

Tab. 1. Grupa I

Lp.	Nr hist. chor.	Inicjały	Wiek w miesiącach	Płeć	Rozpoznanie	Aminotransferazy w j/ml				BSP w mg%	Eozynofilia %		Wątroba w cm w linii śr.-obojcz.	
						AspAt		AlAt			I	II	I	II
						I	II	I	II					
1	1363	M. R.	m	1,5	<i>Diarrhoea acuta otitis m. acuta</i>	20,6	52,6	16,4	16,0	0,45	0	0	4	3
2	1004	W. D.	m	4	<i>Pneumonitis multifocalis Diarrhoea ac.</i>	30,0	25,0	48,0	32,5	0,06	0	7	4	3
3	2662	M. A.	m	5	<i>Otitis m. purulenta bilat. Stomatitis ulc. Inf. tractu urinarii</i>	42,6	40,0	24,0	29,4	0,12	5	0	3	3
4	2188	P. J.	m	3	<i>Otitis media pur. Tonsillitis ac.</i>	39,4	37,5	18,2	28,8	0,25	0	4	2,5	2
5	1191	C. G.	m	4	<i>Pneumonitis multifocalis. Antrōtitis. Myocarditis.</i>	20,0	32,5	19,0	18,2	0,51	0	1	3,5	2,5
6	1010	T. K.	m	14	<i>Pneumonitis multifocalis. Otitis m-ac</i>	36,0	40,0	19,4	22,6	0,24	3	2	3	2,5
7	1447	K. J.	ż	4	<i>Pneumonitis multifocalis. Otitis m-ac bilater.</i>	25,0	55,0	35,2	35,2	0,27	1	0	4	3
8	4343	W. M.	ż	3	<i>Sepsis staph. Antrōtitis Diarrhoea tox.</i>	40,0	37,5	21,6	28,2	0,15	1	0	4	3
9	4288	F. J.	ż	3	<i>Pneumonitis multifocalis. Otitis m. pur. dex.</i>	17,5	20,9	16,5	18,4	0,04	11	17	3	2,5
10	4439	S. J.	ż	4	<i>Diarrhoea ac. Bronchitis</i>	20,9	35,0	15,4	26,4	0,06	0	1	2	2

11	1868	K. M.	ż	1,5	<i>Sepsis staph. Otitis m. pur. bilat.</i>	32,5	42,5	22,8	24,8	0,36	2	0	3	2
12	1263	K. J.	ż	2	<i>Pneumonitis multifocalis. Diarhoea ac.</i>	22,3	30,0	18,5	16,0	0,08	0	3	3	2,5
13	1637	S. B.	ż	3	<i>Atelectasis pulm. Vitium cordis. Pneumonitis multifocalis.</i>	20,0	17,5	19,2	16,0	0,07	4	1	3	2,5
14	2779	M. D.	ż	1	<i>Pyodermitis staph. Pneumonitis multifoc. Otitis bilater.</i>	37,3	35,0	15,2	20,8	0,44	5	1	3,5	3
15	961	K. A.	ż	4	<i>Pneumonitis bilat. Otitis m-ac. bilat.</i>	40,0	37,5	12,8	44,8	0,41	0	2	3,5	3
16	2233	G. K.	ż	0,5	<i>Pneumonitis bilat. Diarhoea ac.</i>	28,4	32,5	18,0	35,5	0,08	11	0	3	2
17	1605	M. S.	ż	3	<i>Pneumonitis multifocalis. Otitis m-ac. bilat.</i>	30,0	17,5	22,4	16,0	0,43	0	0	3	3
					Srednio:	29,5	34,6	21,3	25,2	0,23	2,4	2,3	3,2	2,6
						±8,5	±11,1	±8,5	±7,2	±0,15	±3,5	±4,2	±0,5	±0,4

AspAT — aminotransferaza asparaginianowa, AlAT — aminotransferaza alaninowa, BSP — próba bromsulfaleinowa, I — wartości w dniu przyjęcia do Kliniki, II — wartości po zakończeniu leczenia metycyliną.

podstawie badania fizykalnego, mierząc w centymetrach w linii środkowo-obojęczykowej odległość brzegu narządu od łuku żebrowego. Funkcję komórki wątrobowej oceniano na podstawie poziomu aminotransferaz alaninowej (AlAt) i asparaginianowej (AspAt) w surowicy, oznaczonych metodą Reitmana i Frankela (39) przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, oraz próby bromsulfaleinowej (BSP). Próbę BSP wykonywano mikrometodą przy użyciu fotokolorymetru Epperdorfa, po dożylnym podaniu preparatu Bromthalein f-my Merck. w ilości 5 mg/kg c.c. Krew do badań pobierano w następnym dniu po ukończonej kuracji antybiotykiem, po 60 min. od momentu podania bromsulfaleiny. Wyniki odnoszono do wartości 0,0—0,1 mg%, określonej według wspomnianej metodyki jako norma. Wybór i ograniczenie liczby metod laboratoryjnych wynikały z założenia, aby od pacjentów pobierać do badań minimalną ilość krwi i tylko wówczas, gdy istniały inne ku temu wskazania. Równocześnie, u obserwowanych dzieci oceniano alergizujący wpływ metycyliny na podstawie odsetka granulocytów kwasochłonnych (Eo) we krwi obwodowej, a jej wpływ na nerki na podstawie laboratoryjnego badania moczu. Z uzyskanych wartości opracowano średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe. Ograniczenie możliwości bardziej wnikliwej oceny czynności komórki wątrobowej w warunkach klinicznych skłoniło mnie do wykonania badań doświadczalnych na zwierzętach łącznie z oceną strukturalną komórki wątrobowej.

Badania przeprowadzono na 30 szczurach białych (*Rattus rattus* L. albino), samicach, w wieku 4 miesięcy. Z grupy tej wyodrębniono 10 zwierząt kontrolnych, a pozostałe podzielono na 4 grupy doświadczalne, po 5 szczurów w każdej. Zwierzęta grupy I otrzymywały lek przez 7 dni, a pozostałe, z grupy II, III, IV przez 14 dni. Materiał do badań (krew, mocz i wycinki wątroby) pobierano od zwierząt grup I i II w następnym dniu po ostatniej iniekcji metycyliny, od zwierząt grupy III w 3 dni, a grupy IV w 7 dni po zakończonej kuracji. Strukturę komórki wątrobowej oceniano na podstawie elektronmikrofilmów. Wycinki wątroby pobierano zawsze z obwodowej części największego płata, w sposób typowy utrwalano i przygotowywano do badań w mikroskopie elektronowym Tesla BS 613 (CSRR) w Pracowni Mikroskopii Elektronowej Katedry Histologii i Embriologii AM w Lublinie (Kier. Katedry prof. dr S. Grzycki). W ocenie analiz krwi i moczu zwierząt zachowano takie same warunki, jak w obserwacjach klinicznych. W materiale I i II grupy doświadczalnej zwracano uwagę na obecność ewentualnych odchyłeń od normy, natomiast w materiale grup III i IV na czas ich utrzymywania się i ewentualną regresję. Nie wyodrębniono osobnych grup zwierząt doświadczalnych, od których pobierano by materiał po pewnym czasie od zakończenia 7 dniowego okresu podawania leku. Upoważniał do tego fakt, że w próbnym doświadczeniu nie stwierdzono uchwytłych zmian w materiale pobranym od zwierząt po 7 dniach podawania antybiotyku.

BADANIA WŁASNE

Obserwacje kliniczne

Grupa I (tab. 1) obejmowała 17 dzieci w wieku od 2 tyg. do 14 mies., które z powodu choroby zasadniczej otrzymywały przez 7 dni metycylinę w dawce 100 mg/kg c.c. Z innych leków w sporadycznych przypadkach podawano im furazolidon, sulfoguanidynę, hydrokortison. W krwi obwodowej badanych dzieci stwierdzono średnio $2,4 \pm 3,6\%$ Eo. Analiza

moczu w 7 przypadkach nie wykazała odchyień od normy. W pozostałych stwierdzono białko w granicach $0,015 \pm 0,09\%$ (średnio $0,037 \pm 0,015$), w osadzie pojedyncze leukocyty oraz erytrocyty. Brzeg wątroby określany badaniem fizykalnym wyczuwalny był w linii środkowo-obojęzycznej 2—4 cm (średnio $3,2 \pm 0,5$) poniżej łuku żebrowego. Aktywność aminotransferaz w surowicy wynosiła przy przyjęciu dzieci do Kliniki: AlAt $21,3 \pm 8,5$ j/ml, AspAt $29,5 \pm 8,5$ j/ml.

Po 7-dniowej kuracji metycyliną Eo stanowiły $2,3 \pm 4,2\%$ krwinek białych. Analiza moczu w 10 przypadkach nie wykazywała odchyień od normy, w pozostałych stwierdzono białko $0,015 \pm 0,033\%$ (średnio $0,022 \pm \pm 0,008\%$) oraz pojedyncze erytrocyty i leukocyty w polu widzenia. Badaniem fizykalnym wątroby stwierdzono nieznaczne zmniejszenie się tego narządu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Brzeg wątroby był wyczuwalny 2—3 cm poniżej łuku żebrowego w linii środkowo-obojęzycznej (średnio $2,6 \pm 0,4$). Badania laboratoryjne surowicy wykazały następujące wartości średnie: AspAt $34,6 \pm 11,1$ j/ml, AlAt $25,2 \pm 7,2$ j/ml, próba BSP $0,23 \pm 0,16$ mg%.

