

بررسی سپتی سمی‌های گرم منفی در کودکان (معرفی چند مورد)

مجله نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۵۸، ۱۳۵۲

دکتر محمد حسین مرندیان - دکتر حسینعلی عسگری - دکتر هوشنگ سراج*

اتیولوژی

باسیل‌های گرم منفی بر طبق رده بندی Edwina و Edwards به دو گروه تقسیم میشوند:
گروه اول دسته‌ای هستند که قندها را تخمیر میکنند و گروه دوم تخمیر نمیکنند. در گروه اول Enterobacteriaceae 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 شبه حصبه و شیگلائی عامل دیسانتری باسیلر را بعلمت تظاهرات بالینی بخصوص و اپیدمیولوژی متفاوت، معمولاً جدا از سپتی سمی‌های گرم منفی شرح میدهند و در این مقاله نیز مورد بحث قرار نمی‌گیرند (۱۷-۲۵).
از نظر شیوع، اشریشیا کولی (E. Coli) در تمام آمارها مقام اول را دارد و شیوع اجرام دیگر، بسته به عوامل زمینه و اپیدمی‌های محلی، متفاوت است. بعنوان مثال پseudomonas در لوسمی‌ها و سوختگی‌های وسیع شایعترین جرم بیماری‌زا است و ژرم‌های 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.

بر پایه آمارهای بیمارستانهای مختلف ممالک متحده آمریکا، تخمین زده شده است که در این کشور سالانه سیصد هزار بیمار در بیمارستانها بعلمت ابتلا به سپتی سمی گرم منفی تحت درمان قرار میگیرند و از این عده لااقل يك سوم میمیرند (۳۶).

اعمال پزشکی روزمره نظیر، تزریق‌های داخل وریدی مکرر و طولانی، کاتترهای وریدی با یا بدون Cut down، سوند مثانه، آنتی‌بیوتیک درمانی کورکورانسه و یا به عنوان پیش‌گیری یا پوششی (حفاظی)، 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 غذایی، بیماری‌های زمینه‌ساز شایع میباشند و بعلمت فقدان عوامل دفاعی بدن نادر نیست که بیماری در مرحله پیشرفته و بخصوص در مرحله شوک سپتیک تشخیص داده شود، در نتیجه فرصت کمی برای درمان باقی‌میماند و احتمالاً موفقیت در درمان ناچیز است. در این مقاله، وضع موجود سپتی سمی 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 عفونی نشان نمیدهد، لذا معاینه کامل و دقیق و روزمره بیمار و مطالعه نمودارهای علائم حیاتی وی (حرارت بدن - نبض - فشارخون - تنفس - حجم ادرار) تنها راه تشخیص زودرس بیماری است. در مقابل علائم ظاهراً کم اهمیت نظیر بی‌اشتهایی، تغییر خلق و رفتار و هوش و حواس و همین طور در مقابل تغییرات علائم حیاتی با پیدایش تب و یا بخصوص هیپوترمی، تغییرات ریتم تنفس و قلب، باید بفکر عفونت و بخصوص سپتیسمی گرم منفی بود. بعبارت دیگر هر گونه علامتی که با بیماری اصلی توجیه نشود، مستلزم کشت خون است. متأسفانه در بسیاری از موارد شوک‌سپتیک اولین پدیده آشکار کننده عفونت در این گروه از بیماران است (۴۶-۳۱-۲۶-۱۸-۱۷-۳).

در گروه‌بیمارانی 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 بالرز تکان دهنده در اکثر موارد اولین علائم مرض است، ولی ممکن است اولین تظاهر بیماری هیپوترمی باشد. کشت خون در مقابل هیپوترمی بدون علت ظاهری تعدادی از سپتیسمی‌های گرم منفی را در مرحله قبل از شوک قابل تشخیص میسازد (۵۱-۱۸).

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

علائم قلبی:

تا کیبکاردی جزو علائم زودرس بیماری است و عدم تطابق آن با تب ارزش تشخیص دارد (۲۵-۱۸). در اغلب موارد بازده قلب افزایش پیدا میکند، مگر اینکه ضایعات میوکارد معلول اندوتوکسین، هیپوولمی و انعقاد منتشر داخل‌عروقی (۳۴-۹) و یا کاهش فشاروریدی مرکزی سبب نارسائی عمل قلب گردند. آسیب میوکارد گاهی بصورت تغییرات قطعات T و ST در الکترو-کاردیوگرام نمایان میشود (۴۹-۴۵).

بسیل‌های گرم منفی بندرت روی ضایعات قلبی دریچه‌ای و یا دریچه سالم پیوند میشوند. معهذاً چنانکه کشت خون علی‌رغم آنتی‌بیوتیک درمانی صحیح مثبت ماند، باید بفکر آندوکاردیت بود (۱۷).

شوک سپتیک:

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

شده‌اند (۵۰-۲۶-۲). مهم‌ترین عامل حدت (ویرولانس) باکتری جز در مورد پseudomonas (۴۲)، بیمارستانی یا غیر بیمارستانی بودن آن است و میکروب‌های اخیر هستند که در اثر درمان‌های قبلی، مقاومت بیشتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها نشان میدهند (۳۰-۱۸-۲). مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها جهت عفونت‌های جانبی و یا بعنوان پوششی همراه با کورتیکوئیدها و ایمو‌نوسوپرسیوها و یا بقصد جلوگیری از عفونت در بیماری‌های بدخیم موجب بهم خوردن تعادل فلور میکروبی در دستگاه‌های گوارشی، تنفسی و پوست بنفع اجرام گرم منفی شده و بیمار را در معرض خطر سپتیسمی قرار میدهد (۳۳-۲۲-۸-۴). در کودکان، کم‌آبی در اثر عفونت‌های گوارشی و سوءتغذیه دو عامل مهم زمینه ساز می‌باشند (۴۶)، بطوریکه در یک آمار از صد کودک مبتلا به سپتیسمی متعاقب اسهال و استفراغ، ۴۴٪ دچار کم‌آبی در زمینه سوءتغذیه بوده‌اند (۴۵). بیماری‌های بدخیم دستگاه خون‌ساز در اطفال در ردیف دوم قرار می‌گیرد. آنتی‌بیوتیک درمانی بعنوان پیشگیری یا پوششی و درمان با کورتیکوئیدها، آنتی‌متابولیت‌ها و ایمو‌نوسوپرسیوها عوامل اضافه بر بیماری اصلی است. برعکس، تومورها، امراض مزمن کبدی، دیابت، سوختگی‌ها، بیماری‌های قلبی مادرزادی و دریچه‌های مصنوعی داخل قلبی که در بالغین در آماده کردن زمینه، مهم و شایع می‌باشند، در کودکان از نظر آماری کم اهمیت‌تر هستند (۴۷-۳۲-۶-۴). در بین عواملی که به وجود آورنده آن پزشک است (Iatrogenic)، سوند مثانه، تراکئوتومی، سیستوسکوپی و کاتتریزم قلب بعنوان عوامل بروز سپتیسمی گزارش شده‌اند و نیز جراحی‌های لوله‌گوارش و کانون‌های عفونی و همچنین عفونت زخم‌های دکوبیتوس ممکنست طفل را در معرض سپتیسمی قرار دهد. در کودکان بستری در بیمارستان، تزریق وریدی ممتد (پرفوزیون) و Cut down وریدی دو عامل مهم سپتیسمی است و در انجام این دو کار که ظاهراً بی‌خطر اند باید نهایت احتیاط را برای ضد عفونی رعایت کرد و همچنین در نظر داشت که طبیب یا پرستار گاهی ناقل گرم منفی از یک بیمار به بیمار دیگر که زمینه مساعد دارد بوده و در حدود ۳٪ این سپتیسمی‌ها بدلیل تزریق خون یا محلول‌های آلوده (بخصوص در موقع تهیه ترکیب چندمحلول) بوجود می‌آید. بطور کلی عوامل یا ترورژن را در ایجاد ۷۰٪ سپتیسمی‌های گرم منفی مؤثر میدانند (۴۶-۳۲-۲۷-۲۵-۱۳-۸-۴).

