

# بررسی سپتی سمی‌های گرم منفی در کودکان

(معرفی چند مورد)

مجله نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۵۸-۳۵۲، ۱۳۵۲

دکتر محمد حسین مرندیان - دکتر حسینعلی عسگری - دکتر هوشتک سراج\*

## ایلوژی

باسیل‌های گرم منفی بر طبق رده‌بندی Edwards و Edwing گروه تقسیم می‌شوند:  
گروه اول دسته‌ای هستند که قندها را تخمیر می‌کنند و گروه دوم تخمیر نمی‌کنند. در گروه اول Enterobacteriacees قرار می‌گیرند که عبارتند از:

۱- (Shigella), Escherichia.

۲- (Salmonella), Arizona, Citrobacter, Edwardsiella.

۳- Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia.

۴- Proteus, Providencia.

باکتری‌های گروه دوم عبارتند از:

۱- Pseudomonas aeruginosa.

۲- Alcaligenes faecalis, alcaligenes denitrificans.

۳- Achromobacter.

۴- Ristella.

عفونت‌های سالمونلائی عامل بیماری حصبه و شب‌حصبه و شیگلائی عامل دیسانتری باسیل‌را بعلت تظاهرات بالینی بخصوص و اپیدیمی‌لوری منفاوت، معمولاً جدا از سپتی‌سمی‌های گرم منفی شرح میدهند و در این مقاله نیز مورد بحث قرار گرفته‌اند (۲۵-۱۷). از نظر شیوع، اشیشیاکولی (E.Coli) در تمام آمارهای مقام اول را دارد و شیوع اجرام دیگر، بسته به عوامل زمینه و اپیدمی‌های محلی، متفاوت است. بعنوان مثال پسودوموناس در لوسومی‌ها و سوختگی‌های وسیع شایعترین جرم بیماری ذا است و زردی‌های نادر نظیر Citrobacter و Serratia در اپیدمی‌های محلی گزارش

مقدمه: در طی بیست سال گذشته در محیط بیمارستانی عفونت‌های مربوط به اجرام گرم منفی شیوع روزافزونی پیدا کرده و بتدریج جانشین عفونت‌های گرم مثبت شده‌اند و با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در آنتی‌بیوتیک درمانی، میزان مرگ و میر در این دسته بیماران زیاد است.

برپایه آمارهای بیمارستانهای مختلف ممالک متحده آمریکا، تخمین زده شده است که در این کشور سالانه سیصد هزار بیمار در بیمارستانها بعلت ابتلا به سپتی‌سمی گرم منفی تحت درمان قرار می‌گیرند و از این عده لااقل یک سوم می‌میرند (۳۶).

اعمال پزشکی روزمره نظیر، تزریق‌های داخل وریدی مکرر و طولانی، کاترها و دریدی با یا بدون Cut down، سوند مثانه، آنتی‌بیوتیک درمانی کورکورانه و یا به عنوان پیش‌گیری یا پوششی (حفظاً)، افزایش طول عمر بیماران مبتلا به امراض بدخیم روش‌های درمانی جدید، زمینه را برای این نوع عفونت‌ها فراهم می‌کند. در کودکان، کم‌آبی‌ها، اسهال‌های طولانی و فقر غذائی، بیماری‌های زمینه‌ساز شایع می‌باشند و بعلت فقدان عوامل دفاعی بدن نادر نیست که بیماری در مرحله پیشرفتی و بخصوص در مرحله شوک سپتیک تشخیص داده شود، در نتیجه فرصت کمی برای درمان باقی می‌ماند و احتمالاً موفقیت در درمان ناچیز است. در این مقاله، وضع موجود سپتی‌سمی گرم منفی در پرتو انتشارات و یافته‌های پزشکی در سالهای اخیر مورد بررسی قرار می‌گیرد و نمونه‌های مختلفی از این بیماران که در بخش کودکان بیمارستان پهلوی در چند سال اخیر ملاحظه شده‌اند، معرفی می‌شوند.

\* مرکز پزشکی پهلوی - دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

کاهش عوامل دفاعی، بدن واکنش مناسبی در مقابل تهاجم عفوونی نشان نمیدهد، لذا معاینه کامل و دقیق و روزمره بیمار و مطالعه نمودارهای علائم حیاتی وی (حرارت بدن - نبض - فشارخون - تنفس - حجم ادرار) تنهایه تشخیص زودرس بیماری است. در مقابل علائم ظاهر آن کم اهمیت نظیر بی اشتهاقی، تغییر خالق و رفتار و هوش و حواس و همین طور در مقابل تغییرات علائم حیاتی با پیدا شدن تب و یا بخصوص هپپوترومی، تغییرات ریتم تنفس و قلب، باید بفکر عفونت و بخصوص سپتیسمی گرم منفی بود. بعبارت دیگر هر گونه عالمی که با بیماری اصلی توجیه نشود، مستلزم کشت خون است. مناسفانه در بسیاری ازوارد شوک‌سپتیک اولین پدیده آشکار کننده عفونت در این گروه از بیماران است (۴۶-۳۱-۲۶-۱۸-۳-۶-۱۷).

در گروه بیمارانی که زمینه دفاعی نسبتاً خوب دارند، علائم بارزتر و امکان تشخیص زودرس بیشتر است. تب کم و بیش شدید، ممتد و یا نوسانی گاهی همراه بالرذ تکان دهنده در اکثر موارد اولین علائم مرض است، ولی ممکن است اولین تظاهر بیماری هپپوترومی باشد. کشت خون در مقابل هپپوترومی بدون علت ظاهری تعدادی از سپتیسمی‌های گرم منفی را در مرحله قبل از شوک قابل تشخیص می‌سازد (۱۸-۵۱).

اکثر علائم سپتیسمی گرم منفی از قبیل علائم قلبی - شوک‌سپتیک - علائم کلیوی - تنفسی - گوارشی - کبدی - عصبی - پوستی - عضلانی، در حقیقت عارض بیماری هستند و هم‌مان یا با فاصله زمانی کوتاه تظاهر می‌کنند. در مقابل هر عارض، عارض دیگر را نیز باید جستجو کرد.

#### علائم قلبی:

تاریکاردي جزو علائم زودرس بیماری است و عدم تطابق آن با تب ارزش تشخیص دارد (۱۸-۲۵). در اغلب موارد بازده قلب افزایش بیدا می‌کند، مگر اینکه ضایعات میوکارد معلول اند و توکسین، هپپولومی و انعقاد منتشر داخل عروقی (۹-۳۴) و یا کاهش فشاروریدی مرکری سبب نارسائی عمل قلب گردد. آسیب میوکارد گاهی بصورت تغییرات قطعات ST در الکتروکاردیوگرام نمایان می‌شود (۴۹-۴۵).

باسیلهای گرم منفی بندرت روی ضایعات قبلی دریچه‌ای و یاد ریچه سالم بیوند می‌شوند. معهدها چنانکه کشت خون علی رغم آنتی‌بیوتیک درمانی صحیح مثبت هاند، باید بفکر آندوکاردیت بود (۱۷).

#### شوک سپتیک:

بنظر میرسد در حدود دو سوم تمام شوک‌های سپتیک منوط به اجرام گرم منفی است (۵). شوک‌سپتیک یک سندرم بالینی است (۳) که زود تشخیص دادن آن پایه اساسی درمان است (۴) و بمیزان قابل توجهی از میزان مرگ و میر می‌کاهد (۳۱-۲۶).

شده‌اند (۰-۵-۲۶-۲۶). مهمن بن عامل حدت (وبولانس) باکتری جز درمورد پسودو-موناس (۴۲)، بیمارستانی با غیر بیمارستانی بودن آن است و میکروبه‌ای اخیر هستند که در اثر درمانهای قبلی، مقاومت بیشتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها نداشته‌اند (۳۰-۱۸-۲). مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها جهت عفونت‌های جانبی و یا بعنوان پوششی همراه با کورتیکوئیدها و ایمونوسپرسيوها و یا بقصد جلوگیری از عفونت در بیماری‌های بدخیم موجب بهم خودن تعادل فلور میکری بی در دستگاه‌های گوارشی، تنفسی و پوست بنفع اجرام گرم منفی شده و بیمار را در معرض خطر سپتیسمی قرار میدهد (۳۳-۲۲-۲۲-۴-۸). در کودکان، کم آبی در اثر عفونت‌های گوارشی و سوءتفذیبه دو عامل مهم زمینه ساز می‌باشند (۴۶)، بطوطیکه در یک آمار از حدود کوچک مبتلا به سپتیسمی متعاقب اسهال و استفراغ، ۶۴٪ دچار کم آبی در زمینه سوءتفذیبه بوده‌اند (۴۵). بیماری‌های بدخیم دستگاه خون‌ساز در اطفال در دید دوم قرار می‌گیرد. آنتی‌بیوتیک درمانی بعنوان پیشگیری یا پوششی و درمان با کورتیکوئیدها، آنتی‌متاپولیت‌ها و ایمونوسپرسيوها عوامل اضافه بین بیماری‌های اصلی است. بر عکس، تومورها، امراض مزمن کبدی، دیابت، سوختگی‌ها، بیماری‌های قلبی مادرزادی و دریچه‌های مصنوعی داخل قلبی که در بالغین در آماده کردن زمینه، هم و شایع می‌باشند، در کودکان از نظر آماری کم اهمیت‌تر هستند (۴۷-۴۲-۳۲-۴-۶). در بین عواملی که به وجود آورده‌اند آن پزشک است (Iatrogenic)، سوند مثانه، تراکثوتومی، سیستوکوپی و کاتریسم قلب بعنوان عوامل بروز سپتیسمی گزارش شده‌اند و نیز جراحی‌های لوله گوارش و کانون‌های عفونی و همچنین عفونت زخم‌های دکوبیتوس ممکنست طفل را در معرض سپتیسمی قرار دهد. در کودکان بستری در بیمارستان، تزریق و ریدی ممتد (پروفوژن) و Cut down وریدی دو عامل مهم سپتیسمی است و در انجام این دو کار که ظاهراً بخطرازند باید نهایت احتیاط را برای ضد عفونی دعایت کرد و همچنین در نظر داشت که طبیب یا پرستار گاهی ناقلل اجرام گرم منفی از یک بیمار به بیمار دیگر که زمینه مساعد دارد بوده و در حدود ۳٪ این سپتیسمی‌ها بدليل تزریق خون یا محلول‌های آلوده (بخصوص در موقع تهیه ترکیب چند محلول) بوجود می‌آید. بطوط کلی عوامل یا تروژن را در ایجاد ۲۰٪ سپتیسمی‌های گرم منفی مؤثر میدانند (۴۶-۳۲-۲۷-۴-۸-۱۲-۲۵-۴۶).

