

Ορόσημα Μαιευτικής &  
Γυναικολογίας

## Η πρώτη χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της επιλόχειας λοίμωξης

Σ. Ι. Μανταλενάκης

Η επιλόχεια λοίμωξη ή επιλόχειος πυρετός υπήρξε μια θανατηφόρα μάστιγα για τη γυναίκα μετά τον τοκετό για πολλούς αιώνες. Ο Ιπποκράτης δίνει μια εντυπωσιακή περιγραφή των συμπτωμάτων της νόσου τον 4ο π.Χ. αιώνα. Το 1746 ο Paul Malouin, στο Hôtel Dieu στο Παρίσι, επαναλαμβάνει την εντυπωσιακή περιγραφή του Ιπποκράτη. Ο Charles White (1728-1813), Άγγλος χειρουργός και μαιευτήρας του Manstester, συνέδεσε τη μολυσματικότητα της επιλόχειας λοίμωξης με την ακαθαρσία, γι' αυτό απέδιδε μεγάλη σημασία στην καθαριότητα της εγκύου. Η θνησιμότητα σε μεγάλα ευρωπαϊκά κέντρα, όπως το Παρίσι και τη Βιέννη, όταν η νόσος έπαιρνε επιδημική μορφή όπως το έτος 1772, έφθανε σε ποσοστό 20% των γυναικών που είχαν γεννήσει.

Το 1775, ο ιατρός Alexander Gordon (1752-1799) από το Aberdeen της Σκωτίας, υποστήριξε ότι πιθανόν να υπάρχει σχέση μεταξύ της επιλόχειας λοίμωξης και του ερυσιπέλατος. Η δε μόλυνση στη γυναίκα προκαλείται από την είσοδο του φλεγμονώδους υλικού μέσα στη μήτρα από την πλακουντιακή άλω, δηλαδή από τα ανοικτά αγγεία της πρόσφυσης του πλακούντα πάνω στη μήτρα. Υποστηρίζει ότι η νόσος μεταφέρεται σε υγιείς γυναίκες από τη μαία, τη νοσοκόμο ή τον ιατρό που είχαν προηγουμένως έλθει σε επαφή με άλλες λεχωίδες που έπασχαν από τη νόσο.

Μετά τον Gordon και άλλοι ιατροί μεμονωμένα προσπάθησαν να διερευνήσουν τα αίτια της επιλόχειας λοίμωξης. Εκείνοι που πέτυχαν να δώσουν απτές αποδείξεις για τη φύση της νόσου ήταν ο Holmes και ο Semmelweiss. Ο Oliver Wendell Holmes (1809-1894) (δεν ήταν μαιευτήρας ή χειρουργός, αλλά καθηγητής της Ανατομίας στο Πανεπιστήμιο Harvard), στις 13 Φεβρουαρίου του 1843 παρουσίασε τις παρατηρήσεις του στην Ιατρική Εταιρεία της Βοστώνης. «Υπέπεσε στην αντίληψή του ότι ένας ιατρός ο οποίος έκανε νεκροτομή σε μια γυναίκα που είχε πεθάνει από επιλόχεια λοίμωξη, και ο οποίος στη συνέχεια παρευρέθηκε σε τοκετούς αρκετών γυναικών, με αποτέλεσμα όλες τους να πάθουν επιλόχειο πυρετό». Η εξαιρετική αυτή παρατήρηση, για τη σηψαιμία της λοχείας δημοσιεύθηκε το 1843. Την ίδια εποχή ο Ούγγρος Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1864) υπήρξε κλασική μορφή στον αγώνα ενάντια στον επιλόχειο πυρετό, με τον αγώνα του για να πείσει τους διάσημους για την εποχή εκείνη μαιευτήρες της Ευρώπης για την προέλευση της νόσου. Επίσης η συμβολή του διάσημου Άγγλου χειρουργού Joseph Lister (1827-1912) υπήρξε σημαντική με την εισαγωγή και καθιέρωση της ασηψίας και αντισηψίας στις χειρουργικές επεμβάσεις. Το 1879 ο μεγάλος Γάλλος ιατρός ερευνητής Louis Pasteur (1822-1895) ανακάλυψε ότι η επιλόχεια λοίμωξη

