemad mürgistusnähud, nagu pööritus, oksendus, uimasus, kerge t<sup>o</sup> tõus, lööbed, tsüanoos, mööduvad paresteesid, esinevad ka albutsiidi tarvitamisel (96, 308). Kerget ulnaariseuriidi juhtu albutsiidi tarvitamise järel kirjeldab Matzdorff (442). Tõsisemaid juhte ei ole siiani teatatud, seda võib aga, analoogiliselt teistele preparaatidele, üledoseerimise puhul siiski oodata.

Sulfaniilamiidil on mürgistusnähud, nagu gastroenteriitilised häired, peavalu ja tsüanoos, juba sagedamad. Tsüanoosi tekkimise põhjust ei ole suudetud siiani täielikult selgitada. Siin on süüdistatud vahel tsüanoosiga koos esinevat met- või sulfhemoglobineemiat või erilise tundmatu pigmentaine tekkimist. Katsetega on kindlaks tehtud, et sulfhemoglobineemiat saab ära hoida, kui takistada sooltes väävelvesiniku tekkimist ja resorptsiooni (Archer, Discombe — 207; Paton, Eaton — 208). Sel põhjusel ei tohi sulfaniilamiid-ravi ajal tarvitada suure väävlisisaldusega aineid, nagu mune, sibulaid, kõhulahtistajatest mõru- ja gläubersoola jne. Mc Ginty jt. (466) leidsid, et mürgistusnähte, nagu nauseat, oksendamist, peavalu ja tsüanoosi, saab vähendada, andes patsientidele suusiseselt nikotiinhapet. Viimase soodsat toimet on seejärel kirjeldanud ka teisi autoreid. Nii tarvitasid Doughty, Tracy ja Calif (467) sulfaniilamiid-ravi kestel tekkivate mürgistusnähtude kõrvaldamiseks ja ärahoidmiseks suure eduga nikotiinhapet doosidena 3 × päevas 20 mg.

Sageli täheldatakse sulfaniilamiidihaikeil atsidoosi nähte (hüperpnoe) koos vere alkalireservi langusega. Selle nähu selgitamiseks toimetasid mõõtmisi Hartmann, Perley ja Barnett (228), kes täheldasid, et kuigi tegu oli alkalireservi langusega, püsis vere pH konstantsena või isegi tõusis. Selle selgitamiseks vähendasid nad katsealuse alkalireservi amm. kloriidi abil, mille järel andsid neile sulfaniilamiidi. Et alles nüüd, sulfaniilamiidi aplitseerimise järel tekis hüperpnoe, siis näitas see katse, et primaarsena tekib sulfaniilamiidi toimel hüperpnoe ja sellest põhjustatud alkaloosi kompensee-

rimiseks eritatakse uriiniga suurel hulgal naatriumbikarbonaati, mis ilmneb alkalireservi langusena. Tõ tõusu on sulfaniilamiidihäigetel täheldanud 10%-l Garvin (230), kusjuures see ilmnes keskmiselt 7 p. peale ravi algust. Ka siin on põhjuseks loetud hüpersensiibilist või mõnede autorite poolt ka mikroobide laguprodukte.

Nahal esinevaid nähte tuleb vähem ette (Garvin'i järgi 4%), nad omavad aga väga mitmekesiseid ilmeid. Tedder (210) jaotab neid: maakulopapuloosseiks (morbilliformsed) laialaigulisiks dermatiitideks (laigud, paapulid, kublad, ödeem, urtikaaria) ja purpura-taolisiks (haruldased). Selliste nahanähtude põhjuseks loetakse jälle kas otsest sulfaniilamiidi toimet või teatud juhtudel sensibiliseeringu teket päikesevalguse vastu (343). Sensibiliseeringu põhjuseks on loetud ka porfüriini suurenemist organismis. Rimington ja Hemmings (211) tegid kindlaks, et sulfaniilamiid-preparaatide tarvitamisel sisaldavad uriin ja faeces 10 korda rohkem porfüriini kui normaalselt.

Morbilli- ja skarlatiniformseid eksanteeme on kirjeldatud rohkesti: 356, 332, 346, 347, 371, 212. Eksfoliatiivset dermatiiti kirjeldavad Myers jt. (372), varioliformset eksanteemi Cleveland (213).

Raskeima komplikatsioonina esineb agranulotsütoosi tekkimine. Britton ja Howkins (217) tegid mõõtmisi 50 ambulatoorsel haigel, kellele andsid 14 p. jooksul sulfaniilamiidi 21,0 (s. o. 1,5 pro die). Mõduv leukopeenia esines 46%-l ja monotsütoos 44%-l. Need muutused leiti keskmiselt 7—20 p. peale ravimise algust; juhud alla 4000 (miinimum 3200) esinesid kolmandal nädalal. Nad täheldasid veres veel eosinofiiliat (maksimum 10%), mis enamasti esines koos löövetega. Et mitte alati ei esine veres muutusi, seda näitavad Campbell (225), Bigler jt. (226), sest need olenevad suurelt jaolt ka organismi enese seisundist ja reageerimisviisist. Surmaga lõppenud agranulotsütoosi juhte reporteerivad Schwartz jt. (221) — valgeliblede hulk langes 2000, polümorfonukleaarid puudusid, luuüdis puudusid ka müelotsüüdid (sulfaniilamiidi tarvitati 61 g 22 p. jooksul, s. o. 2,8 pro die, surm järgnes 29. päeval). Berg ja Holtzmann (222) — 27 p. jooksul tarvitati 38 g (1,4 pro die); valgeliblede arv 1600, polümorfonukleare 1%. Schecket ja Price (223) — 15 p. jooksul tarvitati 64 g (4,3 pro die), surm järgnes 7. päeval peale ravimise katkestamist; luuüdi uurimisel selgus, et seal esines takistus müeloplastide valmimisel (müeloplaste — 40%, müelotsüüte 6%, lümfol-plasmarakke 30%, megaloplaste 5%, normoplaste 15% ja primitiiv-rakke 4%).

Raskeks komplikatsiooniks sulfaniilamiid-ravile osutub veel hemolüütilise aneemia tekkimine nii ägedal kui ka kroonilisel kujul (214, 215). Eriti rohkesti aneemiat on ette tulnud sulfaniilamiidide tarvitamisel õlisuspensioonena (Long — 201), sest sel juhul oli sulfaniilamiidi eritamine kehast väga halb. Wood'i (375) järgi tekivad ägeda aneemia esimesed sümptoomid 24—72 t. järel peale ravimise algust, maksimum 5. päeval, kusjuures sümptoomidena esinevad: urobiliini rohkenemine uriinis ja veres, infektsioonist mitte sõltuv t<sup>o</sup> tõus, ikterus ja hemoglobiini hulga langus. Ravi: veretransfusioon. Muutustest verepildis sulfaniilamiidist põhjustatuna võiks mainida veel retikulotsüütide arvu suurenemist, Campbell'i (225) järgi kuni 4,6%.

Väga harva ettetulevatest neuriidi nähtudest võiks esitada toksilist n. opticus'e neuriiti (Bucy — 139), mille tekkes süüdistab autor samaaegset väävlitsisaldava medikamendi tarvitamist ja idiosünkraasiat. Suurte sulfaniilamiidi dooside (5,0—7,0 pro die) tarvitamise järel tekkivatest neuriitidest teatab Magidson (453).

Siseorganite kahjustuse tekke võimalust näitasid kanelikel Kolmer, Brown jt. (229), saavutades korduvate ja suurte sulfaniilamiidi doosidega neerude ja maksa epiteeli häguse paisumise. Neerude funktsiooni langust sulfaniilamiidi toimel täheldasid koerkatsetel Marshall, Cutting, Emerson (224).

Sulfapüridiin omab Whitby (2) andmeil madalamat toksilisust kui sulfaniilamiid. Sama leidis hiirkatsetel ka Nõukogude Liidu teadlane Semenov (456), kes võrdles sulfidiini ja valge streptotsiidi toksilisust.

Pikemaajalised kliinilised kogemused aga on näidanud, et sulfapüridiin loomkatsetel saavutatud tulemuste peale vaatamata ei anna siiski vähem mürgistusjuhte kui sulfaniilamiid (Long, Haviland jt. — 464). Brown jt. (465) kogemustel on sulfapüridiini mürgilisus isegi suurem kui sulfaniilamiidil.

Mürgistusnähud sarnanevad üldiselt sulfaniilamiidi omadega; pööritus, oksendus, uimasus, peavalud, tsüanoos, lööbed ja agranulotsütoos. Kolme sellist juhtu lastel kirjeldavad Rosenthal ja Vogel (242). Atsidoosi ei ole sulfapüridiinil täheldatud. Temperatuuri tõusust 39,2<sup>o</sup> teatab Semenov (456).

Esile ilmub aga uus komplikatsioon, mida teistel seni kirjeldatud sulfaniilamiid-preparaatidel ei ole täheldatud, s. o. hematuuria koos neerukoolikutega. Southworth ja Cooke (244) reporteerivad 3 juhtu hematuuriat ühes ureteraalvaludega ja lämmastiku retent-

siooniga, millised nähud kadusid pärast sulfapüridiinravi katkestamist. Antopol'il ja Robinson'il (245) õnnestus rottidel, kanelikel ja ahvidel sulfapüridiini abil tekitada uroliite, mis analüüsi põhjal koosnesid atsetüülderivaadist. Uroliidid on ilma kaltsiumsoolade lisanduseta x-kiirtele läbipaistvad. Hematuuriat ühes vasema ureetri sulgusega kirjeldavad Allison ja Myers (154). Juhtu, kus hematuuria kadus ilma ravimist katkestamata, kirjeldab Haussen (52). Veel 3 juhtu reporteerivad Hodes, Gimbel ja Burnett (57): hematuuria tekkis umbes 4—5 p. peale ravimise algust; surmaga lõppenud ühe juhu puhul leidsid nad lahkamisel kive neerupüramiidides, karikates, vaagnas ja ureetris. Marshall soovitab säärasest komplikatsioonist hooldumiseks sulfapüridiini koos leelisega sisse võtta, kuna happelises keskuses on atsetüülsulfapüridiini lahustuvus väiksem. Tekkinud konkremeente on võimalik lahustada destilleeritud vee loputuste abil (Caroll jt., 340).

Diseptaalid omavad oma keemilise läheduse tõttu sarnasust ka mürgistusnähtudes. Sagedamini esinevateks nähtudeks on siin gastroenteriitilised häired (pööritus, harvemini oksendus), kerge tsüanoos, uimasus ja peavalud. Organismi suurema tundlikkuse või pikema diseptaalide tarvitamise järel ilmuvad eksanteemid, t<sup>0</sup> tõus ja lõpuks veel diseptaalidele eriti omased ergukava-häired, nagu polüneuriit ühes neuralgia, atroofiliste halvatusete ja sensiiibluse häiretega (240, 231, 232, 241, 135, 93). Et eksanteemid mitte igal juhul ei ole tingitud päikesetundlikkusest, nagu seda usuti varemini, seda näitas Schözlzke (238) oma katsetel päikese- ja ultraviolettkiiritusega.

Perifeersete halvatusete tekkimise lemmikkohaks on peamiselt jalad (n. peroneus ja n. tibialis), vähemal määral käed (n. ulnaris). Nagu juba alul tähendatud, on enamik sellistest neuuriitidest ja halvatusjuhtudest tekkinud ravimi liiga pikaajalise tarvitamise järel. Nii kirjeldab Tietze (368) kaht uliroonravi juhtu, kus tekkisid 3 nädalat peale ravimise lõppu lihaste halvatused; raviks oli kasutatud 6- ja 10-päevaseid tõukeid. Samuti liiga pika (10 p.) ravi-tõugetega ravi tagajärjel tekkinud polüneuromüosiiti kirjeldab Bürger (234). Tähtis on rõhutada, et eriti rasked närvikava kahjustused tekivad just teatava aja (ca 20 p.) möödudes pärast ravi lõppu kehaliste pingutuste, nagu matkade, suusatamise jne. tagajärjel. Selliseks tüüpiliseks näiteks on Schubert'i (239) poolt kirjeldatud, surmaga lõppenud müelolüüsi juht (täielik seljaaju risti-halvatus).

Hiljemini on tuvikatsudel näidatud, et kui puhkavatele tuvidele diseptaale anda, ei teki halvatusnähte; neil aga, kes füüsilist tööd teevad, ilmnevad halvatused 100%-liselt. Kui tuve pandi peale ulirooni andmise lõppu füüsilisele tööle, siis olid 3-dal päeval tekkinud halvatused tugevamad kui eelmisel katsel (Engelhardt, Datz (237)). Selliste nähtude põhjuseks arvatakse olevat häirete tekkinemine vitamiin B ainevahetuses (236, 233). Juba tekkinud halvatusete ravimisel ei anna aga vitamiin B aplitseerimine enam mitte küllaldaselt tulemusi, halvatusnähud paranevad aegamööda. Halvatusnähtude puhul tehtud histoloogilistes aju-, perifeererkude- ega lihastelõikudes ei ole mingisuguseid muutusi leitud (Hüllstrung, Krause; Beck — 417).

Kõigi selliste nähtude ärahoidmiseks tuleb kindlasti kinni pidada üldist tunnustust leidnud ravitõugete suurusest ja küllaldase kestusega vaheajast (vt. lk. 36). Lähema vaatluse alla on võetud küsimus, kas sulfaniilamiidid avaldavad mürgist toimet ka spermiogeneesile ja spermatozoididele. Siin on selgunud, et sellist kahjustavat toimet ei esine — Greulich (307) ja Saltner (447), kuigi mõned autorid on seda varemini uskunud. Samuti on sulfaniilamiidi tarvitamine lubatud rasedatele, sest normaalsete dooside tarvitamise järel ei ole lootel kahjustusi täheldatud.

Kuigi diseptaalidele enamalt jaolt ei omistata siseelunditele eriti kahjustavat toimet — Schmidt (393), nõuavad ettetulnud neeru- ja maksafunktsioonide mööduvad häired teatavat ettevaatlikkust (Blaich — 101). Samaaegselt diseptaalide ja salvarsaani tarvitamisest tuleb hoiduda, samuti ei soovitata siin ka rohke väävlisisaldusega ainete tarvitamist, kuigi siiani sulfhemoglobineemia juhte ei ole täheldatud. Diseptaalide paremaks talumiseks soovitatakse nendega koos sisse võtta ka glükoosi.

Kõike kokku võttes selgub, et arstidel tuleb sulfaniilamiidühenditega ravimisel mürgistusnähtude vältimiseks järgmisi nõudeid silmas pidada: 1) kindlaks teha, kas patsient on juba varemini tarvitanud sulfaniilamiidühendeid ja kui palju aega sellest on möödunud; 2) kontrollida enne ravimise algust patsiendi neerude ja maksa seisundit, 3) vere haiguste (luuüdihaiguste) olemasolu (aneemia, leukeemia jt.); 4) ravi vältel (eriti sulfaniilamiid- ja sulfapüridiinravil) aeg-ajalt kontrollida vere koostist, 5) silmas pidada üldisi ja üksikute ravimite suhtes toonitatud näpunäiteid (päikekümbuste keeld — eksanteemid!; sulfapüridiiniga ja sulf-

aniilamiidiga koos sisse võtta soodad — gastroenteriitilised häired!; hoiduda väävlisisaldusega ainetest — sulfhemoglobineemia!; disepitaalide tarvitamisel hoiduda füüsilistest pingutustest — neuromüosiidid! jne.); 6) kasutada tunnustatud doosimisviise (lk 36); 7) eriti ambulatoorse ravimise puhul haigega kontakti pidada kontrollivõimaluse otstarbel; 8) sulfaniilamiid-ühendeid ordineerida ainult pärast söömist sissevõtmiseks, et vältida gastrointestinaalnähtude teket või neid pehmedada; 9) mürgistusnähtude ilmunisel tuleb ravimine kohe katkestada (kerged häired, nagu uimasus, peavalud või pööritus otsest ravimise katkestamist ei nõua, küll aga teatavat ettevaatust).

### Kuidas toimivad sulfaniilamiid-ühendid.

Juba vanemast ajast on kombeks jäänud kemoterapeutikumi toimivuse selgituseks in vivo katsete kõrval teha katseid ka in vitro; ometi on teada, et nende kahe uurimisviisi vahele ei saa alati paralleele tõmmata, sest oluliseks osutub ravimi toime organismis eneses, olenemata sellest, kas in vitro katsetel on saavutatud häid või halbu tulemusi; ka sulfaniilamiid-preparaatide uurimisel on käidud sama rada. On korraldatud tohutu hulk katseid nii väljaspool organismi kui ka organismis, ja seda kõik selleks, et selgitada küsimust, kuidas õieti mõjuvad sulfaniilamiidid infektsioonile. Vaatamata sellele suurele tööhulgale ja üleilmlikule huvile, ei ole selles küsimuses seni kahjuks veel siiski täiesti lõplikku vastust leitud; sellised uuringud kestavad veel pidevalt edasi, ilmudes aeg-ajalt üldsuse ette ajakirjade ja bülletäänide näol, viimaste kättesaamine on aga sõja tõttu kahjuks halvenenud, takistades kontakti üksikute maade uurijate vahel. Kokkuvõtlikumat ülevaadet selles küsimuses, niivõrd kui seda lubas kättesaadav kirjandusmaterjal, püüan anda alljärgnevalt, esitades siinjuures ühtlasi Tartu Ülikooli Bakterioloogia-instituudis tehtud uuringute tulemusi.