#### علائم بالینی:

علائم بیماری بر حسب زمینه بیمار اتفاقاً است. در بیماران بستری و دچار اعراض زمینه ساز شدید یا مزمن نشانه‌های سپتیسمی، از علائم اصلی بیماری به آسانی قابل تفکیک نیست، چون بعلت

می‌دانند. خوفزی در اثر اختلالات انفاسی نیز بعقیده این عده در تقلیل حجم خون (هیپوولمی) مؤثر است.

اغلب مصنفین کاهش پروفیزیون نسجی را اساسی ترین مرحله شوک سپتیک میدانند (۵-۲۳). سلسه اختلالاتی که متعاقب هیپوکسی نسجی بروز پیوسته و در تشدید آن و پیشرفت شوک نقش عمده‌ای دارند، عبارتند از: اسیدوز متابولیک، دگرگونی متabolism سلوالی، افزایش نفوذ پذیری مویرگها، هیپوولمی، کاهش برگشت خون بقلب، نقصان بازده قلب، افت فشار خون، ترشح کاتهکولامینها، افزایش ویسکوزیته خون و تشدید هیپوکسی نسجی. بعقیده این عده، مواد منبعی کنندۀ عروق (وازوکنسترنیکتور) حاصل از جر کلیه، روی این مکانیسم اثر تشدید کننده دارد.

اختلالات متابولیسم سلوالی نیز در سالهای اخیر از عوامل مهم شوک سپتیک شناخته شده (۱۳ مکرر) و به سه گروه تقسیم می‌شود: آسیب لیزوژوم و آزادشن آنزیم‌های لیزوژومی، افزایش Kallikrine در اثر ذر سلوالهای کبدی که قادر به کاتابولیسم آن نیستند و تبدیل به Kenine که اثر نامطلوب روی واژد موتو ریپسیتۀ دارند و بالاخره آزاد شدن مواد سمی از لیزوژوم برای میوکارد در اثر ذر سلوالهای پانکراس.

بدون شک شوک سپتیک پذیره‌ایست معلول اندوتوكسین، ولی به این سؤال که کدامیک از اختلال‌های فوق (اختلال متابولیسم سلوالی، تغییرات توپوس و قابلیت نفوذ عروق، کاهش پروفیزیون نسجی) مرحله اول شوک را تشکیل میدهد، نمیتوان پاسخ قاطعی داد (۳۱، ۳۳، ۲۵، ۱۳ مکرر)، نکته مسلم این است که، این اختلالات حلقه معیوب شوک سپتیک را بوجود می‌آورند.

#### علائم کلیوی

عفونت‌های جهاز ادراری از شایع ترین علل سپتی سمی‌های گرم منفی است، بطوریکه در بعضی از آمارهای مریوط به بالغین، پبلو نفریت خاد را تا ۲۲٪ موارد (۳۲) و عفونت‌های بالارونده هجرای ادراری را تا ۷۵٪ موارد (۴) مسئول این نوع سپتی سمی فرض می‌کنند. در ضمن سپتی سمی، امکن است نارسائی حاد کلیه بصورت اولیه گوآنوری بروز کند و بروز آن همراه شوک سپتیک، میزان مرگ و میر را تا ۹۳٪ بالا می‌برد (۱۸). مکانیسم این نارسائی همیشه یکسان نیست، نفریت انترستیبل حاد بدنبال یک عفونت هماتوژن و یا عصودی و یا درنتیجه مسمومیت دارویی کلیه بر اثر تجویز آنتی بیوتیکها، دیده می‌شود ولی شایعترین عامل، اختلالات گردش خون کلیوی و شوک سپتیک است. نباید انتظار داشت که نارسائی کلیوی فقط در صورت وقوع شوک بالینی مسلم و طولانی تظاهر کند، چون شدت و یا طول مدت شوک فقط

در افراد مبتلا به بیماری زمینه ساز و خیم و بخصوص در موارد سپتی سمی پسودوموناس، شوک سپتیک غالباً اولین تظاهر سپتی سمی است (۶). شیوع شوک سپتیک در سپتی سمی‌های گرم منفی بین ۱۵-۵۳٪ موارد گزارش شده است (۲-۱۱). باید توجه داشت که گاهی شوک سپتیک اولین تظاهر بالینی يك سپتی سمی گرم منفی است.

در مرحله اول شوک، افت فشار خون همراه با اختلال حواس و گاهی لرز بوده ولی حرارت پوست طبیعی است (Warm-Hy) (potension) و در مرحله بعدی، سیانوز محیطی و پوست سرد و مرطوب به اضافه تشویش، بیقراری، تنگی نفس، هیپرپنهوالیگوری یا آنوری منظره کلامیک شوکرا تشکیل میدهد و حرارت بدن بیمار ممکنست زیاد یا کم (هیپر یا هیپو ترمی) باشد (۴-۱۱). فشار خون سیستولیک پائین تراز ۶۰ میلی‌متر جووه در اطفال علامت کولاپس عروقی است (۴۴) ولی در شیر خوران رقم پائین ترا را باید در نظر گرفت و باروش Flush فشار خون را اندازه گیری کرد. بدليل اشکالات تکنیکی در اندازه گیری فشار خون شریانی در شیر خوران، درجه تاکیکاردي و حالات نبض‌های محیطی، معیارهای خوبی جهت ارزیابی شدت شوک محسوب می‌شوند.

#### پاتولوژی شوک سپتیک

فرضیه‌های گوناگونی درباره چگونگی شوک سپتیک وجود دارد که اساس تجربی در مانهای شوک سپتیک را تشکیل میدهد. آزاد شدن کانه کولامین‌ها را داعده‌ای از مؤلفان (۲۵) منشاء شوک میدانند و بعقیده این عده کانه کولامین‌ها باعث بسته شدن اسفنگتیرهای ماقبل و ما بعد مویرگها گشته و خون از شنت‌های شریانی-وریدی عبور می‌کند و این امر باعث نقص پروفیزیون نسجی، متabolism غیر هوایی و تولید اسیدهای اور گانیک می‌گردد که از عوامل اسیدوز متابولیک و تشدید کننده هیپوکسی است. افزایش نفوذ پذیری مویرگها و نشت مایع بخارج از بستر عروقی همراه با واژدیلاتاسیون وریدهای منطقه اسپلانکنیک موجب هیپوولمی می‌گردد که توأم با این اندوتوكسین و مواد متابولیک سمی روی میوکارد، سبب کاهش بازده قلب می‌شوند. پذیره اخین در شوک اندوتوكسین دیرتر از شوک خونریزی اتفاق می‌افتد و حتی در مرحله ابتدائی، در پاسخ به هیپوکسی نسجی، بازده قلب ممکن است افزایش پیدا کند (۱۳ مکرر-۹-۱۱).

عده دیگری در شوک سپتیک عامل آنافیلاکتوئید را دخیل (۳۱) و افزایش هیستامین و متابولیت‌های آنرا که معلول اختلال سلوالهای کبدی است، موجب واژدیلاتاسیون عروق محیطی و واژوکنسترنیکسیون عروق ریوی و باعث افت فشار خون و نفس تنگی

عالیہ کہدی :

عده‌ای معتقدند که کبد با انهدام باکتری‌ها نقشی در مبارزه با عفونتها دارد و نارسائی این عضو (مثل‌اسیروز) خود از اتیولوژی های محتمل سپتی سمی است (۱۶). از طرف دیگر عفونتهای مسیر وریدی باب و آنژیو کولیت در جریان سپتی سمی‌ها، گاهی به جایگزینی کبدی عفونت منتهی می‌شود (۱۷). آنجـه که در کودکان بیشتر گزارش شده است، هپاتومگالی (در ۶۳٪ موارد) ویرقان است. پرقارن حاصل معمولاً از نوع مخلوط بوده و بادرمان عفونت بهبود پیدا می‌کند و در پاتوژنی آن اثر مستقیم اندوتوكسین روی عمل دفع بیلی رویین، فشار ارتراح آمامسی روی مجاری صفر اوی کوهک و بالآخره همولیز را مؤثر می‌دانند (۲۱-۴۷).

عالیہم عاصمی :

حالات تشویش و اضطراب از ابتدای بیماری وجود دارد و بازدید که شدن مرحله شوک به بہت و بالآخره اغماء تبدیل می‌گردد که گاهی با تشنج و علائم عصبی اوپرکتیف همراه است هرچند که اختلالات همودینامیسم مغزی اغلب ظهوراً در علائم را توجیه می‌کند، ولی در صورت تردید، باید منژیت را با بزل مایع نخاع و جایگزینی‌های مغزی را با الکتروآنفالوگرافی و امتحانات نورورادیولوژیک جستجو کرد (۳۸، ۳۹، ۱۸، ۳۰).