Αλληλογραφία:  
Σ. Ι. Μανταλενάκης  
Μητροπόλεως 38 Τ.Κ. 54623  
Θεσσαλονίκη  
Τηλ./Fax: 2310 231433  
Κατατέθηκε: 19/02/10  
Εγκρίθηκε: 23/02/10



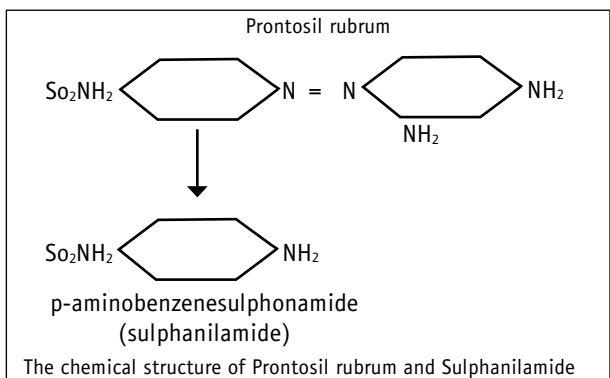
Εικόνα 1. Αιμολυτικός στρεπτόκοκκος.



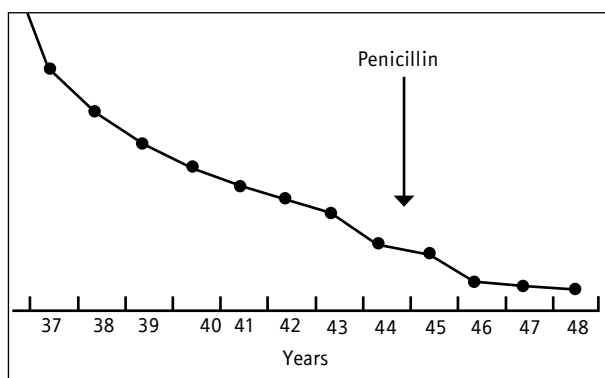
Εικόνα 2. Gerhard Domagk (1895-1964).



Εικόνα 3. Leonard Colebrook (1883-1967).



Εικόνα 4. Χημικός τύπος ερυθράς προντοσίλης.



Εικόνα 5. Η επίδραση της ερυθράς προντοσίλης στη βελτίωση της θεραπείας των μικροβιολογικών λοιμώξεων.

οφείλονταν, κατά κύριο λόγο σε παθογόνους στρεπτοκόκκους και πιο ειδικά στον αιμολυτικό στρεπτόκοκκο (Εικόνα 1).

Το 1932 ανακαλύπτεται η ερυθρά προντοσίλη από τον Γερμανό ιατρό Gerhard Domagk (1895-1964) (Εικόνα 2) και τέσσερα χρόνια αργότερα, το 1936 γίνεται η πρώτη συστηματική θεραπευτική αγωγή της επιλόχειας λοίμωξης με τη χρήση της ερυθράς προντοσίλης, ως χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, αφού είχαν προηγηθεί πειράματα στα ποντίκια, από τον ιατρό Leonard Colebrook (1883-1967) (Εικόνα 3) στην Αγγλία.

Η ερυθρά προντοσίλη είναι χημική ένωση που ανήκει στις χρωστικές. Το φάρμακο είχε παραχθεί από την Γερμανική φαρμακευτική εταιρεία Bayer (Elberfeld), και αφού δοκιμάστηκε στα ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι εντός ζώντος οργανισμού εμφάνιζε μικροβιοκτόνο δράση ιδιαίτερα στις ομάδες των παθογόνων στρεπτοκόκκων. Μετά την επιτυχή δοκιμή στα τρωκτικά χρησι-

μοποιήθηκε στον άνθρωπο με επιτυχία, ιδιαίτερα στην επιλόχειο λοίμωξη και στις πνευμονίες από πνευμονιόκοκκο, μηνιγγίτιδα και γονόρροια. Το φάρμακο αυτό θεωρείται πρόδρομο της πενικιλίνης.