Grupa II (tab. 2) obejmowała 36 niemowląt w wieku od 3 tyg. do 9 mies. Ze względu na schrczenie podstawowe dzieci te otrzymały przez 14 dni metycylinę w dawce 100 mg/kg c.c., a w uzasadnionych przypadkach dodatkowo hydrokortizon, sulfoguanidynę, furazolidon, witaminy. Badanie krwi obwodowej przy przyjęciu dzieci do Kliniki wykazało u nich średnio $2,0 \pm 2,4\%$ Eo. W moczu u 20 pacjentów nie stwierdzono zmian, a u pozostałych wykryto $0,015 \pm 0,099\%$ białka (średnio $0,072 \pm \pm 0,07$), w osadzie od 2—30 leukocytów oraz pojedyncze erytrocyty. Wątroba przed rozpoczęciem leczenia wystawała 2—5 cm poniżej łuku żebrowego w linii środkowo-obojęzycznej (średnio $3,3 \pm 0,7$). Poziom aminotransferaz wynosił średnio AlAt $21,7 \pm 13,1$ j/ml, AspAt $31,4 \pm 16,6$ j/ml.

Po dwu tygodniach podawania metycyliny uzyskano następujące wartości średnie: Eo $3,6 \pm 3,3\%$ krwinek białych. Analiza moczu w 19 przypadkach nie odbiegała od normy. W 17 przypadkach stwierdzono obecność białka w granicach $0,015 \pm 0,099\%$ (średnio $0,032 \pm 0,03$) od 2—30 leukocytów oraz 2—15 erytrocytów w polu widzenia. Wątroba zmniejszyła się w porównaniu ze stanem wyjściowym, wystawała w linii środkowo-obojęzycznej 2—4 cm poniżej łuku żebrowego (średnio $2,5 \pm 0,5$). Poziomy aminotransferaz w surowicy wynosiły średnio AlAt $30,2 \pm 13,4$, AspAt $41,3 \pm 11,5$ j/ml, wartość testu BSP $0,24 \pm 0,11\%$.

Obserwacje doświadczalne

Grupa kontrolna (fot. 1). Elektronomikrofotogramy komórek wątrobowych wykazywały ultrastrukturę typową dla hepatocytów tego gatunku. U zwierząt kontrolnych średnia wartość Eo we krwi wynosiła

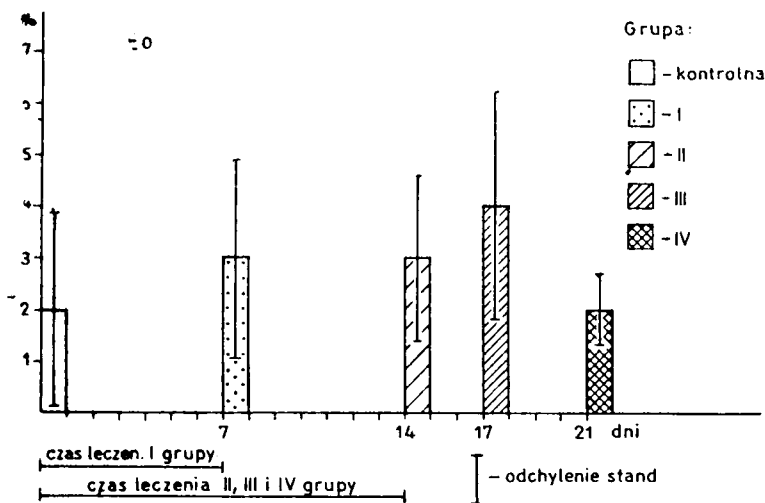
Tab. 2. Grupa II

Lp.	Nr hist. chor.	Inicjały	Płeć	Wiek w miesiącach	Rozpoznanie	Aminotransferazy w j/ml				BSP w mg%	Eozynofilia %		Wątroba w cm w linii śr.-obojcz.	
						AspAt		ALAt			I	II	I	II
						I	II	I	II					
1	4040	W. P.	m	2,5	Sepsis staph. Otitis m. bilater.	16,0	38,6	16,5	27,0	0,05	5	7	4	2,5
2	1223	K. T.	m	3	Pneumonitis multifoc. Otitis m. ac. bilat.	32,5	32,5	16,5	16,0	0,25	0	—	3	2
3	4689	P. T.	m	1	Sepsis staph. Pyodermitis. Otitis m. ac.	15,6	48,4	24,8	32,0	0,21	7	7	4	3
4	1495	L. J.	m	2	Sepsis staph. Diarrhoea ac. Otitis m. pur. bilat.	42,5	25,5	12,8	22,4	0,36	0	2	3	2
5	1413	D. P.	m	2,5	Pneumonitis multifoc. Otitis m. ac. bilat.	50,0	65,0	51,2	73,6	0,2	2	—	3	2
6	1631	P. J.	m	3	Pneumonitis multifoc. Otitis m. ac.	14,0	34,4	16,2	16,0	0,32	0	—	4	3
7	5545	K. M.	m	1	Pneumonitis multifoc. Otitis m. ac. bilat.	17,5	50,8	18,0	32,5	0,16	2	13	5	3,5
8	2236	P. A.	m	2	Pneumonitis multifoc. Otitis m. ac. bilat.	24,0	55,0	22,4	24,8	0,18	7	4	4,5	3
9	1146	J. A.	m	8	Pneumonitis multifoc. Rhino-pharyngitis. Bronchitis.	22,5	62,5	25,6	57,6	0,16	4	1	3,5	3
10	1271	B. P.	m	9	Pneumonitis multifoc. Bronchitis spastica	37,5	12,5	16,0	9,6	0,4	4	0	3	2
11	905	R. P.	m	1	Sepsis staph. Phlegmone reg. glutei et fem. dex. et anti-brachii dex.	32,5	50,4	24,0	35,0	0,28	0	1	3	2

12	2324	T. M.	m	2,5	<i>Pneumonitis bilat. Diarrhoea ac. Otitis media acuta dex.</i>	37,5	52,6	32,0	32,5	0,25	0	3	2,5	2
13	2718	D. R.	m	2	<i>Sepsis staph. Diathesis exud.</i>	32,0	40,0	17,4	26,5	0,3	2	—	4	3
14	1735	K. M.	m	2,5	<i>Pneumonitis multifocalis Diarrhoea ac. Otitis m. ac. bilat. Vitrium cordis.</i>	24,8	50,0	18,4	48,0	0,13	0	1	4	3,5
15	2826	W. D.	m	5	<i>Diarrhoea ac. Otitis m. ac. bilat. Vitrium cordis.</i>	20,8	30,0	22,0	22,5	0,2	3	1	2	2
16	2104	O. A.	m	2,5	<i>Pneumonitis multifocalis</i>	57,5	62,8	67,2	42,8	0,46	2	8	3	3
17	2105	P. P.	m	6	<i>Pneumonitis multifoc. Otitis m. pur. bilat. Diarrhoea ac.</i>	14,0	25,0	26,4	19,4	0,05	0	1	3	2,5
18	4185	L. A.	m	2	<i>Antrooitis pur. bilat. Diarrhoea acuta.</i>	32,5	34,0	15,0	22,8	0,21	1	7	4	2,5
19	1184	S. D.	m	1,5	<i>Pneumonitis multifoc. bilater. Diarrhoea tox. Otitis m. bilat.</i>	17,5	25,5	16,0	16,0	0,36	1	2	3	2
20	5516	K. P.	m	4	<i>Pneumonitis multifoc. bilat. Otitis m. ac. sin. Bronchitis.</i>	12,4	36,0	17,5	22,0	0,12	1	—	4	3
21	653	M. W.	m	1	<i>Pneumonitis multifoc. bilat. Otitis media ac. bilat.</i>	35,0	37,5	28,8	30,0	0,35	1	2	3	3
22	531	W. W.	m	2	<i>Pneumonitis multifoc. Otitis m. pur. bilat. Diarrhoea</i>	22,5	25,0	19,2	17,5	0,12	2	2	3	2
23	2232	K. D.	m	2	<i>Diarrhoea acuta. Otitis m. ac.</i>	40,0	48,4	44,8	25,0	0,24	1	1	3	2,5
24	296	R. E.	ż	6	<i>Pneumonitis multifoc. Otitis m. pur. bilat.</i>	16,0	20,8	25,0	19,4	0,12	0	—	3	2,5
25	1418	W. M.	ż	8	<i>Pneumonitis multifoc.</i>	18,5	44,5	16,0	35,0	0,27	0	0	5	4
26	2186	S. M.	ż	3	<i>Sepsis staph. Otitis m. pur. bilat.</i>	80,0	47,5	51,2	10,2	0,4	8	8	3	2,5
27	2806	D. J.	ż	2	<i>Furunculosis capitis staph. Inf. tractu urinarii.</i>	24,6	38,4	12,8	24,5	0,2	0	4	3	2
28	1428	B. M.	ż	1	<i>Pyodermitis staph. Diarrhoea ac. Pneumonitis multifoc. Otitis m.</i>	45,0	47,0	19,2	25,6	0,25	7	5	3,5	2,5

29	1050	A. A.	ż	2	Ostitis fem. dex. Fractura pat- holog. fem. dex.	16,5	40,0	19,8	25,0	0,32	1	5	2,5	2	
30	1116	K. M.	ż	2	Pneumonitis multifoc. Praema- turitas. Pneumothorax.	32,5	40,2	38,4	42,0	0,4	2	0	2	2	
31	1822	S. M.	ż	3	Pneumonitis multifoc. Otitis m. sin.	28,4	52,5	25,0	34,6	0,24	1	—	4	3	
32	1994	M. J.	ż	9	Sepsis staph. Pneumonitis mul- tifoc. Otitis m. ac. bilat. Vi- tium cordis.	80,0	42,5	54,4	51,2	0,43	1	3	3	2	
33	1985	K. A.	ż	1	Furunculosis. Diarrhoea ac. Praematuritas.	47,5	55,0	35,2	47,0	0,15	3	5	3	2,5	
34	2456	N. B.	ż	2	Pneumonitis multifoc. Diarr- hoea ac.	30,0	52,5	73,6	41,5	0,2	—	4	2,5	2	
35	1913	G. E.	ż	1	Sepsis staph. Pyodermitis. Oti- tis m. ac. bilat.	35,0	40,0	12,8	32,8	0,13	6	4	3,5	3	
36	2300	B. M.	ż	1	Pneumonitis multifoc. Diarr- hoea ac.	32,5	25,0	51,5	18,2	0,15	1	—	3	2,5	
						Srednio:		31,4	41,3	21,7	30,2	0,24	2,0	3,6	2,5
								±16,6	±11,5	±13,1	±13,4	±0,11	±2,4	±3,1	±0,5

AspAT — aminotransferaza asparaginianowa, AlAT — aminotransferaza alani-
nowa, BSP — próba bromsulfaleinowa, I — wartości w dniu przyjęcia do Kliniki,
II — wartości po zakończeniu leczenia metycyliną.