علائم پوستی :

رنگ، حرارت و درجه رطوبت پوست با پیشرفت شوک تغییر می کند (۴۰، ۴۱، ۲۶). تأخیر در برگشتن رنگ پوست بعد از فشار روی آن نشانه خوبی از اختلال پروفوژیون نسجی محیطی است. (۴۴). پورپورا معلول ترومبوپنی ندرتاً دیده می شود. در سمتی سمی با پسودوموناس، ضایعات پوستی مشخصی بصورت Ecthyma Gangrenosa دیده می شود. ماکولوبالپول بداعذنده میلی متر تا چند سانتیمتر پوشیده از وزیکول حاوی سروزینه که گاهی میکرب را میتوان در آن پیدا کرد، مشهدود میگردد. پس از باز شدن وزیکول ها، اسکارسیاه رنگی بجامیماند که بواسیله هاله سرخ رنگی احاطه شده است (۴۵، ۱۷). لکه های کبود مایل به اکستروی، اکیموزونکروز انتهاها بدوعلت ممکن است بوجود آیند: اختلال گردش خون، اختلال انقادی (۴۸، ۴۵، ۴۲). میکروآمبولی های سیستمیک میتوانند همین علائم را بوجود آورند.

عالیہم گوارشی :

اسهال از علل شایع سپتی سمی های گرم منفی در کودکان است (۴۵). در سنتی سمه هائی که میدام گوارشی ندارند، اسهال و استفراغ و

میزان بروز نارسائی کلیوی را بالای برد و شرط لازم در ایجاد آن نیست (۱۷، ۳۸، ۳۲، ۳۱، ۴۲)، شاید بدلیل اینکه گردش خون کلیوی تناسب مستقیمی با تغییرات گردش خون محیطی فداشته و این اثر سمپاتومیمتیک اندوتوكسین است که انقباض عروق گلومرولی وایسکمی زودرس در نسج کلیه ایجاد میکند (۳۸، ۲۰، ۱۸). بنابراین بطوریکه ملاحظه می شود نارسائی کلیوی واولیکوری که در ضمن سپتی سمی گرم منفی دیده می شود، ممکن است منشاء عضوی (نفریت انترسیسیل) و یا عملی (اختلالات گردش خون) داشته باشد. تفاوتها ای زیرا جدول شماره ۱ در تمیز این دونوع نفوپاتی ازهم، نشان می دهد (۳۸، ۲۵، ۱۷).

جدول شماره ۱

عنوان	نحوه پاتی از گشاییک	نحوه پاتی فو نکسیو ذل
دیورز	کم شده یا بليبي	او ليكوري زود گذر
تاریخ برقراری دیورز	بطور متوسط بعد از ۱۵-۲۰	بعداز چند ساعت
امولاره ادرار	روز در صورت او ليكوري	تاچند روز
غلط اوره ادرار	از دیك با اسمولاره بلاسما	بالاتر از اسمولاره به بلاسما
تسیست سدوم به بتاسیم	کمتر از ۱۰ گرم در لیتر	بیشتر از ۱۵ گرم در لیتر
تاریخ برقراری عمل	بزرگتر از واحد	کمتر از واحد
طبعی کلیه ها	چند هفته تا چند ماه	چند روز

عالیہم ریوی:

تنگی نفس ، سیانوز ، تاکی پنه ، هیپر کاپنی مهمترین علائم تنفسی در جریان سپتی سمی گرم منفی است . کانونهای عفو نمای دیوی ممکن است اولیه و منشاء سپتی سمی باشند (یخصوص در بیماران تراکئوتومی شده) و یا در ضمن سپتی سمی و بطوارث آنوی پیدا شوند و در هر حال بدرست بطرف دمل سیر میکنند (۱۷، ۵، ۳). نارسائی تنفسی ممکنست در اثر عفونت ریتین و یا در ضمن شوک سپتیک ملاحتله شود و یا بعد از درمان و بهبود شوک ظاهر شود . در مرحله شوک سپتیک ، ادم حاد ریه و نارسائی تنفسی بعلت کاهش گردش خون ورکود خون در ریهها ، ارتشاج خون در نسیج دیوی ، کاهش ساخت سورفاکتان ها و کولاپس آلوتو لی میباشند . گاهی نیز اشتباه درمانی و تزدیق مایعات بمقدار زیاد بدون در نظر گرفتن فشار وریدی مرکزی سبب این اختلال میگردد (۴۱، ۱۴، ۷) . پس از بهبود شوک نیز امکان نارسائی تنفسی وجود دارد و عوامل زیادی در ایجاد آن دخالت دارند که تنفس مصنوعی واکسیژن درمانی با فشار بالا از آن حمله اند (۴۱) .

بعضی از مؤلفان عقیده دارند که در ۱۲-۶ ساعت اول یک سپتی سمی، لوکوپنی وجود دارد که در صورت دفاع مناسب بدن، متعاقب آن لوکوسیتوز ظاهر می‌شود. ترموبوپنی نیز در درجات مختلف گزارش شده است (۴۲-۴۸-۱۱-۱۸).

-۳- هبپوفساتمی، بدون تغییر کالسمی امر بوط به اختلال متابلیسم فسفر در اثر توکسین اجرام گرم منفی بوده و در بیشتر از ۴۰% موارد گزارش شده است (۴۰).

-۴- در مرحله شوک سپتیک، کاهش سرعت گردش خون، تولید مقادیر زیاد اسید لاکتیک، آزاد شدن ترموبولاستین جدار مویر گها در اثر اندو توکسین، آزاد شدن پروتئازها و پروکوگولان‌های سلولی، افزایش کاتاکولامین‌ها، فسفولیپیدها، اسیدهای چرب آزاد در خون و بالاخره نجز سلولهای کبدی، عوامل مساعد کننده تشکیل سندروم اتفاق داخل عروقی منتشر می‌باشدند (۱۹-۳۸-۱۷). این سندروم گاهی با خونریزی اذ محل تزریق داخل عضلانی و یا داخل وریدی وزمانی با پورپورا و گاهی با خونریزی‌های گوارشی و یا ادراری تظاهر می‌کند ولی شدت خونریزی ظاهری تناسی با پیش آگهی سندروم ندارد بطوریکه ممکن است در موارد خطیر هیچ خونریزی ظاهری وجود نداشته باشد. ظهور این سندروم در جریان شوک سپتیک نشانه و خامت و اکثراً غیرقابل برگشت بودن عارضه اخیر است. ترموبوپنی و کاهش چند عامل اتفاقی (فیبرینوژن II-VIII) و پیدایش محصولات تخریب فیبرین در خون محیطی (Fibrin Split Product) نتایج بیولوژیک این سندروم هستند بالاندازه گیری زمان اتفاق و سیلان، فیبرینوژن، ترموبوپنی، Thrombin time (TT)، Prothrombin time (PT)، Partial thromboplastin time (PTT)، احتلالات اتفاقی موجود در این سندروم را بررسی کرد.

-۵- اختلال تعادل اسیدو باز، (۱۰-۴) در سپتی سمی‌های گرم منفی بسامنشاء گوارشی از ابتدا و در سایر موارد در مرحله شوک پدید آمده و از عوامل تهدید کننده زندگی بیمار است. سیستم‌های تامپونی (Buffer) شیمیائی (پروتئین‌های خون - بیکر بنات فسفر معدنی) و نسجی (هموگلوبین، پروتئین‌های داخل سلولی، فسفات‌های ارگانیک نظیر ATP و ADP) اولین خط دفاعی بدن را در مقابل تهاجم یون‌های هیدروژن تشکیل می‌دهند. دومین خط دفاعی مشکل از سیستم‌های فیزیولوژیک تنفسی و کلیوی است ولی چون عمل کایده‌ها در اولین ساعات شوک متوقف می‌گردد، جبران اسیدوز بوجود آمده بهده دستگاه تنفسی خواهد بود، مگر آنکه برونکوپنومونی و یا ورم حاد ریه این راه را بسته باشد. ریتین بادفع CO<sub>2</sub> حاصل از ترکیب بی کربنات (CO<sub>2</sub>H) بایک اسید

ایلهوس پارالیتیک بوفور مشاهده می‌شوند (۴۶-۴۲-۳۱). خونریزی دستگاه گوارش (هماتمز - ملنی) در قدان عوارض اتفاقی مربوط به اختلالات واژعه و تور مخاط گوارشی و استثنائی معلول نزدیک دوازده و بانکر و زروده‌ای بوده و نسبت به خونریزی‌های همراه با عوارض اتفاقی پیش آگهی بهتری دارد. تنفس انسفیزیون در اغلب موارد جهت درمان کافی است و جراحی ندر تأذیم می‌شود (۳۱-۱۷).

#### علائم عضلانی:

علائم عضلانی بصورت دردهای منتشر یا متمرکز در یک محل، که در این حال گمراه کننده است و معمولاً در مرحله اولیه سپتی سمی دیده می‌شود، تظاهر می‌کند (۴۸-۱۷).

#### علائم آزمایشگاهی:

در حالیکه در این بیماران عوامل زمینه‌ای منظره بالینی را گمراه کننده مینمایند، آزمایشگاه در تشخیص و درمان سریع نقش مهمی دارد و در تمام موارد ارزیابی دقیق عوارض سپتی سمی و مبارزه صحیح با آنها وابسته به آزمایشگاه است.

۱- در مقابل هر علامت مشکوک، روی بیماری زمینه ساز و یا هر شوک غیرقابل توجیه، کشت خون و آنتی بیوگرام ازامی است و نباید جهت انجام آن منتظر تپ ولرز شدید بود (۶). چون میزان سپتی سمی‌های گرم منفی تشخیص داده شده و درمه‌انهای مؤثر، تناسب مستقیم با سهولت انجام کشت خون و تعداد آن دارد (۱۸-۱۸-۴۲-۴۲-۳۱-۲۶-۲۶-۴۵) و هر اندازه تعداد کشت خون در یک مورد بیشتر باشد، شانس بدست آوردن میکروب بیشتر است. عده‌ای (۳) کشت خون مسلسل را تا پنج نوبت توصیه می‌کنند. چنانکه بعلت شاکقوی، آنتی بیوگرام از این بار کشت خون شروع شد، در ضمن درمان نیز باید کشت خون را چندبار تکرار کرد (۵) تا میزان حساسیت باکتری به آنتی بیوگرام معلوم گردد و پیدایش عفونت اضافی احتمالی شناخته شود. اخیراً روش‌های سریع آزمایشگاهی (۲۸) در مدت ۱۸ ساعت نتیجه کشت خون را اعلام می‌کنند ولی در بهترین شرایط بالینی و آزمایشگاهی کشت خون در بیشتر از ۸۸٪ موارد سپتی سمی مسلم، مثبت نبوده است (۴۵). بهمین دلیل کشت و آنتی بیوگرام از تمام کانونهای مشکوک (مدفوع ادرار - مایع نخاع - نزخهای جلدی - ترشحات گوش) لازم است (۴۵-۶-۱۳-۶).