Esimesena asudes in vitro katsete juurde tuleb märkida, et saadud katsetulemused olenevad teataval määral ka katsetatavast mikroobi liigist; on ju mikroobe, mis vajavad endi kasvuks erilise koostisega söötmeid ja millede kasvus tekib häireid, kui söötme koostisainete hulkades või reaktsioonis esineb väiksempi muutus. Seepärast on arusaadav, et selliseile mikroobele on preparaatide toime in vitro

eriti silmatorkav, kuna in vivo see isegi võib puududa. Mis puutub in vitro toimesse enesesse, siis esinevad siin kolm võimalust:

1. bakteriostaatiline, s. o. kasvu takistav toime,
2. bakteriotsiidne, s. o. mikroobi hävitav toime ja lõpuks
3. ühendil ei esine üldse toimet mikroobile.

Samuti on mõju erinev ka veel üksikute ühendite vahel.

Vaatleme alljärgnevalt katsete tulemusi mikroobi liikide kaupa:

Hemolüütiliste streptokokkidega katsetades leidsid Long ja Bliss (71) prontosiililahuse 1:100 ja 1:1000 mõjuta olevat; Traut ja Logan (251) seevastu täheldasid streptokokkide kasvu alles siis, kui prontosiili lahjendati juba 1:20.000-le. Selgub, et üksikute tüvede suhtumine sulfaniilamiididesse on väga erinev, kusjuures suurt tähtsust omavad ka seroloogilised grupid. Sulfaniilamiidi ja sulfapüridiini toimet võrreldes leidsid Bliss, Long (254), et mõlemal oli ühtlane toime hemolüütiliste streptokokkide grupp C-le; gr. B-le esines sulfapüridiini mõju suuremana, kuna grupp D puhul ei tähendanud nad üldse mingit toimet. Sulfaniilamiidi lahusega 1:1000—10.000-le täheldas Bürgers (256) streptokokkide bakteriostaatilist mõju alles 7-nda passaaži järel; albutsiidiga saavutas Hsiü Yü-Djin (150) tugevamat kasvutakistust samuti alles mitmete passaažide järel. See näitab, et mikroobide reageerimise viis sulfaniilamiid-ühenditele on muutuv. Sellist erinevat mõjutoimet on saavutatud ka kõigi teiste mikroobidega. Nii ei saanud Long ja Bliss prontosiiliga, sulfaniilamiidiga ega sulfapüridiiniga (1:1000) näidata toimet stafülokokkele, kuna Traut ja Logan prontosiililahusel 1:100.000 täheldasid veel tunduvat kasvutakistust.

Prontosiiliga 1:1000 ei suutnud näidata toimet *E. coli*'le Helsper (252); Traut ja Logan (251) seevastu saavutasid seda veel prontosiili lahjendusel 1:200.000. Beck (253) leidis, et 30 mg % (1:3300) sulfaniilamiidil esineb bakteriostaatiline toime *E. coli*'le, mis oli veel tugevam 15 mg % sulfapüridiinil; seejuures mõjus viimane nii hapus kui ka leeliseses keskkuses, sulfaniilamiid aga ainult leeliseses. *E. coli*'le ja *Eb. typhosa*'le täheldasid suuremat toimet sulfapüridiinil kui sulfaniilamiidil ka Bliss ja Long (254).

Tartu Ülikooli Bakterioloogia-instituudis on teostatud uurimisi sulfaniilamiidi toime määramiseks *E. coli*'le, *Eb. typhosa*'le ja *Salm. typhimurium*'ile. Selleks külvati harilikesse fosfaatpuljongeisse (pH 7,5), mis sisaldasid 10 mg % ja 100 mg %

sulfaniilamiidi, iga ml kohta 500 mikroobi (mikroobid lisandati suspensioonina füsioloogilises lahuses, mis valmistati 24 t. vanustest põikagarkultuuridest). Osa puljongeid, mis sulfaniilamiidi ei sisaldanud, jäeti kontrollideks. Puljongid muudeti steriilseiks filtreerimise abil läbi bakterifiltri (Seitz). Külvide järel asetati katsutid 37° C temperatuuri ja 45 min., 4 t. ja 54 t. möödudes tehti neist proovikülvid 45°-ni jahutatud agarsöötmeisse Petri tassidel, mis asetati siis jälle termostaati 37° temperatuuri. Nende kontrollkülvide kasvu võrreldi 24 t. möödudes.

**Tulemused.** Sulfaniilamiid-puljongist ja kontrollpuljongist võetud proovikülvid olid kõik ühtlased nii pesade arvult, pesade suuruselt kui ka kujult. Seega ei läinud korda katsetatud tüvedel näidata 10 mg % ega 100 mg % (1:10.000 ja 1:1000) sulfaniilamiidi toimet *E. coli*'le, *Eb. typhosa*'le ega *Salm. typhimurium*'ile.

Hästi allub sulfaniilamiid-ühendite toimele *brutsella* de perekond (*Bangi inf. tekitajad*). Nii saavutasid mainitud mikroobidele 5—100 mg % sulfaniilamiidi lahjendustega tugeva bakteriostaatilise toime Menefee ja Poston (257). Chinn (136) täheldas aga isegi seda, et 100 mg % sulfaniilamiid toimis 10-minutilise mõjuaja järel bakteriotsiidset Br. abortus'ele ja suis'ele, 24 t. järel ka Br. melitensis'ele.

Ka meil on Br. abortus'ega omandatud katselisi kogemusi. Katsete kulg oli analoogne eespoolkirjeldatud uuringu käiguga, ainult puljongitele lisandati kasvu soodustamiseks 1% glükoosi ja külvatud mikroobide arv võeti tunduvalt suurem (30 miljonit pro 1 ml puljongile). Proovitud tüvesid oli 3. Proovikülvid tehti 15 min., 45 min., 4 t., 24 t., 48 t. ja 4 × 24 t. järel ning nende kasvu jälgiti iga 24 t. möödudes 6 päeva vältel.

**Tulemused:** Pesade arv oli kontrollkülvides ühtlane kõikidel katserühmadel; pesade läbimõõt aga osutus 100 mg % sulfaniilamiid-puljongitest tehtud külvidel väiksemateks (kõigil 3 tüvel) kui 10 mg % puljongitest ja kontroll-puljongitest (viimastel ei esinenud vahet pesade suurusel) tehtud külvidel. See bakteriostaatiline nähtus kadus hiljemini pesade kasvus järelejõudmise tõttu kõigil kolmel tüvel väheste erinevustega 4—6 päeva jooksul. Saavutatud bakteriostaatiline efekt sobib ka Menefee ja Postoni katsetulemustega.

Teisena korraldati veel katsud, kus lisandatud mikroobide hulk võeti väike — 500 mikroobi pro 1 ml. Siin täheldati kasvu ainult kontrollpuljongeis, kuna 10 ja 100 mg % puljongid olid muutunud

steriilseks kõigi proovitud tüvede puhul. Siit järgneb, et selline Chinn'i katsetulemustele vastav bakteriotsiidne toime saavutatakse sel juhul, kui sulfaniilamiid mõjub väikesele mikroobide arvule, kuna suurema hulga puhul esineb vaid bakteriostaas. Seda on täheldanud ka teised autorid (Colebrook, Buttle, O'Meara (18); Hoare (5)). Sadusk ja Manahan (147), kes uurisid sulfaniilamiidi bakteriostaatilist toimet *Cl. Welchii*'le, leidsid selle pöördvõrdelise olevat sisendatud mikroobide arvuga. Gram- (+) positiivsetest eostega anaeroobidest leidis Spray (261) sulfaniilamiidil ja Prontosil solubile'l bakteriostaatilist toimet *Cl. tetani*'le, -*lento-putrescens*'ile, -*novy*'le, -*septicum*'ile ja -*histolyticum*'ile; sellist toimet ei saanud ta täheldada aga *Cl. Welchii*'l, -*sporogenes*'el, -*bifermentas*'il ja -*botulinus*'el; üldiselt oli sulfaniilamiidil tugevam toime kui Prontosil solubile'l.

Sulfaniilamiidi toime selgitamiseks *B. anthracis*'ele osutus kohaseks korraldada järgmine katse. Petri tassidesse valatud agar-söötmeile (pH 7,4), mis sisaldasid 10 mg % ja 100 mg % sulfaniilamiidi, külvati *B. anthracis*'e 24 t. vanust põikagarkultuuri suspensiooni, hõõruti söötme pinnal ühtlaselt laiali ja asetati 37° C temperatuuri. Kasvu jälgiti nii mikro- kui makroskoopiliselt iga 6 t. järel, et võrrelda kasvu tekkimist.

**Tulemused:** Pesade tekkimine oli sulfaniilamiid- ja kontrollsöötmeil üheaegne, kuid 24 t. möödudes võis täheldada 100 mg % söötmete pesadel siiski pisut väiksemaid läbimõõte kui 10 mg % ja kontrollsöötmete pesadel; viimaste pesad olid täiesti ühtlased. Võime ütelda, et 100 mg % sulfaniilamiid mõjub *in vitro* *B. anthracis*'ele vaid kergelt bakteriostaatiliselt.

*M. tuberculosis*'e *typus bovinus*'ele ja *avium*'ile näitas sulfaniilamiidil kasvu takistavat toimet Sauton'i söötmeil Rist (451).

*C. diphtheriae* suhtes omab sulfaniilamiid jällegi tugevat toimet, mida leidsime oma katsudel: 10 mg % ja 100 mg % sulfaniilamiidi sisaldavail Loeffler'i söötmeil (pH 7,4) ei andnud kasvu 24-tunnise *C. diphtheriae* (*typus intermedius*) suspensiooni külv.

Sellist kasvutakistust on täheldanud sulfaniilamiidi toimetel ka Nitti, Phillippe ja Bovet (140).

*Erysipelothrix rhusiopathiae*'ga (sigade punataudi tekitaja) korraldati katseid analoogselt *B. anthracis*'e katsete käigule. Selgus, et 10 mg % ega ka 100 mg % sulfaniilamiid ei avalda toimet mainitud mikroobi kasvule.

Meningokokkide kasvu takistust meningiidahaige liikvoris on täheldanud Neter (255): 0,008% sulfaniilamiidi (1:13.000-le) sisaldusel tekkis kasvus takistus 3 t. järel; 0,016% (1:6300) puhul ei olnud 24 t. järel kasvu üldse enam märgata.

Sulfaniilamiid-preparaatide toimet gonokokkidele võrdles Felke (367), saades järgmised tulemused: suurim toime esines diseptaal C-1, siis sulfaniilamiidil, diseptaal B-1, diseptaal A-1. Prontosil solubile ei mõjunud ka 1:5000 lahjendina, kuna diseptaal C 1:250.000-le näitas niisama tugevat kasvutakistavat toimet kui sulfaniilamiid 1:50.000-le. Vonkennel ja Korth (316) leidsid, et albutsiid mõjus kasvu takistavalt gonokokkidele kuni 1:80.000 lahjenduseni, kuna 1:20.000 puhul kasvu enam ei esinenud. Felke (259) näitas, et gonokokid võivad muutuda resistentseks ka sulfaniilamididele. Nii täheldas ta värskelt gonorröahaigelt isoleeritud tüvedel kasvutakistust juba 0,1—0,5 mg % (1:1.000.000-le — 1.200.000-le) diseptaal C lahjendites, kuna ravitud haigetelt isoleeritud tüved näitasid kasvus takistust alles 2 mg % puhul (1:50.000-le). Seega on tõenäone, et liiga väikeste dooside tarvitamisega gonorröa ravimisel võib kaasuda gonokokkide resistentseks muutumine ravimi vastu.

In vitro katsete puhul on tähele pandud veel asjaolu, et ühendi toimivuse määr oleneb suuresti ka temperatuurist. Nii leidsid White ja Parker (263), et hemolüütilisele streptokokile esines 20 mg % sulfaniilamiidi sisaldusel 36—39° C temperatuuril ainult kasvutakistus, kuna üle 39° C oli mõju juba bakteriotsiidne. Sulfaniilamiidi aktiivsuse suurenemist t<sup>0</sup> toimet täheldasid ka Weld ja Mitchell (262). Täpsemaid mõõtmisi temperatuuri kaastoime kohta korraldas White (264). Ta leidis, et isegi 1000 mg % sulfaniilamiidi kontsentratsioon osutus hemolüütilisele streptokokile mõjutuks, kui t<sup>0</sup> oli ainult 30° C; 36° C temperatuuril olid mõjutud need kontsentratsioonid, mis olid alla 100 mg %, kuna 39° C temperatuuril oli mõjuvuse alammääraks juba 10 mg % sulfaniilamiidi sisaldus. Oli vaja 100 korda rohkem sulfaniilamiidi, et steriliseerida 37° C, kui 39° C temperatuuril. Sulfapüridiin andis analoogseid tulemusi, ta toime osutus aga 4,5 korda tugevamaks.

Vaatleme nüüd, millist toimet omavad sulfaniilamiid-ühendid in vitro katseis mikroobi morfoloogiale. Tunnicliff (265, 468) kasvas Str. viridans'i 10% Prontosil solubile't sisaldavas puljongis ja täheldas, et tema kasv oli teralisem kui kontrollpuljongis; kokid olid muutunud pleomorfseiks ja moodustasid rohkem kettvorme, millist

nähtust ei esinenud alla 1 % Prontosil solubile't sisaldavais puljongeis. Sulfaniilamiid andis niisama tugeva pleomorfismi 1 mg % puhul; edasikülvidel ilmes, et osa S vorme olid muutunud R vormeks. Streptokokkide kettide pikenemist ja pleomorfismi on täheldanud ka teised autorid, nagu Gay ja Clark (266), Chandler, Janevay (267) ja King, Henschel, Green (284). Sellist nähtu võisime täheldada ka batsillide puhul. Kasvatades *Proteus vulgaris*'t 10 mg % sulfaniilamiidi sisaldavas ja ilma sulfaniilamiidita suhkruvabas puljongis 6-päeva vältel ja selle järel võrreldes mõlemaist kultuurest valmistatud preparaate, ilmes, et sulfaniilamiid-puljongis kasvanud *Proteus*'el olid tekkinud pikad kettvormid, kuna kontrollpuljongis olid batsillid asetatud enamikus üksikutena või vähestest lülidest koosnevate kettidena; liikuvus kui ka viburite kuju olid mõlemail jäänud ühtlaseks.

Edasi vaatleme, kas mikroobidel esineb omadus sulfaniilamiidühendeid adsorberrida, milline nähtus võiks aidata selgitada nende mõjuvust. Tehtud katsedel hoidsid Gay, Clark jt. (275) streptokokkide suspensiooni sulfaniilamiidi lahuses 1:10.000—1:100.000 toatemperatuuril: 2—5 tunni möödudes ei saanud nad täheldada sulfaniilamiidi hulga vähenemist lahuses. Samuti ei läinud korda ka Whitby'l näidata, et sulfapüridiin oleks muutunud või mikroobiga fikseerunud isegi siis, kui ühend näitas oma toimet. Bürgers (276) mõjustas streptokokke Prontosil solubile'ga ja leidis, et nad olid muutunud kristallvioletile tundlikumaks, s. o. värvusid kiiremini kui kontrollstreptokokid. Gay ja teised (275) seevastu leidsid, et sulfaniilamiidiga mõjustatud streptokokid ei erinenud kontrollest värvumiselt ega ka adsorptsioonilt.

Nagu kõigist neist katsudest selgub, on sulfaniilamiid-preparaatidel *in vitro* toime mikroobidele kaunis varieeruv: paljudel juhtudel pole toimet üldse leitud (Colebrook jt. (18), Long, Bliss (71)); teistel juhtudel, mis moodustavad enamiku, esineb teatud ravimi kontsentratsiooni puhul kasvatav toime (bakteriostaas) ja vähestel juhtudel, kus sageli on kasutatud suuremaid sulfaniilamiidide kontsentratsioone, kui seda saavutatakse kehakudedes, ka mikroobe hävitav toime (bakteriotsidaas). Kui vaadelda seda küsimust, miks mikroobidel esinev mõju on kord bakteriostaatiline, kord bakteriotsiidne, siis ilmneb, et siin peab arvestama väga paljusid asjaolusid. Esiteks on oluline 1) ühendi kontsentratsioon: tugevam kontsentratsioon on ka mõjuvam. Et paljud autorid on oma katsedel saavutanud samadele kontsentratsioonidele vaatamata erisuguseid

toimeid, siis on siin põhjuseks veel järgmised momendid, 2) temperatuur: kõrgema  $t^0$  puhul on toime tugevam, 3) inokuleeritud mikroobide arv: mida väiksem arv, seda tugevam mõju. Fleming (445) leidis, et sulfaniilamiidi toimet takistab mitte ainult elusate mikroobide suur hulk, vaid see toime esineb ka tapetud mikroobidel küllaldase kontsentratsiooni puhul; ta täheldas veel, et tapetud mikroobide lisandamine soodustas kasvu ka ilma sulfaniilamiidi manuluset. Mikroobides leiduvat kasvusoodustavat ainet, nn. P-faktorit, mis on antagonistlik sulfaniilamiidide toimele, on lähemalt uurinud Green (446). 4) Mikroobi enese eriomadused: erinevus ilmneb sama mikroobi liikide seroloogilistel gruppidel, aga mõjutoime on erinev ka üksikute tüvede vahel, mis näitab, et igale tüvele on omane teatud resistentsuse suurus, kus tähtsat osa etendab ka mikroobi paljunemise kiirus, kuna aeglasemalt paljunevatele mikroobi tüvedele on sulfaniilamiidide toime hulga tugevam (Weld, Mitchell (262)). 5) Kui kasutada täpselt samu mikroobitüvesid ja hulka, sama ühendi kontsentratsiooni ja temperatuuri, aga mitte ühesuguse koostisega keskest, siis on resultaadid ikkagi erinevad. Gay, Clark, jt. (275), kes toonitavad eriti keskuse tähtsust, leidsid, et juhul, kui mikroobi kasvuks on loodud head tingimused, mõjub ühend ainult bakteristaatiliselt, kui aga keskus pole mikroobile kohane — esineb bakteriotsidaas. Lockwood (205, 469) täheldas, et peptooni lisandamine proteiine (seerumit) sisaldavale keskusele tõstab streptokokkide resistentsust sulfaniilamiidile, ja ta esitab hüpoteesi, mille järgi sulfaniilamiid mõjub sel teel, et ta takistab mikroobide toitmiseks vajalikke proteolüütilisi protsesse, mispärast mikroobid ei suuda endile valke toiduks lõhustada; peptooni lisandamine võimaldab aga toitumise jätkamist. Fuller, Colebrook ja Maxted (458) ei pea, toetudes oma katsetele, seda hüpoteesi aga tõenäoseks. Weld ja Mitchell (262) seletavad peptooni antagonistlikku toimet sulfaniilamiididele sellega, et peptoon soodustab mikroobide kasvu, mis ei lase sulfaniilamiidil küllaldaselt toimet näidata. Teisest küljest on leitud, et mõned ained (näit. glükoos), mis tavaliselt soodustavad mikroobide kasvu, võivad jälle tõsta sulfaniilamiidide (albutsiid) antibakteriaalset toimet — Hsiü Yü-Djin (150).