علائم بالینی:

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

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

اغلب مصفین کاهش پرفوزیون نسجی را اساسی‌ترین مرحله شوک سپتیک میدانند (۲۳-۵). سلسله اختلالاتی که متعاقب هیپوکسی نسجی بوقوع پیوسته و در تشدید آن و پیشرفت شوک نقش عمده‌ای دارند، عبارتند از: اسیدوز متابولیک، دگرگونی متابولسم سلولی، 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 منقبض‌کننده عروق (واژوکنستریکتور) حاصل از زجر کلیه، روی این مکانیسم اثر تشدیدکننده دارد.

اختلالات متابولسم سلولی نیز در سالهای اخیر از عوامل مهم شوک سپتیک شناخته شده (۱۳ مکرر) و سه گروه تقسیم می‌شود: آسیب لیزوزوم و آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی، افزایش Kallikrine در اثر زجر سلول‌های کبدی که قادر به کاتابولسم آن نیستند و تبدیل به Kenine که اثر نامطلوب روی واژووتورسیته دارند و بالاخره آزاد شدن مواد سمی از لیزوزوم برای میوکارد در اثر زجر سلولهای پانکراس.

بدون شك شوک سپتیک پدیده‌ایست معلول اندوتوکسین، ولی به این سؤال که کدامیک از اختلال‌های فوق (اختلال متابولسم سلولی، تغییرات تونوس و قابلیت نفوذ عروق، کاهش پرفوزیون نسجی) مرحله اول شوک را تشکیل میدهند، نمیتوان پاسخ قاطعی داد (۳۱، ۲۵، ۳۳، ۱۳ مکرر، ۵)، نکته مسلم این است که، این اختلالات حلقه معیوب شوک سپتیک را بوجود می‌آورند.

علائم کلیوی

عقوت‌های جهاز‌اداری از شایع‌ترین علل سپتی‌سمی‌های گرم منفی است، بطوریکه در بعضی از آمارهای مربوط به بالغین، پیلونفریت حاد را تا ۲۲٪ موارد (۳۲) و عقوت‌های بالارونده‌جاری‌اداری را تا ۷۵٪ موارد (۴) مسئول این نوع سپتی‌سمی فرض میکنند. در ضمن سپتی‌سمی، ممکن است نارسائی حاد کلیه بصورت اولیگوآنوری بروز کند و بروز آن همراه شوک سپتیک، میزان مرگ‌ومیر را تا ۹۲٪ بالا می‌برد (۱۸). مکانیسم این نارسائی همیشه یکسان نیست، نفرت انترستیسیل حاد بدنبال یک عقوت هماتوژن و یا صعودی و یا در نتیجه مسمومیت دارویی کلیه بر اثر تجویز آنتی‌بیوتیکها، 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 طولانی‌تظاهر کند، چون شدت و یا طول مدت شوک فقط

در افراد مبتلا به بیماری زمینه‌ساز و خیم و بخصوص در موارد سپتی‌سمی پسودوموناس، شوک سپتیک غالباً اولین تظاهر سپتی‌سمی است (۶). شیوع شوک سپتیک در سپتی‌سمی‌های گرم منفی بین ۱۵-۵۳٪ موارد گزارش شده است (۱۱-۲). باید توجه داشت که گاهی شوک سپتیک اولین تظاهر بسالینی یک سپتی‌سمی 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 به‌اضافه تشویش، بیقراری، تنگی نفس، هیپرپنه‌والیگوری یا آنوری منظره کلاسیک شوک را تشکیل میدهد و حرارت بدن بیمار ممکنست زیاد یا کم (هیپر یا هیپوترمی) باشد (۱۱-۴). فشار خون سیستمیک پائین‌تر از ۶۰ میلی‌متر جیوه در اطفال علامت کولاپس عروقی است (۴۴) ولی در شیرخوردان رقم پائین‌تر را باید در نظر گرفت و باروش Flush فشار خون را اندازه‌گیری کرد. بدلیل اشکالات تکنیکی در اندازه‌گیری فشارخون شریانی در شیرخوردان، درجه تائیکاردی و حالت نبض‌های محیطی، معیارهای خوبی جهت ارزیابی شدت شوک محسوب میشوند.

پاتوژنی شوک سپتیک

فرضیه‌های گوناگونی درباره چگونگی شوک سپتیک وجود دارد که اساس تجربی درمانهای شوک سپتیک را تشکیل میدهد. آزاد شدن کانه کولامین‌ها راعده‌ای از مؤلفان (۲۵) منشاء شوک میداند و بعقیده این عده کانه کولامین‌ها باعث بسته‌شدن اسفنکترهای ماقبل و مابعد مویرگها گشته و خون ازشت‌های شریانی-وریدی عبور میکند و این امر باعث نقص پرفوزیون نسجی، متابولسم غیرهوازی و تولید اسیدهای اورگانیک میگردد که از عوامل اسیدوز متابولیک و تشدیدکننده هیپوکسی است. افزایش نفوذ-پذیری مویرگها و نشت مایع بخارج از بستر عروقی همراه با واژودیلاتاسیون وریدهای منطقه اسپلانکنیک موجب هیپوولمی میگردد که توأم با اثر اندوتوکسین و مواد متابولیک سمی روی میوکارد، سبب کاهش بازده قلب میشوند. پدیده اخیر در شوک اندوتوکسین 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-۱۱-۹).

عده دیگری در شوک سپتیک عامل آنافیلاکتوئید را دخیل (۳۱) و افزایش هیستامین و متابولیت‌های آنرا که معلول اختلال سلولهای کبدی است، موجب واژودیلاتاسیون عروق محیطی و واژوکنستریکسیون عروق ریوی و باعث افت فشارخون و نفس‌تنگی

علائم کبدی:

عده‌ای معتقدند که کبد با انهدام باکتری‌ها نقش‌ها در مبارزه با عفونتها دارد و نارسائی این عضو (مثلاً سیروز) خود از اتیولوژی‌های محتمل سپتی‌سمی است (۱۶). از طرف دیگر عفونتهای مسیر ورید باب و آنژیو کولیت در جریان سپتی‌سمی‌ها، گاهی بجایگزینی کبسی عفونت منتهی میشود (۱۷). آنچه که در کودکان بیشتر گزارش شده است، هپاتومگالی (در ۶۳٪ موارد) و یرقان است. یرقان حاصل معمولاً از نوع مخلوط بوده و با درمان عفونت بهبود پیدا میکند و در پاتوژنی آن اثر مستقیم اندوتوکسین روی عمل دفع بیلی روبین، فشار ارتشاح آماسی روی مجاری صفراوی کوچک و بالاخره همولیز را مؤثر می‌دانند (۴۷-۲۱).

علائم عصبی:

حالت تشویش واضطراب از ابتدای بیماری وجود دارد و با نزدیک شدن مرحله شوک به‌بخت و بالاخره اغشاء تبدیل می‌گردد که گاهی با تشنج و علائم عصبی او بزرگتیم همراه است هر چند که اختلالات همودینامیسم مغزی اغلب ظهرو این علائم را توجیه می‌کند، ولی در صورت تردید، باید مننژیت را با بزل مایع نخاع و جایگزینی‌های مغزی را با الکتروآنسفالوگرافی و امتحانات نورورادیولوژیک جستجو کرد (۳۸، ۳۱، ۱۸، ۳).