Η νέα εποχή της σύγχρονης αιτιολογικής θεραπείας της επιλόχειας λοίμωξης αρχίζει με τη χορήγηση της ερυθράς προντοσίλης. Η φαρμακευτική ουσία αυτή έδωσε τα πρώτα ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα, κυρίως στην καταπολέμηση των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων και ανήκει στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Η αρχική κλινική εφαρμογή έγινε από τον Άγγλο ιατρό Leonard Colebrook το 1936 με τη χορήγηση της ερυθράς προντοσίλης, που όπως προαναφέρθηκε είχε ανακαλυφθεί από τον Γερμανό ιατρό Gerhard Domagk πριν λίγα χρόνια, το 1932 στα εργαστήρια της φαρμακευτικής εταιρείας Bayer (Elberfeld). Το φάρμακο αυτό αρχικά ήταν δύσχρηστο στην εφαρμογή του και τα



Εικόνα 6. Ο Gerhard Domagk στο εργαστήριο του.

ούρα των ασθενών χρωματίζονταν κόκκινα. Ο Γάλλος ερευνητής, Daniel Bovet, ανακάλυψε ότι ήταν μόνο ένα μέρος του Prontosil ήταν αποτελεσματικό ενάντια στα βακτηρίδια η σουλφοναμίδη. Πολύ σύντομα οι δυο δακτύλιοι που αποτελούσαν την χημική ένωση χωρίστηκαν από την Βρετανική φαρμακοβιομηχανία και χρησιμοποιήθηκε μόνο η σουλφοναμίδη, δηλαδή η δραστική χημειοθεραπευτική ουσία (Εικόνα 4).

Ο εφευρέτης της προντοσίλης Gerhard Domagk γεννήθηκε το 1895 στο Lagow του Βραδεμβούργου ήταν γιος καθηγητή της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Το 1914, ο Domagk τελείωσε τις γυμνασιακές του σπουδές και το ίδιο έτος άρχισε να φοιτά στην Ιατρική Σχολή του Κιέλου. Υποχρεώθηκε όμως να διακόψει τις πανεπιστημιακές του σπουδές λόγω της επιστράτευσης του στον Γερμανικό στρατό στον Α΄ Παγκόσμιο Πόλεμο. Τελικά αποφοίτησε από το πανεπιστήμιο το 1921. Έτσι, τις πρώτες του εμπειρίες για τις θεραπευτικές δυνατότητες της Ιατρικής την εποχή εκείνη, τις απέκτησε κατά τη διάρκεια του πολέμου. Είχε προβληματισθεί έντονα με τις θανατηφόρες επιμολύνσεις των πολεμικών τραυμάτων. Η γάγγραινα δεν μπορούσε να αντιμετωπισθεί με τα συνήθη αντισηπτικά διαλύματα. Το 1924 τελείωσε τις μεταπτυχιακές του σπουδές στο Παθολογοανατομικό Ινστιτούτο του Πανεπιστημίου του Greifswald. Το 1927, υπέπεσε στην προσοχή του καθηγητή Heinrich Hoerlein η μεταδιδακτορική διατριβή του Domagk στο

TREATMENT OF  
106 CASES OF PUERPERAL FEVER BY  
SULPHANILAMIDE

(STREPTOCIDE)

BY LEONARD COLEBROOK, M.B., B.S. Lond.  
MEMBER OF THE SCIENTIFIC STAFF, MEDICAL RESEARCH  
COUNCIL

ANTHONY W. PURDIE, M.B., F.R.F.P.S. Glasg.,  
M.C.O.G.

FIRST ASSISTANT IN THE DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND  
GYNECOLOGY, BRITISH POSTGRADUATE MEDICAL SCHOOL;  
LATE RESIDENT MEDICAL OFFICER AT THE ISOLATION  
BLOCK, QUEEN CHARLOTTE'S HOSPITAL, LONDON

And the Members of the  
HONORARY STAFF OF QUEEN CHARLOTTE'S HOSPITAL

Εικόνα 7. Η κλασική δημοσίευση των Colebrook L. και Purdie A.W. το 1937 στο Lancet.