Võrreldes eksperimentaalselt infitseeritud loomade ravitulemusi ja kliinilise ravi tagajärgi sulfaniilamiidide toimega in vitro, on selge, et organismis on tegu hoopis erinevate faktoritega. Näiteks on teada, et osa ravimeid näitab sellises kontsentratsioonis, mida saavutatakse organismi veres ja kudedes, teatud mikroobidele in

vitro vaevalt mõju või üldse mitte, kuna in vivo on nende toime väga efektne (näit. prontosiili toime streptokokkidele, ulirooni toime lymphogranuloma inguinale viirusele (383 jne.)). Ümberpöörduvalt on leitud, et mõnele mikroobile, millele on ravimi toime in vitro väga silmapaistev, ei ilmne organismis üldse raviefekti; näit. omavad hiired, kes on saanud 2 mg sulfapüridiini, veres küllaldast kontsentratsiooni, et tappa pneumokokke in vitro, kuid siiski ilmneb mõju alles 30—40 mg tarvitamise järel (Whitby — 2).

Selleks, et seletada sulfaniilamiidide toimet in vitro, on loodud terve hulk teooriaid, mille toetuseks esitatakse oma katsudel saadud tulemusi. Et esimeseks raviks kasutatud sulfaniilamiid-ühendiks olid prontosiil (rubiazool), siis on ka esimesed mõjuseletusteooriad suunatud temale. Nii arvasid Tréfouël, Nitti ja Bovet (198), et krüsoidiinderivaadid mõjuvad alles siis, kui nad on organismis redutseerunud vabaks sulfaniilamiidiks. Sellele arvamisele tulid nad sellepärast, et nad ei täheldanud prontosiilil in vitro toimet, sulfaniilamiidil aga küll; prontosiili redutseerimist organismis aga näitab sulfaniilamiidi eritumine uriiniga prontosiili tarvitanud haigetel. Et selline väide pole õige, seda näitasid hilisemad katsed, sest ka sulfaniilamiid ei oma in vitro siiski küllaldast toimet (Gley, Girard — 342). Domagk (37) arvab, et prontosiili ja Pr. s. redutseerumine sulfaniilamiidiks mikroobide ainevahetuse tagajärjel sünnib eriti just põletikukoldes, kus viimane siis toimet avaldab; kui anda aga otseselt sulfaniilamiidi, siis sellist põletikukoldesse ladestumist ei toimu. Domagk ei rahuldu ainuüksi selle seletusega, vaid väidab, et prontosiili kemoterapeutilisest toimest võtavad osa veel leuko- ja histiotsüüdid kui ka veel meile senini tundmatud protsessid. Prontosiili redutseerimist organismis on püüdnud katseliselt järele teha Long ja Bliss (71), tarvitades selleks formaldehüüd-sulfoksalaadi lahuse süstimisi, mis toimisid Prontosil solubile'le aktiveerivalt. Tunnicliff (265) aplitseeris osale streptokokkidega infitseeritud hiirtele Prontosil solubile't ja teisele osale sulfaniilamiidi sellistes hulkades, et vere sulfaniilamiidi-sisaldus oli mõlemal juhul ühtlane: ta ei leidnud kummalgi ravimil toimivuses erinevusi. Samal seisukohal asub ka Fuller (3). Aga paljud autorid omistavad prontosiilile peale leiduva sulfaniilamiidi toime veel prontosiili enese molekulile omast toimet, mis puudub sulfaniilamiidil (Domagk; Bürgers (279)). See on ka kahtlemata õige, sest kuidas siis saaks muidu seletada hiljemini sünteesitud sulfaniilamiid-ühendite elektiivset toimet teatud mikroobiliigile (näit. uli-

rooni toime gonokokele); kuigi tarvitada kahte erinevat ühendit hulkadena, mis sisaldavad ühepalju sulfaniilamiidi, ei oleks siin ikkagi võimalik saavutada sama efekti. Oma keemilise suguluse tõttu omavad sulfaniilamiid-ühendid aga siiski palju ühist, mispärast võib nende toimivuse selgitamise katsudes saadud resultaate julgesti üksteisega kõrvutada; nende mõjuvuse selgitamisel ilmneb, et kõige otsarbekamaks preparaadiks osutub siin just sulfaniilamiid ise, sest ta on kõigile teistele ühenditele omane mõjukandev komponent.

Vaatleme siinkohal veidi lähemalt sulfaniilamiidi keemilise struktuuri seost kemoterapeutilise efektiga. Sulfaniilhape ise ei oma ravivat toimet, sest see saavutatakse alles tema muutmisega amiidiks. Siinjuures ilmneb, et toime esineb ainult siis, kui amiidorühm ( $\text{NH}_2$ ) asub para-asendis (valem 1), kuna meta- ja orto-asendil toime kaob. Kui kasutada amiido-rühma asemel mõnd teist keemilist radikaali, siis on esinev toime väiksem (Nitti jt. (402)). Sulfaniilamiidi toimet tõsta ja tema mürgilisust vähendada saab sel teel, et tema amiido-grupi vesinikaatomid asendatakse mitmesuguste radikaalidega; eriti mõjuvaid ühendeid on saavutatud sulfaniilamiido-rühma vesinikaatomite asendamisega (valem 1, parempoolne  $\text{NH}_2$ -rühm), näit. sulfapüridiin, disepaalid, albutsiid (Whitby II grupp, vt. lk. 6).

Et sulfaniilamiid otseselt mikroobile ei toimi, hakati otsima teisi seletusviise ravitoime selgitamiseks. Levaditi ja Vaisman seletavad mõjutoimet sellega, et sulfaniilamiidid takistavad mikroobil kapsli moodustamist. Et aga viimasele omistatakse suurt tähtsust mikroobi virulentsusel, siis võimaldavad sulfaniilamiidid, vähendades mikroobi mürgilisust, organismil edukalt võidelda infektsiooni vastu, kusjuures eriti oleks soodustatud fagotsütoos (164, 269, 270, 271). Hilles ja Schmidt'i (40) katsud toetavad seda teooriat, sest ka nemad on isoleerinud kapslita pneumokokke sulfapüridiiniga ravitud hiirte verest. Suurem osa autoreid pole aga tähelnud sellist toimet kapslile ja nad eitavad selle teooria tõenäosust — Colebrook, Kenny (273), Gay, Clark (266), Bliss, Long (145), Fleming (274), Reid (403) jt.

Teine seletusviis sulfaniilamiid-preparaatide mõjutoime selgitamiseks on oletus mikroobide toksiinide tekke takistuse või nende neutraliseerimise kohta. Nii leidis Bürgers (279), et sulfaniilamiid-ühendid takistavad hemotoksiini produktsiooni. Garred (277) seevastu ei omista sellele suuremat tähtsust; Levaditi ja Vaisman (164) usuvad jälle hemotoksiini inaktiveerimist sulf-

aniilamiidide toimetel. Fleming (289) täheldas streptokokkidel sulfaniilamiidi mõjul hemolüüsi takistust, samuti oli häiritud pneumokokkidel verevärvniku muutmise võime. Osgood ja Brownlee (280) arvavad, et sulfaniilamiidide peatoimeks on toksiinide neutraliseerimine. Hemmens ja Dack (281) vaidlesid sellele väitele vastu, mille peale Osgood ja Brownlee (282) teatavad, et nad „neutralisatsiooni“ asemel ütlesid „sulfaniilamiidil ilmnev peamine toime esineb toksiinide või agressiinide produktsioonile“. Gay, Clark, Street ja Miles (275) tegid rea katseid, et selgitada, kas sulfaniilamiid toimib hemotoksiini produktsioonile takistavalt või neutraliseerib teda: nad ei suutnud näidata aga kumbagi. King, Henschel, Green (284) leidsid, et sulfaniilamiid vähendas hemolüütiliste streptokokkide kolooniate läbimõõtu kui ka hemolüütilist tsooni, kusjuures hemolüütiline indeks (hemol. tsooni läbimõõdu suhe pesa läbimõõduga) oli sulfaniilamiid-pesadel suurem kui kontrollidel; autorid avaldavad arvamust, et see nähtus võis olla tingitud sellest, et sulfaniilamiid muudab punaliblede kergemini hemolüüsuvaiks. Hsiü Yü-Djin (150) on leidnudki, et albutsiid vähendab punaliblede osmootset resistentsust. Czarnetsky ja Calkins (285) täheldasid, et streptokoki produktid (nukleiinhape) ühinevad sulfaniilamiidiga hemolüütilisteks produktideks, ja arvavad, et võib-olla säärase ainete teke ongi põhjuseks aneemiajuhtudele, mida on ette tulnud sulfaniilamiidide tarvitamise järel. Hsiü Yü-Djin (150) leidis, et albutsiid pidurdas streptokokkidel hemolüüsi teket ja et sellega koos esines ka takistus kasvus, mispuhul ta loeb viimast asjaolu hemolüüsi takistuse põhjuseks, juurde arvatud ka ühendi toimetel tekkinud mikroobi ainevahetuse häired.

Võiks mainida siinkohal ka Whitby (2) vaadet sulfaniilamiidide mõjutoime kohta, kes arvab, et viimased takistavad mikroobi toitprotsesse, kusjuures nad ei esine mitte protoplasma mürgina, vaid et ühendus sulfaniilamiidi ja mikroobi vahel on lõtv, nii et võiks ette kujutada mikroobi toiduvastuvõtja „retseptori“ blokeerimist sulfaniilamiidide poolt.

Gay, Clark jt. (275) näitasid, et sulfaniilamiidi toimetel ei esinenud takistust leukotsidiini tekkele, samuti polnud tal mõju ka fibrinolüüsi produktsioonile. Mayer (149) suutis näidata, et sulfaniilamiid neutraliseerib *in vitro* teetanuse toksiooni ja toimib ka *in vivo* teetanuse infektsiooni vastu. Ta täheldas veel (287), et neutralisatsiooniks oli tarvilik õhuhapniku juuresolek, kuna hemoglobiin mõjus neutralisatsioonile takistavalt. Carpenter ja Barbour (407, 408)

näitasid loomkatseil, et sulfaniilamiid kaitseb loomi Cl. Welchii, stafülokokkide, streptokokkide ja botulinus'e toksiinide vastu. Schneierson (290) leidis, et meningokokk kaotab in vitro sulfaniilamiid-preparaatide toimet toksiinide valmistamise võime; toksiinile enesele aga toimet ei esinenud. Peale ektotoksiinide on tähelepanu pööratud ka endotoksiinidele. Nii näitasid Levaditi ja Vaisman (288) Shigella dysenteriae, — Flexneri ja N. gonorrhoeae endotoksiinide neutraliseerimist sulfaniilamiidiga kanelike kõhuõõnes. Endotoksiinide neutraliseerimise võimalust tunnustavad ka Welch, Wentworth ja Mickle (283) (samuti oletavad nad ka agressiivsete ainete neutralisatsiooni ja opsoniinide produktsiooni tõstmist). Gross, Cooper ja Lewis (424) seevastu ei suutnud täheldada sulfaniilamiidil toimet meningokokkide ega streptokokkide endotoksiinidele; samale tulemusele jõudis ka Schneierson (290).

Peale toksiinide metabolismi häire on sulfaniilamiidi toimet täheldatud veel teiste bioloogiliste protsesside reduktsiooni; nii leidsid Hoge, Halversen ja Cherrington (291), kasvatades stafülo- ja streptokokke sulfaniilamiidi sisaldavas piimas, et nende hapendumis- ja koaguleerumisevõime olid vähenenud.

Järgmisena vaatleme sulfaniilamiidide seost mikroobi virulentsusega. Ka siin on saavutatud resultaadid erinevad. Gay, Clark jt. (275) ei leidnud loomkatsetel streptokokkide virulentsuse muutust sulfaniilamiidi toimet. Bürgers (256) seevastu saavutas sel teel, et hoidis hemolüütilisi streptokokke 6 t. vältel prontosiil-seerumpuljongis ja süstis siis seda kanelikele nahasises, vaid vähese punetuse, kuna kontrollpuljong andis raskeid mädanikke või isegi nekroosi; Str. viridans'il nad selle aja jooksul sellist mõju ei saavutanud, ja autor seletab seda viimase vähese rasvasisaldusega — prontosiil ei suuda mikroobi sisse tungida. Vähest virulentsuse vähenemist hemolüütilistel streptokokkidel albutsiidi toimet näitas Hsiü Yü-Djin (150), ta seletab seda aga ühendi kasvutakistava toimega.

Esitatud on veel arvamusi, et sulfaniilamiidide mõju on sarnane immunkehade toimega. Selline oletus ei ole aga õige, sest ravides infitseeritud loomi sulfaniilamiid-ühenditega ja võrreldes tekkinud immuunsust selle immuunsusega, mis on saavutatud loomade aktiivse immuniseerimise teel, näeme, et kummalgi juhul ei esine immuunsustes lahkuminekut kvantitatiivses ega ka kvalitatiivses mõttes; samuti ei ole võimalik täheldada vahet ka immuunkehade produtseerimise kiiruses. Saavutatud immuunsus ei olene mitte ühenditest, vaid inkoleeritud mikroobide hulgast, ning samuti ei

suuda profülaktiliselt antud ravimi hulgad ära hoida mikroobide verretungimist — Whitby (2), Mc Intosh, Whitby (413), Edwards jt. (339).

Edasi on võimalik, et sulfaniilamiid-preparaadid omavad toimet retiikuloendoteliaalsele süsteemile (RES), stimuleerides seega immuunkehakeste teket. Nii usub Domagk, kes täheldas ravitud hiirte peritoneaalekssudaadis mononukleaaride arvu tõusu, retiikuloendoteliaalse süsteemi osavõtmist kaitseaktsioonist. Samal arvamisel asuvad ka Colebrook ja Kenny (273), Orsós (153). Levaditi ja Vaisman (164), kes katsetasid hiirtega, kellele nad tekitasid splenektoomia ühes kolloidaalse vase blokaadiga, leidsid, et selline retiikuloendoteliaalse süsteemi blokeerimine ei takista sulfaniilamiidide kemoterapeutilist toimet; seevastu leidis Hsiü Yü-Djin (150) analoogseil katseil albutsiidiga RES blokeerimise puhul ravi- toime hulga väiksema olevat.

Et on teada A-vitamiini tähtsus organismi kaitsel infektsioonide vastu, katsusid Menuier ja Nitti (72) selgitada, kas sulfaniilamiid-ravi toimel pole seost organismi vitamiinide sisaldusega. Nad infitseerisid streptokokkidega rotte, kelle toidus puudus vitamiin A, ja ravisid siis neid sulfaniilamiidiga: viimane osutas siin samasugust toimet kui normaalse toiduga rottidel. Raviv toime jäi sulfaniilamiidil püsima ka vitamiin B puudumise korral.

Väga suur hulk uurimisi on korraldatud sulfaniilamiidide mõju seose selgitamiseks leukotsüütide tegevusega. On autoreid, kes asuvad seisukohal, et valgeliblede funktsioonidel pole otsustav tähtsus sulfaniilamiidide toimivusel (Osgood (280)). Samal seisukohal asub ka Whitby, toetudes asjaolule, et sulfaniilamiididel on kalduvus leukopeenia, mitte aga leukotsütoosi tekitamisele. Enamik autoreid omistab leukotsüütidele aga suurt tähtsust. Nii oletavad Finklestone-Sayliss, Paine ja Patrick (297) leukotsüütide aktiivsuse stimuleerimist sulfaniilamiidide toimel. Osa autoreid asub arvamisel, et viimased mõjuvad opsoniinide sarnaselt, s. o. valmistades mikroobi valgelibledele õgimiseks ette — Marschall, Cutting, Emerson (224). Welch, Wentworth, Mickle (283) leidsid brutselloosi ravides opsonotsütofaagse aktiivsuse tõusu ja usuvad, et sulfaniilamiid mõjub opsoniinide produktsiooni tõstvalt. Tunnicliff (265, 468), kes mõõtis fagotsütoosi suurust in vitro, leidis selle suurenemist Prontosil solubile ja sulfaniilamiidi toimel. Küsimuse selgitamiseks, kas sulfaniilamiidid mõjuvad opsoniini taoliselt või leuko-

tsüütidele fagotsütoosi stimuleerivalt, tegi ta in vitro katseid, kus kasutas sulfaniilamiididega mõjustatud ja hiljemini tsentrifuugimisel pestud streptokokke ja valgeliblesid. Ta leidis, et ühendid toimisid leukotsüütidele, mitte aga mikroobidele, kuid ta täheldas ka fagotsütoosi suurenemist R pesade streptokokkidel, mis olid tekkinud S pesadest prontosiili ja sulfaniilamiidi toimel. Gay, Clark jt. (275) mõõtsid fagotsütoosi hiirte kõhuõõnes, kuhu nad süstisid sulfaniilamiidiga mõjustatud streptokokke; nad leidsid fagotsütoosi veidi suuremana (33,3%) kui kontrollhiirtel (20,3%). Veel tegid nad katseid kanelikel, kellele tekitasid aleuronaadiga pleuraõõnde leukotsüütide kogunemise, aplitseerisid sinna streptokokke, süstides veel osale kanelikest nahaalusi sulfaniilamiidi; viimasel juhul oli valgeliblel fagotsütoosi 14%, kontrollloomade valgeliblel aga ainult 5%. Samuti on fagotsütoosi suurenemist prontosiili toimel intraperitoneaalselt infitseeritud hiirtel täheldanud Domagk (425).