Ryc. 1. Odsetek granulocytów kwasochłonnych w krwi obwodowej szczurów
Percentage of eosinophilic granulocytes in the peripheral blood rats

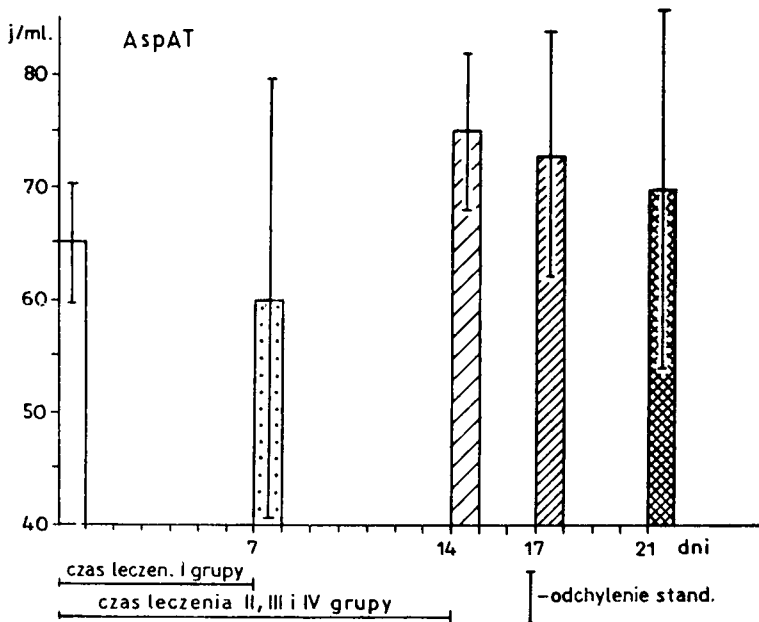
2,0 ± 1,9% w moczu obecność białka średnio 0,131 ± 0,08⁰/₀₀ pojedyncze leukocyty (2—3 w polu widz.). Aktywność AlAt wynosiła 19,8 ± 8,8 j/ml, AspAt 65,0 ± 5,5 j/ml, wartość próby BSP 0,25 ± 0,04 mg%.

Grupa doświadczalna I (fot. 2). W ultrastrukturze komórek wątrobowych po 7 dniach podawania metycyliny nie stwierdzono istotnych róż-



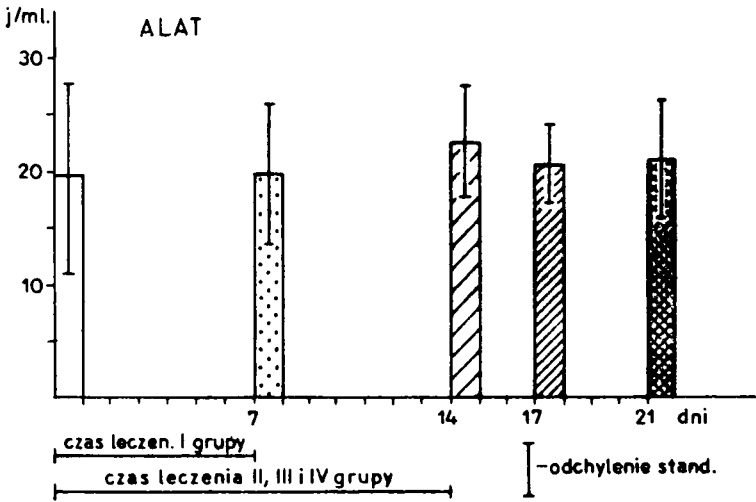
Ryc. 2. Wartość próby BSP u szczurów
BSP-values in rats

nic w porównaniu z grupą kontrolną. Kształt komórek został zachowany, niezmienione pozostały jądra, kanały siatki śródplazmatycznej i wszystkie występujące w niej organoidy komórkowe, jak mitochondria, aparat Golgiego, ergastoplazma. Zachowany też został prawidłowy obraz przestrzeni Dissego. Badania laboratoryjne w tej grupie zwierząt wykazały $3,0 \pm 1,9\%$ Eo we krwi obwodowej, w moczu średnio $0,26 \pm 0,11\%$ białka, pojedyncze leukocyty (2—6) i erytrocyty (3—5) w polu widz. Poziom aminotransferaz w surowicy wynosił AlAt $19,8 \pm 6,3$ j/ml, AspAt $60,0 \pm 20,4$ j/ml, próba BSP $0,23 \pm 0,07$ mg%.

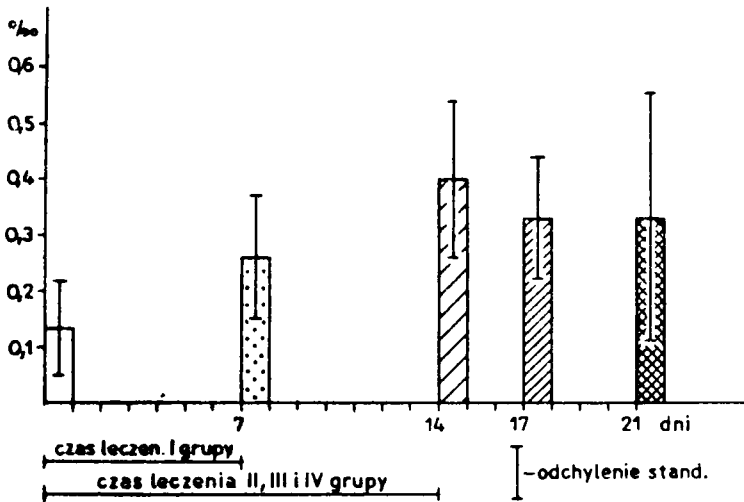


Ryc. 3. Aktywność AspAt u szczurów
The AspAt in rats

Grupa doświadczalna II (fot. 3, 4, 5, 6). Po 14-dniowym okresie podawania metycyliny stwierdzono istotne zmiany w ultrastrukturze komórki wątrobowej w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany te dotyczyły przeważnie mitochondriów. W obrębie tych organelli powstawały najpierw ubytki w obrębie substancji macierzystej z uwypukleniem w tym miejscu otoczki mitochondrialnej. Ubytek powiększał się, uwypuklenie mitochondrium wzrastało, otoczka ulegała rozwarstwieniu, uszkodzeniu, z fragmentaryzacją błony wewnętrznej. Uszkodzenie mitochondriów prawdopodobnie postępowało dalej, tak że pozostawały z tych organelli komórkowych jedynie fragmenty struktur błoniastych widoczne na terenie cytoplazmy. Obok całkowicie zniszczonych mitochondriów wi-

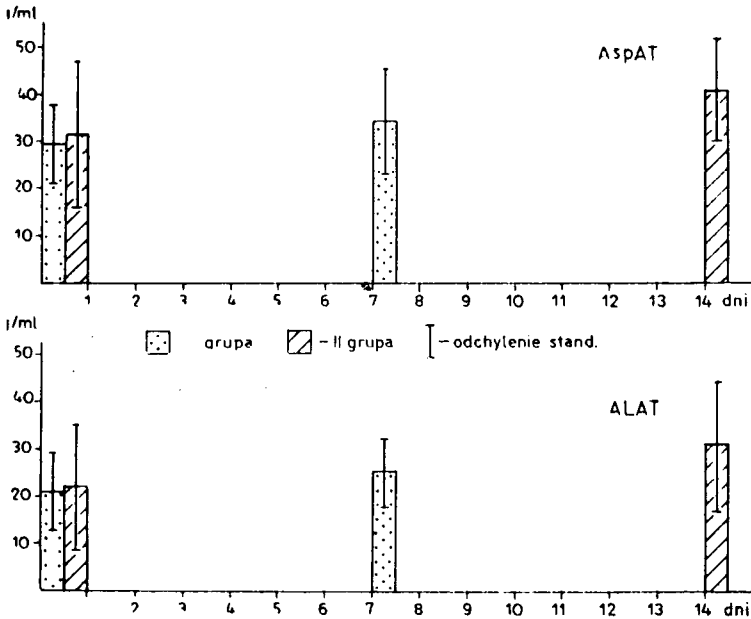


Ryc. 4. Aktywność AlAt u szczurów
 The AlAt activity in rats



Ryc. 5. Proteinuria u szczurów
 Proteinuria in rats

doczne też były mitochondria z zachowaną strukturą. W obrębie hepatocytów obserwowano obszary opustoszałej cytoplazmy. W porównaniu z kontrolą więcej było lizosomów, rzadko udawało się stwierdzić obecność form ultrastrukturalnych, które mogły odpowiadać układowi Golgiego. Jądra komórek zachowały swą budowę. Niezmienione też pozostały kanaliki żółciowe oraz przestrzenie Disseo. Duża liczba komórek opisy-



Ryc. 6. Aktywność AlAt i AspAt u dzieci
The AlAt and Asp At activity in children

wanej grupy zwierząt wykazywała zmniejszone wymiary, zagęszczoną cytoplazmę, w której widoczne były mitochondria o zatartym rysunku wewnętrznym. Jądra komórek posiadały przejaśnioną strukturę, a ich chromatyna zbijała się w wyraźne, duże skupiska. Komórki te określano jako będące w stanie martwicy. Badania laboratoryjne po 2 tygodniach podawania metycyliny wykazały Eo $3,0 \pm 1,6\%$, w moczu obecność białka średnio $0,40 \pm 0,14\text{‰}$, pojedyncze leukocyty (0—2) oraz erytrocyty (5— w p. w.). Aminotransferazy wykazywały średnio następujące wartości: AlAt $22,4 \pm 4,9$ j/ml, AspAt $75,0 \pm 7,1$ j/ml, próba BSP wynosiła $2,14 \pm 1,3\%$.