۲- آزمایش خون محبطی بطور شایع هیپرلوکوسیتوز، پولی نوکلئوز و گاهی سلولهای جوان نشان میدهد. لوکوپنی در هنگام شدت عفونت وضع شدید و عمومی بیمار وجود زمینه‌ایکه مانع ساختن پلی نوکلئرها می‌شود (لوسومی - لنفوم - آنمی آپلاستیک وغیره) و باید نبال درمان قبلی با ایمونوسوپرسیوها دیده می‌شود.

اشریشیاکولی اثر رضایت‌بخش دارند. سفالوسپورین در عفونت‌های مر بوط به کلبسیلا و آنتر و باکتری مژتر تراز آمپیسایان است و هیچ کدام روی پسودوموناس اثر باکتری‌سید ندارند (۱۷-۴۲-۴۵) و بهمین دلیل در شروع درمان یکی از آنتی‌بیوتیک‌های گروه اولیگوساکارید و یا پولی‌میکسین را همراه آنها باید تجویز کرد. میزان حساسیت اجرام گرم منفی بدنبال سیلین باروش دیسک بسیار کم است (۱۸-۴۵-۴۶) ولی بعقیده بعضی از مولفان، پنی‌سیلین با مقادیر زیاد، در بدن دارای اثر رضایت‌بخش است (۶-۴۳).

#### در گروه اولیگوساکارید:

کانامایسین Kanamycin بدلیل اثر باکتری‌سید و طیف پوشه‌ای وسیع بوسیله محققین زیادی در شروع درمان سپتی سمی با میکروب ناشناخته بکار می‌ورد (۳-۱۸-۲۶-۳۹-۴۳). ولی بنتظر می‌رسد که بدلیل طول مدت استعمال آن، کاهشی در حساسیت اجرام گرم منفی باین آنتی‌بیوتیک ملاحظه شده است (۶-۱۱-۴۵-۴۶) بطوریکه گروهی جنتامایسین Gentamycin را بآن ترجیح میدهند (۶-۳۷-۵۱) و بخصوص که داروی اخیر در بیش از ۵۰٪ عفونت‌های پسودوموناس مؤثر است (۴۵-۴۶).

#### در گروه پولی‌میکسین‌ها:

کولیستین Colistin (پولی‌میکسین E) و کولیستیمات Colistimethate (پولی‌میکسین B) از راه عمومی قابل مصرف هستند. طیف این آنتی‌بیوتیک‌ها مشابه گروه اولیگوساکاریدها است با این تفاوت که بر روی پسودوموناس مؤثر می‌باشند و مدت‌ها بعنوان داروی انتخابی در عفونتهای پسودومونائی مصرف شده‌اند ولی عملاً بعلت سمت قابل توجهی که دارند، مصرف آنها محدود و بعفونت‌های اخیر الذکر است (۱۷-۱۸-۲۵-۳۲).

#### کاربنی‌سیلین: Carbenicilline

پنی‌سیلین نیمه‌سترنزی (سمی‌سترنزیک) نسبتاً جدیدی است Penicilline Disodique Carbovbenzyl که بعقیده بعضی مولفان همراه با جنتامایسین داروی انتخابی جهت شروع درمان سپتی سمی‌های گرم منفی است چون این ترکیب روی پسودوموناس اثر باکتری‌سیدی دارد (۵۱). کاربنی‌سیلین دارای اثر خوبی روی پسودوموناس با غلظت خونی بالا و روی پروتئوس واشریشیاکولی با غلظت‌های متوسط می‌باشد (۳). امروزه بسیاری بعلت سمت پولی‌میکسین‌ها کاربنی‌سیلین را بعنوان داروی انتخابی در عفونت‌های پسودومونائی مصرف می‌کنند. دو آنتی‌بیوتیک جدید دیگر که بر روی اجرام گرم منفی و بخصوص پسودوموناس مؤثرند عبارتند از Sulfo benzyl Carboxy-3- Thienyl Metylpenicilline Penicilline disodique که بنام Sulfocilline معروفی شده است (۳).

قوی، به خنثی کردن مقدار بیشتری از یون‌های هیدروژن و تخفیف اسیدوز کمک می‌کند. در حقیقت بدن با سیر بسوی یک آلكالوز تنفسی، اسیدوز متابولیک را جبران می‌کند و بهمین دلیل در محله‌اسیدوز متابولیک جبران شده، محلول‌طی از اسیدوز متابولیک والکالوز تنفسی که علائم آزمایشگاهی آن هیپرلاتناسیدمی و هیپوکاتبی بدون کاهش PH است، وجود دارد. مقدار بیکر بنات خون (ذخیره قلیائی) در این صورت کمتر از طبیعی است مگر اینکه بیمار از راه وریدی بیکر بنات دریافت کنده باشد. در محله جبران نشده، عدم تعادل اسیدو باز بصورت هیپوکاتبی، هیپرلاتناسیدمی، همراه کاهش PH خون ظاهر می‌کند (اسیدوز متابولیک + هیپوکاتبی)، مگر اینکه نارسائی تنفسی باعث افزایش Paco<sub>2</sub> شده و محلول‌طی از اسیدوز متابولیک و اسیدوز تنفسی وجود داشته باشد. پس اندازه گیری Paco<sub>2</sub> - اسیدولاکتیک خون و بیکر بنات تعیین وضعیت تعادل اسیدو باز ضرور است.

با شروع مایع درمانی گاهی مقداری از اسیدولاکتیک نسوج وارد خون شده و سبب کاهش ذود گذرد PH می‌گردد و این امر Wash-out (phenomenon) نشانه بهبود پروفوژن نسبی است.

۶- افزایش آنزیم‌های سرم (آمیلاز - لاکتیک دهید روژنائز - ترانس آمیناز - فسفاتاز قلیائی) در اثر بیماری کبد و پانکراس و یا در نتیجه اثر داروها گزارش شده است. (۵-۷-۳۹).

۷- افزایش فسفولیپیدها - تری‌گلیسریدها و اسیدهای چرب آزاد توأم با هیپو‌گلیسمی مولد اجسام ستونیک و از عوامل اسیدوز متابولیک آنکوسی نسبی است (۹).

#### درمان:

درمان سپتی سمی گرم منفی شامل آنتی‌بیوتیک درمانی، درمان شوک و درمان انقاد منتشر داخل عروقی و درمان موضعی است.

۱- آنتی‌بیوتیک در حد امکان باید متکی به آنتی‌بیوتیک باشد ولی چون تأخیر در شروع درمان میزان مرگ وعیان را بالا می‌برد، بنابراین برای شروع درمان نباید منتظر تعیین نتیجه انتخاب ژرم به آنتی‌بیوتیک‌ها شد. نوع آنتی‌بیوتیک را باید طوری انتخاب کرد که (۱) روی طیف میکری و سیعی مؤثر (۲) و باکتری‌سید باشد (۳) حداقل عوارض جانبی نامطلوب را دارا باشد و (۴) بسرعت سبب پیدایش انواع مقاوم میکروب نگردد. معمولاً حداقل راه آنتی‌بیوتیک باکتری‌سید با اثر سینزیتیک از دو خانواده مختلف و با حدا کثر مقادیر درمانی استفاده می‌شود (۵۶-۲۵-۱۷).

درمان تجویز آنتی‌بیوتیک باید طوری باشد که غلظت باکتری‌سید خونی سریعاً پیدا شود.

#### در گروه بتالاکتمین‌ها:

سفالوسپورین (سفالوتین و سفالوریدین) و آمپی‌سیلین بروی

دستگاه تنفسی، حجم ادرار بیمار و مقدار فشار وریدی مرکزی معیارهای اساسی این درمان را تشکیل میدهند (۲۲-۱۱-۵-۴). در مرحله شوک مقدار آنتی بیوتیک‌ها را با درنظر گرفتن بازده کلیه و کلیر انس کلبوی با یاد تنظیم کرد و چه باسکه مسمومیت داروغی کلیه بر اثر تجویز آنتی بیوتیک مستلزم کاهش مقدار و یا افزایش فاصله بین دو تزریق باشد (۱۸-۱۵-۶).

مهرزاده باهیپولمی اولین قدم جهت اصلاح بازده قلب و پروفوژیون نسجی است. در صورتیکه کم خوفی موجود باشد خون و گرن پلاسما مناسب ترین محلول برای بالا بردن حجم مایعات خارج سلوی میباشد و در صورت فقدان پلاسما، ماکروملکولهای دکستران ۷۰ سردهسته آنهاست مورد استفاده قرار میگیرند. محلولهای نمکی بدليل خروج سریع از بستر عروقی اثر کمتری دارند. در صورت اندازه گیری فشاروریدی مرکزی، مایعات رامینتوان سریعاً تزدیق کرد تا فشار وریدی مرکزی در کودک بیمار بهش سانتمتر آب و در بالغین ۱۲ سانتی متر آب برسد، سپس سرعت تزریق را کم نموده تا فشار وریدی در حدود همین مقدار باقی بماند. در مواردیکه اندازه گیری فشاروریدی عملی نیست، پروفوژیون با سرعت زیاد تاموقوعی ادامه خواهد داشت که فشارش را مساوی و با الاتراز ۰.۶ میلی متر جیوه باشد و نبض محیطی بخوبی قابل امس کردد، بدون اینکه علامت ادم حاد ریه ظاهر شود، سپس مقدار مایع روزانه را بر حسب احتیاجات روزانه بدن تنظیم میکنند و در صورتیکه اخنالات گوارشی وجود نداشته باشد با در نظر گرفتن خطر هیپرولمی مقدار کل مایعات تجویز شده را در بست و چهار ساعت در حدود پنجاه میلی لیتر بر حسب کیلو گرم وزن توصیه میکنند (۴۴). بدینهی است که پس از رفع حالات شوک، محلولهای نمکی با در نظر گرفتن اخنالات احتمالی سدیم و پتانسیم جانشین محلولهای اختصاصی مهرزاده باهیپولمی خواهند شد. تصحیح اسیدوز متابولیک با پیکربندی و بصورت محلول هیپرتونیک انجام میگیرد، تا از تجویز حیمی زیاد مایعات جلوگیری شود.