Buttle, Parish jt. (125) leidsid, et sulfaniilamiidil ei olnud toimet deleukotsüteeritud veres *Eb. typhosa*'le ega *Salm. typhimurium*'ile, küll esines aga bakteriotsiidsus täisveres. Samuti leidis Fleming (289), et strepto- ja pneumokokkidel esines deleukotsüteeritud veres bakteriostaas, kuna täisveres kasvu üldse ei esinenud. Sellest järeldus, et ravimi bakteriostaatiline mõju mikroobidele võimaldab leukotsüütidel neid fagotsüteerida. Küsimuse selgitamiseks, kas mõju on avaldamas ravimit saanud patsiendi seerum või vereliblel, võttis autor patsiendi pestud vereliblel, lisandas ühele osale sama patsiendi seerumit, teisele osale aga normaalset seerumit, mõlemaile manustas ta veel streptokokke ja asetaski segud 37° C temperatuuri. Kahekümne nelja tunni järel täheldas autor, et toime esines ainult ravimit saanud patsiendi seerumi puhul, kuna normaalseerumi ja sulf.-vereliblede puhul seda täheldada ei saadud. Sama tagajärje, et ravimi toime on seerumist, saavutas ta ka normaalsete verelibledega, normaalse ja ravimi-vereseerumiga katsetades (274). Ka tegi autor kindlaks, et siin oli tegu ainult kasvu takistamisega, mitte surmamisega; ent kui ta lisandas segule veel defibrineeritud verd, siis oli mõju hulga tugevam kui deleukotsüteeritud vere lisandamisel. Et sulfaniilamiidi toime on seerumist, mitte verelibledest, seda on täheldanud varemalt ka Hoare (5).

Asjaolu, et sulfaniilamiid vere manulusel mõjub tugevasti antibakteriaalselt, on püütud kasutada transfusioonvere konserveerimiseks. Nii soovib Novak (300) lisada verele 20 mg % sulfaniil-

amiidi, millisest piisavat vere 10- kuni 15-päevaseks konserveerimiseks.

Hammerschmidt (302) süstis hiirtele nahaalusi agarsöödet ühes selles kasvatatud streptokokkidega ja selle järel Prontosil solubile't. Teatud aegade järel tapeti hiired ja lõigati agar ühes ümbruskoeaga välja, millest siis valmistati histoloogilisi lõikeid. Prontosilhiirtel oli agari ümber tekkinud valgeliblede kaitsevall, kuigi fagotsütoosi erilisel märgata polnud; kontrollhiirtel seevastu olid streptokokid kudedesse laiali tunginud. Autor usub, et peale leukotsüütide põhjustatud mehaanilise takistuse esineb veel humoraalne kaitse, võibolla antiagressiini sarnasena.

Vaatleme nüüd lõpuks kokkuvõttena, missugused faktorid võimaldavad sulfaniilamiididele in vivo toimet ja missugused arvamused pole tõenäosed.

1. Otsene mikroobe hävitav toime puudub.
2. Ühend võib takistada ka organismis mikroobi arengut analoogselt in vitro katsetega.
3. Omadusi, nagu need immuunkehadele omased, pole leida, seega ei toimu nad immuunkehade toimele vastavalt.
4. Immuunkehade valmistamise aparaadile RES otsest toimet ei ole tõestatud. Blokeerides RES ei ole saavutatud sulfaniilamiid-ravi täielikku ebaõnnestumist, küll aga ravi võime vähenemist, mis on seletatav organismile tähtsate võitlusvahendite — immuunkehade vähenemisega.
5. Anti-infektsioosse vitamiini A ainetevahetusel pole seost sulfaniilamiidide toimega.
6. Otsest toksiinide neutraliseerimist on leitud paljude mikroobide puhul. Mõnede toksiinide, nagu hemotoksiini tekke pärssimist võib seletada ühendi mõjuga mikroobi üldisele ainevahetusele ja kasvule. Toksiinide neutraliseerimine üksi ei suuda seletada sulfaniilamiidide täielikku mõju.
7. Fagotsüteerivatel rakkudel (valgelibled, histiotsüüdid jt.) ilmneb sulfaniilamiid-ravis suur tähtsus; nimelt on leitud, et ravimi tarvitamisel tõuseb fagotsütoosi võime. Kirjeldatud katsetulemuste põhjal paistab tõenäosena Domagk'i arvamus (425), et sulfaniilamiidid avaldavad primaarsena toimet mikroobile enesele, tema võitlusvõimet kahandades ja sekundaarsena võimaldub fagotsüütidel

nüüd neid edukalt hävitada. See printsiip üksinda aga jällegi pole küllaldane sulfaniilamiidide mõju selgitamiseks.

8. Valgeliblede fagotsütoosi võime stimuleerimine sulfaniilamiidide poolt paistab teatava määrani tõenäosena.

9. Vaade, et ühendite peamine mõju on suunatud mikroobi kapslile, ei ole usutav, küll võib see esineda aga kõrvaltoimena.

10. Lõpuks on leitud, et väga olulist osa sulfaniilamiidide toimel etendab vereseerum (Hoare, Fleming). Milline seos õieti nende vahel valitseb, see ei ole senini selgitatud, kuid on ilmne, et suurt tähtsust omavad siin immuunkehad. Fuller, Colebrook, Maxted (458) näitasid in vitro katseis, et sulfaniilamiidi bakteriostaatiline toime muutub immuunseerumi lisandamisel bakteriotsiidseks. Eksperimentaalsetel katsudel, kus on võrreldud sulfaniilamiid-ravi väärtust tema kombinatsiooniga immuunseerum-raviga, on andnud alati parimaid ravitulemusi just viimane kombineeritud ravi. Nii saavutas Loewenthal (73) streptokokkidega infitseeritud hiirte ravimisel järgmisi tulemusi:

seerumraviga	suremus 100 %
sulfaniilamiid-raviga	„ 87,7%
sulfaniilamiid- + seerumraviga	„ 25 %

Gross ja Cooper (219) infitseerisid rotte pneumokokkidega ja võrdlesid siis ravimismeetodeid, kusjuures parimaks osutus jällegi kombineeritud ravi seerumiga:

kontroll-loomadest	suri 95%
sulfaniilamiidiga ravituist	„ 21%
sulfaniilamiid- + immuunseerumiga ravituist	„ 14%

Samataoliste tulemustele jõudsid oma katsetel sulfapüridiini ja immuunseerumiga ka Kepl, Maxwell, Gunn (64) ning Powell ja Jamieson (419). Kliiniliste ravitulemuste põhjal toonitavad kombineeritud ravi vajalikkust: pneumokokkide infektsioonil — Osgood, Brownlee (303); Bukatz, Bullowa jt. (405) leidsid raskete pneumooniahaigete veres pneumokoki substantse ja soovivad seepärast alati seerumravi lisandamist sulfaniilamiid-ravile; epideemilise meningiidi ja brutselloosi ravimisel soovitab seda Gundel (86). Schneierson (290) soovitab oma katsete põhjal meningiidi ravimisel tarvitada sulfaniilamiide kui arvatavat mikroobi toksiooni produktsiooni takistajat ja antiseerumit kui valminud toksiooni neutraliseeri-

jat; Murez, Chrile ja Quequnes (358) annavad järgmise ülevaate epideemilise meningiidi ravimismeetodite võrdlusel:

Seerumravil	suremus	22,4%
sulfaniilamiid-ravil	„	10,8%
sulfaniilamiid- + seerumravil	„	8,9%

Streptokokilistel infektsioonidel soovivad kombineeritud ravi Peters ja Havard (16).

Nagu neist näiteist näha, on sulfaniilamiidide küllaldaseks ravi-toimeks tarvilikud immuunkehad. Viimaste vajalikkust näitab ka gonorröa ravipraktika, kus suurema osa preparaatide käsitlemisel on leitud vajalikuna enne ravimise algust teatav ooteaeg, mille vältel organism saavutab täie võitlusvõime, mille möödudes annab sulfaniilamiid-ravi alles küllaldasi ravitulemusi (vt. lk. 18). Seda ooteaega saab aga edukalt ära kasutada vaktsiinide süstimiseks, mis võimaldavad suuremat ning kiiremat immuunkehade produktsiooni.

Seega võib toonitada veel kord, et igal infektsioonhaiguse ravimisel, kus kasutatakse sulfaniilamiid-preparaate, on oluline liita viimasele immunoteraapiat. Kas kasutada selleks immuunseerumit või vaktsiine, seda dikteerib infektsiooni liik; tuleks ju kasutada just sellist viisi, mis ka üksi annaks paremaid tagajärgi. Vaktsiinide asemel on tarvitamiseks mõeldavad igasugused teised parenteraalselt kasutatavad preparaadid, mille ülesandeks on piitsutada organismi retikuloendoteliaalset süsteemi (ärritusteraapia); selliseiks aineiks võivad olla mitmesugused valkained ja polüsahhariide sisaldavad preparaadid, omaveresüstimine jne.

Huvitavaid tulemusi saavutasid brutselloosi infitseeritud merisigade ravimisel sulfaniilamiidiga Menefee ja Poston (257), kes mõõtsid ravimise kestel aglutiniinide tiitrit ja opsoniinide hulka ning täheldasid ravimise lõpul aglutiniinide tiitri langemist, kuna opsoniinide hulk oli tõusnud; kontroll-merisigadel aga oli aglutiniinide tiiter, nagu harilikultki, tõusnud pidevalt. In vitro katseis täheldasid autorid, et aglutiniinseerum vähendas sulfaniilamiidi toimet *Bruc. melitensis*'ele (Malta Bangi infektsiooni tekitaja). Sellise immuunkehade ja sulfaniilamiidi in vitro toime lähemaks vaatlemiseks korraldati T. Ü. Bakt.-instituudis allkirjeldatud katsud.

Katsudeks kasutatud immuunseerum valmistati elusate mikroobide suspensiooni süstimisega kanelikele kõrvaveenisiseselt. Ühtekokku immuniseeriti 3 kanelikku, igaüks neist erineva tüvega (*Br. abortus* Jõgeva, Leedu ja laboratoriae). Aglutiniinide tiiter, mis

saavutati, oli järgmine: tüüp Jõgeva 1:30.000, tüüp Leedu 1:10.000 ja tüüp laboratoriae 1:7000.

Iga tüve jaoks võeti 9 katsutit, mis sisaldasid 5 ml 1% glükoosfosfaatpuljongit (pH. 7,4), kuhu lisandati 20%-ni normaalset või immuunseerumit ja osale neist veel 10 mg% sulfaniilamiidi (vastab ravivale kontsentratsioonile veres).

Iga katsuseeria koosnes seega 9-st katsutist, milles sisaldusid:

1.	puljong	+	10 mg % sulfaniilamiidi	+	$\frac{1}{5}$	immuunseerumit	_____
2.	„	+	„	+	$\frac{1}{100}$	„	+ norms. kuni $\frac{1}{5}$
3.	„	+	„	+	$\frac{1}{1000}$	„	+ „ „ „
4.	„	+	„	—	_____	_____	+ „ „ „
5.	„	—	—	_____	$\frac{1}{5}$	immuunseerum	_____
6.	„	—	—	_____	$\frac{1}{1000}$	„	+ norms. kuni $\frac{1}{5}$
7.	„	—	—	_____	_____	_____	+ „ „ „
8.	„	+	10 mg % sulfaniilamiidi	—	_____	_____	_____
9.	„	—	—	_____	_____	_____	_____

Igasse katsutisse külvati iga ml puljongi kohta 10 miljonit mikroobi (24 t. vanusest kultuurist). Katsutid asetati 37° temperatuuri ja proovkülvid võeti 1, 24, 2 × 24 ja 10 × 24 t. möödudes, kusjuures külvati iga kord 0,05 ml puljongit 45° jahutatud glükoosagarisse, mis siis Petri tassidele välja valati. Kontrollkülvid asetati jällegi 37° temperatuuri ja nende kasvu tekkimist jälgiti 6, 18, 24, 30, 36, 48, ja 60 tunni järel. Vaatlus toimus võrdlevalt nii mikroskoobi abil kui ka palja silmaga.

### Tulemused:

#### Tüvi Jõgeva.

Proovkülvid 1 t. järel.

Võrreldes külve katsutitest 8 (sulf. puljong.) ja 9 (puljong) täheldati 36 t. möödudes 8-dal pesade läbimõõdud veidi vähemad olevat kui 9-dal: sulf. mõjus bakteriostaatiliselt. Külvis katsutist 7 (normaalseerumpulj.) oli kasvu märgata juba 30 t. möödudes: norm.-seerum soodustas mikroobi kasvu. Külvi katsutist 5 (immuunseerumpulj.) võrreldes külviga 7 (normaalseerumpulj.) leiti 5-dal pesad väiksemad olevat: immuunseerum mõjus bakteriostaatiliselt. Külvis katsutist 6 (imm.-seerum 1:1000) osutusid pesad samasugusteks külville 7 (norm.-seerum): imm.-seerum, mis on tugevasti lahjendatud, kaotab toime mikroobi kasvule. Külvis katsutist 4 (sulf. + norm.-seerum) olid pesad veidi suuremad kui külvis 8 (sulf.

puljong) : norm.-seerumi sisaldus soodustab mikroobi kasvu, vähendab aga sulf.'i toimet. Võrreldes külve katsuteist 1 (sulf. + imm.-seerum 1 : 5), 2 (sulf. + imm.-seerum 1 : 100), 3 (sulf. + imm.-seerum 1 : 1000) ja 4 (sulf. + norm.-seerum 1 : 5) esinesid kõige väiksemad pesad külvis 1, kuna 2, 3 ja 4 olid suuremad ja enam-vähem ühtlased : imm.-seerum toetab sulfaniilamiidi toimet. Võrreldes külve katsutist 1 (sulf. + imm.-seerum) külviga katsutist 5 (imm.-seerumpulj.) täheldati viimasel pesade tekkimist varemini kui eelmistel (30 t. järel) : sulfaniilamiid koos imm.-seerumiga omab tugevamat toimet kui viimane üksi.

Proovkülvivid 24 t. järel.

Tulemused üldiselt sarnased eelmistega. Külvis katsutist 4 (sulf. + norm.-seerum) oli pesi märgata juba 18 t. järel, aga külvis katsutist 1 (sulf. + imm.-seerum) alles 48 t. järel.

Proovkülvivid 48 t. järel.

Võrreldes külve katsutist 1 (sulf. + imm.-seerum) ja katsutist 4 (sulf. + norm.-seerum) märgati pesade tekkimist norm.-seerumiga katsutist (4) juba 24 t. järel, imm.-seerumi puhul (1) aga 48 t. järel.

Proovkülvivid  $10 \times 24$  t. järel.

Külvis katsutist 4 (sulf. + norm.-seerum) kasvas pesi tihedamalt kui külvis 1 (sulf. + imm.-seerum).

Kokkuvõttena võib selle katsuseeria põhjal ütelda : 1) normaalse kanelikuseerumi lisandamine puljongile soodustab proovitud mikroobi kasvu ; 2) sulfaniilamiid kontsentratsioonis 10 mg% omab teataval määral bakteriostaatilist toimet ; 3) norm.-seerumi lisandamine sulfaniilamiidile vähendab viimase toimet ; 4) imm.-seerum mõjub kasvule takistavalt ; 5) imm.-seerum koos sulfaniilamiidiga mõjub tugevamini bakteriostaatiliselt kui sulfaniilamiid koos norm.-seerumiga või kui imm.-seerum üksi.

Tüvi Leedu.

Proovkülvivid 1 t. järel.

Kui võrrelda külve katsuteist 8 (sulf. puljong) ja 9 (puljong), ei esine neis nähtavat vahet. Külvis katsutist 7 (pulj. + norm.-seerum) oli kasvu märgata 30 t. möödudes, kuna külvis katsutist 9 (puljong) võis täheldada pesade ilmumist alles 56 t. möödumisel. Külvis katsutist 4 (sulf. + norm.-seerum) oli kasv väiksem kui külvis 8 (sulf. puljong). Võrreldes külve katsutist 5 (pulj. + imm.-seerum) ja 7 (pulj. + norm.-seerum) täheldati pesade nähtavale-

ilmumist külv 5 puhul 60 t. järel, külv 7 puhul aga juba 30 t. möödudes. Võrreldes katsutist 1 (sulf. + imm.-seerum) ja 4 (sulf. + norm.-seerum) täheldati 36 t. möödudes 1 puhul pesade algeid, kuna külvil 4 olid juba väikesed pesakesed tekkinud; nende kõrvutamisel aga külviga 5 (pulj. + imm.-seerum) esines viimase puhul suurem kasvu takistus kui külvis 1 (sulf. + imm.-seerum), kuna siin pesade ilmumist täheldati alles 60 t. järel.