Grupa doświadczalna III (fot. 7). W 3 dni po 14-dniowym podawaniu metycyliny stwierdzono cofanie się opisywanych poprzednio zmian. Mniej było komórek martwiczych leżących pomiędzy komórkami mięszu, mniejszy procent mitochondriów wykazywał zaburzenia swojej struktury podobne do opisanych w poprzedniej grupie doświadczeń. W badaniach dodatkowych stwierdzono $4,0 \pm 2,2\%$ granulocytów kwasochłonnych, w moczu białko (średnio $0,33 \pm 0,11\text{‰}$), pojedyncze (1—3) leukocyty oraz erytrocyty (2—4) w polu widzenia. Wartości aminotransferaz wynosiły AlAt $20,4 \pm 3,5$ j/ml, AspAt $73,0 \pm 10,9$ j/ml. Próba BSP $1,3 \pm 0,8$ mg%.

Grupa doświadczalna IV. W 7 dni po zaprzestaniu podawania mety-

cyliny stwierdzono prawie całkowitą regresję opisywanych zmian (fot. 8). W komórkach wątrobowych tej grupy nie stwierdzono zmian w mitochondriach, spotykano duże ilości ergastoplazmy, niezmienione jądra i układ Golgiego oraz pojedyncze lizosomy. Badania laboratoryjne krwi wykazywały także wartości zbliżone do grupy kontrolnej (ryc. 1, 2, 3, 4, 6). Poziom aminotransferaz wynosił średnio AlAt $21,0 \pm 5,3$ j/ml, AspAt $70,4 \pm 16,1$ j/ml, próba BSP wynosiła $0,37 \pm 0,16$ mg%. Eozynofilia średnio $2,0 \pm 0,7\%$. Analiza moczu (ryc. 5) wykazała białko średnio $0,33 \pm 0,22^{0/00}$, pojedyncze leukocyty i erytrocyty w polu widzenia.

OMOWIENIE WYNIKÓW

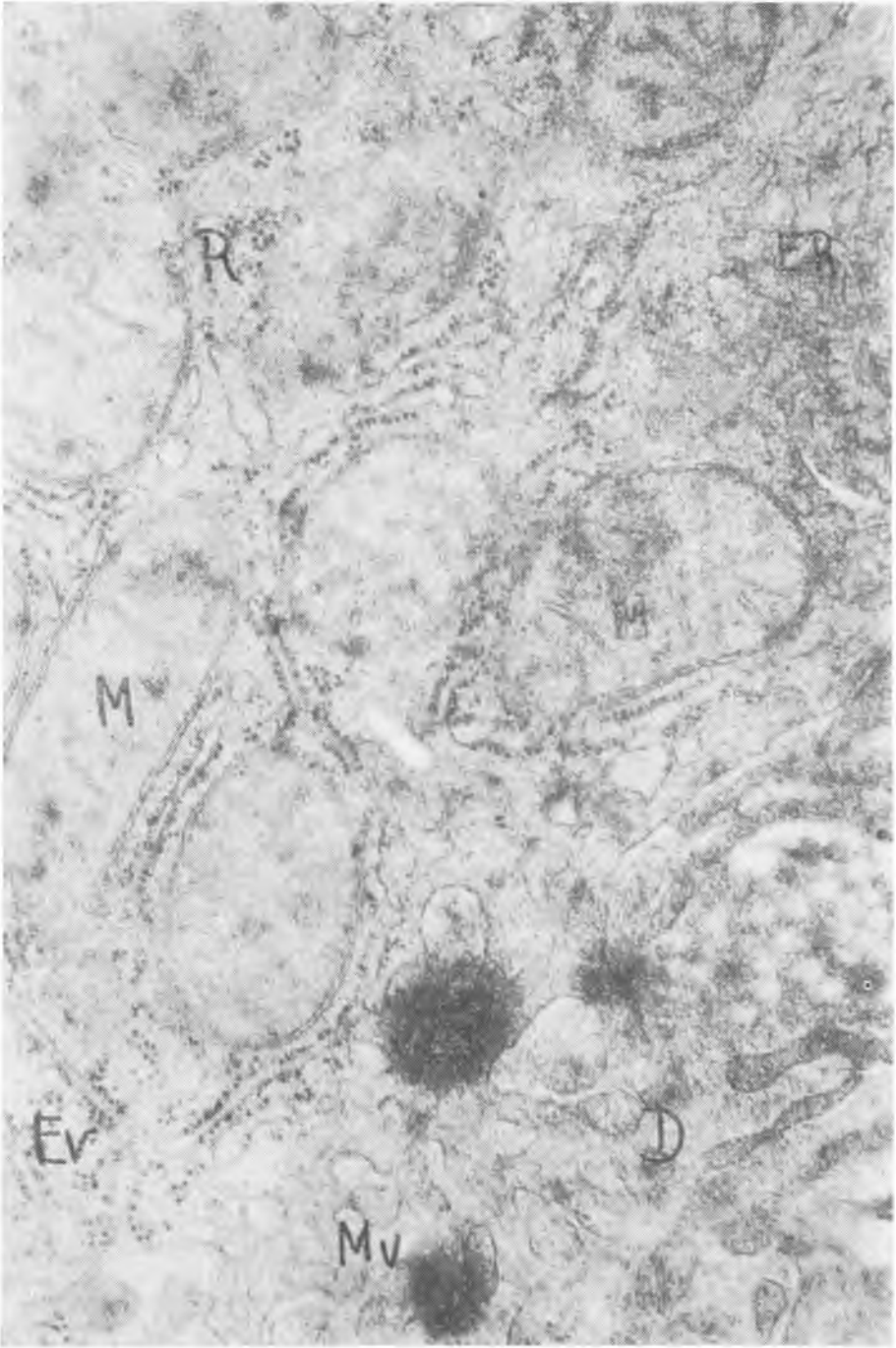
W przeważającej liczbie przypadków nie spostrzega się objawów ubocznych w czasie leczenia antybiotykami w dawkach leczniczych. Ich pojawienie się zależne jest od rodzaju oraz stopnia oczyszczenia leku, dawki, czasu leczenia, zakresu działania leku, a także właściwości osobniczych organizmu (6). Działanie uboczne może wystąpić w następstwie uszkodzenia lub genetycznego uwarunkowania niewydolności niektórych układów enzymatycznych biorących udział w czynności odtruwającej ustroju, np. niedobór dehydrogenazy glukozy-6 fosforanowej u noworodków może spowodować u nich po podaniu chloromycetyny toksyczne, a nawet śmiertelne stężenie leku w ustroju (38). Podobnie zmniejszona wydolność wątroby i nerek obniża tolerancję ustroju na antybiotyk czy chemioterapeutyk.

Szkodliwy wpływ niektórych antybiotyków na nerki obserwowano także w przypadkach, gdy przed podjęciem leczenia nerki były wydolne i sprawnie działające. To działanie prowadziło do zmian czynnościowych, a niekiedy i morfologicznych w nerkach (1, 13, 21). Udokumentowanie związku przyczynowego pomiędzy podawaniem antybiotyku a wystąpieniem odczynu nerkowego nastęrcza wiele trudności ze względu na schorzenie pierwotne, które stanowi wskazane do podjęcia leczenia przeciwbakteryjnego i może również powodować uszkodzenie nerek.