استعمال داروهای واژوپرسور را امروزه در شوک سپتیک جایز نمیدانند (۲۱-۲۵-۳۱-۱۱-۲۴-۵-۶). هر چند کم عده ای از مژوپرسور از اثر تقویتی مقادیر کم این داروها بر قلب، در کمبود خفیف فشارخون استفاده میکنند (۴۸-۱۷). امروزه، استفاده از داروهای منبسط کننده عروق مورد قبول اکثر قریب به اتفاق مصنفین است، بشرط آنکه بیمار دچار تاکیارדי شدید (بیش از ۱۴۰ در دقیقه) و یا هیپوولمی نباشد (در اطفال فشار وریدی مرکزی مساوی و یا بیشتر از ۶ سانتی متر آب و در بالغین مساوی و یا بیشتر از ۱۲ سانتی متر آب باشد) (۴۴). این داروها را که سردهسته آنها ایزوپرتونول Isoprotrenol است (۲۴) در محلولهای قندی حل کرده (مثل

اسید نالیدیکسیک و نیتروفوراتوئین (فورا داتین) بعلت دفع کایبوی و غلظت در ادرار بیشتر در سپتیسمی‌ها همراه باعفونت ادراری مورد مصرف قرار میگیرند (۴۶-۴۵-۳۱-۲۵). ریفارامپیسین (Rifampicin) روی بعضی از باسیل‌های گرم منفی مؤثر است ولی بعلت ایجاد سوش‌های موتان مقاوم مورد استعمال نیست. (۲۵-۱۷)

### تراسیکلین و کلرامفینیکل:

روی الکلائز فکالایس بهترین اثر خود را دارد، ولی بطود کلی بدليل باکتریو استاتیک بودن، از مصرف این دو آنتی بیوتیک جز با تجویز آنتی بیوگرام خودداری میشود (۲۵-۱۸-۱۷). در هر حال کلرامفینیکل از تراپیکلین‌ها مؤثرتر است (۶). در جدول شماره ۲ مقدار و عوارض جانبی آنتی بیوتیک‌ها و راه مصرف آنها در ضمن سپتیسمی‌ها خلاصه میشود:

جدول شماره ۲

آنتی بیوتیک واحد	آنتی بیوتیک	وزن بدن	گیلولوگرام	ساعت بر حسب	طریق مصرف	عوارض جانبی
سفالوتبین میلی گرم	سفالوتبین	۱۰۰-۱۵۰	»	»	وریدی	آلرژی، انژوتوکسیک باعوثر بالا فرق و ریتی
سنالوریدین میلی گرم	سنالوریدین	۱۰۰	»	»	»	»
آمین سیلین میلی گرم	آمین سیلین	۲۰۰-۳۰۰	»	»	»	آلرژی - استناتا تشنج - هولیز
کاتاماپین میلی گرم	کاتاماپین	۱/۰۰۰/۰۰۰	»	»	»	پنی سیلین واحد
جنتاماپین میلی گرم	جنتاماپین	۱۵-۳۰	»	»	»	انژوتوکسیک - انژوتوکسیک VIII
بولی میکسین B میلی گرم	بولی میکسین B	۴-۶	»	»	»	انژلار
بولی میکسین E میلی گرم	بولی میکسین E	۱/۵-۲/۵	»	»	»	انژوتوکسیک - انژوتوکسیک (آنتی - پارستزی)
کادبنی سیلین میلی گرم	کادبنی سیلین	۲-۶	»	»	وریدی	آلرژی - بهانه اشتشن دیده باشد در فارما
کلوب کلیه در مصرف آن اختیاط کرد		۵۰۰	»	»		

درمان با ترانسفوژیون گرانولوستیت: در بیمارانی که به علت دچار نوقروپنی میباشند آنتی بیوتیک درمانی اکثرآ با هویت چندانی همراه نیست و مرگ و میر در این بیماران بالاتر از حد متوسط مرگ و میر در سپتیسمی‌های گرم منفی است. این بیماران بیشتر آنها می‌هستند که بیماری زمینه سازی مثل لوسمی حاد و یا آنتی‌پلاستیک دارند و یا بدنبال شیمیوتراپی ضد سرطانی دچار گرانولوستیت پنی شده‌اند. در این بیماران ترانسفوژیون‌های مکرر لوکوسیتی مناسب از نظر گروه بامو قیمت انجام شده است و همناها با کم کردن بیزان مرگ و میر در این دسته از بیماران بوده است (۱۷ مکرر).

### درمان شوک سپتیک:

کیفیت و تعداد نبض محیطی، مقدار فشارخون شریانی، وضع

وچهار ساعت، منقسم در شش نوبت، بصورت تزریق داخل و ریدی مصرف میشود و این درمان وقتی مؤثر است که زمان Howel سه برابر زمان شاهد و یا برابر ساده تر، زمان انقاد در لوله بین بست تا سی دقیقه باشد (۴۶-۱۲).

مراقبت از دستگاه تنفسی: بازنگاهداشت مجاری هوائی، اجتناب از عفونت ها، تجویز اکسیژن یکی از اصول مهم در درمان شوک سپتیک است (۴۱).

هیپوتونی که باعث کم شدن احتیاج بدن به اکسیژن میشود، در موارد تبهای شدید مورد استفاده است (۳۹-۵-۶) ولی در مصرف داروهای پائین آورنده حرارت (promethazine pethidine) به علت آنکه فشارخون را کم میکند، باید احتیاط کرد (۴۴).

#### درمان موضعی :

کاتتر و ریدی ای را که مشکوک است منشاء سپتی سمی باشد باید بالافاصله خارج کرده محل آنرا با پودرهای آنتی بیوتیکی که حتماً شامل پولی میکسین هم باشد پانسمان کرد (۲۷-۱۳). در مورد ترمومبوزهای وریدی بعد از پرفوزیون (با سوزن یا کاتتر) بستن ورید در بالای محل ترمبوز و حتی ترموبیکتومی نیز پیشنهاد شده است (۲۷). در صورت وجود دمل شکافتن آن و خارج کردن چرک (۳۲-۲۶) و در مورد سپتی سمی ها با منشاء ادراری حذف سوند مثانه و شستشوی مثانه با آنتی بیوتیک های موضعی (پولی میکسین، فرامایسین) از اقدامات ضرور است (۱۸، ۱۷، ۲).

#### پیش آگهی

نوع میکروب و بیمارستانی بودن یا نبودن آن دو عامل مهم در تعیین پیش آگهی است و بعنوان مثال، اشیای اکولی که عامل شایع این عفونتها است از لحاظ مرگ و میر در ردیف آخر قرار دارد در حالیکه در سپتی سمی های پسودوموناسی مرگ در بیش از ۵۷ درصد موارد اتفاق می افتد (۲۴-۲۶-۵) بعلاوه سپتی سمی های مثل سپتی سمی پسودوموناس، کلبسیلا که اکثر ای دارای مبداء بیمارستانی هستند مرگ و میر بیشتری نیز به مراد دارند. عامل مؤثر دیگر، بیماری زمینه ساز است که هر قدر وخیم و طولانی تر باشد، پیش آگهی بدتری را در بین خواهد داشت. مرگ و میر در سنین پائین بیشتر است (۱۸). هیپوتونی، شدت الیگوری، سرعت تشکیل و طول مدت شوک گواه پیش آگهی خطیر هستند (۱۸-۱۱).

از عوامل آزمایشگاهی: بالابودن اسیدهای ثابت سرم (۱۹-۵)، شدت اسیدوز (۱۸-۱۰-۶)، افزایش اسیدهای چرب آزاد (۱۸-۱۹) اختلال انعقادی (گواگولوپاتی) (۵-۶-۱۲-۱۸)، هیپوفسفاتمی (۴۰)، و لوکوپنی ثابت را از جمله نشانه های پیش آگهی بدمعی دانند. اندازه گیری

یک میلی گرم ایزوپروتونول در صد میلی لیتر محلول قندی (۵%) و قطره قطره با کنترل نبض و فشار خون شریانی و یا بهتر با کنترل فشار وریدی مرکزی تجویز کرده و در صورت بروز تاکیکاری شدید و یا کاهش فشار وریدی مرکزی متوقف میکنند (۴۹-۴۶-۶-۵-۲۴-۲۵). موارد تجویز کاملاً مشخص این داروها هنگامی است که پس از تجویز خون، پلاسمای و یا دکستران حالت شوک بر طرف نگشته و فشار وریدی مرکزی نیز ازش سانچه متر متر آب در اطفال ۱۵-۱۲ سانتیمتر آب در بالغین تجاوز نماید. در همین حالت دیش بینالین های سریع الاثر نیز ممکن است بُرُّ واقع شوند (۴۸-۴۱) ولی بدلیل خطر بروز فیبریلاسیون بطنی نباید آنها را با واژود بلاتورها توأم با کار برد (۱۷).