Proovkülvid 24 t. järel.

Võrreldes külve katsutitest 1 (sulf. + imm.-seerum), 4 (sulf. + norm.-seerum) ja 5 (puljong + imm.-seerum) täheldati 48 t. järel pesade nähtavaleilmumist külvis 4, kuna külvid 1 ja 5 kasvu üldse ei andnud, samuti ei olnud kasvu ka külvides 2 ja 3 (sulf. + imm.-seerum 1 : 100 ja 1 : 1000).

Proovkülvid 48 ja 10 × 24 t. järel.

Resultaadid sarnased eelmisega.

Sellest katsuseeriast selgusid järgmised tulemused: 1) norm.-seerum mõjub kasvu soodustavalt; 2) sulfaniilamiid ei näidanud kindlat kasvutakistavat toimet; 3) imm.-seerum näitas bakteriostaatilist toimet ja see oli suurem kui temal koos sulfaniilamiidiga.

#### Tüvi laboratoriae.

Proovkülvid 1 t. järel.

Külvis katsutist 8 (pulj. + sulf.) esines väike bakteriostaas võrreldes külviga 9 (pulj.). Võrreldes külve 5 (pulj. + imm.-seerum) ja 7 (pulj. + norm.-seerum) täheldati 5-dal kasvutakistavat toimet. Külv 1 (sulf. + imm.-seerum) näitas samasugust kasvu kui 4 (sulf. + norm.-seerum), samuti polnud võimalik täheldada vahet külvides 1, 2 ja 3 (sulf. + imm.-seerum 1 : 5, 1 : 100, 1 : 1000).

Proovkülvid 24 t. järel.

Külvis katsutist 5 (pulj. + imm.-seerum) täheldati 18 t. järel pesade algeid, kuna külvil 7 (pulj. + norm.-seerum) esinesid juba väikesed pesad. Võrreldes külve 8 (pulj. + sulf.) ja 9 (pulj.) esines sulfaniilamiidil kerge bakteriostaas, aga imm.-seerum seda ei tõstnud (võrreldes külve 1, 2, 3 ja 4).

Proovkülvid 48 t. järel.

Siin näitas imm.-seerum jällegi toimet (võrreldes külve 5 ja 7). Sulfaniilamiidil esines võrdlemisi nõrk toime (külv 8 ja 9), imm.-seerum tema mõju ei tõstnud (1, 2, 3, 4 — ühtlased pesad).

Proovkülvid 10 × 24 t. järel.

Külvid 1 ja 4 kasvu ei andnud.

Kui nüüd võrrelda neid kõigi 3 katsuseeria tulemusi, siis võib neist leida mõnes suhtes ühiseid lõpptulemusi, teistel juhtudel aga ka erinevusi. See on tingitud sellest, et kasutatud uurimismeetod ei osutanud küllaldaselt diferentsi katsete ja kontrollide vahel, sest erinevused pesade tekke ajas ja pesade suuruses ei ilmnenu mitte küllaldaselt suurtena, nii et katsuvigade suurus kippus küündima juba neisse piiresse; see seletabki mõningaid katsudel saavutatud vastukäivaid tulemusi. Teatud otsuseid saame aga nende katsutulemuste põhjal siiski esitada: 1) kaneliku norm.-seerum soodustab Br. abortus'e kasvu; 2) 10 mg% sulfaniilamiidil esineb teatava määrani bakteriostaatiline toime, igal juhul aga nõrk, kuna mõne tüve puhul (Leedu) seda ei esinenud; 3) kasvutingimuste paranemine vähendas sulfaniilamiidi toimet; nii langes sulfaniilamiidi toime norm.-seerumi lisandamisel; 4) imm.-seerum näitas bakteriostaatilist toimet (leitud kõigi 3 tüve puhul). 5) Lõpuks asume selle viimase ning tähtsama punkti, nimelt aglutiniinseerumi ja sulfaniilamiidi koostoime juurde; siin peab aga kahjuks ütlema, et kuigi see käesolevate katsude nn. tulipunktiks oli, ei ole ootused siin täitunud, sest et saadi erinevaid resultate. Tüvi Jõgeva puhul, kus sulfaniilamiid toimet näitas, tõstis aglutiniinseerum selle toime suuremaks, kui see kummalgi eraldi oli; tüvi Leedu juures sulfaniilamiid toimet ei näidanud, tema lisandamine immuunseerumile ei tõstnud ka selle toimet; tüvi laboratoriae puhul, kus sulfaniilamiidil esines nõrk bakteriostaas, ei suutnud aglutiniinseerum selle peale vaatamata tema toimet tõsta. Üldiselt võib aga ütelda, et aglutiniinseerumil on tendents in vitro sulfaniilamiidi toimet pigemini tõsta kui vähendada. Seega ei vasta kohal korraldatud katsude tulemused Menefee ja Poston'i katsutulemustele. Olgu aga täheldatud, et viimased kasutasid oma katsudel teist uurimismeetodit; nimelt töötasid nad kogu aeg vedelate söötmetega, milles määrasid mikroobide arvu kultuuri tiheduse järgi Libby fotroonreflektomeetri abil, kusjuures saavutatud tulemused samuti ei oinud üksteisest küllaldaselt suure erinevusega.

Viimastel aegadel on rohkem tähelepanu enesele hakanud tõmbama uuem seletusviis sulfaniilamiidide mõjutoime selgitamiseks (Locke ja Mellon — 409), mis on järgmine: sulfaniilamiidid oksüdeeruvad organismi hapniku abil hüdroksüülamiino-ühendiks; viimastest omab aga p-hüdroksüülamiino-bensoolsulfoonamiid in vitro mikroobidele tugevama toime kui sulfaniilamiid. Seda mõju seletatakse sellega, et hüdroksüülsulfaniilamiid halvab katalaasi toimet, mispuhul mikroobide ainevahetusel tekkiv  $H_2O_2$  ei lagune enam vii-



sile. Katsudel kasutatud katalaas eraldati inimese verelibledest Tsuchihashi meetodi järgi (449) kloroform-ekstraktsiooni ja kaltsiumfosfaadiga sadestamise teel. Katalaasi lisandati 10 mg% sulfaniilamiid-ühendite vesilahustele vahekorras 1 : 9 (kokku 10 ml) ja asetati siis 30 tunniks 37° temperatuuri, hoides segusid lahtistes klaasides, et võimaldada õhuhapniku juurdepääsu. Pärast 30 t. möödumist asetati segud vee ja jää segusse 0° C temperatuuril, lisandati neile 10 ml fosfaatpuhverlahust pH 6,9 (katalaasi mõju optimum asub Michaelis ja Pechstein'i (450) järgi 5,5 ja 9 vahel) ja 1 ml 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Pärast 5 min. möödumist lisandati segule 5 ml 25% H<sub>2</sub>SO ja tiitriti siis järelejäänud vesinikülihapendit 1/10 N KMnO<sub>4</sub>-ga. Tulemused olid järgmised:

Preparaat.	Äratarvitatud KMnO <sub>4</sub> hulk ml.
Sulfaniilamiid . . . . .	7,9
Sulfapüridiin . . . . .	6,3
Albutsiid . . . . .	8,8
Kontroll (katalaasi lahj. vees) . . . . .	5,0

Nagu need arvud näitavad, ei esinenud nähtavat katalaasi halvamist sulfaniilamiidide toimel.

Franciscis ja Fabrizio (296) tegid kindlaks, et prontosiili punane värvus kaob mikroobide eluprotsesside toimel, kusjuures toimunud reaktsioon ei ole mitte reduktsiooniprotsess, nagu seda varemini arvati. Sellele nähtusele toetudes püüti katsete jaoks leida mikroobi, mis eriti tugevalt näitaks sellist sulfaniilamiide muutvat toimet; et siin ei olnud tegemist reduktsiooniprotsessiga, siis taheti selgitada, kas siin ei esine mitte oksüdatsioonireaktsioonid, misjuhul siis oleksid võinud tekkida ka oodatud hüdroksüülamiid-ühendid.

Valmistati rida fosfaatpuljongeid 10 mg% rubiazooli sisaldusega, millesse külvati 1 aasatäis järgmiste mikroobide 24 t. puljongkultuuri: Eb. typhosa't, Br. abortus't, Proteus vulgaris't ja Streptococcus haemolyticus't. Katsutid asetati 37° C temperatuuri ja iga 24 t. järel kontrolliti rubiazooli punase värvuse välistumist.

Esimeste 24 t. möödudes oli punane värvus kadunud ainult Proteus vulgaris'e kultuurist, 48 t. möödudes Eb. typhosa ja Br. abortus'e kultuurist, kuna Streptococcus haemolyticus'e puljongis ei olnud välistumist tekkinud isegi veel 5 × 24 t. möödudes. Järgnevatel katsudel tarvitati sellepärast Proteus vulgaris'e tüve.

Võeti täiesti suhkruvaba puljong, millest osale lisandati 10 mg% sulfaniilamiidi, osa jäeti kontrollideks. Puljongitesse külvati 1 aasatäis *Proteus vulgaris*'e 24-tunnist puljongkultuuri ja kasvatati neid siis 37° temperatuuril 6 × 24 t. vältel. Pärast selle aja möödumist filtreeriti puljongid mikroobide eraldamiseks läbi Seitzi filtri. Filtraatidele lisandati katalaasi 1 : 9 (kokku 10 ml) ja hoiti lahtistes klaasnõudes õhu juurdepääsul 37° C temperatuuril 30 tundi. Selle aja möödumise järel asetati lahused vee ja jää segusse 0° temperatuuri, lisandati 10 ml fosfaatpuhverlahust (pH 6,9) ja 1 ml 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 5 min. järel lisati juurde 5 ml 25%-list H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ja tiitriti järelejäänud vesinikülihapendi hulk 1/10 KMnO<sub>4</sub> lahusega.

## Tulemused:

	Tarvitatud KMnO <sub>4</sub> hulk ml.
Lihtpuljong	8,0
Puljong + <i>Proteus</i>	11,2
Puljong + sulf.	9,2
Puljong + sulf. + <i>Proteus</i>	10,0

Nagu need arvud näitavad, ei esinenud ka selles katsus nähtavat antikatalaatilist toimet.

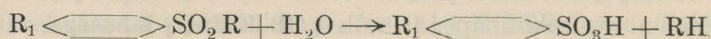
Katsuti veel keemiliselt tõestada, kas sulfaniilamiid-puljongites oli tekkinud hüdroksüülamiid-rühmaga ühendeid või mitte. Reaktiivina tuli siin kasutamisele Fehlingi lahus; on ju teada, et arüülhüdroksüülamiid-ühendid teda juba külmalt redutseerivad (298, 299). Segavaid aineid puljongis ei esinenud, kuna suhkrud olid juba kõik alul puljongist kõrvaldatud. Proovid Fehlingi kui ka Nylanderi reaktiividega osutusid negatiivseiks.

Edasi katsuti puljongites tõestada nitrosoühendeid kui hüdroksüülamiididele järgnevaid oksüdatsiooniprodukte. Selleks võeti kasutamisele Liebermanni (301) ja hüdroksüülamiin-test (321); need osutusid aga samuti negatiivseiks. Kahjuks ei läinud korda muretseda puhast hüdroksüülsulfaniilamiidi, et siis sellega teha uuringuid tema mõju üle katalaasile.

Need katsed näitasid, et ei *Proteus*'e, arvatavasti ka mitte teiste mikroobide toimet ei teki sulfaniilamiidist in vitro nii suurel hulgal püsivat hüdroksüülsulfaniilamiidi, mis võiks näidata antikatalaatilist toimet. Ei taha uskuda, et sellise antikatalaatilise teooriaga oleks selgitatud sulfaniilamiid-ühendite toime, vaid seda võib lugeda

vahest ainult kaastoimeks. Bratton, White ja Marshall (443) näitasid ka, et hüdroksüsulfaniilamiid *in vitro* mõjub ainult kuni 10 korda tugevamini kui sulfaniilamiid. Kui teda süstiti koortele, muutus ta 5 min. vältel täielikult sulfaniilamiidiks.

Nõukogude Liidu teadlased (Magidson (453)) esitavad uue seletusviisi sulfaniilamiidide mõjutoime kohta. Sulfaniilamiidid, tungides mikroobesse, annavad hüdroolüütilise protsessi tagajärjel ära sulfohappe, mis avaldab siis mikroobile hävitavat toimet. Protsessi käik oleks järgmine:



Aga ka selle hüpoteesi vastu saab vaielda; on ju teada, et sulfaniilamiidid tungivad peale mikroobide ka kõigisse kehakudedesse, ja sel juhul peaks ka nende ühendite toksilisus olema väga kõrge, sest organo- ja parasitotroopsed toimed oleksid teineteisele väga lähedased. Kui see teooria aga siiski peaks osutama õigeks, siis tuleb kemoterapeutikumide valmistamisel sammuda uut suunda mööda, nimelt tuleb leiutada selliseid ühendeid, mis hüdroolüüsumisel annaksid nõrga sulfohappe asemel tugevamat hapet, mispuhul siis raviõime oleks tunduvalt suurem (Magidson).

Kuidas see sulfaniilamiidide mõjutoime küsimus lõplikult laheneb, seda näitab tulevik.

### Sulfaniilamiidid ja profülaktika.

Profülaktilises mõttes on mõned autorid ka sulfaniilamiididele omistanud tähtsust, näiteks Domagk prontosiilile, Levaditi ja Vaisman rubiazoolile. Viimased toetuvad siin oma kapslitoime-teooriale ja ütlevad, et profülaktiliselt tuleb ravimit anda selleks, et juhul, kui mikroobid suudaksid tungida verre, ei saaks nad kapselduda, ja organism võib neid hävitada. Praktika aga ei ole näidanud sellist kindlat profülaktilist toimet. Nii ei saavutanud Smith (17) profülaksisega mingeid tulemusi epideemilistel streptokokilistel angiinidel. Williams (428), kes andis sulfaniilamiidi 180 sünnitajale, jättes kontrollleks 203 sünnitajat, ei täheldanud kummalgi grupil suuremat vahet puerperaalinfektsioonide tekkimises. Johnstone (304) tarvitas profülaktiliselt 322 sünnitaja juures prontosiili ja proseptasiini, kusjuures neist haigustusid 20; 383 kontrollsünnitajast haigustusid 15, seega vahet jällegi ei esinenud. Et profülaksisele ei tohi suuremat

lootust panna, seda näitavad samuti eksperimentaalsed katsud loomadel (Long Bliss (71)).

Väga suurt tähtsust omab sulfaniilamiid-ravil aga õigeaegne ravimise algus. Gonorröa puhul on, nagu teada, vajalik enne teatud ooteaeg (erandi moodustab sulfapüridiini kasutamine); teised infektsioonid seda aga ei vaja, vaid just ümberpöörduvalt, mida varemini raviga alatakse, seda paremaid tulemusi ka saavutatakse; eriti tundlikuks loetakse selles suhtes pneumooniat. Ka loomkatsud on tõestanud varajase ravimise tähtsust. Habs ja Bader (12), kes ravisid streptokokkidega infitseeritud merisigu prontosiiliga, said tulemusi ainult akuutses staadiumis; samuti saavutas Chinn (136) Bangiga infitseeritud merisigadel tervistumist 100% siis, kui ta ravimist alustas kohe; kui ta aga viivitas sellega 1 nädal, siis kõikused tervistumised 50 ja 100% vahel. Ravimise varajase alguse tähtsus omakorda õigustab sulfaniilamiidide tarvituselevõtmist igal sellisel juhul, mil vähegi on ähvardamas infektsiooni oht.

Lõpuks väärrib tähelepanu veel küsimus, kas kirurgilis-aseptiliselt tehtud haavade puhul on kohane tarvitada sulfaniilamiide, et võimalikku infektsiooni vältida. Siin, kui arvestada profülaksisega saavutatud mitteküllaldasi tulemusi ja Bricker, Grahmi (305) katseid, kes leidsid, et sulfaniilamiid mõjub steriilsete haavade paranemisele takistavalt, võib lugeda sulfaniilamiidide tarvitamist ebakohaseks.

Kemoterapia areng viimastel aegadel nõuab suurema tähelepanu pühendamist sellekohasele kirjandusele, et meie ravitehnika püsiks ajakohaselt kõrgena. Ei tohi jääda peatuma ainult neile ravimitele, mida suure reklaami abil rohkesti levitatakse ja proovipakistena koju kätte serveeritakse, vaid tuleb nõutada ka neid arstimeid, mis mujal on suurt tarvitamist leidnud, ja tuleb ka kontrollida nende ravimisvõimet meie oludes ning tingimustes.

Sulfaniilhappe amiidid ja tema lähedased ühendid töötavad tulevikus anda veel suurema ravimisvõimega ühendeid, sest sellele alale pühendatakse üha suuremat tähelepanu.

Lõpetades käesoleva töö avaldan siinkohal sügavat tänu T. R. Ü. Bakterioloogia-instituudi juhatajale prof. Karl Schlossmann'ile temalt saadud väärtuslike juhatajate ja näpunäidete eest tehtud katsude läbiviimisel.