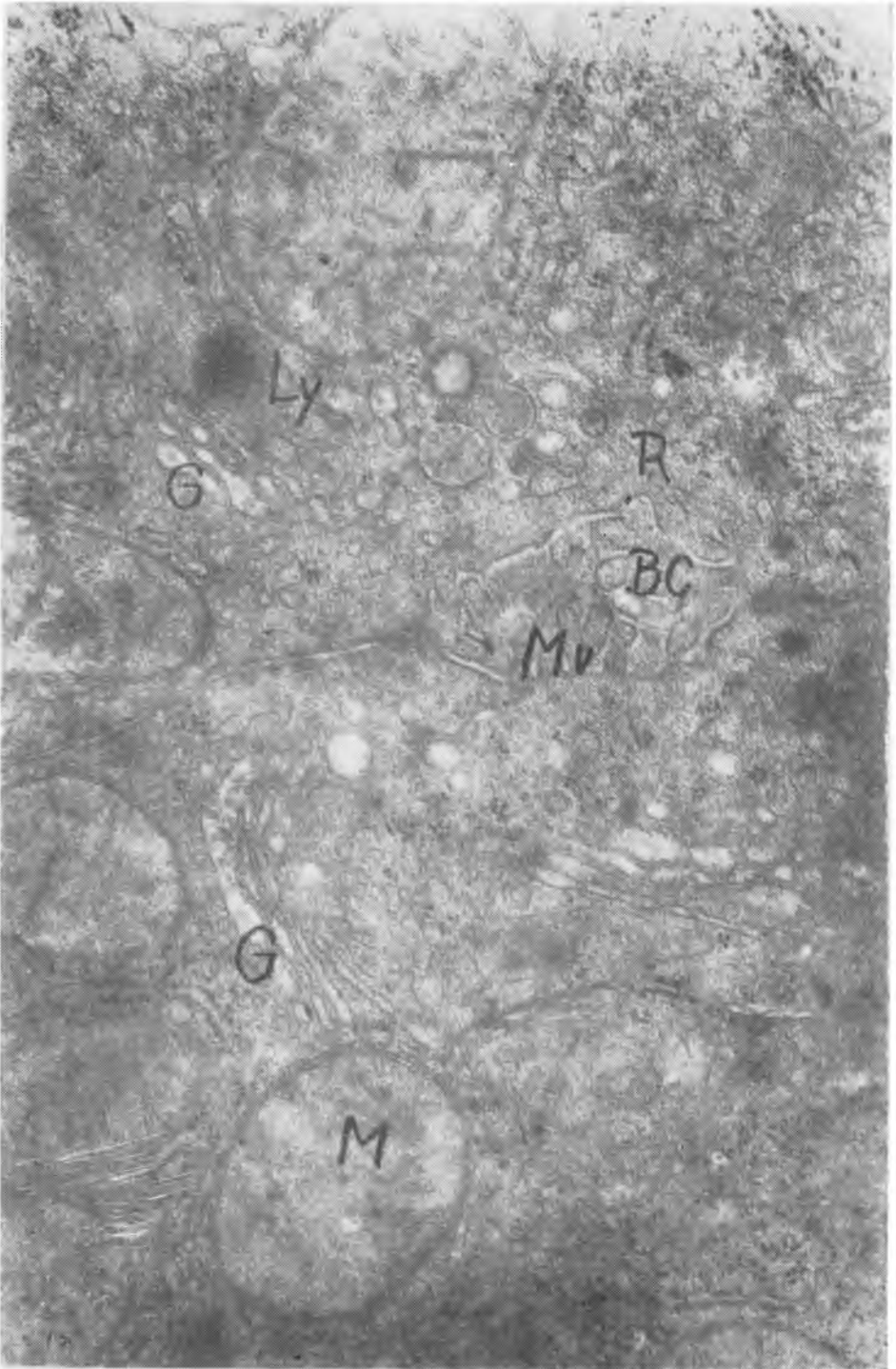
W obserwacjach klinicznych stwierdzano wystąpienie białkomoczu i krwinkomoczu, ale zmiany te występowały w części przypadków także przed rozpoczęciem leczenia metycyliną. W grupie I w 58% przypadków stwierdzono średnio $0,037 \pm 0,15^{0/00}$ białka, zaś w grupie II w 44% obecność białka w ilości $0,072 \pm 0,07^{0/00}$. W osadach moczu stwierdzano jedynie pojedyncze erytrocyty. Obecność zmian w moczu przed rozpoczęciem leczenia może wskazywać na odczyny nerkowe powstałe w przebiegu procesu chorobowego. Dlatego też przyczyny tych zmian należy określać z dużą ostrożnością. W obserwacjach doświadczalnych można było uniknąć dodatkowego czynnika chorobotwórczego.

Narządem, który bardzo często w żywy sposób reaguje na toksyczne działanie antybiotyków, jest wątroba. Objawem tej reakcji może być upośledzenie funkcji wątroby, lub towarzyszące mu zmiany w strukturze tego narządu. Wpływ niektórych antybiotyków na stan czynnościowy wątroby badali m.in. Boroń i Jeżyna (5) oraz Szotowa (36). O zaburzeniach czynności wątroby po antybiotykoterapii mogły — zdaniem tych autorów — świadczyć podwyższone wartości fosfatazy alkalicznej, cholinesterazy oraz aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej. Obserwacje innych autorów (6,38) wskazują na zaburzenia struktury wątroby po stosowaniu antybiotyków, szczególnie wyraźne po tetracyklinie, chloromycetynie i chlorotetracyklinie. W badaniach histopatologicznych stwierdzano często wakuolizację i rozpad oraz zwyrodnienie tłuszczowe i zanik komórki wątrobowej.

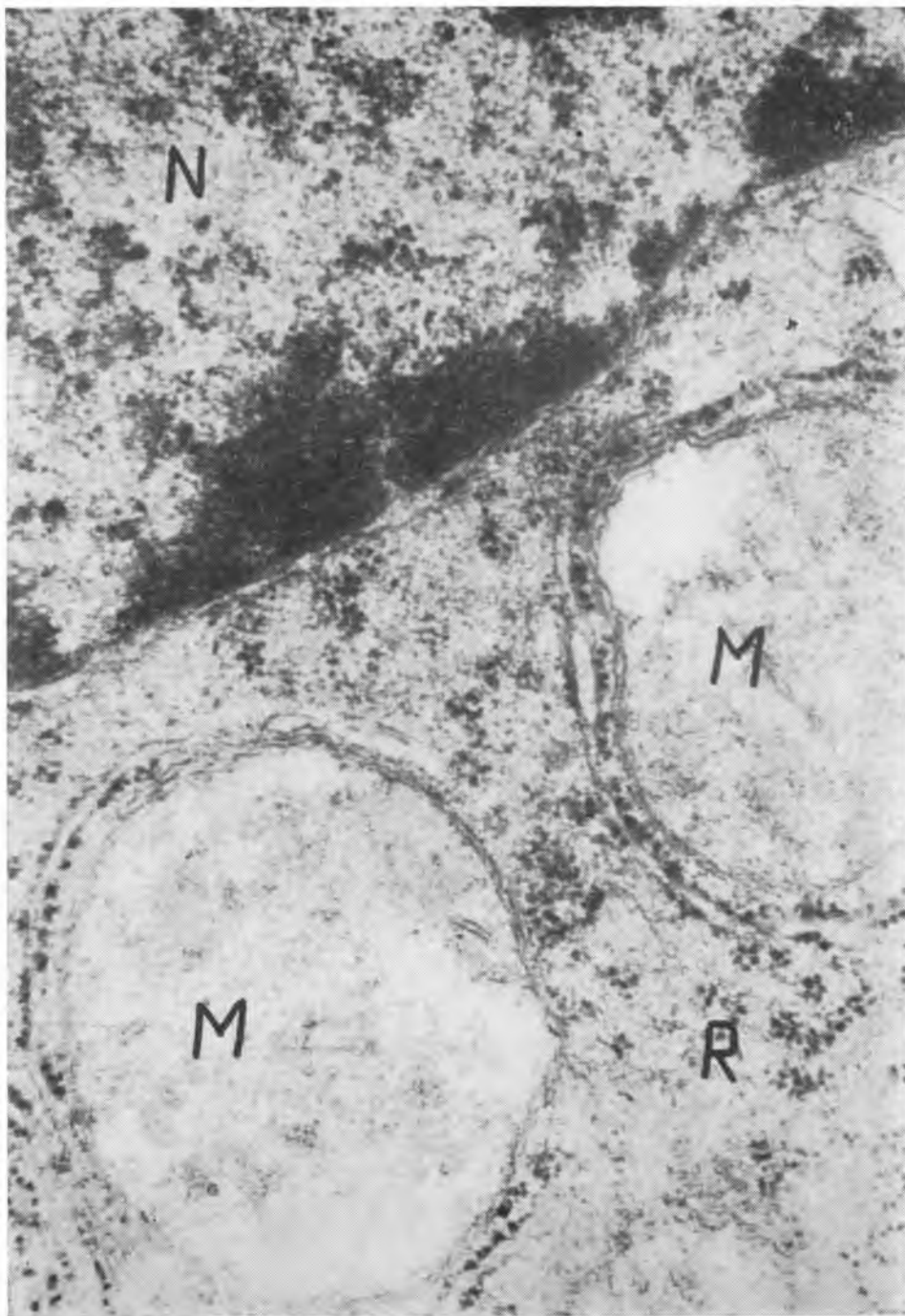
Własne obserwacje kliniczne i doświadczalne mogą wskazywać na zaburzenie funkcji komórki wątrobowej po metycylinie. Zmianom czynnościowym wątroby towarzyszyły też zmiany strukturalne hepatocytów. W ultrastrukturze hepatocytów I grupy doświadczalnej nie stwierdzono uchwytanych różnic w porównaniu z kontrolą. Wyraźne zmiany wystąpiły dopiero po 14 dniach podawania leku. Polegały one na uszkodzeniu mitochondriów, w których dochodziło do zaburzeń struktury wewnętrznej oraz rozwarstwienia i przerywania otoczek. Bardzo podobne zmiany opisane były przez Hutterera i wsp. (22) w komórkach wątrobowych po podaniu 3-metyl-4-dimetylamino benzenu. Za wstecznym charakterem zmian w komórkach wątrobowych tej grupy zwierząt poza zmianami w mitochondriach może także przemawiać wzrost liczby lizosomów oraz zmniejszenie liczby ergastoplazmy. Symptodem zmian wstecznych w komórkach wątrobowych II grupy doświadczalnej było pojawienie się komórek o zmniejszonych rozmiarach i gęstej elektronowo cytoplazmie. Takie komórki uważane są za hepatocyty znajdujące się prawdopodobnie w stadium martwicy (37). Zmiany o charakterze wstecznym w komórkach wątrobowych mogą być spowodowane również przez inne leki, jak chloropromazyna, barbituraty, leki przeciwdrgawkowe, chlorochina, cyklofosfamid (19, 20, 31, 33, 34). Zmiany te autorzy uważali za odwracalne — cofały się natychmiast lub w kilka do kilkunastu dni po zaprzestaniu podawania leku. Odwracalne były też zmiany w hepatocytach szczurów, spowodowane 14-dniowym podawaniem metycyliny. W 3 dni po ostatniej iniekcji antybiotyku mniejsza liczba mitochondriów w poszczególnych komórkach wykazywała uszkodzenia, stopień tego uszkodzenia był mniejszy niż bezpośrednio po 14 dniach podawania metycyliny. Nie stwierdzono uszkodzeń otoczek mitochondrialnych, wzrostu liczby lizosomów ani opustoszeń cytoplazmy. Istotnym objawem regresji wydaje się mniejsza liczba komórek będących w stanie martwicy,