Πανεπιστήμιο του Greifswald με τίτλο «Καταστροφική μολυσματικών ασθενειών μέσω του δικτυοενδοθηλίου και την ανάπτυξη του αμυλοειδούς», και εισηγήθηκε την πρόσληψη του νεαρού επιστήμονα στη φαρμακευτική εταιρεία που είχε έδρα της το Elberfeld και αργότερα ονομάστηκε Bayer. Το 1932 ο Domagk ασχολείτο με την καταπολέμηση των μικροβιολογικών λοιμώξεων με χημικά ιδιοσκευάσματα, που δρούσαν στην επιφάνεια του δέρματος. Το βενζολικό χλωριούχο αμμώνιο αποδείχθηκε αρκετά δραστικό και σε περιεκτικότητα 10% κυκλοφόρησε το 1934 με το εμπορικό όνομα Zerhirol. Το φάρμακο αυτό αποδείχθηκε τόσο αποτελεσματικό, ώστε να χρησιμοποιείται ως αντισηπτικό των χειρών μέχρι πρόσφατα. Η ενασχόληση του Domagk με την καταπολέμηση των μικροβιακών λοιμώξεων τον προέτρεψε στην έρευνα φαρμακευτικών ουσιών, που θα είχαν τη δυνατότητα να καταστρέφουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς εντός του ανθρώπινου οργανισμού. Επιτυχής κατάληξη αυτής της προσπάθειας ήταν η ανακάλυψη της ερυθράς προντοσίλης, της επιτυχούς εφαρμογής της σε πειραματικό επίπεδο και στη συνέχεια στην κλινική πράξη<sup>1</sup>. Αυτή υπήρξε η αρχή για την ανακάλυψη της θεραπευτικής δράσης των σουλφοναμιδών, ως χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, που ομολογουμένως έδωσαν εντυπωσιακά θεραπευτικά αποτελέσματα πριν την εμφάνιση της πενικιλίνης, με σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από τις μικροβια-

**TABLE I.—Results of Puerperal Infections due to the Haemolytic Streptococcus**

	1934-5 Group			1936-7 Group		
	Number of Cases	Deaths	Mortality per cent.	Number of Cases	Deaths	Mortality per cent.
(a) Total number of puerperal infections due to the haemolytic streptococcus .. .. .	210	42	20	157	7	4.5
(b) Total number of infections clinically limited to the birth canal .. .. .	98	0	Nil	104	0	Nil
(c) Total number of infections showing definite clinical evidence of localized spread beyond the limits of the birth canal (excluding septicaemia and generalized peritonitis)	50	0	Nil	30	1	3.3
(d) Total number of infections in which the haemolytic streptococcus was demonstrated on blood culture (excluding cases in which generalized peritonitis was also proved) .. .. .	28	11	40	21	5	20
(e) Total number of infections in which generalized peritonitis was proved to be present (excluding cases with septicaemia) .. .. .	18	15	83	1	0	Nil
(f) Total number of infections in which both septicaemia and generalized peritonitis were proved to be present	16	16	100	1	1	100

**Εικόνα 8.** Πίνακας I της εργασίας των Colebrook L. και Purdie A. W.

κές λοιμώξεις (Εικόνα 5). Το 1939, ο Domagk αναγνωρίστηκε διεθνώς για τη συμβολή του στην επιστήμη με το βραβείο Nobel στην ιατρική και τη φυσιολογία. Δέχτηκε αρχικά το βραβείο, αλλά αργότερα αναγκάστηκε να το αποποιηθεί, επειδή ο Αδόλφος Χίτλερ υποχρέωσε τους Γερμανούς επιστήμονες να αρνηθούν το βραβείο απειλώντας τους με σύλληψη και φυλάκιση. Μετά το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, ο Domagk αποδέχτηκε τη τιμητική διάκριση και εξακολούθησε να κάνει περαιτέρω έρευνα στον τομέα της χημειοθεραπείας και τις εφαρμογές της στη φυματίωση και τον καρκίνο ως διευθυντής του Ερευνητικού Κέντρου της Bayer (Εικόνα 6). Απεβίωσε στις 24 Απριλίου του 1964.