## Kasutatud kirjandus.

1. DOMAGK, G., Dtsch. med. Wschr. 250, 1935.
2. WHITBY, L. E. H., Lancet 2, 1095, 1938.
3. FULLER, A. T., Lancet 1, 194, 1937.
4. FROST, L. D. B., Lancet 1, 510, 1937.
5. HOARE, E. D., Lancet 1, 655, 1938.
6. SCHMIDT, L. H., HILLES, C., J. Inf. Dis. 65, 273, 1939.
7. ANGHELESCO, V., CRIVATZ, D., PASCAL, J., LAZARESCO, J. Hôp. Colentina, Bull. Mêm. Soc. Med. Hôp. Bukarest 1936, N. 1.  
REF.: Dtsch. med. Wschr. 1639, 1936.
8. KRAMER, W., Münch. med. Wschr. 608, 1936.
9. SCHEURER, O., Med. Klin. 1936, nr. 28.
10. WOLFF, I., Arch. Kinderheilk. 116, 131, 1939.  
REF.: Zentrbl. Ref. 134, 168, 1939.
11. KÖNIG, W., Dtsch. med. Wschr. 601, 1939.
12. HABS, H., BADER, R., Zeitschr. Immunforsch. 94, 60, 1938.  
REF.: Zentrbl. Ref. 133, 71, 1939.
13. COLEBROOK, L., KENNY, M., Lancet, 2, 1319, 1936.
14. LEY, L., Münch. med. Wschr. 27, 1092, 1936.
15. WHITBY, L. E. H., Lancet 1, 1517, 1937.
16. PETERS, B. A., HAVARD, R. V., Lancet 1, 1273, 1937.
17. SMITH, A., Lancet 2, 1064, 1937.
18. COLEBROOK, L., BUTTLE, G. A. H., O'MEARA, R. A. Q., Lancet 2, 1323, 1936.
19. BECKER, W., Derm. Wschr. 104, 221, 1937.
20. MARAUN, L., Kinderärztl. Prax. 445, 1936.
21. COLEBROOK, L., KENNY, M., Lancet 1, 1279, 1936.
22. COLEBROOK, L., KENNY, M., Lancet 2, 1319, 1936.
23. COLEBROOK, L., PURDIE, A. W., Lancet 2, 1937 ja 1291, 1937.
24. ROTTER, Dermat. Ztschr. 325, 1937.
25. CAWTHORNE, T., Lancet 1, 304, 1938.
26. FISCHER, G. E., J. A. M. A. 112, 2271, 1939.
27. BECKER, W., Derm. Wschr. 221, 1937.
28. WHITBY, L. E. H., Lancet 1, 1210, 1938.
29. TOOMEY, J. A., KIMBALL, E. R., J. A. M. A. 113, 2586, 1939.
30. MELLON, R. R., GROSS, P., COOPER, F. B., J. A. M. A. 108, 1858, 1939.
31. TÜRK, H., Münch. med. Wschr. 1259, 1937.
32. O'BRIEN, E. J., MCCARTHY, C. J., Lancet 2, 1232, 1938.
33. MAXWELL, J., Lancet 2, 1233, 1938.

34. FENTON, W. J., HODGISS, F., *Lancet* 2, 667, 1938.
35. BARBER, H. W., *Lancet* 2, 668, 1938.
36. BLISS, E. A., LONG, P. H., *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.* 40, 32, 1939, Ref.: *Zentrbl. Ref.* 134, 13, 1939.  
Ref.: *Zentrbl. Ref.* 134, 13, 1939.
37. DOMAGK, G., *Z. klin. Med.* 132, 775, 1937.
38. DOMAGK, G., *Klin. Wschr.* 41, 1412, 1937.
39. MINKENHOF, J. E., *Ned. Tijdsch. Gen.* 519, 1936.
40. HILLES, C., SCHMIDT, L. H., *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 40, 73, 1939. Ref.: *Zentrbl. Ref.* 134, 8, 1939.
41. *Ibid.*, 40, 611, 1939.  
Ref.: *Zentrbl. Ref.* 134, 11, 1939.
42. JÄGER, K. H., *Dtsch. med. Wschr.* 1831, 1936.
43. THORHILL, W. A., SWART, H. A., REET, C., *J. A. M. A.* 113, 1638, 1939.
44. GOLDBERG, S. L., SACHS, A., *J. A. M. A.* 113, 1639, 1939.
45. COOPER, F. B., GROSS, P., LEWIS, M., *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 38, 835, 1938. Ref.: *Zentrbl. Ref.* 132, 57, 1939.
46. PRICE, A. E., MYERS, G. B., *J. A. M. A.* 112, 1021, 1939,
47. RAIZISS, G. W., SEVERAC, M., MOETSCH, J. C., CLEMENCE, L. W., *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 40, 434, 1939.  
Ref.: *Zentrbl. Ref.*: 135, 11, 1939.
48. EVANS, G. M., GAISFORD, F., *Lancet* 2, 14, 1938.
49. PLUMMER, N., ENSWORTH, H. K., *J. A. M. A.* 113, 1847, 1939.
50. HULST, L. A., JORDAN, E. L. J., *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 38, 2, 1592, 1939. Ref.: *Zentrbl. Ref.* 135, 10, 1939.
51. CHRISTIE, J. M., *Lancet* 2, 281, 1938.
52. HAUSSEN, P., *Lancet* 1, 61, 1939.
53. WHITEHEAD, W. M., CARTER, C. C., *J. A. M. A.* 112, 2594, 1939.
54. ALSTED, G., *Lancet*, 1, 869, 1939.
55. MARSHALL, E. K., LONG, P. H., *J. A. M. A.* 112, 1671, 1939.
56. TELLING, M., OLIVER, W. A., *Lancet* 1, 1391, 1938.
57. HODES, H. L., GIMBEL, H. S., BURNETT, G. W., *J. A. M. A.* 113, 1614, 1939.
58. REID, G. C. K., DYKE, S. C., *Lancet* 2, 619, 1938.
59. ROBERTSON, K., *Lancet* 2, 728, 1938.
60. CUNNINGHAM, A. A., *Lancet*, 1114, 1938.
61. RECKNAGEL, K., *Münch. med. Wschr.* 704, 1935.
62. CUTTS, M., GREGORY, K. K., *West E. J.*, *J. A. M. A.* 112, 1456, 1939.
63. BARNETT, H. L., HARTMANN, A. F., PERLEY, A. M., RUHOFF, M. B., *J. A. M. A.* 112, 518, 1939.
64. KEPL, MAXWELL, GUNN, F. D., *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 40, 529, 1939. Ref.: *Zentrbl. Ref.* 135, 10, 1939.
65. QUERY, R. Z., DURHAM, N. C., *J. A. M. A.* 111, 1379, 1938.
66. FOX, CH. L., CLINE, J. E., OTTENBERG, R., *J. Pharm. a. exp. ther.* 66, 99, 1939.

67. JAUERNECK, A., GUEFFROY, W., *Klin. Wschr.* 44, 1544, 1937.
68. BUTTLE, G. A. H., GRAY, W. H., STEPHENSON, D., *Lancet* 1, 1286, 1936.
69. BANKS, H. S., *Lancet* 2, 7, 1938.
70. PROOM, H., *Lancet* 1, 16, 1937.
71. LONG, P. H., BLISS, E. A., *J. M. A.* 108, 32, 1937.
72. MENUIER, NITTI, C. r. *Soc. Biol.* 127, 688, 1938.
73. LOEWENTHAL, H., *Lancet* 1, 197, 1939.
74. HOBSON, F. G., MCQUAIDE, D. H. G., *Lancet* 2, 1213, 1938.
75. DIMSON, S. B., *Lancet*, 424, 1938.
76. HANNAH, R. H., HOBSON, F. G., *Lancet* 2, 937, 1938.
77. ALLOTT, E. N., *Lancet* 2, 13, 1938.
78. SPROCKHOFF, V., *Dtsch. med. Wschr.* 1079, 1929.
79. HOPPE, T., *Dtsch. med. Wschr.* 1194, 1939.
80. BINNS, F., CLANCY, J., *J. Am. Dis. Childr.* 57, 403, 1939.  
Ref.: *Zentrbl. Ref.* 134, 180, 1939.
81. RIBADEAU, DUMAS L., CHABRUN J., DUFOUR,  
*Soc. de Péd.* Ref.: *Press. méd.* 773, 1939.
82. STENGER, K., *Dtsch. med. Wschr.* 973, 1939.  
REF.: *Zentrbl. Ref.* 135, 73, 1939.
83. MEYER, H. H., *Dtsch. med. Wschr.* 1084, 1939.
84. SCHAEFER, K. H., *Dtsch. med. Wschr.* 165, 1939.
85. WILLIEN, J., *J. A. M. A.* 110, 630, 1938.
86. GUNDEL, M., *Zentrbl. Orig.* 144, 234, 1939.
87. FRANKE, H., *Münch. med. Wschr.* Nr. 13, 1939.
88. SCHREUS, H. T., *Dtsch. med. Wschr.* 256, 1935.
89. GRÜTZ, O., *Münch. med. Wschr.* 1201, 1939.
90. SCHMIDT, J., *Münch. med. Wschr.* 52, 2122, 1936.
91. KÜHNAU, SCHREUS, HÜLLSTRUNG, NORDMEYER,  
*Klin. Wschr.* 590, 1938.
92. BRESGEN, *Klin. Wschr.* 273, 1938.
93. KYSER, R., *Derm. Wschr.* 108, 297, 1939.
94. HÄMEL, J., LINK, Th., *Derm. Wschr.* 108, 537, 1939.
95. BAUER, H., *Derm. Wschr.* 108, 649, 1939.
96. LOOS, H. O., *Derm. Wschr.* 108, 509, 1939.
97. COKKINIS, A. J., MC ELLIGOTT, G. L. M., *Lancet* 2,  
355, 1938.
98. GRÜTZ, O., *Med. Klin.* 30, 52, 1937.
99. MAHONEY, J. F., VAN SLYKE C. J., THAYER, J. D.,  
*Am. J. Syph.* 22, 691, 1938. Ref.: *Zentrbl. Ref.* 134, 457, 1939.
100. GOYERT, Kl., *Derm. Wschr.* 108, 586, 1939.
101. BLAICH, W., *Münch. med. Wschr.* 171, 1939.  
Ref.: *Zentrbl. Ref.* 456, 1939.
102. PALAZZOLI, M., *Presse méd.* 766, 1939.
103. SCHAEFER F., *Dtsch. med. Wschr.* 373, 1939.
104. MCGREGOR-ROBERTSON, J. G., *Lancet* 2, 1463, 1938.
105. PREBBLE, E. E., *Lancet* 2, 1163, 1938.

106. LLOYD, V. E., ERSKINE D., JOHNSON, A. G., Lancet 2, 1160, 1938.
107. MICHIE, A. M., WEBSTER, M. H., Lancet 2, 373, 1938.
108. DOHRN, M., DIEDRICH, P., Münch. med. Wschr. 52, 2017, 1938.
109. PERNICE, W., Kinderärztl. Praxis 1936, 304.
110. HUBER, H. G., Münch. med. Wschr. 49, 2014, 1936.
111. KLEIN, E., Med. Klin. 940, 1936.
112. BOCKS, Fortschr. d. Ther. 538, 1937.
113. HELSPER, A., Zentrbl. Orig. 143, 359, 1939.
114. CUTHBERT, J. C., Lancet 2, 720, 1938.
115. GESSLER, C. J., LIPPENS, A., Presse méd. 124, 1939.
116. OTTENBERG, R., BERCK, M., J. A. M. A. 111, 1377, 1938.
117. MELTON, G., BECK, A., Lancet 1, 867, 1939.
118. COOPER, F. B., GROSS, P., LEWIS, M., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 40, 34, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 40, 1939.
119. BARER, M., Lancet 2, 964, 1937.
120. CURTIS, W. L., J. A. M. A. 113, 294, 1939.
121. MEYER, K. A., AMTMAN, L., J. A. M. A. 113, 1641, 1939.
122. LEVADITI, C., VAISMAN, A., C. r. Soc. Biol. 128, 283, 1938.
123. KOHL, H., Mschr. Kinderheilk. 73, 381, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 133, 28, 1939.
124. HOFFMAN, S. J., SCHNEIDER, M., BLATT, M. L., HEROLD, R. D., J. A. M. A. 110, 1541, 1938.
125. BUTTLE, G. A. H., PARISH, H. J., MC LEOD, M., STEPHENSON, D., Lancet 1, 681, 1937.
126. DALRYMPLE-CHAMPNEY, W., Brit. med. J. 2, 471, 1938. Ref.: Lancet 2, 901, 1938.
127. NEUMANN, C. Z., Brit. med. J. 2, 342, 1938. Ref.: Lancet 2, 902, 1938.
128. STERN, R. L., BLAKE, K. W., J. A. M. A. 110, 1550, 1938.
129. AHRINGSMANN, H., Münch. med. Wschr. 1778, 1937.
130. RICHARDSON, L. A., Lancet 1, 495, 1938.
131. FRANCIS, A. E., Lancet 1, 496, 1938.
132. BLUMGART, H. L., J. A. M. A. 111, 521, 1938.
133. TRAUT, E. F., LOGAN, C. E., J. A. M. A. 111, 1092, 1938.
134. BERGER, W., SCHNETZ, H., Med. Klin. 594, 1937.
135. VOLAVSEK, W., Derm. Wschr. 108, 1, 1939. Ref.: Eesti Arst 377, 1940.
136. CHINN, B. D., J. Inf. Dis. 64, 78, (1939). Ref.: Eesti Arst, 776, 1939.
137. TURNER BYNUM, W., J. A. M. A. 112, 835, 1939.
138. POVITZKY, O. R., N. Y. State J. Med. 37, 1748, 1937. Tsit.: J. A. M. A. 111, 1353, 1938.
139. BUCY, P. C., J. A. M. A. 109, 1007, 1937.
140. NITTI, M., PHILIPPE M., BOVET, D., C. r. Soc. Biol. 131, 70, 1939.
141. MONTESTRUC, E., DE PALMAS, M., CARCIN, D., Bull. Soc. Path., exot. 31, 893, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 133, 314, 1939.

142. HAMILTON, T. R., FRANK, C. N., J. A. M. A. 113, 1123, 1939.
143. ALBRIGHT, F., DIENES, L., SULKOWITSCH, H. W., J. A. M. A. 110, 357, 1938.
144. CRUICKSHANK, J. C., Lancet 2, 310, 1938.
145. BLISS, E. A., LONG, P. H., J. A. M. A. 109, 1524, 1937.
146. BOHLMAN, H. R., J. A. M. A. 109, 254, 1937.
147. SADUSK, J. F., MANAHAN, C. P., J. A. M. A. 113, 14, 1939.
148. HEMMENS, E. S., DACK, G. M., J. Inf. Dis. 64, 43, 1939.
149. MAYER, R. L., C. r. Soc. Biol. 130, 1560, 1939.
150. HSIÜ YÜ-DJIN, Zeitschr. f. Immf. 98, 220, 1940.
151. GREERY, P. H., BODDINGTON, G. D. M., LITTLE, M. H., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 40, 418, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 280, 1939.
152. DIETRICH, H. F., Am. Rev. Tbc. 38, 388, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 280, 1939.
153. ORSOS, I. J., Derm. Wschr. 110, 189, 1940.
154. ALLISON, ST., MYERS, R., J. A. M. A. 113, 1631, 1939.
155. WALKER, O., Lancet 1, 1219, 1938.
156. MILLER, E. M., FELL, E. H., J. A. M. A. 112, 731, 1939.
157. SANDLER, L., Arch. of Dermatol. 39, 528, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 477, 1939.
158. DURAND, P., VILLAIN, M., Arch. Inst. Past. Tunis 28, 94, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 506, 1939.
159. PAKENHAM-WALSH, R., RENNIE, A. T., Lancet 2, 79, 1938.
160. ANNOTATIONS, Lancet 2, 955, 1938.
161. DURAND, P., Bull. Soc. Path. exot. 32, 286, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 500, 1939.
162. LOE, F., J. A. M. A. 111, 1371, 1938.
163. KIRK, R., MC KELVIE, A. R., HUSSEIN AHMED HUSSEIN, Lancet 2, 994, 1938.
164. LEVADITI, C., VAISMAN, A., Presse méd. 2097, 1935.
165. GJURIC, N. J., Münch. med. Wschr. 9, 335, 1938.
166. KUBITZKI, Dtsch. militärärztl. Z. 3, 116, 1938.
167. LEVADITI, C., VAISMAN, A., C. r. Soc. Biol. 127, 958, 1938.
168. BÄR, F., Klin. Wschr. 588, 1938.
169. LEVADITI, C., VAISMAN, A., C. R. Soc. Biol. 128, 138, 1939.
170. MAC CALLUM, F. O., FINDLAY, G. M., Lancet 2, 136, 1938.
171. KNIGHT, A. A., DAVID, V. C., J. A. M. A. 112, 527, 1939.
172. FERGUSSON-ROSS, A. O., Lancet 1, 26, 1939.
173. BARBER, H. W., Lancet 2, 750, 1938.
174. HART, B. F., EVANS, E., J. A. M. A. 112, 731, 1939.
175. GEHRT, J., Dtsch. med. Wschr. 409, 1938.
176. JANUSCHKE, H., DOPPEL, H., Dtsch. med. Wschr. 1360, 1938.
177. OETKEN, H., Dtsch. med. Wschr. 1683, 1938.