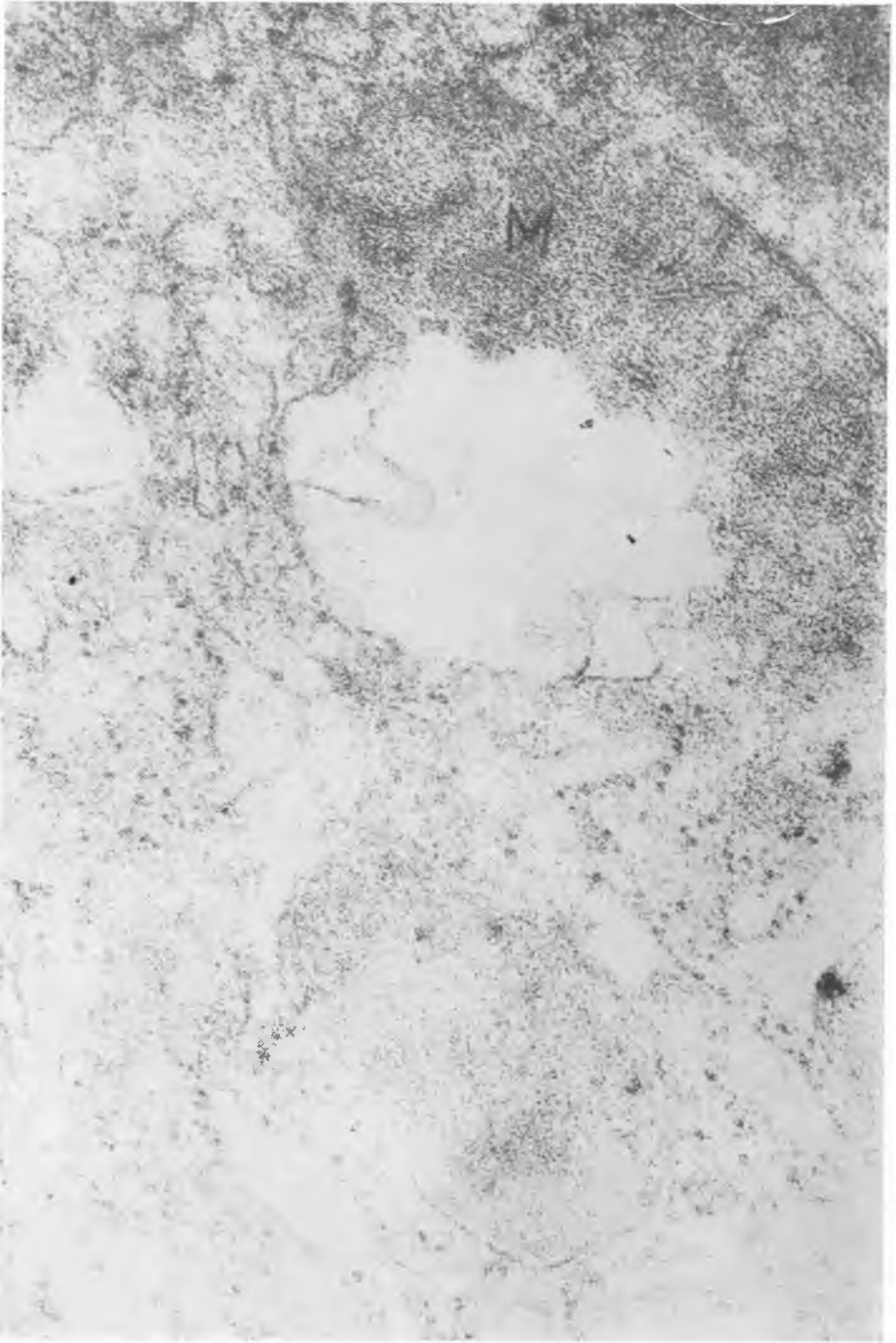
Ryc. 1



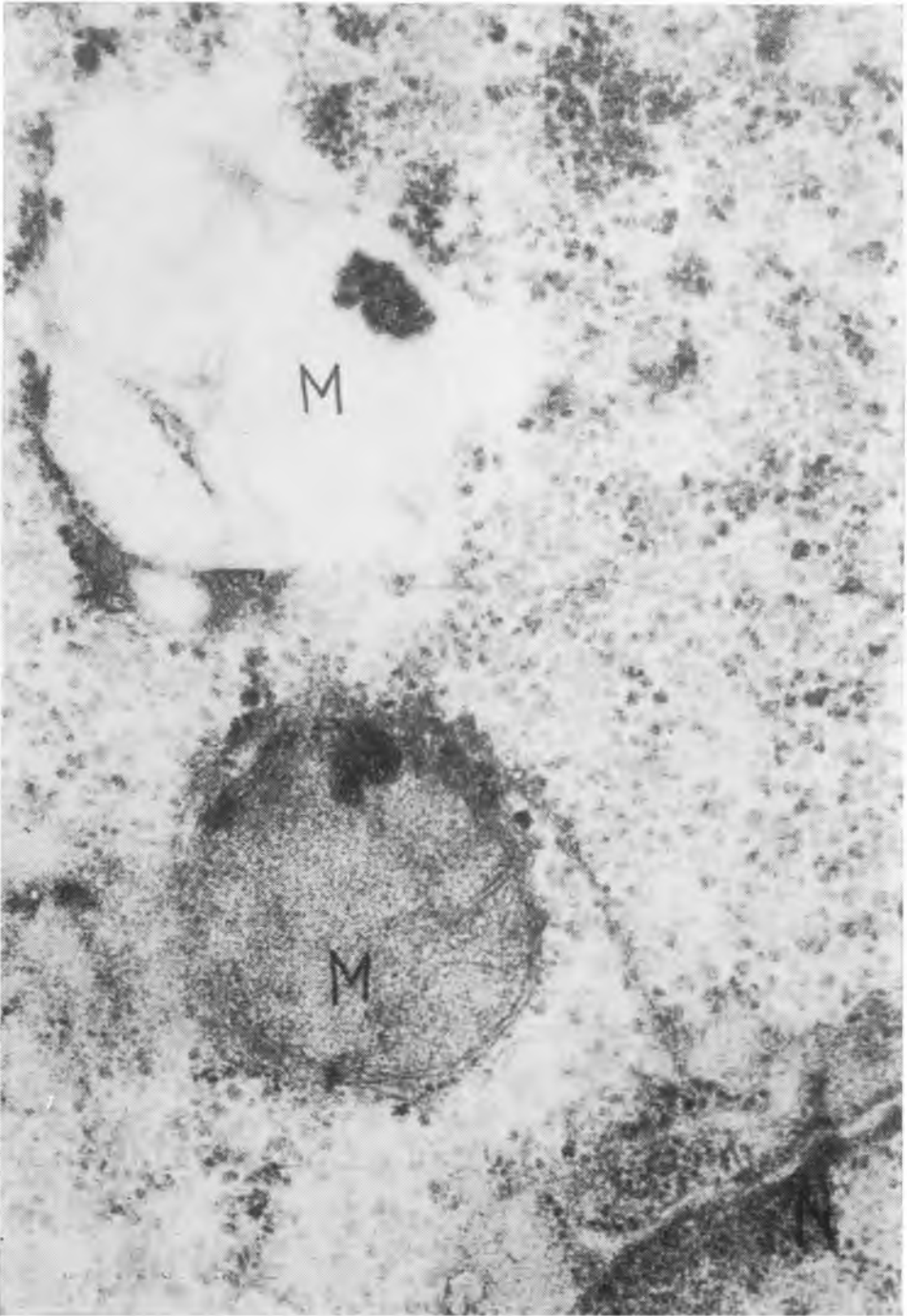
Ryc. 2



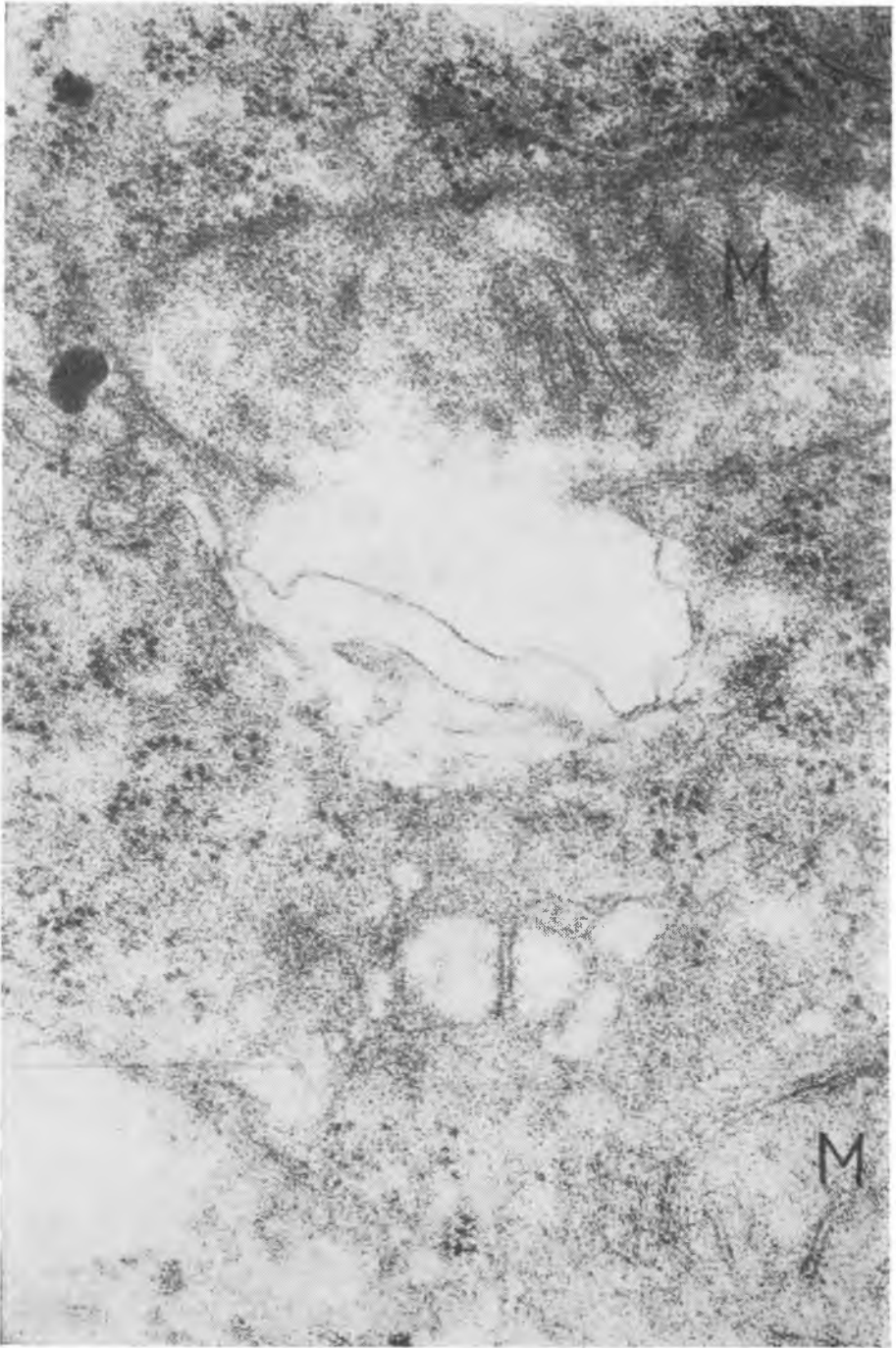
Ryc. 3



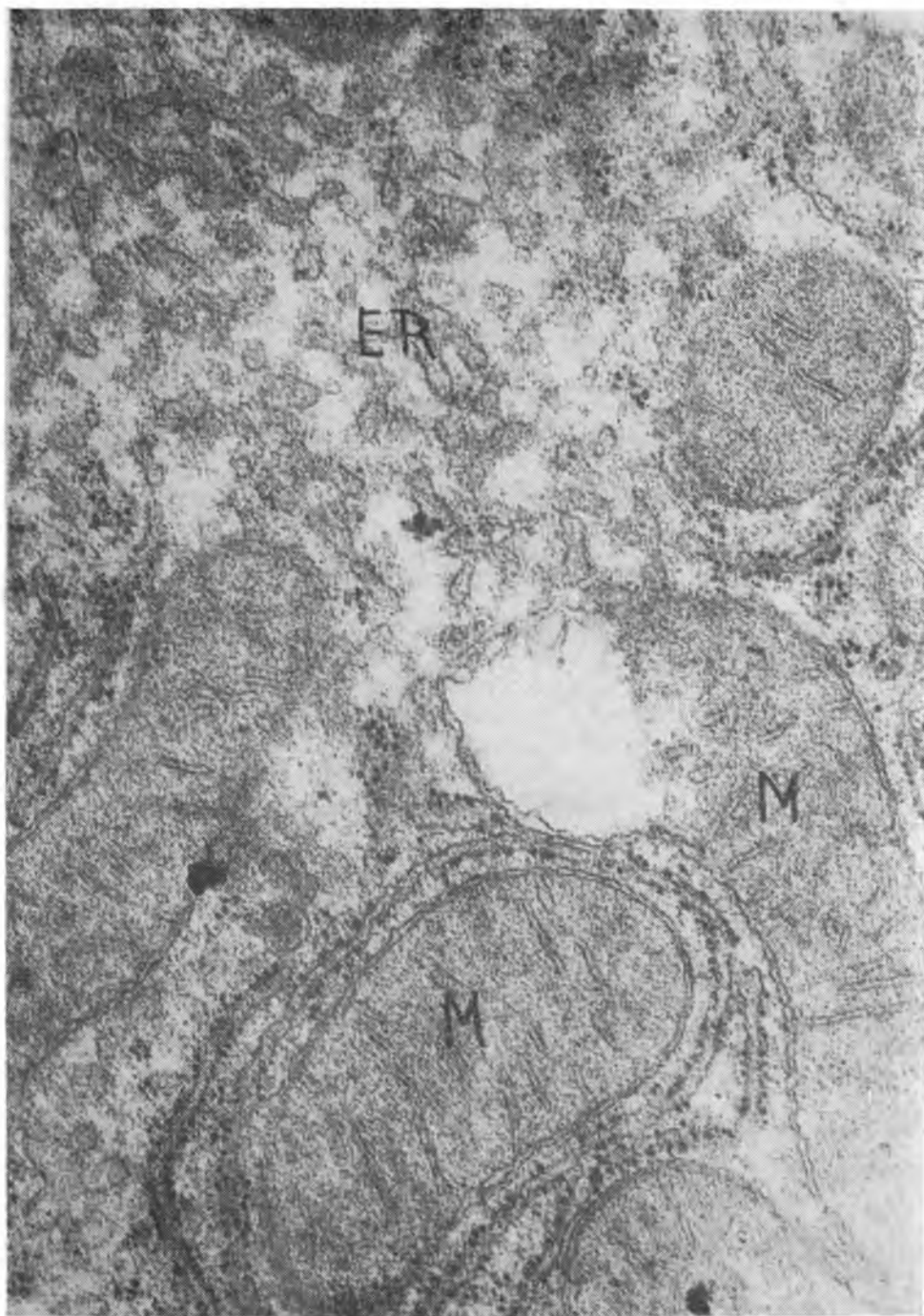
Ryc. 4



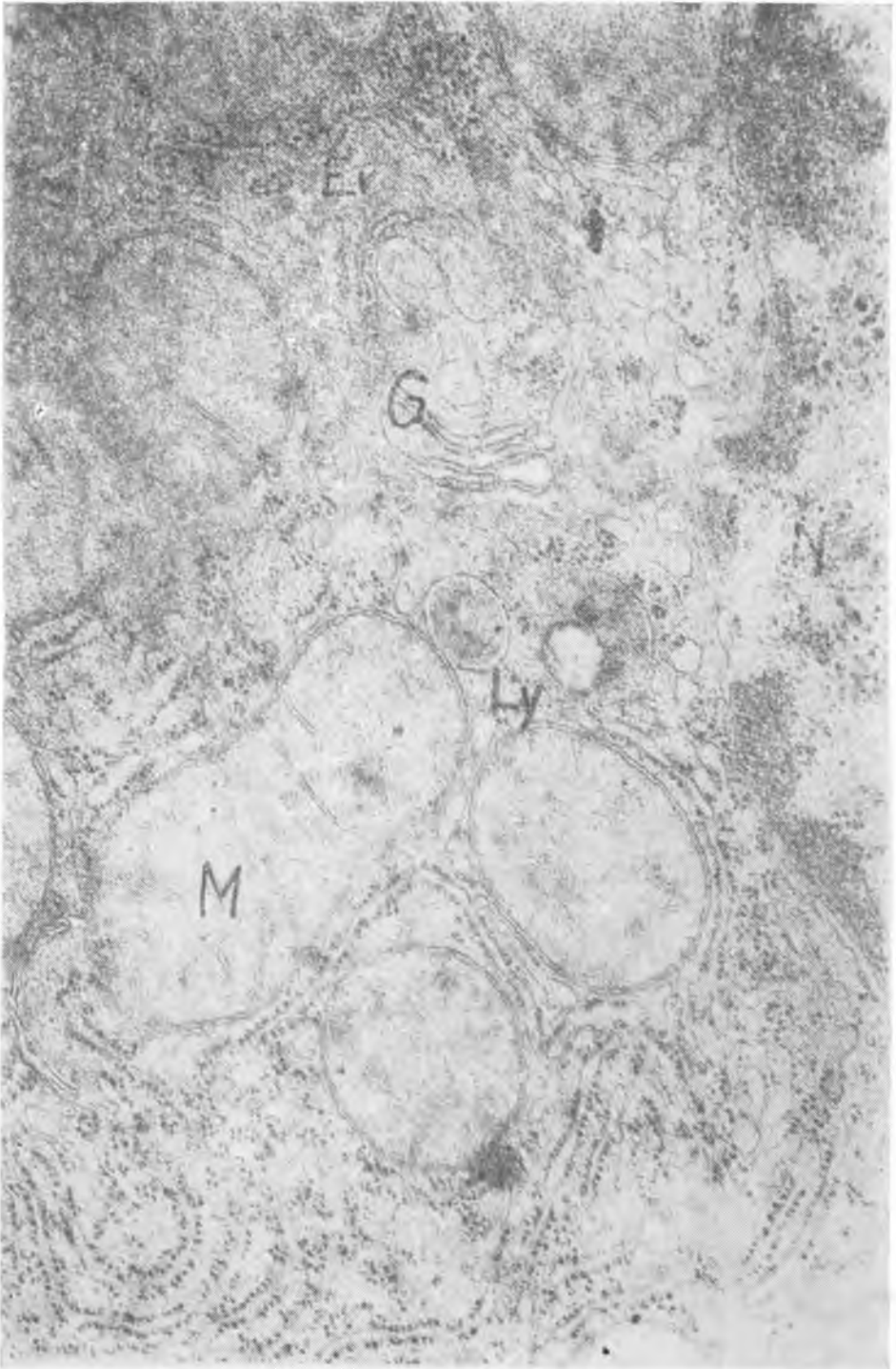
Ryc. 5



Ryc. 6



Ryc. 7



Ryc. 8

Utrzymywała się natomiast nadal mniejsza liczba struktur ergastoplazmatycznych i układu Golgiego. Stwierdzone zmiany cofały się całkowicie już w 7 dni po zaprzestaniu podawania metycyliny. Ultrastruktura hepatocytów w tej grupie nie odbiegała od normy.