علائم پوستی:

رنگ، حرارت و درجه رطوبت پوست با پیشرفت شوک تغییر می‌کند (۴، ۲۴، ۳۱). تأخیر در بر گشتن رنگ پوست بعد از فشار روی آن نشانه خوبی از اختلال پرفوزیون نسجی محیطی است. (۴۴). پورپورا معلول ترومبوسیتی ندرتاً دیده می‌شود. در سپتی‌سمی با پوسودوموناس، ضایعات پوستی مشخصی بصورت Ecthyma Gangrenosa دیده می‌شود. ماکول و پاپول به‌بعد چند میلی‌متر تا چند سانتیمتر پوشیده از وژیکول حاوی سروزینته که گاهی میکرب را میتوان در آن پیدا کرد، مشهود میگردد. پس از باز شدن وژیکول‌ها، اسکار سیاه‌رنگی بجایماند که بوسیله هاله سرخ‌رنگی احاطه شده است (۱۷، ۴۵). لکه‌های کبود مایل بخاکستری، اکیموزونکروز آنها با بدوعلت ممکن است بوجود آیند: اختلال گردش خون، اختلال انعقادی (۴۸، ۴۵، ۴۲). میکروآمبولی‌های سپتیک نیز میتوانند همین علائم را بوجود آورند.

علائم گوارشی:

اسهال از علل شایع سپتی‌سمی‌های گرم منفی در کودکان است (۴۵). در سپتی‌سمی‌هاییکه مبداء گوارشی ندارند، اسهال و استفراغ

میزان بروز نارسائی کلیوی را بالای برد و شرط لازم در ایجاد آن نیست (۱۷، ۳۱، ۳۲، ۳۸، ۴۲). شاید بدلیل اینکه گردش خون کلیوی تناسب مستقیمی با تغییرات گردش خون محیطی نداشته و این اثر سمپاتومیمتیک اندوتوکسین است که انقباض عروق گلوامرولی و ایسکمی زودرس در نسج کلیه ایجاد میکند (۳۸، ۲۰، ۱۸). بنابراین بطوریکه ملاحظه می‌شود نارسائی کلیوی و اولیگوری که در ضمن سپتی‌سمی گرم منفی دیده میشود، ممکن است منشاء عضوی (نفزیت اترستیسیل) و یا عملی (اختلالات گردش خون) داشته باشد. تفاوت‌های زیر را جدول شماره ۱ در تمیز این دونوع نفروپاتی ازم، نشان می‌دهد (۳۸، ۲۵، ۱۷).

جدول شماره ۱

علائم	نفروپاتی ارگما نیک	نفروپاتی فونکسیونل
دیورز	کم شده یا طبیعی	اولیگوری زودگذر
تاریخ برقراری دیورز	بطور متوسط بعد از ۱۲-۱۵ روز در صورت اولیگوری	بعد از چند ساعت تا چند روز
اسمولاریته ادرار	نزدیک به اسمولاریته پلاسما	بالا تر از اسمولاریته پلاسما
غلظت اوره ادرار	کمتر از ۱۰ گرم در لیتر	بیشتر از ۱۵ گرم در لیتر
نسبت سدیم به پتاسیم	بزرگتر از واحد	کمتر از واحد
تاریخ برقراری عمل طبیعی کلیه‌ها	چند هفته تا چند ماه	چند روز

علائم ریوی:

تنگی نفس، سیانوز، تاکی‌پنه، هیپرکاپنی مهمترین علائم تنفسی در جریان سپتی‌سمی گرم منفی است. کانونهای عفونی ریوی ممکن است اولیه و منشاء سپتی‌سمی باشند (بخصوص در بیماران تراکئوتومی شده) و یا در ضمن سپتی‌سمی و بطور ثانوی پیدا شوند و در هر حال بندرت بطرف دمل سیر میکنند (۱۷، ۵، ۳). نارسائی تنفسی ممکنست در اثر عفونت ریپین و یا در ضمن شوک سپتیک ملاحظه 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 و رکود خون در ریه‌ها، ارتشاح خون در نسج ریوی، کاهش ساخت سورفاکتان‌ها و کولاپس آلوئولی میباشد. گاهی نیز اشتباه درمانی و تزریق 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 و اکسیژن درمانی با فشار بالا از آن جمله‌اند (۴۱).

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

۳- هیپوفسفاتیسم، بدون تغییر کالسمی، مربوط به اختلال متابولیسم 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 اسیدلاکتیک، آزاد شدن ترومبوپلاستین جدار مویرگها در اثر اندوتوکسین، آزاد شدن پروتئازها و پروکواگولانهای سلولی، افزایش کاتاکولامینها، فسفولیپیدها، اسیدهای چرب آزاد در خون و بالاخره زجر سلولهای کبدی، عوامل مساعد کننده تشکیل سندرم انعقاد داخل عروقی منتشر میباشند (۳۸-۱۹-۱۷). این سندرم گاهی با خونریزی ازمحل تزریق داخل عضلانی و یا داخل وریدی وزمانی با پورپورا و گاهی با خونریزیهای گوارشی و یا ادراری تظاهر میکند ولی شدت خونریزی ظاهری متناسبی با پیش آگهی سندرم ندارد بطوریکه ممکن است در موارد خطیر هیچ خونریزی ظاهری وجود نداشته باشد. ظهور این سندرم در جریان شوک سپتیک نشانه وخامت و اکثراً غیر قابل برگشت بودن عارضه اخیر است. ترومبوسیتوپنی و کاهش چند عامل انعقادی (فیبرینوژن II-V-VIII) و پیدایش محصولات تخریب فیبرین در خون محیطی (Fibrin Split Product) نتایج بیولوژیک این سندرم هستند با اندازه گیری زمان انعقاد سیلان، فیبرینوژن، ترومبوسیتها، $PT(t)$ Prothrombin time، TT Thrombin time، PTT Partial thromboplastin time، میتوان تا حدودی اختلالات انعقادی موجود در این سندرم را بررسی کرد.

۵- اختلال تعادل اسیدوباز، (۱۰-۴) در سپتی سمی های گرم منفی با منشاء گوارشی از ابتدا و در سایر موارد در مرحله شوک پدید آمده و از عوامل تهدید کننده زندگی بیمار است. سیستم های تائپونی (Buffer) شیمیائی (پروتئین های خون - بیکربنات فسفر معدنی) و نسجی (هموگلوبین، پروتئین های داخل سلولی، فسفات های ارگانیک نظیر ATP و ADP) اولین خط دفاعی بدن را در مقابل تهاجم یون های هیدروژن تشکیل میدهند. دومین خط دفاعی متشکل از سیستم های فیزیولوژیک تنفسی و کلیوی است ولی چون عمل کلیهها در اولین ساعات شوک متوقف میگردد، جبران اسیدوز بوجود آمده بهمه دستگاه تنفسی خواهد بود، مگر آنکه برونکوپنومونی و یا ورم حاد ریه این راه را بسته باشد. ریتین بادفع CO_2 حاصل از ترکیب بی کربنات (CO_2H) با یک اسید

ایلتوس پارالیتیک بوفور مشاهده میشوند (۴۶، ۴۲، ۳۱) خونریزی دستگاه گوارش (هماتم - ملنا) در فقدان عوارض انعقادی مربوط به اختلالات و از ممتور مخاط گوارشی و استثنائاً معلول زخم دوازدهه و یا نکر و زردهای بوده و نسبت به خونریزی های همراه با عوارض انعقادی پیش آگهی بهتری دارند. ترانسفوزیون در اغلب موارد جهت درمان کافی است و جراحی ندرتاً لازم 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 مراحل اولیه سپتی سمی دیده می شود، تظاهر میکند (۴۸-۱۷).