صرف کورتیکوئیدها از در زمان موضوع بررسیها و آمار گیری های گوناگون و نتایج ضد و نقیض بوده است، ترس از کاهش مقاومت بیمار در مقابل میکروب و احتهالاً ضعف سورنال نماید مانع تجویز این داروها شود، چون در مرحله شوک سپتیک عفونت در هر حال منتشر است و سعی پزشک در این مرحله بتأخر ازداختن مرگ است و از اطراف در تجارت محققینی که مقدار زیاد کورتیکو استر و یدهارا بمدت ۵-۴ روز استعمال کرده سپس یکباره قطع نموده اند هیچگونه اثر سوئی بر روی سودنال دیده نشده است، معهذا مفید بودن گلوکوکورتیکوئیدهادر بهبود شوک سپتیک مشکوک و نامعلوم است. شاید بهترین اثر مطلوب آنها عمل محافظتی بر روی لیزوزمها باشد چون در شوک سپتیک، خرابی لیزوزمها سبب آزاد شدن مقدار زیادی از آزمیزهای میشوند که شاید در تشدید شوک بیمار هؤں باشند. اثر کار دیوتو نیک و تأثیر بر روی عروق چه بطور مستقیم و چه از راه تقویت عمل آدرنالین در مورد کورتیکوئیدها ادعا شده است، ولی هنوز دلیل کافی و قطعی برای چنین اثری در شوک سپتیک موجود نیست (۱۳ مکرر). از کور-تیکوئیدها بصورت هیدروکورتیزون داخل و ریدی استفاده میشود. اکثر مصنفین استفاده با مقدار داروی زیاد را تجویز میکنند. در بالغین اولین مقدار تزریقی یک گرم و در بست و چهار ساعت حدود پنج گرم و در اطفال در دوازده ساعت اول مقدار تزریق پنجاه میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن توصیه میشود و بعد از بر طرف شدن شوک هیتونی هودروکورتیزون وریدی را با مقدار کمتر ادامه داد (۴۸-۳۹-۲۴-۱۷-۵).

درمان انعقاد منتشر داخل عروقی (D. I. C) و ترمومبوزهای عروقی :

در صورت وجود اختلال انعقادی (سندرم منتشر داخل عروقی و یا ترمومبوز عروقی انتهایها بدون انعقاد منتشر داخل عروقی) هپارین با مقدار ۴ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن در بست

قلب و سینوس وریدی طولی بالا فاصله پس از مرگ گرفته شده نیز پیدا شد. منژریت چرکی همراه با کانون عغونی لب تحتانی ریه راست و کبد چرب، یافته‌های اصلی در اتوپسی بودند.

۳- حسن، شماره پرونده ۳۵۹۸، طفل ۲ ساله، که سابقه ادم سرو صورت از یکسال پیش و تب ازدوا ماه پیش دارد، با اسهال بدبو، علائم فونکسیونل و فیزیکی بخصوص در ریه است، اکیموز اندامهای فوقانی، کم خونی شدید، تاکیکاردي، فشارخون ۷۰/۱۰۰ میلی متر جیوه بستری می‌شود. درخون محیطی هیپرلوکوستیوز (۱۷۸۰۰)، پولی نوکلئوز (۸۳٪) و کم خونی (هموگلوبین ۴/۳ گرم، درصد هماتوکریت ۱۳٪) بدون نشانه‌های همولیز، یافته‌های اصلی هستند. در رادیوگرافی از ریتین، تصاویر آبسه‌های متعددی ریه راست را پوشانده و استافیلاکسی ریوی را مطرح می‌کند، چند ساعت پس از بستری شدن طفل در کلابس عروقی ناگهانی می‌میرد در کشت چرک روی زبان، استافیلوکاک کوا-گولاز مثبت، در کشت ادرار، کولی باسیل و در کشت خون کولی فرم رشدی نماید. در اتوپسی، ریه پرازآسه است که نهونه برداری از چرک آن با رعایت احتیاط لازم جهت حذف آلدگی خارجی وجود کولی باسیل و استافیلاکسی کوا-گولاز مثبت را ثابت می‌کند.

۴- عادل، شماره پرونده ۱۰۰۲۱، طفل ۱۵ ماهه، بعلت یرقان و ھپاتو اسپلنومگالی بستری شده و تست‌های فلوکولاسیون همراه با تغییرات پر و تئین‌های خون در الکتروفورز تشخیص هپاتیت ویرال را مطرح می‌کنند که بوسیله بیوپسی کبد تأیید می‌شود. درخون محیطی لوکوبنی و کم خونی وجود دارد. پانزده روز پس از بستری شدن درمان با پردنیزولون (یک میلی گرم بر حسب کیلو گرم وزن بدن در روز) همراه با آنتی بیوتیک درمانی پوششی (آمپی سیلین، سپس تتراسیکلین) شروع می‌شود. بیست روز بعد آنتی بیوتیک قطع شده و کورتیکوئید همچنان ادامه دارد ولی شش روز بعد در مقابل پنومونی لوب فوقانی ریه راست آمپی سیلین دوباره بمدت ده روز تجویز می‌گردد. چند روز پس از قطع مجدد آمپی سیلین طبل دچار تبلر رز همراه با اسهال شدید آبکی شده و علی‌رغم الکتروولیت و مایع درمانی، دو روز بعد (دو ماه پس از بستری شدن) می‌میرد. در کشت خون دو روز قبل از مرگ اشریشیا کولی و شیگلا رشد کرده است.

۵- حسین، شماره پرونده ۵۲۵۱، طفل ۱۳ ساله با تشخیص آنمی پلاستیک در تاریخ ۱۷/۲/۵۱ بستری شده و پس از ترانسفوزیون مکرر و شروع درمان با پردنیزولون و یاک اندرین مرخص می‌شود. در تاریخ ۸/۳/۵۱ بیمار مجدداً با خونریزی شدید بستری و تحت ترانسفوزیون قرار می‌گیرد و ده روز پس از بستری

و کنترل فشاروریدی مرکزی در مرحله شوک در شرایط درمانی مشابه، به مقدار قابل توجهی از همیزان مرگ و میر می‌کaud، چون تنها راهنمای دقیق مایع درمانی صحیح است. (۲۴-۱۷-۱۱-۶).

شرح حالهای زیر که مر بوط به بخش کودکان ۲ بیمارستان پهلوی است، نمونه‌های روشنی از مشکل تشخیص و درمان و معرف نمای بالینی سپتیسمی‌های گرم منفی می‌باشد.

۱- علی، شماره پرونده ۲۲۵۵، طفل ۹ ماهه بوزن ۴/۵ کیلو گرم بعلت اسهال و کم آبی در زمینه هپاتوفی شدید، بدون تب بستری می‌شود. آب والکتروولیت درمانی از راه Cut down دریدی اندام تحتانی شروع می‌شود و حال بیمار رو به بهدومی رود. هشت روز بعد دملی در محل کاتدان تشکیل می‌گردد که پس از سه روز درمان با گلوگاز اسیلین شکافته می‌شود. در چرک کلبسیلا و دیپلولک رشد می‌کند. کاناکاما می‌سین بدرمان اضافه می‌شود. در همین زمان هیپرلوکوستیوز (۵۴۸۰۰ در میلی متر مکعب) همراه با پولی نوکلئوز وجود داشته و مایع نخاع طبیعی بوده است. بیست و یک روز پس از بستری شدن، درحالی که وضع عمومی بیمار بهبود واضحی پیدا کرده بود، ناگهان تب ۴۰/۵ درجه سانتی-گراد همراه با سوب کوما پیدا می‌شود. آب والکتروولیت درمانی و ترانسفوزیون همراه با آنتی بیوتراپی (کاناکاما می‌سین، جنتامایسین) بلاذرمانه و بیمار سه روز بعد در حال کلابس عروقی می‌میرد. در کشت خون کلبسیلا و پسودوموناس، حساس به جنتامایسین، کاربنی سیلین و سفالوتین رشد می‌کند.

در اتوپسی، منژریت چرکی، آبسه‌های ریوی، ترمبوزهای سپتیک در عروق ریوی، ترمبوز چرکی و رید سطحی پای کاتدان شده همراه با عفونت جلدی و نمای توکسی انفسکسیون در کبد، یافته‌های اصلی بوده‌اند.

۲- اکبر، شماره پرونده ۹۸۶، طفل ۶ ماهه بوزن ۵ کیلو گرم که بعلت کم آبی متوسط دراثر اسهال و هپاتوفی همراه علائم ریوی بستری می‌شود و تحت درمان باما عیات و دریدی و نئومایسین از راه خوراکی قرار می‌گیرد. در کشت مدفعه روز اول کلی فرم و پرتموس رشد می‌کند. روز چهارم، تب، تشنج و صلابت گردن پیدا می‌شود و آزمایش مایع نخاع وجود منژر بت چرکی را تأیید می‌کند. درخون محیطی هیپرلوکوستیوز ۰/۹۳۶۰ در میلی متر مکعب همراه پولی نوکلئوز وجود داشته است. آمپی سیلین با مقدار زیاد تجویز می‌شود ولی بیمارش روز پس از بستری شدن با منظره کلابس عروقی، تشنج و نارسائی می‌میرد. در کشت خون روز چهارم پسودوموناس حساس به کولی می‌سین و پولی میکسین رشد نموده و همین میکروب در کشت نمونه خونی که از

گردیده و چند بار دچار اسهال عفونی شده و هیچ وقت بی‌تب نبوده است. عفونت ادراری از بدو ورود وجود داشته و عوامل دیگر باعث شدن که بیمار مورد تهاجم میکرده‌ای مختلف قرار گیرد که خلاصه درمان با آنتی‌بیوتیکها و تنوع اجرام که در زیر نشان داده می‌شود بهتر از هر توصیفی شدت و سرعت بروز عفونت را نشان می‌دهد:

از ۱۱/۲۹ ۵۰ الی ۱۱/۱۰ ، ۵۱ ، تحت درمان با پنی‌سیلین پروکائید ۸۰۰ هزار در واحد روزانه + سولفات‌ازول ۲ گرم روزانه قرارداد شده است.

از ۱۱/۱۱ ، ۵۱ ، در کشت ادرار، اشريشیاکولی-حساس به نگرام، ویبرامايسین و مقاوم به آمپی‌سیلین یافت شد که بیمار تحت درمان با نگرام دو گرم روزانه، خوراکی قرار گرفت.