178. MARSHALL, E. K., EMERSON, K., CUTTING, W. C., J. A. M. A. 953, 1937.
179. BELLOWES, J. G., CHINN, H., J. A. M. A. 112, 2023, 1939.
180. CRAWFORD, T., FLEMING, G. B., Lancet 1, 987, 1538.
181. WERNER, E. A., Lancet 1, 18, 1939.
182. SISE, H. S. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 40, 451, 1939, Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 201, 1939.
183. GREEN, D. F., ALLISON, J. B., MORRIS, M. L., J. of Pharmac. 64, 263, 1938. Ref. Zentrbl. Ref. 133, 104, 1939.
184. MARSHALL, E. K., EMERSON, K., CUTTING, W. C., J. of Pharmac. 61, 191, 1939.
185. RETAN, G. M., Am. J. Dis. Childr. 56, 483, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 20, 1939.
186. MATAUYAMA, K., Nippon-Fujiuka Gakkai Zasshi 31, 1937. Ref.: Pharm. Ber. Nr. 1, 31, 1938.
187. BODE, G. H., Z. ärztl. Fortb. 587, 1937.
188. DOMAGK, G., Klin. Wschr. Nr. 44, 1936.
189. MEYER, HÖRSTE, Klin. Wschr. Nr. 44, 1936.
190. EYER, H., ROHRMANN, A., Med. Welt. 458, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 38, 1939.
191. HÜLLSTRUNG, H., Klin. Wschr. 1515, 1938.
192. REIMERS, U., Derm. Wschr. 108, 74, 1939. REF.: Eesti Arst. 8, 533, 1939.
193. FRANKE, H., BIRCH.-HIRSCHFELD, A., Klin. Wschr. 204, 1939.
194. HECHT, G., Derm. Wschr. 106, 261, 1938.
195. VONKENNEL, SCHMIDT, W., Klin. Wschr. 150, 1939.
196. KÜHNAU, W., Klin. Wschr. 1215, 1938.
197. KARBE, P. Arch. f. Derm. 178, 742, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 449, 1940.
198. TREFOUEL, J. et J., NITTI F., BOVET D. C. R., C. r. Soc. Biol. 120, 756, 1935.
199. LONG, F. H., FEINSTONE, W. H., Proc. Soc. exper. Biol. Med. 39, 486, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 113, 106, 1939.
200. WILSON, A. T., SPREEN, A. H., COOPER, M. L., STEVENSON, F. E., CULLEN, G. E., MITCHELL, A. G., J. A. M. A. 112, 1435, 1939.
201. LONG, P. H., Lancet 1, 60, 1939.
202. OESTERLIN, M., Zentrbl. Ref. 135, 449, 1940.
203. GERTLER, W., Derm. Wschr. 106, 725, 1938.
204. BORST, J. G. S., Lancet 1, 1519, 1937.
205. LOCKWOOD, J. S., J. Immunol. 35, 155, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 481, 1940.
206. HALPERN, B. N., MAYER, R. L., Presse méd. 747, 1937.
207. ARCHER, H. E., DISCOMBE, G., Lancet 2, 432, 1937.
208. PATON, J. P. J., EATON, J., Lancet 1, 1159, 1937.
209. HAGEMAN, P. O., BLAKE, F. G., J. A. M. A. 109, 642, 1937.

210. TEDDER, J. W., Arch. of. Derm. 39, 217, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 202, 1939.
211. RIMINGTON, C., HEMMINGS, A. W., Lancet 1, 770, 1938.
212. SCHLESINGER, E. R., MITCELL, W. L., Am. J. Dis. Childr. 36, 1256, 1938.  
Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 199, 1939.
213. CLEVELAND, D. E. H., Arch. of Derm. 39, 693, 1939.  
Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 199, 1939.
214. HARVEY, A. M., JANEWAY, C. A., J. A. M. A. 109, 12, 1937.
215. KOHN, S. E., J. A. M. A. 109, 1005, 1937.
216. JENNINGS, G. H., SOUTHWELL-SANDER G., Lancet 2, 898, 1937.
217. BRITTON, C. J. C., HOWKINS, J., Lancet 2, 718, 1938.
218. MODEL, A., Brit. med. J. 2, 295, 1937. Ref.: Lancet 2, 718, 1938.
219. GROSS, COOPER, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 36, 535, 1937.  
Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 449, 1940.
220. MARINKOVITCH, Brit. med. J. 317, 1939.  
Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 449, 1940.
221. SCHWARTZ, W. F., GAVIN, C. F., KOLETSKY, S., J. A. M. A. 110, 368, 1938.
222. BERG, S., HOLTZMANN, M., J. A. M. A. 110, 370, 1938.
223. SHECKET, H. A., PRICE, A. E., J. A. M. A. 112, 823, 1939.
224. MARSHALL, E. K., CUTTING, W. C., EMERSON, K., J. A. M. A. 110, 252, 1938.
225. CAMPBELL, C. M., Lancet 1, 247, 1938.
226. BIGLER, J. A., CLIFTON, W. M., WERNER, M., J. A. M. A. 110, 343, 1938.
227. CHOPPA, R. N., DAS GUPTA B. M., SEN B. HAYTER R. T. M., Ind. med. gaz. 74, 321, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 135, 140.
228. HARTMANN, A. F., PERLEY, A. C., BARNETT, H. J., J. clin. Invest. 465, 1938. Ref.: Lancet 2, 386, 1938.
229. KOLMER, J. A., BROWN, H., RULE, A. M., WERNER, M. F., J. Labor a. clin. Med. 24, 164, 1938.
230. GARVIN, G. F., J. A. M. A. 111, 2283, 1938.
231. LÖHE, H., SCHÖZKE, K., ZÜRN, D., Med. Klin. 11, 1938.
232. FREUSBERG, O., Dtsch. med. Wschr. 64, 776, 1938.
233. HÜLLSTRUNG, H., KRAUSE, F., Dtsch. med. Wschr. 1213, 1938.
234. BÜRGER, L., Dtsch. med. Wschr. 709, 1938.
235. v. VALKENBURG, C. T., KREUZWENDEDICH V. D., BARNE G. A., Lancet 2, 889, 1938.
236. ENGELHARDT, W., BIRKENMAIER, O., Klin. Wschr. 1325, 1938.
237. ENGELHARDT, W., v. DATZ, B., Derm. Wschr. 107, 1301, 1938.
238. SCHÖLZKE, K. H., Derm. Wschr. 107, 1460, 1938.
239. SCHUBERT, M., Derm. Wschr. 107, 1361, 1938.
240. LILIENTHAL, W., Derm. Wschr. 107, 833, 1938.

241. D Ö L L K E N, H., Derm. Wschr. 107, 1273, 1938.
242. R O S E N T H A L, N., V O G E L, R., J. A. M. A. 113, 584, 1939.
243. Conn. Pharm. a Chem., J. A. M. A. 118, 1831, 1939.
244. S O U T H W O R T H, H., C O O K E, C., J. A. M. A. 112, 1820, 1939.
245. A N T O P O L, W., R O B I N S O N, H., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 40, 428, 1939. Ref.: J. A. M. A. 122, 1834, 1939.
246. B I R K H A U G, K., Brit. med. J. 54, 1939 II. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 219, 1940.
247. N E T E R, E., J. Labor. a. clin. Med. 24, 650, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 22, 1939.
248. J Ä R N E C K E, H., Med. Welt 1872, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 132, 509, 1939.
249. S T O C K I N G E R, H. E., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 40, 61, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 205, 1939.
250. P U N C H, A. L., Lancet 2, 429, 1938.
251. T R A U T, E. F., L O G A N, C. E., J. Labor a. clin. Med. 24, 604, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 200, 1939.
252. H E L S P E R, A., Zentrbl. Orig. 143, 359, 1939.
253. B E C K, A., M E L T O N, G., Lancet 1, 867, 1939.
254. B L I S S, E. A., L O N G, P. H., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 39, 483, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 133, 106, 1939.
255. N E T E R, E., Proc. exp. Biol. a. Med. 39, 84, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 133, 326, 1939.
256. B Ü R G E R S, J., Zentrbl. Orig. 144, 223, 1939.
257. M E N E F E E, E. E., P O S T O N, M. A., J. of Bact. 37, 269, 1939.
258. A N D E R S O N, T., Brit. med. J. 716, 1939 I.
259. F E L K E, Klin. Wschr. 568, 1939.
260. O S B O R N, W. H., Brit. med. J. 1281, 1939 I, Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 260, 1940.
261. S P R A Y, J. Lab. Clin. Med. St. Louis 23, 553, 1938. Refer.: J. A. M. A. 110, 1788, 1938.
262. W E L D, J. T., M I T C H E L L, L. C., J. Bact. 38, 335, 1939.
263. W H I T E, H. J., P A R K E R, J. M., J. Bact. 36, 481, 1938.
264. W H I T E, H. J., J. Bact. 5, 549, 1939.
265. T U N N I C L I F F, R., J. Inf. Dis. 64, 59, 1939.
266. G A Y, F. P., C L A R K, A. R., J. Exp. Med. 66, 535, 1937.
267. C H A N D L E R, C. A., J A N E V A Y, C. A., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 40, 179, 1939., Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 200, 1939.
268. C A M P E L L, Am. J. Syph. etc. 21, 524, 1937. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 481, 1940.
269. L E V A D I T I, C., V A I S M A N, A., K R A S S N O F F, N. D. Ann. Inst. Pasteur 62, 36, 1939.
270. L E V A D I T I, C., V A I S M A N, A., C. r. Soc. Biol. 119, 946, 1945.
271. L E V A D I T I, C., V A I S M A N, A., C. r. Soc. Biol. 120, 1077, 1935.
272. O' R E I L L Y, T. J., Lancet 2, 430, 1938.
273. C O L E B R O O K, L., K E N N Y, M., Lancet 1, 1279, 1936.
274. F L E M I N G, A., Lancet, 2, 564, 1938.

275. GAY, F. P., CLARK, A. R., STREET, J. A., MILES, D. W.,  
J. Exp. Med. 69, 607, 1939.
276. BÜRGER, J., Dtsch. med. Wschr. 672, 1939.
277. GARROD, L. P., Lancet 1, 1125, 1938.
278. TURELL, MARINO, NERB, Brooklyn Hosp. J. 1, 88, 1939.  
Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 449, 1940.
279. BÜRGER, J., Dtsch. med. Wschr. 598, 1938.
280. OSGOOD, E. E., BROWNLEE, J. E., J. A. M. A. 110,  
349, 1938.
281. HEMMENS, E. S., DACK, G. M., J. A. M. A. 110, 1209, 1938.
282. OSGOOD, E. E., BROWNLEE, J. C., J. A. M. A. 110, 1770,  
1938.
283. WELCH, H., WENTWORTH, J. A., MICKLE, F. L., J. A.  
M. A. 111, 226, 1938.
284. KING, J. T., HENSCH, A. F., GREEN, B. S., J. A. M. A.  
113, 1704, 1939.
285. CZARNETSKY, E. J., CALKINS, H. F., J. Bact. 36, 330, 1938.
286. MARSHALL, BRATTON, LITCHFIELD, Science 88,  
597, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 481, 1940.
287. MAYER, R. L., C. r. Soc. Biol. 130, 1562, 1939.
288. LEVADITI, C., VAISMAN, A., C. r. Soc. Biol. 128, 463, 1938.
289. FLEMING, A., Lancet 2, 74, 1938.
290. SCHNEIERSON, S. S., J. inf. Dis. 65, 97, 1939.
291. HOGE, W. G., HALVERSEN, W. V., CHERRINGTON,  
V. A., J. inf. Dis. 64, 27, 1939.
292. BAMBERGER, E., Ber. Dtsch. Chem. G. 33, 113, 1900.
293. SHINN, L. E., MAINE, E. R., MELLON, R. R., Proc. Soc. exp.  
Biol. Med. 39, 591, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 8, 1939.
294. SHINN, L. E., MAINE, E. R., MELLON, R. R., Proc. Soc. exp.  
Biol. Med. 40, 640, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 3, 1939.
295. MAINE, E. R., SHINN, L., MELLON, R. R., Proc. Soc. exp.  
Biol. a. Med. 39, 272, 1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 133, 103, 1939.
296. FRANCIS, V., FABRIZIO, V., Pathologica 32, 49, 1940.
297. FINKLESTONE-SAYLISS, H., PAINE, C. J., PAT-  
RICK, L. B., Lancet 2, 792, 1937.
298. BAMBERGER, E., Ber. Dtsch. Chem. G. 27, 1347, 1894.
299. Ibid., 27, 1548, 1894.
300. NOVAK, M., J. A. M. A. 113, 2227, 1939.
301. MEYER, H., Lehrbuch Org. Chem. Meth.
302. HAMMERSCHMIDT, Zentrbl. Orig. 144, 443, 1939.
303. OSGOOD, E. E., BROWNLEE, J. E., Arch. int. Med. 62, 181,  
1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 134, 7, 1939.
304. JOHNSTONE, R. W., Brit. med. J. 562, 1938 I. Ref.: Zentrbl.  
Ref. 132, 77, 1939.
305. BRICKER, E. M., GRAHAM, E. A., J. A. M. A. 112, 2594, 1939.
306. LEE, ANDERSON, CHEN, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 38, 366,  
1938. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 449, 1940.

307. GREULICH, G. Arch. f. Derm. 179, 151, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 499, 1940.
308. ULLRICH, R., Derm. Wschr. 109, 967, 1939.
309. ALTMAYER, J., Arch. f. Derm. 179, 279, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 502, 1940.
310. KÜHNAU, W. W., Med. Klin. 26, 883, 1939.
311. PFLISTER, W., Zentrbl. Gynäk. 653, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 502, 1940.
312. BRUNS, W., Med. Welt 883, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 499, 1940.
313. WOHWINKEL, K. H., Med. Welt 994, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 300, 1940.
314. HRUSZEK, H., Derm. Wschr. 108, 209, 1939.
315. HARTUNG, J., BRAUN, H., Derm. Wschr. 109, 831, 1939.
316. VONKENNEL, KORTH, Münch. med. Wschr. 52, 2018, 1938.
317. SLOBOZIANU, Derm. Wschr. 107, 1089, 1938.
318. BRANHAM, S. E., MITCHELL, R. H., BRAININ, W. J. A. M. A. 110, 1804, 1938.
319. MARVIN, H. P., WILKINSON, W. E., J. A. M. A. 110, 800, 1938.
320. BARNEWITZ, H. J., Med. Welt 1021, 1939. Ref. Zentrbl. Ref. 135, 500, 1940.
321. BAMBERGER, E., Ber. Dtsch. Chem. G. 28, 1218, 1895.
322. NAGELL, Med. Welt 221, 1939. Ref. Zentrbl. Ref. 135, 449, 1940.
323. KLAPDOHR, H., Dtsch. med. Wschr. 1163, 1939.
324. BRUDER, K., Arch. f. Derm. 179, 183, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 501, 1940.
325. GAISFORD, EVANS, WHITCLAW, Lancet 69, 1939.
326. SÄKER, G., Klin. Wschr. 1141, 1939.
327. ADAIR, F. L., HESSELTINE, H. C., HAC, L. R., J. A. M. A. 766, 1938.
328. BLOCH, H., PACELLA, B. L., J. A. M. A. 110, 508, 1938.
329. KILLMER, G., NEHRKORN, A., Münch. med. Wschr. 2021, 1937.
330. WADE, H. J., Lancet 1, 756, 1939.
331. KENNY, M., JOHNSTON, F. D., HAEBLER, T., MILES, A. A., Lancet 2, 119, 1937.
332. GOODMAN, M. H., LEVY, C. S., J. A. M. A. 109, 1009, 1937.
333. SCHIRP, WUPPERTAL, VOHWINKEL, Der Landarzt 1, 5, 1939. Ref.: Eesti Arst 776, 1939.
334. GESSLER, Presse méd. 47, 124, 1939.
335. HELMHOLZ, H. F., J. A. M. A. 111, 1719, 1938.
336. WUHRMANN, F., UNDRITZ, E.; Schweiz. med. Wschr. 69, 1940. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 282, 1940.
337. STEIN, J. L.; STEINER, M. M., Am. J. Dis. Childr. 58, 274, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 282, 1940.
338. MAIN, R. M., SHINN, L. E., MELLON, R. R., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 42, 115, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 282, 1940.

339. EDWARDS, J. C., KIRCHER T. E., LAWRENCE, D., THOMPSON, Proc. Soc. exp. Bio. Med. 42, 539, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 284, 1940.
340. CAROLL, G., SHEA, J., PIKE, G., J. A. M. A. 114, 411, 1940.
341. GLEY, P., GIRARD, A., Presse méd. 91, 1775, 1936.
342. Idem, Presse méd. 73, 1293, 1937.
343. NEWMAN, B. A., SCHARLIT, H., J. A. M. A. 104, 1036, 1937.
344. Idem, Klin. Wschr. 5, 1585, 1935.
345. CAPLAN, A., Ind. med. Gaz. 74, 451, 1939., Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 287, 1940.
346. FRANK, L. J., J. A. M. A. 109, 1011, 1937.
347. SCHONBERG, J. L., J. A. M. A. 109, 1035, 1937.
348. DEBRÉ, Presse méd. 46, 1058, 1938.
349. HUBERT, C., Presse méd. 46, 771, 1938.
350. WEINBERG, M. H., MELLON, R. R., SCHINN, L. E., J. A. M. A. 108, 1948, 1937.
351. NEAL, J. B., J. A. M. A. 111, 1353, 1938.
352. BARBIER, Presse méd. 31, 1936.
353. PICHON, E., BOURGIN, M., Presse méd. 35, 1937.
354. MAJOR, LEYER, J. A. M. A. 111, 1919, 1938.
356. MENVILLE, J. G., ARCHINARD, J. J., J. A. M. A. 109, 1008, 1937.
357. FRIDRICHSEN, C., Mschr. Kinderheilk. 80, 359, 1939. Zentrbl. Ref. 137, 288, 1940.
358. MUREZ, CHRILE, QUEQUNES., Presse méd., 46, 113, 1938.
359. MARTINI, Münch. med. Wschr. 1848, 1937.
360. SOMERS, B. U., Lancet 921, 1939.
361. BRYANT, J., FAIRMAN, H., Lancet 923, 1939.
362. SCHÜTZE, H., Lancet 1266, 1939.
363. DAVIES, J. A. V., New. Engl. J. Med. 221, 734, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 284, 1940.
364. PHYLACTOS, Presse méd. 46, 1153, 1938.
365. MCKINLEY, E. B., MECK, J. S., ACREE E. G., J. inf. Dis. 64, 36, 1939.
366. WOENCKHAUS, E., Med. Klin. 1033, 1938.
367. FELKE, H., Klin. Wschr. 13, 1938.
368. TIETZE, A., Münch. med. Wschr. 332, 1938.
369. SCHITTENHELM, A., Münch. med. Wschr. 1293., 1939.
370. PLUMMER, N., ENSWORTH, H. K., J. A. M. A. 113, 1847, 1939.
371. FINNERS, J. O., J. A. M. A. 109, 1982, 1937.
372. MYERS, C. B., HEIDE, E. C. V., BALCERSKI, M., J. A. M. A. 109, 1983, 1937.
373. LÖFFLER, W., MAIER, C., Schweiz. med. Wschr. 1263, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 286, 1940.
374. WIGTON, R. S., JOHNSTON, S. H., J. A. M. A. 111, 1641, 1938.
375. WOOD, W. B., J. A. M. A. 111, 1916, 1938.