علائم آزمایشگاهی:

در حالیکه در این بیماران عوامل زمینه ای 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 غیر قابل توجه، کشت خون و آنتی بیوگرام الزامی است و نباید جهت انجام آن منتظر تب و لرز شدید بود (۶). چون میزان سپتی سمی های گرم منفی تشخیص داده شده و درمانهای مؤثر، تناسب مستقیم با سهولت انجام کشت خون و تعداد آن دارد (۱۸-۴۵-۴۲-۳۱-۲۶) و هر اندازه تعداد کشت خون در یک مورد بیشتر باشد، شانس بدست آوردن میکروب بیشتر است. عده ای (۳) کشت خون مسلسل را تا پنج نوبت توصیه میکنند. چنانکه بعلمت شک قوی، آنتی بیوتیک درمانی پس از یک بار کشت خون شروع شد، در ضمن درمان نیز باید کشت خون را چندبار تکرار کرد (۵) تا میزان حساسیت با کتری به آنتی بیوتیک معلوم گردد و پیدایش عفونت اضافی احتمالی شناخته شود. اخیراً روش های 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 - زخم های جلدی - ترشحات گوش) لازم است (۴۵-۱۳-۶).

۲- آزمایش خون محیطی بطور شایع هیپرلوکوسیتوز، پولی نوکلئوز و گاهی سلولهای جوان نشان میدهد. لوکوپنی در هنگام شدت عفونت وضعف شدید و عمومی بیمار و وجود زمینه ای که مانع ساختن پلی نوکلئرها میشود (لوسمی - لنفوم - آنمی آپلاستیک و غیره) و یا دنبال درمان قبلی با ایمونوسوپرسیوها دیده میشود.

اشریشیا کولی اثر رضایت بخش دارند. سفالوسپورین در عفونت‌های مربوط به کلبسیلا و آنتر و باکتره‌ها مؤثرتر از آمپی‌سیلین است و هیچ کدام روی پ سودوموناس اثر باکتریسیده 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 به پنی‌سیلین باروش دیسک بسیار کم است (۱۸-۴۵-۴۶) ولی به‌عقیده بعضی از مولفان، پنی‌سیلین با مقادیر زیاد، در بدن دارای اثر رضایت بخش است (۶-۴۳).

در گروه اولیگوساکارید:

کانامایسین Kanamycin بدلیل اثر باکتریسیده و طیف پوششی وسیع بوسیله محققین زیادی در شروع درمان سپتی‌سمی با میکروب ناشناخته بکار می‌رود (۳-۱۸-۲۶-۳۹-۴۳). ولی بنظر می‌رسد که بدلیل طول مدت استعمال آن، کاهش در حساسیت اجرام گرم منفی باین آنتی‌بیوتیک ملاحظه شده است (۶-۱۱) بطوریکه گروهی جننامایسین Gentamycin را بآن ترجیح می‌دهند (۶-۳۷-۵۱) و بخصوص که داروی اخیر در بیش از ۵۰٪ عفونت‌های پ سودوموناس مؤثر است (۴۵-۴۶).

در گروه پلی‌میکسین‌ها:

کولیسٲین Colistin (پولی‌میکسین E) و کولیسٲیمتات Colistimethate (پولی‌میکسین B) از راه عمومی قابل مصرف هستند. طیف این آنتی‌بیوتیک‌ها مشابه گروه اولیگوساکاریدها است با این تفاوت که بر روی پ سودوموناس مؤثر می‌باشند و مدت‌ها بعنوان داروی انتخابی در عفونت‌های پ سودومونایی مصرف شده‌اند ولی عملاً به‌علت سمیت قابل توجهی که دارند، مصرف آنها محدود به عفونت‌های اخیر الذکر است (۶-۱۷-۱۸-۲۵-۳۲).

کاربنی‌سیلین Carbenicilline:

پنی‌سیلین نیمه‌سنتری (سمی سنتتیک) نسبتاً جدیدی است. Penicilline Disodique Carboxybenzyl که به‌عقیده بعضی مولفان همراه با جنتامایسین داروی انتخابی جهت شروع درمان سپتی‌سمی‌های گرم منفی است چون این ترکیب روی پ سودوموناس اثر باکتریسیده دارد (۵۱). کاربنی‌سیلین دارای اثر خوبی روی پ سودوموناس با غلظت خونی بالا و روی پروتئوس و اشریشیا کولی با غلظت‌های متوسط می‌باشد (۳). امروزه بسیاری به‌علت سمیت پولی‌میکسین‌ها کاربنی‌سیلین را بعنوان داروی انتخابی در عفونت‌های پ سودومونایی مصرف می‌کنند. دو آنتی‌بیوتیک جدید دیگر که بر روی اجرام گرم منفی و بخصوص پ سودوموناس مؤثرند عبارتند از:

Sulfo benzyl Carboxy -3- Thienyl Metylpenicilline و Penicilline disodique که بنام Sulfofilline معرفی شده است (۳).

قوی، به‌خنثی کردن مقدار بیشتری از یون‌های هیدروژن و تخفیف اسیدوز کمک می‌کند. در حقیقت بدن با سیر بسوی یک آلکالوز تنفسی، اسیدوز متابولیک را جبران می‌کند و بهمین دلیل در مرحله اسیدوز متابولیک جبران‌شده، مخلوطی از اسیدوز متابولیک و آلکالوز تنفسی که علائم آن‌ها شبیه‌ای است، وجود دارد. مقدار بیکربنات خون (ذخیره قلیائی) در این صورت کمتر از طبیعی است مگر اینکه بیمار از راه وریدی بیکربنات دریافت کرده باشد. در مرحله جبران نشده، عدم تعادل اسیدوباز بصورت هیپوکاپنی، هیپرلاکتاسیدمی، همراه کاهش PH خون ظاهر می‌کند (اسیدوز متابولیک + هیپوکاپنی)، مگر اینکه نارسائی تنفسی باعث افزایش Paco2 شده و مخلوطی از اسیدوز متابولیک و اسیدوز تنفسی وجود داشته باشد. پس اندازه‌گیری Paco2 - اسیدلاکتیک خون و بیکربنات تعیین وضعیت تعادل اسیدوباز ضرور است.

با شروع مایع درمانی گاهی مقداری از اسیدلاکتیک نسوج وارد خون شده و سبب کاهش زودگذر PH می‌گردد و این امر (Wash-out phenomenon) نشانه بهبود پرفوزیون نسجی است.

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

۷ - افزایش فسفولیبیدها - تری‌گلیسریدها و اسیدهای چرب آزاد توأم با هیپوگلیسمی مولد اجسام ستونیک و از عوامل اسیدوز متابولیک و آنوکسی نسجی است (۹).

درمان:

درمان سپتی‌سمی گرم منفی شامل آنتی‌بیوتیک درمانی، درمان شوک و درمان انعقاد منتشر داخل عروقی و درمان موضعی است.

۱ - آنتی‌بیوتراپی در حد امکان باید متکی به آنتی‌بیوتیک‌گرم باشد ولی چون تأخیر در شروع درمان میزان مرگ و میر را بالا می‌برد، بنابراین برای شروع درمان نباید منتظر تعیین نتیجه حساسیت ژرم به آنتی‌بیوتیک‌ها شد. نوع آنتی‌بیوتیک را باید طوری انتخاب کرد که: (۱) روی طیف میکروبی وسیعی مؤثر (۲) و باکتریسیده باشد (۳) حداقل عوارض جانبی نامطلوب را دارا باشد و (۴) سرعت سبب پیدایش انواع مقاوم میکروب نگردد. معمولاً حداقل از دو آنتی‌بیوتیک باکتریوسید با اثر سینرژیک از دو خانواده مختلف و با حداکثر مقدار در درمانی استفاده می‌شود (۵۶-۲۵-۱۷). راه تجویز آنتی‌بیوتیک باید طوری باشد که غلظت باکتریسیده خونی سریعاً پیدا شود.