Οι Colebrook και Kenpy δημοσιεύουν το 1936 τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από την πειραματική εφαρμογή της ερυθράς προντοσίλης στα ποντίκια, στον πρώτο τόμο του περιοδικού Lancet<sup>2</sup>. Μέσα στον ίδιο χρόνο ο Colebrook κάνει άλλες δύο δημοσιεύσεις που αφορούν σε θεραπεία ασθενών με επιλόχεια λοίμωξη<sup>3,4</sup>. Τέλος, το 1937 στο δεύτερο τόμο του Lancet, γίνεται η κλασική δημοσίευση από τους Colebrook και Purdie για την θεραπεία 106 περιπτώσεων επιλόχειας λοίμωξης στο Νοσοκομείο Queen Charlotte του Λονδίνου με τη σουλφαναμιδή<sup>5</sup>, με το απελευθερωμένο σουλφαναμίδιο της ερυθράς προντοσίλης (Εικόνα 7). Ο δεύτερος συγγραφέας, Anthony Purdie ήταν μαιευτήρας γυναικολόγος που εργαζόταν στο παραπάνω νο-

**TABLE III**  
DEATH-RATE FOR ALL BLOOD-POSITIVE CASES (HÆMOLYTIC STREPTOCOCCI) WITH OR WITHOUT GENERALISED PERITONITIS

Year.	Cases.	Deaths.	Death-rate (per cent.).
1932 .. .. .	14	13	93
1933 .. .. .	24	18	75
1934 .. .. .	26	15	58
1935 .. .. .	18	12	67
Totals .. .. .	82	58	Aver. 71
1936 and first* quarter of 1937 (Prontosil and sulph-anilamide treatment) ..	22	6	27.3

\* The cases for 1936 and first quarter of 1937 only were chosen because Gibberd's analysis (1937) had dealt with that period.

**Εικόνα 9.** Πίνακας III της εργασίας των Colebrook L. και Purdie A. W.

σοκομείο. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα στη μελέτη εμφανίζονται ιδιαίτερα ικανοποιητικά. Οι πίνακες που παραθέτουν οι συγγραφείς είναι πολύ κατατοπιστικοί για την πορεία και εξέλιξη της νόσου.

Στον πίνακα I εμφανίζεται μείωση της θνησιμότητας από 20% που ήταν τα προηγούμενα χρόνια σε 4,5% κατά το 1936, με την εφαρμογή της σουλφαναμιδής. Τα στοιχεία αυτά αφορούν σε περιπτώσεις εντοπισμένης φλεγμονής στα γεννητικά όργανα από αιμολυτικό στρεπτόκοκκο (Εικόνα 8). Στον πίνακα III εμφανίζονται τα αποτελέσματα σε περιπτώσεις περιτονίτιδας με θετική αιμοκαλλιέργεια. Εδώ από ένα 71% μέσο όρο των ετών 1932-1935, το 1936 με το πρώτο τρίμηνο του 1937 υπάρχει η σημαντική μείωση στο 27% (Εικόνα 9).

Ο Leonard Colebrook γεννήθηκε στο Guilford στη περιφέρεια Surrey της Αγγλίας, στις 2 Μαρτίου του 1883 από πατέρα αγρότη. Το 1900 έγινε δεκτός με υποτροφία στο νοσοκομείο St Mary's, από όπου αποφοίτησε το 1906. Είχε συμφοιτητή τον Alexander Fleming. Υπήρξε μαθητής και αργότερα συνεργάτης του διάσημου καθηγητή μικροβιολόγου-ανοσολόγου Almroth Wright. Στο Παρίσι στο κέντρο ερευνών για τα πολεμικά τραύματα στον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο, υπηρέτησε μαζί με τον διάσημο δάσκαλό του, με τον οποίο μελετούσαν τις εξελίξεις στα τραύματα και προσπαθούσαν να αντιμετωπίσουν τις επιμολύνσεις στους τραυματίες των Συμμάχων, με διάφορα θεραπευτικά μέσα. Με κάτι ανάλογο αχο-



**Εικόνα 10.** Ο Leonard Colebrook στο εργαστήριο του στο Νοσοκομείο Ατυχημάτων του Birmingham.

λείτο ο Gerhard Domagk στο εχθρικό στρατόπεδο.