Uzyskanych wyników nie należy i nie można uważać za próbę potępienia leczenia metycyliną. Obserwacje kliniczne były ograniczone, a doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach nie można odnosić do ludzi. Poza tym doświadczenie wykonane było na zbyt małym materiale zwierzęcym, aby móc sprostać wymogom swego rodzaju próby biologicznej. Wyniki uzyskane w nim zwracają uwagę na istniejące niebezpieczeństwo oraz potrzebę świadomego i celowego zlecenia tego i innych antybiotyków, wobec częstego stosowania ich we współczesnym leczeniu.

WNIOSKI

1. Stosowanie metycyliny w dawkach leczniczych powoduje zaburzenie funkcji i ultrastruktury komórek wątrobowych.

2. O zaburzeniu funkcji komórek wątrobowych mogą pośrednio świadczyć podwyższone wartości aminotransferaz alaninowej i asparagianowej oraz próby BSP, proporcjonalne do czasu podawania leku.

3. Na zaburzenia ultrastruktury komórek wątrobowych wskazują uszkodzenia mitochondriów, cytoplazmy podstawowej, zmniejszenie ilości ergastoplazmy i zwiększenie liczby lizosomów.

4. Zarówno zmiany czynnościowe, jak i ultrastrukturalne komórek wątroby cofają się po zaprzestaniu podawania metycyliny, osiągając stan zbliżony do normy w ciągu około 7 dni.

5. Podawanie metycyliny może powodować w warunkach doświadczalnych zaburzenie funkcji nerek i wystąpienie odczynów alergicznych, przejawiające się zwiększeniem ilości białka w moczu i wystąpienie eozynofilii.

PIŚMIENNICTWO

1. Abramowicz M., Chester M., Edelman J.: *Clin. Ped.* 7, 389—390, 1968.
2. Andrew W.: *Am. J. Anat.* 110, 1—18, 1962.
3. Armata J., Wyszowski J., Zajaczkowski J., Cyklis R.: *Pol. Tyg. Lek.* 15, 557—559, 1971.
4. Bielański W., Michalik T.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* 43, 1099—1106, 1969.
5. Boroń P., Jeżyna Cz.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* 34, 413—418, 1964.
6. Bober S., Grzęda W., Krótkiewski A., Namysłowska I.: *Uboczne działanie antybiotyków*, PZWL Warszawa 1961.
7. Brauning G. E., Remington J. S.: *JAMA* 203, 103, 1968.
8. Chyliński J.: *Pol. Tyg. Lek.* 17, 650—652, 1971.
9. David H.: *Beitr. Path. Anat.* 134, 464—479, 1966.
10. Edwards O. U., Huskisson E. C., Taylor R. T.: *Brit. Med. J.* 1, 26—27, 1970.

11. Elfresh A. E., Huang N. N.: *New. Engl. J. Med.* **266**, 246—247, 1962.
12. Fejgin R. D., Fiascone A.: *New. Engl. J. Med.* **272**, 903—904, 1965.
13. Gawęcka I., Krus S., Rewerski W.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* **35**, 627—631, 1965.
14. Gębala A.: *Ped. Pol.* **9**, 241, 1954.
15. Gietko M., Kacprzyk S.: *Wiad. Lek.* **23**, 1547, 1970.
16. Gietko M., Kacprzyk S., Worowska J.: *Ped. Pol.* **12**, 1495, 1969.
17. Golblatt P. J., Sullivan R. J.: *Cancer Res.* **30**, 1349—1356, 1970.
18. Grattan W. A.: *J. Ped.* **64**, 285—287, 1964.
19. Herdson P. B., Garwin P. J.: *Lab. Invest.* **13**, 1032—1037, 1964.
20. Herdson P. B., Garwin P. J., Jennings R. B.: *Amer. J. Path.* **44**, 30, 1964.
21. Hurriet C.: *Press. Med.* **76**, 183, 1968.
22. Hutterer F., Klion F. M., Wengraf A., Schaffner F., Popper H.: *Lab. Invest.* **20**, 455—464, 1969.
23. Janukowicz K.: *Ped. Pol.* **6**, 723—727, 1969.
24. Janukowicz K.: *Wiad. Lek.* **25**, 419, 1972.
25. Kuryłowicz W., Kowszyc-Gindifer Z.: *Postępy w dziedzinie badań nad antybiotykami o znaczeniu klinicznym. Postępy w dziedzinie antybiotyków. Materiały z sympozjum 12 XII 1968 w Warszawie, Warszawa 1969.*
26. Kułak M.: *Wiad. Lek.* **24**, 2311—2313, 1971.
27. Lipkina G. S.: *Antibiotiki* **15**, 449—454, 1970.
28. London R. D.: *J. Ped.* **70**, 285—286, 1967.
29. Mynte T.: *Przegl. Lek.* **269**, 1962.
30. Reitman S., Frankel H.: *J. Cl. Path.* **56**, 29, 1957.
31. Remmer H., Merker H. J.: *Klin. Wschr.* **41**, 276—283, 1963.
32. Romanowska-Górecka B.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* **42**, 819—823, 1969.
33. Schaffner F., Popper H.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **10**, 777—779, 1959.
34. Simon H., Kemmer Ch., Müller M.: *Frankfurter Ztschr. Path.* **74**, 100—120, 1964.
35. Szczerbakowa E. G., Braude A. I.: *Biul. Eksp. Biol. Med.* **10**, 112—114, 1966.
36. Szotowa W.: *Ped. Pol.* **9**, 901—907, 1962.
37. Tanikawa K.: *Ultrastructural Aspects of the Liver and its Disorders.* Springer Verlag Berlin — Heidelberg — New York, Igaku Shoin Ltd. Tokyo 1968.
38. Towpik J.: *Aktualne dane o ubocznym działaniu antybiotyków. Postępy w dziedzinie antybiotyków. Materiały z Sympozjum w Warszawie 12 XII 1968 r., Warszawa 1969.*

Otrzymano 5 V 1974.

OBJASNIENIE FOTOGRAFII

Fot. 1. Grupa kontrolna. Wątroba szczura. R — rybosomy, ER — siatka śródplazmatyczna gładka, M — mitochondria, Er — ergastoplazma, D — przestrzeń Dissego, Mv — mikrokosmki, Pow. ok. 38 500×.

Fot. 2. Grupa doświadczalna I. Wątroba szczura. Ly — lizosomy, G — układ Golgiego, R — rybosomy, BC — kanalik żółciowy, Mv — mikrokosmki, M — mitochondria. Pow. ok. 41 500×.

Fot. 3. Grupa doświadczalna II. Wątroba szczura. N — jądro, M — mitochondria, R — rybosomy. Pow. ok. 45 000×.

Fot. 4. Grupa doświadczalna II. Wątroba szczura. M — mitochondria. Pow. ok. 64 000×.

Fot. 5. Grupa doświadczalna II. Wątroba szczura. M — mitochondria, N — jądro. Pow. ok. 45 000×.

Fot. 6. Grupa doświadczalna II. Wątroba szczura. M — mitochondria. Pow. ok. 64 000×.

Fot. 7. Grupa doświadczalna III. Wątroba szczura. ER — siatka śródplazmatyczna gładka, M — mitochondria. Pow. ok. 50 000×.

Fot. 8. Grupa doświadczalna IV. Wątroba szczura. Er — ergastoplazma, G — układ Golgiego, N — jądro, Ly — lizosomy, M — mitochondria. Pow. ok. 38 500×.

РЕЗЮМЕ

Исследовалось влияние метицилина на деятельность и структуру печеночной клетки. Деятельность клетки оценивалась в клинических и экспериментальных условиях на основании бромсульфалеиновой пробы (БСП) и величины глутаматаланинтрансаминазы (AlAt) и глутаматаспартаттрансаминазы (AspAt), а структура — на основании электромикротограмм клеток печени крыс. Констатировано расстройство деятельности (увеличение величин AlAt, AspAt и БСП) и структуры (разрушение митохондрии, основной цитоплазмы, уменьшение количества эргастоплазмы и увеличение количества лизосомов) печеночной клетки. Эти изменения носят обратимый характер.

SUMMARY

The influence of methicilline on the function and structure of the hepatic cell was investigated. The evaluation of liver function in the clinical and experimental conditions was based on the values of bromsulphalein test (BSP) and those of aminotransferases AspAt and AlAt. The ultrastructure of hepatic cells in the rats was estimated by means of electron microscopy.

Increased values of BSP, AspAt and AlAt were stated. They were accompanied by some structural changes in the hepatic cell such as: damage of mitochondria and basal cytoplasm, decreased amount of ergastoplasma and increased number of lysosomes.

All described changes were reversible.

EXPLANATIONS OF FIGURES

Phot. 1. Control group. Liver of rat. R — ribosomes, ER — endoplasmic reticulum, M — mitochondries, Er — ergastoplasm, D — Disse's space, Mv — microvilli. Magnif. ca 38 500×.

Phot. 2. Experimental group I. Liver of rat. Ly — lysosomes, G — Golgi complex, R — ribosomes, BC — bile canaliculus, Mv — microvilli, M — mitochondries. Magnif. ca 41 500×.

Phot. 3. Experimental group II. Liver of rat. N — nucleus, M — mitochondries. R — ribosomes. Magnif. ca 45 000X.

Phot. 4. Experimental group II. Liver of rat. M — mitochondries. Magnif. ca 64 000X.

Phot. 5. Experimental group II. Liver of rat. M — mitochondries, N — nucleus. Magnif. ca 45 000X.

Phot. 6. Experimental group II. Liver of rat. M-mitochondries. Magnif. ca 64 000X.

Phot. 7. Experimental group III. Liver of rat. ER — endoplasmic reticulum, M — mitochondries. Magnif. ca 50 000X.

Phot. 8. Experimental group IV. Liver of rat. Er — ergastoplasm, G — Golgi complex, N — nucleus, Ly — lysosomes, M — mitochondries. Magnif. ca 38 500 x.