در گروه بتالاکتامین‌ها:

سفالوسپورین (سفالوتین و سفالوریدین) و آمپی‌سیلین بر روی

دستگاه تنفسی، حجم ادرار بیمار و مقدار فشار وریدی مرکزی معیارهای اساسی این درمان را تشکیل می‌دهند (۲۳-۱۱-۶-۴-۵). در مرحله شوک مقدار آنتی بیوتیک‌ها را بنا بر نظر گرفتن بازده کلیه و کلیبرانس کلیبوی باید تنظیم کرد و چه بسا که مسه و میت دارویی کلیه بر اثر تجویز آنتی بیوتیک مستلزم کاهش مقدار و با افزایش فاصله بین دوز تریق باشد (۱۸-۱۵-۶).

مبارزه با هیپوولمی اولین قدم جهت اصلاح بازده قلب و پرفوزیون نسبی است. در صورتیکه کم‌خونی موجود باشد خون و گرانه پلاسما مناسب‌ترین محلول برای بالا بردن حجم مایعات خارج سلولی میباشد و در صورت فقدان پلاسما، ماکروملکولها - آکه دکستران ۷۰ سردسته آنهاست مورد استفاده قرار میگیرند. محلولهای نمکی بدلیل خروج سریع از بستر عروقی اثر کمتری دارند. در صورت اندازه گیری فشار وریدی مرکزی، مایعات را میتوان سریعاً تزریق کرد تا فشار وریدی مرکزی در کودک بیمار به شش سانتی‌متر آب و در بالغین ۱۲ سانتی‌متر آب برسد، سپس سرعت تزریق را کم نموده تا فشار وریدی در حدود همین مقدار باقی بماند. در مواردیکه اندازه گیری فشار وریدی عملی نیست، پرفوزیون با سرعت زیاد تا عوقی ادامه خواهد داشت که فشار شریانی مساوی و با بالاتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه باشد و نبض محیطی بخوبی قابل لمس گردد، بدون اینکه علائم ادم حاد ریه ظاهر شود، سپس مقدار مایع روزانه را بر حسب احتیاجات روزانه بدن تنظیم میکنند و در صورتیکه اختلالات گوارشی وجود نداشته باشد بنا بر نظر گرفتن خطر هیپروولمی مقدار کل مایعات تجویز شده را در بیست و چهار ساعت در حدود پنج‌ساعت میلی‌لیتر بر حسب کیلوگرم وزن توصیه میکنند (۴۴). بدیهی است که پس از رفع حالت شوک، محلولهای نمکی با در نظر گرفتن اختلالات احتمالی سدیم و پتاسیم جانشین محلولهای اختصاصی مبارزه با هیپوولمی خواهند شد. تسبیح اسیدوز متابولیک با بیکربنات و بصورت محلول هیپرتونیک انجام میگیرد، تا از تجویز حجم زیاد مایعات جلوگیری شود.

استعمال داروهای وازوپرسور را امروزه در شوک سپتیک جایز نمیدانند (۳۱-۲۵-۲۴-۱۸-۱۱-۶-۵-۵)، هر چند که عده‌ای از مؤلفین از اثر تقویتی مقادیر کم این داروها بر قلب، در کمبود خفیف فشار خون استفاده میکنند (۴۸-۱۷). امروزه، استفاده از داروهای منبسط‌کننده عروق مورد قبول اکثر قریب به اتفاق مصنفین است، بشرط آنکه بیمار دچار تاکیکاردی شدید (بیش از ۱۴۰ در دقیقه) و یا هیپوولمی نباشد (در اطفال فشار وریدی مرکزی مساوی و یا بیشتر از ۶ سانتی‌متر آب و در بالغین مساوی و یا بیشتر از ۱۲ سانتی‌متر آب باشد) (۴۴). این داروها را که سردسته آنها ایزوپروتونول (مثلاً Isoprotrenol است) (۲۴) در محلولهای قندی حل کرده (مثلاً

اسید نالیدیسیک و نیز وفورانتوئین (فورا دان‌تین) بعلت دفع کایوی و غلظت در ادرار بیشتر در سپتی‌سمی‌ها همراه با عفونت ادراری مورد مصرف قرار میگیرند (۴۶-۴۵-۳۱-۲۵). ریفامپسین (Rifampicin) روی بعضی از باسیل‌های گرم منفی مؤثر است ولی بعلت ایجاد سوش‌های موتان مقاوم مورد استعمال نیست. (۲۵-۱۷)

تتراسیکلین و کلرامفنیکل:

روی الکانیز فکالیز بهترین اثر خود را دارند، ولی بطور کلی بدلیل بساکتریاوستاتیک بودن، از مصرف این دو آنتی بیوتیک جز با تجویز آنتی بیوگرام خودداری میشود (۲۵-۱۸-۱۷) و در هر حال کلرامفنیکل از تتراسیکلین‌ها 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	مقدار در ۲۴ ساعت بر حسب کیلوگرم وزن بدن	طریق مصرف	عوارض جانبی
سفالوتین	۰ میلی‌گرم	۱۰۰-۱۵۰	وریدی	آلرژی، نورو توكسيك با دوز بالا و فو تروپتی
سفالوریدین	»	۱۰۰	»	»
آمپیسایین	»	۲۰۰-۳۰۰	»	آلرژی
پنی‌سیلین	واحد	۱/۰۰۰/۰۰۰	»	آلرژی - استئونا تشنج - همولیز
کانامایسین	میلیگرم	۱۵-۳۰	»	نورو توكسيك - فو روتو كسيك VIII
جنتامایسین	»	۴-۶	عضلانی	»
پولی‌میکسین B	»	۱/۵-۲/۵	»	نورو توكسيك - فو روتو كسيك (آنا كسی - پارستزی)
پولی‌میکسین E	»	۲-۶	وریدی	»
کاربنی‌سیلین	»	۵۰۰	»	آلرژی - بعلت داشتن سدیم با دوز بالا در نارسایی قلبی و کلیه در مصرف آن احتیاط کرد

درمان با ترا نسفوزیون گرانولوسیت: در بیمارانی که بعلم مختلف دچار نوتروپنی میباشد آنتی بیوتیک درمانی اکثراً با موفقیت 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 آنهائی هستند که بیماری زمینه‌سازی مثل لوسمی حاد و یا آنتی‌آپلاستیک دارند و یا بدنال شیمیوتراپی ضد سرطانی دچار گرانولوسیتوپنی شده‌اند. در این بیماران ترا نسفوزیون‌های مکرر لوکوسیتی مناسب از نظر گروه با موفقیت انجام شده است و همراه با کم کردن میزان مرگ و میر در این دسته از بیماران بوده است (۱۷ مکرر).

درمان شوک سپتیک:

کیفیت و تعداد نبض محیطی، مقدار فشارخون شریانی، وضع

و چهار ساعت، منقسم درشش نوبت، بصورت تزریق داخل وریدی مصرف میشود و این درمان وقتی مؤثر است که زمان Howel سه برابر زمان شاهد و یا بزبان ساده‌تر، زمان انعقاد در لوله بیدن بیست تا سی دقیقه باشد (۴۴-۱۲).