از ۱۱/۱۷ ۵۱/۱ در کشت مدفعه پاراکولون و کولی فرم دیده شد و بیمار تحت درمان با آمپی‌سیلین چهار گرم روزانه خوراکی + نئومایسین خوراکی قرار گرفت.

از ۱۱/۲۰ ، ۵۱ ، در کشت مدفعه دکتو بی‌تی‌وس، پسودوموناس حساس به کاربنی‌سیلین یافت شد و بیمار تحت درمان با پنی‌سیلین یک میلیون واحد روزانه و کلرامفنیکل خوراکی دو گرم روزانه قرار گرفت.

از ۱۱/۲۱ ، ۵۱ ، در کشت مدفعه، پسودوموناس حساس به کاربنی‌سیلین و جنتامايسین یافت شد. درمان فوق ادامه می‌یابد. از ۱۱/۲۱ ، ۵۱ ، در کشت خون، کلبسیلا و اشريشیاکولی حساس به جنتامايسین باکتریم و مقاوم به کاربنی‌سیلین، سفالوریدین و آمپی-سیلین و نگرام یافت شد. بیمار تاریخ ۱۱/۲۵ تا ۱۱/۲۵ تحت درمان با جنتامايسین چهار میلی گرم روزانه بر حسب کیلو گرم وزن بدن بصورت تزریق عضلانی قرار گرفت.

۹- احمد علی، شماره پرونده ۱۶۰۰ ، طفل ده ماهه، بعلت تب، اسهال و تشننج در تاریخ ۱۱/۹ ۵۰ بستری می‌شود. طفل از شیر مادر تغذیه می‌کرده و بگفته مادر از بدو تولد مدفعه وی حالت اسهال داشته است. در پنج ماهگی طفل قادر به نگهدارشان سر بوده و در شش ماهگی اشیاء را می‌گرفته و در هفت ماهگی با کمک می‌توانسته بشنیدن. دو ماه قبل از بستری شدن مبتلا به اوایت شده و سه هفته قبل دچار تشننج گشته و در بیمارستان دیگری تحت مرأقبت بوده است. در زمان ورود به بیمارستان اسهال آبکی با درجه متوسط، تشنجات می‌کلو نیک صورت واندامها، هیپرتونی دیستال، نفس تنگی همراه با راههای ریوی، یافته‌های مثبت بالینی بودند. وزن بیمار شش کیلو گرم، بعض محیطی بین ۱۰۰-۱۲۰ در دقیقه و فشارخون حداکثر در حدود هشت سانتی‌متر جیوه بوده و از روز بستری شدن درمان اسهال و تشننج شروع می‌شود. روز دوم در بیمار

شدن با تبولرژ شدید و علی‌رغم درمان با پنی‌سیلین (یک میلیون واحد بر حسب کیلو گرم وزن در ۲۴ ساعت) می‌میرد. در کشت خون و کشت مایع نخاع کلبسیلا رشد نموده است.

۷- مهدی، شماره پرونده ۹۴۶۳ ، طفل چهارساله بوزن ۹ کیلو گرم با سابقه اسهال مزمن و ادم ازیکسال پیش بستری می‌شود. آتروفی عضلانی شدید، ادم منتشر و دانه‌های تسیبیخی روی دندنه‌ها، تشخیص کواشیورکور و راشی‌تیسم را مطرح می‌کنند. یافته‌های آزمایشگاهی تشخیص را تأیید نموده و درمان با ترانسفسوزیون امیدهای آمینه داخل وریدی و آب والکتروولیت شروع می‌شود. فرمول و شمارش روزاول هیپرلوکوسیتوز (۱۳۲۰ در میلی متر مکعب) و پولی‌نوکلئوز (۷۴٪) نشان می‌دهد و چون تب شدید و اسهال بدبو وجود داشت، پنی‌سیلین داخل عضلانی و کلرامفنیکل خوراکی شروع می‌شود و دوروز بعد کاناپامایسین بجای کلرامفنیکل تجویز می‌گردد. بیمار چهار روز پس از بستری شدن در منظره تاکی پنه، تاکیکاردی و کلپس عروقی فوت می‌کند. در کشت مدفعه روز اول کولی فرم و در کشت خون اشريشیاکولی رشد کرده است. در اتوپسی، ضایعات مخاطی منتشر درستگاه گوارش، عفونت ریوی و کبد چرب بطور ماکروسکوپیک وجود داشت.

۸- بیوک، شماره پرونده ۳۳۳۴ ، طفل ۹ ساله است که پانزده روز قبل از مراجعه مبتلا به دردهای قفسه صدری، سپس فلنج شل اندام‌های تحتانی و احتباس ادرار شده در تاریخ ۱۱/۲۶ با تشخیص میلیت بستری شده است. در خون محیطی ۱۴۵۰۰ کیلوول سفید در میلی‌متر مکعب وجود دارد که ۱۰٪ آن لنفوسمیت و ۳۲٪ لنفوسمیت آتی‌پیک می‌باشد. ولی در این مرحله بحساب عفونت ویروسی گذاشته می‌شود مایع نخاع نشانه‌های فشار بر نخاع را نشان میدهد و میلوگرافی آنرا تأیید می‌کند. بیمار در تاریخ ۱۱/۱۲ ۵۰ تحت عمل جراحی قرار گیرد. تومودرائلت ادو رال در ناحیه مهره‌های پشتی (D2 D4) وجود داشت که برداشته شد و در آسیب‌شناși لنفوم بدخیم از نوع لنفو بلاستیک تشخیص داده می‌شود. آزمایش مجدد خون محیطی و مطالعه مقرن استخوان وجود سلولهای بلاستیک را تأیید می‌کند و تشخیص بین لوسی لنسو بلاستیک با جاییک-زینی نخاع و یا لنفوم بدخیم در مرحله منتشر معوق می‌ماند. بیمار ابتدا با سیکلوفسفامید و از ۱۱/۲۳ ۵۱ با پردنیزولون (۵۰ میلی گرم در روز) و (وین کریستین) تحت درمان قرار می‌گیرد. بطور کلی طفل سه‌ماه بستری بوده و با اصرار پدر و مادر مرخص می‌گردد. درین مدت اغلب اوقات بیمار سوند مثانه داشته و هیچ بهبود در فلنج‌های وی دیده نشده. از آخر ماه اول بیمار دچار زخم‌های دکوبیتس

یافته های مهم در بیمار بقرار ذین بوده اند:

- ۱- سکل منژیت
- ۲- کولیت پیشرفت
- ۳- عفونت ریوی

۴- تغییرات جزئی در مخاط روده باریک ، مغز استخوان فعل ، ضایعات غیر اختصاصی سلوهای کبدی - تورم ابری در سلوهای اولهای کوچک کلیه که ممکنست هر بوط به توکسی انکسیون باشد .

#### بحث

در ۹ بیمار مورد مطالعه، اسهال طولانی همراه با هبتوترووفی شدید یا متوسط توأم با کم آبی - در پنج مورد استافیلوکسی دیوی ، آنمی پلاستیک، لوکوزولنفووم بد خیم - در چهار مورد بیماری اصلی وزینه سازه و جب بروز سپتی سمی بودند. در این بیماران وجود عفونت گرم منفی (بیماران شماره ۵ و ۳) وجود چند میکوار گانیسم گرم منفی در خون (بیماران شماره ۴ و ۲) و یا وجود چند ژرم گرم منفی در چند نقطه بدن (بیماران شماره ۸ و ۷) و همچنین جایگزینی های احتشامی و عصبی (بیماران شماره ۸، ۲، ۱، ۶) حاکی از ضعف عوامل دفاعی بدن و از عوامل مرگ و میر این عدد بوده است. آنچه بیوتیک درمانی پوششی قادر به جبران این ضعف و مانع از تهاجم میکوار گانیسم های گرم منفی نیست (بیماران شماره ۸، ۵، ۴، ) و گاهی ظهور مشوهای مقاوم نتیجه چنین درمانی است (بیمار شماره ۸).

شرح حال بیمار شماره ۲ اهمیت عوامل یاتروژنیک را در ایجاد سپتی سمی بخوبی نشان می دهد، از جمله سپتی سمی با کلبسیلا و منژیت بیست روز پس از شکافتن آبسه محل Cut down در این بیمار شوک بوده است. در تمام موارد علامت بالینی سپتی سمی در نشانه های بیماری اصلی محو بوده و ناجیز بودن علائم سپتی سمی قبل از مرحله شوک در خور تأمل است و تنها کشت خون ، بدنیال شک در وجود عفونت، تشخیص قطعی را ممکن نمی نماید.

در این بیماران مرحله شوک سپتیک ظاهر آکوتاه بوده است و ازین رفقن نبض محیطی و عدم امکان اندازه گیری فشار خون شریانی ضوابط تشخیص شوک بوده اند و ممکن لایه بررسی دقیق نبض و فشار خون و سایر علائم امکان تشخیص زود ترا مطرح می کنند. در بیمار شماره ۹ اختلالات انقادی که نمونه ای از سندرم انقاد متنفس داخل عروقی کلاسیک در سپتی سمی های گرم منفی است، بررسی شده است .