376. TEASDALE, J., Brit. med. J. 1179, 1939 I. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 288, 1940.
377. STEVENSEN, F. E., CULLEN, J. E., MITCHELL, A. G., J. A. M. A. 112, 1435, 1939.
378. BÄR, F., Zeitschr. f. Immfrsch. 97, 344, 1940.
379. MAYER, R. L., C. r. Soc. Biol. 129, 480, 1938.
380. STEINMAUER, H., Wien. kl. Wschr. 846, 1939., Ref.: Zentrbl. 136, 218, 1940.
381. FRÖHLICH, R., Münch. med. Wschr. 1555, 1939.
382. JASSERSON, MORARD, Soc. d'Ophthalm. de Paris., Ref.: Presse méd. 1267, 1939.
383. LEVADITI, C., C. r. Soc. Biol. 129, 490, 1930.
384. RIST, N., BLOCH, F., HAMON, V., Ann. Inst. Past. 64, 203, 1940.
385. Idem, C. r. Soc. Biol. 130, 976, 1939.
386. NIVEN, J. C., Transact. Roy. Soc. trop. Med. 32, 413, 1938. Ref.: Bull. Inst. Past. 37, 1055, 1939.
387. FAIRNAUD, M. E., RAGIOT, C., Bull. Soc. Path. exot. 31, 907, 1938. Ref.: Bull. Inst. Past. 37, 1055, 1939.
388. COGGESHALL, L., Am. J. Trop. Med. 18, 715, 1939. Ref.: Bull. Inst. Past. 37, 1056, 1939.
389. ZAYTZEFF-JERN, H., MELENEY, F. L., J. Lab. a. clin. Med. 24, 1017, 1939.
390. IVÁNOVICS, G., Z. f. Immforsch. 96, 252, 1939.
391. MITCHELL, C. A., WALKER, R. V. L., MCKERCHER, D. G., Canad. J. Comp. Med. 1939., Ref.: Zentrbl. Ref. 135, 100, 1940.
392. NIVEN, J. C., Bull. Inst. Med. Res. Feder. Malay States 27, 1938. Ref.: Bull. Inst. Past. 38, 234, 1940.
393. SCHMIDT, W., Klin. Wschr. 953, 1939.
394. LUTZ, W., Klin. Wschr. 967, 1939.
395. BETTMAN, R., SPIER, E., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 41, 463, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 150, 1940.
396. MARTIN, R., PANTHIER, NOUAILLE, HAMOND, Presse méd. 10, 101, 1940.
397. DUREL, P., HAPLERN, B. N., DUBAST, ALLINE, M., Presse méd. 920, 1939.
398. DUREL, P., Presse méd. 260, 1940.
399. NITTI, F., Presse méd. 1577, 1939.
400. RAVINA, A., Presse méd. 1482, 1939.
401. ROUSLACROIX, A., SCHAFFER, E., MOSSER, H., C. r. Soc. Biol. 133, 146, 1940.
402. NITTI, F., BOVET, D., DEPIERRE, F., C. r. Soc. Biol. 124, 16, 1937.
403. REID, R. D., Proc. Soc. exper. Biol. Med. 41, 437, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 38, 1940.
404. HUGHES, M. H., Brit. med. J. 214, 1939 I. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 287, 1940.
405. BUKATZ, S. C., BULLOWA, J. G. M., de GARA, P. F.,

- Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 41, 250, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 51, 1940.
406. YULE, A. P., Brit. med. J. 872, 1939 I, Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 287, 1940.
407. CARPENTER, C. M., BARBOUR, G. M., Proc. exp. Med. a. Biol. 41, 255, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 28, 1940.
408. CARPENTER, C. M., BARBOUR, G. M., Proc. exp. Med. Biol. 41, 354, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 63, 1940.
409. LOCKE, A., MELLON, R. R., Science 90, 231, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 147, 1940.
410. MC LEOD C. M., DADDI, G., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 41, 69, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 59, 1940.
411. MC LEOD, C. M., DADDI, G., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 41, 215, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 39, 1940.
412. BARKAN, G., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 41, 535, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 148, 1940.
413. MC INTOSH, J., WHITBY, E. H., Lancet 1, 431, 1939.
414. FIORIO, CATULLO, Riforma med. 55, 291, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 308, 1940.
415. HOYNE, A. L., WOLF, A. A., PRIM, L., J. A. M. A. 113, 2279, 1939.
416. MANCKE, R., PLÖTNER, K., SIEDE, W., Münch. med. Wschr. 1550, 1939.
417. BECK, E., Klin. Wschr. 1416, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 332, 1940.
418. RUEGSEGER, J. M., HAMBURGER M., J. inf. Dis. 64, 18, 1939.
419. POWELL, H. M., JAMIESON, W. A., J. of Immun. 36, 459, 1939.
420. STRÖBEL, H., Wien. klin. Wschr. 954, 1939.
421. ISHIKAWA, Y., Klin. Wschr. 1251, 1939.
422. STEINBACH, M. M., DILLON, B. M., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 41, 619, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 281, 1940.
423. PÉRIN, GUÉRAULT, Soc. Derm. et Syph. 1234, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 136, 374, 1940.
424. GROSS, P., COOPER, F. B., LEWIS, M., J. inf. Dis. 63, 245, 1938.
425. DOMAGK, G., Zschr. f. Klin. Med. 167, 1939.
426. LINDEMANN, FELKE, SCHLEIFF., Dtsch. med. Wschr. 401, 1940.
427. LÉFEVRE de ARRIC, M., Presse méd. 391, 1940.
428. WILLIAMS, B., Lancet, 343, 1937.
429. FUGE, K., Münch. med. Wschr. 1383, 1935.
430. ANSELM, E., Dtsch. med. Wschr. 264, 1935.
431. WALLISCHECK, C., Zentrbl. Gynäk. 2875, 1937.
432. PFAFFENBICHLER, R., Wien. Klin. Wschr. Nr. 44, 1938.
433. ROTH, H., Dtsch. med. Wschr. 1734, 1935.
434. JÄGER, K. H., Dtsch. med. Wschr. 1831, 1936.
435. DJIN-TJI TJIU, Zentrbl. f. Klin. Med. 534, 1939.

436. SCHMIDT, Dtsch. med. Wschr. 881, 1936.
437. PONGRATZ, R., Dtsch. med. Wschr. 1015, 1937.
438. LINDEMANN, FELKE, SCHLEIFF, Dtsch. med. Wschr. 401, 1940.
439. FELKE, H., Münch. med. Wschr. Nr. 47, 1939.
440. SCHREUS, T., Med. Welt 1, 1939.
441. SCHUBERT, M., Derm. Wschr. Nr. 49, 1937.
442. MATZDORFF, P., Klin. Wschr. 1161, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 333, 1940.
443. BRATTON, A. C., WHITE, H. J., MARSHALL J. R. E. K., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 42, 847, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 334, 1940.
444. SHINN, E. E., MAIN, E. R., MELLON, R. R., Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 42, 736, 1939. Ref.: Zentrbl. Ref. 137, 335, 1940.
445. FLEMING, A., J. of Path. a. Bact. 50, 69, 1940.
446. GREEN, H. N., Brit. J. exp. Path. a. Bact. 21, 38, 1940.
447. SALTNER, L., Münch. med. Wschr. 208, 1940.
448. SCHMIDT, P. W., Dtsch. med. Wschr. 210, 1940.
449. TSUCHIHASHI, Biochem. Zeitschr. 140, 63, 1923.
450. MICHAELIS, L., PECHSTEIN, H., Biochem. Zeitsch. 53, 320, 1913.
451. RIST, N., C. r. Soc. Biol. 130, 972, 1939.
452. WAGHELSTEIN, J. M., J. A. M. A. 111, 2172, 1938.
453. МАГИДСОН О. Ю., Фармация 4, 7, 1939.
454. HANSEN, P., Eesti Arst 872, 1938.
455. HANSEN, P., Eesti Arst 913, 1940.
456. СЕМЕНОВ П. П., В-к венерологии 4, 31, 1940.
457. МЕЛКУМЯНЦ Н. Б., Фармация 10, 5, 1939.
458. FULLER, A. T., COLEBROOK, L., MAXTED, W. R., J. Path. a. Bact. 51, 105, 1940.
459. LEE, O. S., ROTTENSTEIN, H., J. A. M. A. 115, 107, 1940.
460. FLEXNER, J., CHASSIN, M., IRVING, S., WRIGHT, J. inf. Dis. 66, 30, 1940.
461. SCHWARTZ, W. F., FREEMAN, H. E., J. A. M. A. 114, 946, 1940.
462. TOPLIN, G. V., JACOX, R. F., HOWLAND, J. W., J. A. M. A. 114, 1733, 1940.
463. WHITTEMORE, W. L., ROYSTER, C. L., RIEDEL, P. A., J. A. M. A. 114, 940, 1940.
464. LONG, P. H., HAVILAND, J. W., EDWARDS, L. B., BLISS, E. A., J. A. M. A. 115, 364, 1940.
465. BROWN, W. H., THORNTON, W. B., WILSON, J. S., J. A. M. A. 114, 1605, 1940.

466. MC GINTY, A. P., LEWIS, G. T., HOLTZCLAW, M. R.,  
GEORGIA, M. A. J. 28, 54, 1939. Ref.: J. A. M. A. 112, 1996, 1939.
467. DOUGHTY, J. F., TRACY, CALIF, J. A. M. A. 114, 756, 1940.
468. TUNNICLIFF, R., J. inf. Dis. 66, 148, 1940.
469. LOCKWOOD, J. S., LYNCH, H. M., J. A. M. A. 114, 935, 1940.

Zentrbl. Ref. = Zentralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten —  
Referate.

J. A. M. A. = The Journal of the American Medical Association.

Zentrbl. Orig. = Zentralblatt f. Bakt. Parask. Infkrh. — Originale.

## РУССКИЙ РЕФЕРАТ.

Г. Куйск. О терапевтическом действии сульфаниламидов и влиянии их на различные микробы *in vitro*.

Введение сульфаниламидов в лечебную практику значительно содействовало развитию химиотерапии. На основании приведенных нами литературных данных мы должны признать 2-(*p*-амино-бензол-сульфонамидо)-Pyridin самым действительным препаратом из группы сульфаниламидовых соединений в виду широких показаний для его применения и его сильного терапевтического действия. Для того чтобы применяемые дозы соединений сульфаниламида давали достаточный лечебный эффект и повторялись с требуемой частотой, необходимо знать: как быстро резорбируется каждый препарат при различных способах его применения, степень и колебания концентрации его в крови.

Так как сульфаниламидовые соединения вызывают часто явления отравления, и наблюдались даже случаи смерти, то очень важно точное знание симптомов отравления, которые могут быть весьма разнообразны. Точное знание скорости выведения препаратов из организма может помочь предупредить случаи отравления.

Фармакодинамическое действие сульфаниламидов до сих пор еще не вполне ясно, несмотря на то, что к выяснению этого вопроса проявлено всюду много интереса.

На основании собранной нами литературы можно заключить, что сульфаниламидовые препараты не действуют прямо убивающим образом на микробы. Действие сульфаниламидов не аналогично с действием иммунных тел. Они не влияют через посредство R. E. S.; не доказано и их действие на капсулу микробов. Ясно, что соединения сульфаниламидов уменьшают вредное действие некоторых микробиальных токсинов. Кроме

того, можно считать доказанным, что сульфаниламиды содействуют фагоцитозу. Последние явления все же еще недостаточны для полного выяснения вопроса о действии сульфаниламидов.

На основании литературных данных и результатов собственных опытов автор не считает возможным поддерживать теорию антикatalатического действия сульфаниламидовых препаратов. Не придерживается автор также и того мнения, что сульфаниламиды действуют посредством убивающей микробы сульфокислоты, выделяющейся из них путем гидролиза, ибо в таком случае они действовали бы убивающим образом и на клетки ткани. Автор считает, что в действии сульфаниламидов большую роль играет влияние иммунобиологических свойств организма. В пользу этой теории говорят поставленные *in vitro* опыты, а также клинические наблюдения. А именно, доказано, что только тогда можно получить наилучшие лечебные результаты при применении сульфаниламидов, когда организм сам способен активно реагировать на инфекцию.

Иммунотерапия, как активная, так и пассивная, оказывает всегда значительное содействие при лечении сульфаниламидами.

## Deutsches Referat.

Hans Kuisk: Über die therapeutische Wirkung der Sulfanilamide und ihren Einfluss auf verschiedene Mikroben in vitro.

Die Anwendung von Sulfanilamiden in der Heiltechnik ist von grosser Bedeutung für die Entwicklung der Chemotherapie gewesen. Wie aus der zuständigen Literatur zu ersehen ist, muss das 2-(p-amino-benzol-sulfonamido)-Pyridin als das erfolgreichste der Sulfanilamid-Verbindungen angesehen werden, weil es die breiteste Indikation besitzt und von starker therapeutischer Wirkung ist. Beim Gebrauch der Sulfanilamid-Verbindungen ist es wesentlich, bei den verschiedensten Applikationsmethoden die Resorptionseigenschaften der Präparate zu kennen; ferner ist es wesentlich zu wissen, wie hoch die Konzentration jedes Präparates im Blute ist, wie schnell dieselbe ansteigt und absinkt, damit die angewandten Dosen genügend stark sind und in richtiger Zeitfolge verabfolgt werden können.

Genauere Kenntnis der Exkretion verhilft uns, Vergiftungsfällen vorzubeugen. Da beim Gebrauch der Sulfanilamid-Verbindungen häufig Vergiftungserscheinungen auftreten, ja sogar Todesfälle vorgekommen sind, so ist die genaue Kenntnis der Symptome, die in den gegebenen Fällen sehr mannigfaltig sein können, von allergrösster Bedeutung.

In welcher Weise die Wirkung der Sulfanilamiden zustandekommt, ist bis jetzt noch nicht völlig geklärt, obgleich man dieser Frage allseits grosses Interesse entgegengebracht hat. Auf Grund der vorliegenden Literatur könnte man sagen, dass eine direkte mikrobentötende Wirkung nicht vorliegt. Die Wirkung der Sulfanilamiden ähnelt auch nicht der Wirkung der Immunkörper; auch scheinen sie nicht am R.E.S. anzugreifen. Die schädigende Wirkung auf Mikrobekapseln scheint auch nicht wahrscheinlich zu sein, sicher ist aber, dass die Sulfanilamid-Verbindungen auf gewisse Mikrobentoxine zerstörend wirken. Ferner ist mit Sicherheit anzunehmen, dass diese Verbindungen die Phagozytose wesentlich

fördern. Die letztgenannten Tatsachen sind aber noch nicht genügend, um die Wirkung der Sulfanilamide vollständig zu erklären.

Sich auf eigene Versuche und auf aus der Literatur gefundene Daten stützend, kann der Verfasser die antikatalatische Wirkungstheorie nicht gutheissen. Wohl aber glaubt er, dass bei der Wirkung der Sulfanilamide die grösste Rolle der Mitwirkung des Immunitätsmechanismus im Organismus zufällt. Diese Theorie bestätigen die in vitro gemachten Versuche wie auch die in der klinischen Praxis gemachten Erfahrungen. Es ist nämlich festgestellt worden, dass die besten Resultate mit den Sulfanilamiden nur dann erreicht werden können, wenn der Organismus selbst eine reaktive Stellung der Infektion gegenüber eingenommen hat.

Die Immunotherapie, sowohl in aktiver wie auch in passiver Form, unterstützt stets wesentlich die Sulfanilamid-Therapie.

ENSV Tartu Riikliku Ülikooli Kirjastus. Vastutav toimetaja K. Kure. Toimetaja L. Leesment. MB 1230. Ladumisele antud 15. X 1940. Trükkimiseks antud 29. I 1941. Paberi formaat 66×94.  $\frac{1}{16}$ . Laotihedus 1 trpg. 37760. Trükipoognaid 5,5. Autoripoognaid 4,9. Tiraaz 180 eks. Trükikoja tellimise nr. 245. Tasuta. Trükitud nats. K. Mattieseni trükikojas, Tartu, Vallikraavi 4.

Г. Куйск. О терапевтическом действии сульфаниламидов и влиянии их на различные микробы *in vitro*. Изд. Тартуского Государственного Университета Эстонской ССР. Напечатано на эстонском, русском и немецком языках.

A

11829

133611