مراقبت اذستگاه تنفسی: بازنگاهداشتن مجاری، هوایی، اجتناب از عفونت‌ها، تجویز اکسیژن یکی از اصول مهم در درمان شوک سپتیک است (۴۱).

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

درمان موضعی:

کاتتر وریدی‌ای را که مشکوک است منشأ سپتی‌سمی باشد باید بلافاصله خارج کرده محل آنرا با پودرهای آنتی بیوتیکی که حتماً شامل پولی میکسین هم باشد پانسمان کرد (۲۷-۱۳). در مورد ترمبوزهای وریدی بعد از پرفوزیون (با سوزن یا کاتتر) بستن ورید در بالای محل ترمبوز و حتی ترومبکتومی نیز پیشنهاد شده است (۲۷). در صورت وجود دمل شکافتن آن و خارج کردن چرک (۳۲-۲۶) و در مورد سپتی‌سمی‌ها با منشأ ادراری حذف سوند مثانه و شستشوی مثانه با آنتی بیوتیک‌های موضعی (پولی میکسین، فرامایسین) از اقدامات ضرور است (۱۸، ۱۷، ۲).

پیش‌آگهی

نوع میکروب و بیمارستانی بودن یا نبودن آن دو عامل مهم در تعیین پیش‌آگهی است و بعنوان مثال، اشریشیاکولی که عامل شایع این عفونتهاست از لحاظ مرگ و میر در ردیف آخر قرار دارد در حالیکه در سپتی‌سمی‌های پسودوموناسی مرگ در بیش از ۵۷ درصد موارد اتفاق می‌افتد (۲۴-۱۸-۵) بعلاوه سپتی‌سمی‌های مثل سپتی‌سمی پسودوموناس، کلبسیلا که اکثراً دارای مبداء بیمارستانی هستند مرگ و میر بیشتری نیز بهمراه دارند. عامل مؤثر دیگر، بیماری زمین‌ساز است که هر قدر وخیم و طولانی‌تر باشد، پیش‌آگهی بدتری را در بر خواهد داشت. مرگ و میر در سنین پائین بیشتر است (۱۸). هیپوترمی، شدت الیگوری، سرعت تشکیل و طول مدت شوک گواه پیش‌آگهی خطیر هستند (۱۸-۱۱).

از عوامل آزمایشگاهی: بالا بودن اسیدهای ثابت سرم (۱۹-۵)، شدت اسیدوز (۱۸-۱۰-۶)، افزایش اسیدهای چرب آزاد (۱۸-۱۹) اختلال انعقادی (گواگولوپاتی) (۵-۶-۱۲-۱۸)، هیپوفسفاتی (۴۰) و لوکوپنی ثابت را از جمله نشانه‌های پیش‌آگهی بدمی‌دانند. اندازه‌گیری

یک میلی‌گرم ایزوپروتونول درصد میلی‌لیتر 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 تاکیکاردی شدید و یا کاهش فشار وریدی مرکزی متوقف میکنند (۴۹-۳۵-۳۴-۶-۵-۴). موارد تجویز کاملاً مشخص این داروها هنگامی است که پس از تجویز خون، پلاسما و یا دکستران حالت شوک برطرف نگشته و فشار وریدی مرکزی نیز از شش سانتیمتر متر آب در اطفال و ۱۵-۱۲ سانتیمتر آب در بالغین تجاوز نماید. در همین حالت دیتالین‌های سریع‌الاثرا نیز ممکن است، مؤثر واقع شوند (۴۸-۴۴-۱۱) ولی بدلیل خطر بروز فیبرینولاسیون بطنی نباید آنها را باوازودیلاناتورها تماماً بکار برد (۱۷).

مصرف کورتیکوئیدها از دیر زمان موضوع بررسی‌ها و آمارگیری‌های گوناگون و نتایج ضد و نقیض بوده است، ترس از کاهش مقاومت بیمار در مقابل میکروب و احتمالاً ضعف سورنال نباید مانع تجویز این داروها شود، چون در مرحله شوک سپتیک عفونت در هر حال منتشر است و سعی پزشک در این مرحله بتأخیر انداختن مرگ است و از طرفی در تجارب محققینی که مقدار زیاد کورتیکو-استروئیدها را بمدت ۵-۴ روز استعمال کرده سپس یکپاره قطع نموده‌اند هیچگونه اثر سوئی بر روی سورنال دیده نشده است، معذامفید بودن گلوکوکورتیکوئیدها در 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 آنزیم‌هایی میشوند که شاید در تشدید شوک بیمار مؤثر باشند. اثر کاردیوتونیک 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 قطعی برای چنین اثری در شوک سپتیک موجود نیست (۱۳ مکرر). از کورتیکوئیدها بصورت هیدروکورتیزون داخل وریدی استفاده میشود. اکثر مصنفین استفاده با مقدار داروی زیاد را تجویز میکنند. در بالغین اولین مقدار تزریقی یک گرم و در بیست و چهار ساعت حدود پنج گرم و در اطفال در دوازده ساعت اول مقدار تزریق پنجاه میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن توصیه میشود و بعد از برطرف شدن شوک میتوان هیدروکورتیزون وریدی را با مقدار کمتر ادامه داد (۴۸-۳۹-۲۴-۱۷-۵).

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

در صورت وجود اختلال انعقادی (سندرم منتشر داخل عروقی و یا ترومبوز عروقی آنها) بدون انعقاد منتشر داخل عروقی (هبارین با مقدار ۶-۴ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن در بیست

قلب و سینوس و ریوی طولی بلافاصله پس از مرگ گرفته شده نیز پیدا شد. مننژیت چرکی همراه با کانون عفونی لب‌تحتانی 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 ازدو ماه پیش دارد، با اسهال بدبو، علائم فونکسیونل و فیزیکی بخصوص در ریه است، اکیموز اندام‌های فوقانی، کم‌خونی شدید، تاکیکاردی، فشارخون ۱۰۰/۷۰ میلی‌متر جیوه بستری می‌شود. در خون محیطی هیپرلوکوسیتوز (۱۷۸۰۰)، پولی‌نوکلئوز (۸۳٪) و کم‌خونی (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 استافیلوککسی ریوی را مطرح می‌کند، چند ساعت پس از بستری شدن طفل در کلاس عروقی ناگهانی می‌میرد. در کشت چرک روی زبان، استافیلوکک کوا-گولازمیت، در کشت ادرار، کولی باسیل و در کشت خون کولی فرم رشد می‌نماید. در اتوپسی، ریه پر از آبسه است که نمونه برداری از چرک آن با رعایت احتیاط لازم جهت حذف آلودگی خارجی وجود کولی باسیل و استافیلوکک کواگولازمیت را ثابت می‌کند.

۴- عادل، شماره پرونده ۱۰۰۲۱۱، طفل ۱۵ ماهه، بعلت یرقان و هماتواسپلنومگالی بستری شده و تست‌های فلوکولاسیون همراه با تغییرات پروتئین‌های خون در الکتروفورز تشخیص همپاتیت یرال را مطرح می‌کنند که بوسیله بیوپسی کبد تأیید می‌شود. در خون محیطی لوکوپنی و کم‌خونی وجود دارد. پانزده روز پس از بستری شدن درمان با پردنیزولون (یک میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن در روز) همراه با آنتی‌بیوتیک درمانی پوششی (آمپی‌سیلین، سپس تتراسیکلین) شروع می‌شود. بیست روز بعد آنتی‌بیوتیک قطع شده و کورتیکوئید همچنان ادامه دارد ولی شش روز بعد در مقابل پنومونی لوب فوقانی ریه راست آمپی‌سیلین دوباره بمدت ده روز تجویز می‌گردد. چند روز پس از قطع مجدد آمپی‌سیلین طفل دچار تب و لرز همراه با اسهال شدید آبکی شده و علی‌رغم الکترولیت و مایع درمانی، دو روز بعد (دو ماه پس از بستری شدن) می‌میرد. در کشت خون دوازده روز قبل از مرگ اشریشیا کولی و شینگلا 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 یک اندرژن مرخص می‌شود. در تاریخ ۵۱/۳/۸ بیمار مجدداً با خونریزی شدید بستری و تحت ترانسفوزیون قرار می‌گیرد و ده روز پس از بستری

و کنترل فشار ریوی مرکزی در مرحله شوک در شرایط درمانی مشابه، به مقدار قابل توجهی از میزان مرگ و میر می‌کاهد، چون تنها راهنمای دقیق مایع درمانی صحیح است. (۶-۱۱-۱۷-۱۸-۲۴). شرح حالهای زیر که مربوط به بخش کودکان بیمارستان پهلوی است، نمونه‌های روشنی از مشکل تشخیص و درمان و معرفی نمای بالینی سپتی‌سمی‌های گرم منفی می‌باشد.