Το 1943 ο Colebrook μετακόμισε μαζί με την μονάδα εγκυμιάτων στο Royal Infirmary της Glasgow που είχε ιδρύσει, το οποίο λειτουργούσε σε συνθήκες πλήρους ασηψίας με χρήση χειρουργικών γαντιών και μάσκας από το προσωπικό, στο Νοσοκομείο Ατυχημάτων του Birmingham (Εικόνα 10). Την διεύθυνση αυτού του νοσοκομείου ανέλαβε από το 1949 μέχρι το 1957. Απεβίωσε στις 27 Σεπτεμβρίου του 1967.

Πέρασαν 23 αιώνες από την εποχή της πρώτης περιγραφής της θανατηφόρου επιλόχειας λοίμωξης από τον Ιπποκράτη μέχρι την αιτιολογική της αντιμετώπιση, με την καταπολέμηση του αιμολυτικού στρεπτόκοκκου μέσα στο σώμα της πάσχουσας λεχωίδας. Πρόοδος σημειώθηκε τον 18ο αιώνα και μόλις περί το τέλος του 19ου αιώνα ανακαλύφθηκε το νοσογόνο αίτιο. Αρχικά, η επιστήμη βιάδιζε με βήμα αργό, επιτάχυνε με γεωμετρική πρόοδο και τελικά έφτασε στον σκοπό της. Οι Gerhard Domagk και Leonard Colebrook ήταν ταγμένοι από την μοίρα να προσθέσουν το σημαντικό αυτό ορόσημο στην Ιστορία της Ιατρικής.

**Summary**  
**Mantalenakis SJ**

### ***The first chemotherapy in the treatment of puerperal fever***

***Helen Obstet Gynecol 22(4):131-135, 2010***

Since the first historically known description of puerperal fever by Hippocrates, in 1746, Paul Malouin at Hôtel Dieu in Paris repeated the clinical picture of the disease. Despite the efforts made by different prominent physicians in Europe and in USA for the prevention of that highly fatal illness in 19th century, and the discovery of the pathogen involved in the disease, the haemolytic streptococcus discovered by Louis Pasteur in 1879, no remarkable progress has been made.

In 1932, the German physician Gerhard Domagk (1895-1964) who worked at the pharmaceutical company Bayer discovered the first chemotherapeutic agent prontosil red which acts mainly against haemolytic streptococcus in live organisms. In 1936, Leonard Colebrook (1883-1967) introduced in patients suffering from puerperal fever or sepsis a new chemical agent with remarkable therapeutic results. After a while the acting sulphonamide included in the chemical ring of prontosil replaced the original agent in the clinical praxis. Colebrook with the collaboration of gynaecologist Anthony Purdie published in 1937 the classical paper "Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulphanilamide". The results were impressive for that era of Medicine. Gerhard Domagk and Leonard Colebrook with serious efforts and hard discipline added a new landmark in the fight of the ancient illness of puerperal fever and sepsis.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Domagk G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der baliteriellen Infektionen. Deutsche med Wehnschr 1935; 61:250-3.
2. Colebrook L, Kenny M. Treatment of puerperal infections, and experimental infections in mice with prontosil. Lancet.
3. Colebrook L (1936a). The prevention of puerperal sepsis. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire 43:691-714.
4. Colebrook L (1936b). Prontosil in streptococcal infections. Lancet 1:1441.
5. Colebrook L and Purdie AW. Treatment of 106 cases of puerperal fever by sulphanilamide. Lancet 1937; 2:1237.