Cut down وریدی انجام گردیده و تحت درهان با آب والکترولیت و پنی سیلین کریستال ۴/۲ میلیون واحد روزانه بصورت تزریق وریدی قرار می گیرد. از ۱۶/۰۹/۵۰ الی ۲۰/۰۹/۵۰ اسهال خونی داشته و تغییر عده ای در حال بیمار مشاهده نمی شود. در کشت مدفوع کولی با سیل رشد می نماید . در ۲۱/۰۹/۵۰ دو عدد لکه در ساق پای چپ ظاهر شده است ، طفل از محل کات دان خونریزی داشته و سه بار رکنوارثی می نماید . در ۲۲/۰۹/۵۰ تشخیص سندرم انقاد متنفس داخل عروقی در مقابل تست های انقادی که در جدول شماره ۳ خلاصه شده است مطرح و درمان با هپارین به مقدار چهار میلی گرم بر حسب کیلو گرم وزن در بیست و چهار ساعت از راه داخل وریدی منقسم در شش نوبت و نیز پس از کشت خون جنتاما یسین با مقدار سه میلی گرم بر حسب کیلو گرم وزن بدن در بیست و چهار ساعت و دیگر امتحان دو میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در بیست و چهار ساعت و ترانسفوزیون شروع می شود . در روزهای بعد اندازه گیری پلاکتها، فیرینوژن و زمان انقاد و سیلان تصحیح نسبی سندرم انقاد متنفس داخل عروقی را نشان میدهد ولی در حالت عفونی طفل تغییری پیدا نشده و در تاریخ ۲۴/۰۹/۵۰ پس از چند ساعت کولاپس عروقی فوت می کند.

#### جدول شماره ۳

واحد	بلاکت در میلی متر مکعب	فیرینون ۳ میلی گرم در صد	زمان انقاد دقیقه	زمان سیلان دقیقه	P.T.T	نایه	P.T.	نایه	T.T.
۵۰/۹/۴	۲۰۰۰۰	۱۰/۹/۲۳	۵۰/۹/۲۲	۵۰/۹/۲۱	-	-	-	-	-
		-	۴۰۰۰	-	غیر قابل	اندازه گیری	بیشتر از ۲۲	بیشتر از ۲۲	زمان انقاد دقیقه
	۱۴۰	-		۱۵	۱۵				زمان سیلان دقیقه
				۱۵	بیشتر از ۱۶۰	بیشتر از ۱۶۰	۴۷	۴۷	P.T.T
	۱۲	۱۵							نایه
				۱۵	۲۵	۲۵			P.T.
	۲۱	۱۵							نایه
				بیشتر از ۱۸۰	۱۲۰	۱۲۰	-		T.T.
	۱۲۰	۱۸۰							
				۱۸۰	۴۴	۴۴	-		
	۵۰	۱۸۰							
				-	۱۹	۱۹	-		
	۲۴								

حرارت رکنال در دوروز اول بین ۳۶-۳۸ درجه و پس از آن بین ۳۶-۳۵ درجه سانتی گراد بوده است. آزمایش مایع نخاع، رادیو گرافی جمجمه در حد طبیعی بوده و رادیو گرافی ریتین مناطق تار مختصری را نشان میداده است . در خون محیطی هپپر لوکوسیتوز بین ۲۰۰۰۰- ۱۶۰۰۰ همراه با پولی نوکلئوز شدید که در آنها گرانولاسیون های توکسیک وجود داشته و کم خونی از درجه متوسط دیده شده ، کلسیم خون طبیعی ، پتانسیم کمتر از طبیعی و سدیم در مرحله اول کمتر و بعد بیشتر از طبیعی بوده است . در کشت خون کولی با سیل رشد نمود .

خلاصه

یا اولین تظاهر سپتی سمی، شوک باشد، از این نظر معاينه دقیق و مرتب روزانه و توجه دائمی به تغییرات علائم حیاتی بیمار و بروز هر نوع عالمی که با بیماری اصلی قابل توجیه نباشد، در زود شناختن بیماری و درمان بموقع مؤثر می‌باشد.

درمان سپتی سمی‌های گرم منفی، آنتی بیوتیک درمانی مناسب و درمان شوک و سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی است. آنتی بیوتیک درمانی از راه ورید و تاقب‌قبل از شناختن میکرب و تینین حساسیت آن، با ترکیب یک آنتی بیوتیک از گروه اولیگوساکاریدها مثل کانامایسین یا جنتنامایسین انجام می‌شود. در درمان شوک سپتیک میتوان ازمایعات داخل وریدی و واژدیلاتاتورهایی مثل ایز و پرترنول (Blocking Agent) با اندازه گیری مرتب فشار خون شریانی، فشار وریدهای منکری و بینی استفاده کرد. گلوکو-کورتیکوئیدها با مقدار زیاد توصیه می‌شوند ولی تأثیر آنها در شوک سپتیک کاملاً روشن نیست. در درمان سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی هپارین مؤثر است. تشخیص زودرس شرط اولیه و اساسی موفقیت درمانی است.

در سالهای اخیر سپتی سمی‌های گرم منفی بطور نسبی شایعتر شده‌اند. از عوامل مساعد کننده برای ایجاد زمینه ابتلاء، بیماری‌های بد خیم، سوختگی‌ها، آنتی بیوتیک درمانی پوششی یا پروفیلاکتیک، کورتیکوئپر اپی، درمان با ایدونوسوبرسورها و بستری شدن طولانی در بیمارستان مهمتر می‌باشد. جراحی‌های کوچک و بزرگ بهخصوص در دستگاه گوارش، بطور کلی تزريقات آلوده، سوندایز مثانه، تزريقات وریدی طولانی بهخصوص در صورتیکه همراه باشد و زخم‌های دکوبیتوس در ورود میکروب و Cut down ایجاد بیماری مؤثر می‌باشد.

از نظر عالم بالینی در بیمارانی که قدرت دفاعی بدنشان چندان ضعیف نشده، ممکن است بیماری با علائم معمول سپتی سمی یعنی تب و لرزش روع شود، ولی در اکثر موارد بهخصوص در بیمارانی که دچار بیماری زمینه ساز ضعیف کننده می‌باشند علائم سپتی سمی خفیف بوده و ممکنست درین علائم بیماریهای اصلی جلب توجه نکنند. در بسیاری از موارد ممکن است بجای تب، هیپوترمی دیده شود و

## REFERENCES

- 1- Amustutz P. La Rev. Part. 19:22, 1969.
- 2- Brumfitt W. Proc. Roy. Soc. Med. 62:1239, 1969.
- 3- Bastin R. La Rev. Prat. 22-No. 27, 1972.
- 4- Baue A. Louis St. Surgery 65: 5.850, 1969.
- 5- Blair E J.A.M.A. 207: 2, 333, 1969.
- 6- Bryant R. Arch. Intern. Med. 12,120, 1971
- 7- Bourdarias J.P. La Rev. Prat. 19-No. 22 1969.
- 8- Bastin R. La Rev. Prat. 17 No. 18, 1967.
- 9- Blain Charlotte, Arch Intern. Med. 126:260, 1970.
- 10- Blair E. Arch. Intern. Med. 127: 731, 1971.
- 11- Chalmers J. Brit. Med. J. 2: 338, 1969.
- 12- Corrigan J.J. The New Eng. J. Med. 283-15: 778, 1970.
- 13- Darrell S.H. Brit. Med. 2:481, 1969.
- 14- Eaton R.M. J. Thorac. Surg. 14: 339, 1945.
- 15- Folco E.F. J. Infect. Dis. 119:45 1969.
- 16- Gans H. Amer. J. Surg. Gynec. Obstet. 132: 783 1971.
- 17- Goulon et Coll. La Rev. Prat. 19-No. 13 1969.
- 17- Bis-Grave. R. et al. New Engl. J. Med. 287:367-71, 1972.
- 18- Hodgin U.G. Amer. J. Med. 39:952, 1965.
- 19- Harland W.R. New Engl. J. Med. 281: 1127, 1968.
- 20- Hinshaw. L. Amer. J. Physiol. 201:44, 1961
- 21- Hamilton J. J.Pediat. 63:121, 1963.

- 22- Johnshon R.B. Pediat. 34:473, 1964.
- 23- Kindly D. Post. Grad. Med. J 45-No. 526:492, 1969.
- 24- Kardos S. New Engl. J. Med 274, 1966.
- 25- Le Gall J.R. Les Livrets du Med. 1:8.475, 1969.
- 26- Leading Articles Canad. Med. Ass. J. 102:756 1970.
- 27- Leading Articles Brit. Med. J. 2:462, 1969.
- 28- Leading Articles App. Microbiology 18, 458 1969.
- 29- Leading Articles Intern. Bull. Cact 10,1, 1960.
- 30- Leading Articles J.A.M.A. 205-9: 638, 1968.
- 31- Marston A. Proc. Roy. Soc. Med. 60:1242, 1969.
- 32- Martin M.O. The. J. Infect. Dis. 119:506, 1969.
- 33- Morin M. La Rev. Prat. 18-No. 32: 4796, 1968.
- 34- Mac. Lean Amer. J. Surg. 166, 543, 1967.
- 35- Motsay G. Surgery 67:777, 1970.
- 36- MacCabe W.R. New Engl. J. Med. 287-No. 6, 1972.
- 37- Numery W. The J. Infect. Dis. 119:403 1969.
- 38- Pocidollo J J. La Rev. Prat. 19. No. 22 1969.
- 39- Rogers F.R. Brit J. Urol. 42: 742, 1970.
- 40- Riedler W. Brit. Med. J. 1:753, 1969.
- 41- Rapin M. New. Press. Med. 1:6, 1972.
- 42- Stone H. The J. Infect Dis. 119: 504, 1969.
- 43- Sanford P. The J. Infect. Dis. 119: 388, 1969.
- 44- Saint Martin J. Arch. Fran. Ped. 24-No. 5:1472, 1972.
- 45- Senradel D.A. The J. Infect. Dis. 119:453, 1969.
- 46- Taranger C. Sem. Hôp. Paris 47:14-866 1971.
- 47- Vermillion E. Arch. Intern. Med. 124: 611,1969.
- 48- Vachon F. La Rev. Prat. 19-No. 22 1969.
- 49- Weil M.H. Ann. Inter. Med. 60: 384, 1964.
- 50- Whetecor P. The Amer. J. Med. Sci. 260:216, 1970.
- 51- Wainsbren-Klastersky La Nov. Pre. Med. 1-No. 11, 1972.

۵۴- دکتر هوشنگ سراج : سپتیسمی‌های گرم منفی در کودکان، پایان نامه شماره ۸۷۵۴، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران، ۱۳۵۱.