۱- علی، شماره پرونده ۲۲۵۵، طفل ۹ ماهه بوزن ۴/۵ کیلوگرم بعلت اسهال و کم‌آبی در زمینه هیپوتروفی شدید، بدون تب بستری می‌شود. آب والکترولیت درمانی از راه Cut down وریدی اندام تحتانی شروع می‌شود و حال بیمار روبه‌بهبودی رود. هشت روز بعد دملی در محل کات‌دان تشکیل می‌گردد که پس از سه روز درمان با گلوگزاسیلین شکافته می‌شود. در چرک کلبسیلا و دیپلوکک رشد می‌کند. کاناامیسین بدرمان اضافه می‌شود. در همین زمان هیپرلوکوسیتوز (۵۴۸۰۰ در میلی‌متر مکعب) همراه با پولی‌نوکلئوز وجود داشته و مایع نخاع طبیعی بوده است. بیست و یکروز پس از بستری شدن، در حالی که وضع عمومی بیمار بهبود واضحی پیدا کرده بود، ناگهان تب ۴۰/۵ درجه سانتی‌گراد همراه با سوب‌کوما پیدا می‌شود. آب والکترولیت درمانی و ترانسفوزیون همراه با آنتی‌بیوتراپی (کانامیسین-جنتامیسین) بلا اثر مانده و بیمار سه روز بعد در حال کولاپس عروقی می‌میرد. در کشت خون کلبسیلا و پseudomonas، حساس به جنتامیسین، کاربنی‌سیلین و سفالوتین رشد می‌کند.

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

۲- اکبر، شماره پرونده ۹۸۶، طفل ۶ ماهه بوزن ۵ کیلوگرم که بعلت کم‌آبی متوسط در اثر اسهال و هیپوتروفی همراه علائم ریوی بستری می‌شود و تحت درمان با مایعات وریدی و نشوونمایسین از راه خوراکی قرار می‌گیرد. در کشت مدفوع روز اول کلی‌فرم و پرتئوس رشد می‌کند. روز چهارم، تب، تشنج و صلابت کردن پیدا می‌شود و آزمایش مایع نخاع وجود مننژیت چرکی را تأیید می‌کند. در خون محیطی هیپرلوکوسیتوز ۹۳۶۰۰ در میلی‌متر مکعب همراه پولی‌نوکلئوز وجود داشته است. آمپی‌سیلین با مقدار زیاد تجویز می‌شود ولی بیمار شش روز پس از بستری شدن با منظره کلاپس عروقی، تشنج و نارسائی می‌میرد. در کشت خون روز چهارم پseudomonas حساس به کولی‌میسین و پ-ولسی میکسین رشد نموده و همین میکروب در کشت نمونه خونی که از

گردیده و چند بار دچار اسهال عفونی شده و هیچوقت بی تب نبوده است. عفونت ادراری از بدو ورود وجود داشته و عوامل دیگر باعث شدند که بیمار مورد تهاجم میکروبهای 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 ۵۰/۱۱/۲۹ الی ۵۱/۱/۱۰، تحت درمان با پنی‌سیلین پروکائید ۸۰۰ هزار در واحد روزانه + سولفاتiazول ۲ گرم روزانه قرار داشته است.

از ۵۱/۱/۱۱، در کشت ادرار، اشریشیا کولی حساس به نگرام، ویبرامایسین و مقاوم به آمپی‌سیلین یافت شد که بیمار تحت درمان بانگرام دو گرم روزانه، خوراکی قرار گرفت.

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

از ۵۱/۱/۲۰، در کشت زخم دکوبیتوس، 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 ۵۱/۲/۱۳، در کشت مدفوع، پسودوموناس حساس به کاربنی‌سیلین و جنتامایسین یافت شد. درمان فوق ادامه می‌یابد. از ۵۱/۲/۱۶، در کشت خون، کلبسیلا و اشریشیا کولی حساس به جنتامایسین با کتریم و مقاوم به کاربنی‌سیلین، سفالوریدین و آمپی‌سیلین و نگرام یافت شد. بیمار تا تاریخ ۵۱/۲/۲۵ تحت درمان با جنتامایسین چهار میلی‌گرم روزانه بر حسب کیلوگرم وزن بدن بصورت تزریقی عضلانی قرار گرفت.

۹- احمد علی، شماره پرونده ۱۶۰۰، طفل ده ماهه، بعلت تب، اسهال و تشنج در تاریخ ۵۰/۹/۱۴ بستری میشود. طفل از شیر مادر تغذیه می‌کرده و بگفته مادر از بدو تولد مدفوع وی حالت اسهال داشته است. در پنج ماهگی طفل قادر به نگهداشتن سر بوده و در شش ماهگی اشیاء را می‌گرفته و در هفت ماهگی با کمک می‌توانسته بنشیند. دوماه قبل از بستری شدن مبتلا به اوتیت شده و سه هفته قبل دچار تشنج گشته و در بیمارستان دیگری تحت مراقبت بوده است. در زمان ورود به بیمارستان اسهال آبکی با درجه متوسط، تشنجات میوکلو نیک صورت و اندامها، هیپرتونی دیستال، نفس‌تنگی همراه با رالهای ریوی، یافته‌های مثبت بالینی بودند. وزن بیمار شش کیلوگرم، نبض محیطی بین ۱۲۰-۱۰۰ در دقیقه و فشارخون حداکثر در حدود هشت سانتیمتر جیوه بوده و از روز بستری شدن درمان اسهال و تشنج شروع میشود. روز دوم در بیمار

شدن با تب و لرز شدید و علی‌رغم درمان با پنی‌سیلین (یک میلیون واحد بر حسب کیلوگرم 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 کیلوگرم با سابقه اسهال مزمن و ادم از یکسال پیش بستری می‌شود. آتروفی عضلانی شدید، ادم منتشر و دانه‌های تسیبجی روی دنده‌ها، تشخیص کواشیورکور و راشی تیسیم را مطرح می‌کنند. یافته‌های آزمایشگاهی تشخیص را تأیید نموده و درمان با ترانسفوزیون اسیدهای آمینه داخل وریدی و آب و الکترولیت شروع می‌شود. فرمول و شمارش روزاول هیپرلوکوسیتوز (۱۳۲۰۰ در میلی‌متر مکعب) و پولی نوکلئوز (۷۴٪) نشان می‌دهد و چون تب شدید و اسهال بدبو وجود داشت، پنی‌سیلین داخل عضلانی و کلرامفنیکل خوراکی شروع میشود و دروز بعد کانامایسین بجای کلرامفنیکل تجویز می‌گردد. بیمار چهار روز پس از بستری شدن در منظره تاکی پنه، تاکیکاردی و کلاپس عروقی فوت می‌کند. در کشت مدفوع روز اول کولی فرم و در کشت خون اشریشیا کولی رشد کرده است. در اتوپسی، ضایعات مخاطی منتشر دستگاه گوارش، عفونت ریوی و کبد چرب بطور ماکروسکوپی وجود داشت.

۸- بیوک، شماره پرونده ۳۳۳۴، طفل ۹ ساله ایست که پانزده روز قبل از مراجعه مبتلا به دردهای قفسه صدری، سپس فلج شل اندام‌های تحتانی و احتباس ادرار شده و در تاریخ ۵۰/۱۱/۲۶ با تشخیص میلیت بستری شده است. در خون محیطی ۱۴۵۰۰ گلبول سفید در میلی‌متر مکعب وجود دارد که ۱۰٪ آن لنفوسیت و ۳۲٪ لنفوسیت 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 ۵۰/۱۲/۱۸ تحت عمل جراحی قرار می‌گیرد. تومور اکسترادورال در ناحیه مهره‌های پشتی (D2 D4) وجود داشت که برداشته شد و در آسیب‌شناسی لنفوم بدخیم از نوع لنفو بلاستیک تشخیص داده میشود. آزمایش مجدد خون محیطی و مطالعه مغز استخوان وجود سلولهای بلاستیک را تأیید می‌کند و تشخیص بین لوسمی لنفو بلاستیک با جایگزینی نخاع و یا لنفوم بدخیم در مرحله منتشر معوق می‌ماند. بیمار ابتدا با سیکلوفسفامید و از ۵۱/۱/۲۳ با پردنیزولون (۵۰ میلی‌گرم 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 فلج‌های وی دیده نشد. از آخر ماه اول بیمار دچار زخم‌های دکوبیتوس

Cut down وریدی انجام گردیده و تحت درمان با آب والکتروولیت و پنی‌سیلین کریستال ۴/۲ میلیون واحد روزانه بصورت تزریقی وریدی قرار می‌گیرد. از ۵۰/۹/۱۶ تا ۵۰/۹/۲۰ اسهال خونی داشته و تغییر عمده‌ای در حال بیمار مشاهده نمی‌شود. در کشت مدفوع کولی باسیل رشد می‌نماید. در ۵۰/۹/۲۱ دو عدد لکه در ساق پای چپ ظاهر شده است، طفل از محل کات دان خونریزی داشته و سه بار رکتورازی می‌نماید. در ۵۰/۹/۲۲ تشخیص سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی در مقابل تست های انعقادی که در جدول شماره ۳ خلاصه شده است مطرح و درمان با هپارین به مقدار چهار میلی‌گرم بر حسب کیلو گرم وزن در بیست و چهار ساعت از راه داخل وریدی منقسم در شش نوبت و نیز پس از کشت خون جنتامایسین با مقدار سه میلی‌گرم بر حسب کیلو گرم وزن بدن در بیست و چهار ساعت و دگزامتازون دو میلی‌گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در بیست و چهار ساعت و ترانسفوزیون شروع می‌شود. در روزهای بعد اندازه گیری پلاکت‌ها، فیبرینوژن و زمان انعقاد سیلان تصحیح نسبی سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی را نشان می‌دهد ولی در حالت عفونی طفل تغییری پیدا نشده و در تاریخ ۵۰/۹/۲۴ پس از چند ساعت کولاپس عروقی فوت میکنند.

جدول شماره ۳

واحد	۵۰/۹/۲۱	۵۰/۹/۲۲	۱۰/۹/۲۳	۵۰/۹/۲۴
پلاکت در میلی‌متر مکعب	-	۴۰۰۰۰	-	۲۰۰۰۰۰
فیبرینون ژمیلی‌گرم درصد	غیر قابل اندازه‌گیری	۱۵	-	۱۴۰
زمان انعقاد دقیقه	بیشتر از ۲۲	بیشتر از ۱۶۰	۱۵	۱۲
زمان سیلان دقیقه	۴۷	۲۵	۱۵	۲۱
P.T.T ثانیه	-	۱۲۰	بیشتر از ۱۸۰	۱۲۰
P.T. ثانیه	-	۴۴	۱۸۰	۵۰
T.T. ثانیه	-	۱۹	-	۲۴

حرارت رکتال در دوروز اول بین ۳۶-۳۸ درجه و پس از آن بین ۳۵-۳۶/۵ درجه سانتی‌گراد بوده است. آزمایش مایع نخاع، رادیوگرافی جبهه در حد طبیعی بوده و رادیوگرافی ریتین مناطق تار مختصری را نشان میداده است. در خون محیطی هیپرلوکوسیتوز بین ۲۰۰۰۰ - ۱۶۰۰۰ همراه با پولی‌نوکلئوز شدید که در آنها گرانولاسیون‌های توکسیک وجود داشته و کم‌خونی از درجه متوسط دیده شده، کلسیم خون طبیعی، پتاسیم کمتر از طبیعی و سدیم در مرحله اول کمتر و بعد بیشتر از طبیعی بوده است. در کشت خون کولی باسیل رشد نمود.

یافته‌های مهم در بیمار بقرار زیر بوده‌اند:

- ۱- سکل منژیت
- ۲- کولیت پیشرفته
- ۳- عفونت ریوی
- ۴- تغییرات جزئی در مخاط روده باریک، مغز استخوان فعال، ضایعات غیر اختصاصی سلولهای کبدی - تورم ابری در سلولهای لوله‌های کوچک کلیه که ممکنست مربوط به توکسی‌انفکسیون باشد.

بحث

در ۹ بیمار مورد مطالعه، اسهال طولانی همراه با هیپوتروفی شدید یا متوسط توأم با کم‌آبی - در پنج مورد استفیلو ککسی ریوی، آنمی پلاستیک، لوکوزولنفوم بدخیم - در چهار مورد بیماری اصلی وزعینه‌ساز موجب بروز سپتی‌سمی بودند. در این بیماران وجود عفونت گرم منفی (بیماران شماره ۵ و ۳) و وجود چند میکروارگانیزم گرم منفی در خون (بیماران شماره ۴ و ۱) و یا وجود چند ژرم گرم منفی در چند نقطه بدن (بیماران شماره ۸ و ۷ و ۲) و همچنین جایگزینی‌های احشائی و عصبی (بیماران شماره ۸، ۲، ۶، ۱) حاکی از ضعف عوامل دفاعی بدن و از عوامل مرگ و میر این عده بوده است. آنتی‌بیوتیک درمانی پوششی قادر بجهران این ضعف و مانع از مهاجم میکروارگانیزم های گرم منفی نیست (بیماران شماره ۸، ۵، ۴، ۱) و گاهی ظهور سوشهای مقاوم نتیجه چنین درمانی است (بیمار شماره ۸).

شرح حال بیمار شماره ۲ اهمیت عوامل یاتروژنیک را در ایجاد سپتی‌سمی بخوبی نشان می‌دهد، از جمله سپتی‌سمی با کلبسیلا و منژیت بیست روز پس از شکافتن آبسه محل Cut down که حاوی کلبسیلا بوده است. در تمام موارد علائم بالینی سپتی‌سمی در نشانه‌های بیماری اصلی محو بوده و ناچیز بودن علائم سپتی‌سمی قبل از مرحله شوک درخور تأمل است و تنها کشت خون، بدنبال شک در وجود عفونت، تشخیص قطعی را ممکن مینماید.

در این بیماران مرحله شوک سپتیک ظاهراً کوتاه بوده است و از بین رفتن نبض محیطی و عدم امکان اندازه‌گیری فشارخون شریانی ضوابط تشخیص شوک بوده‌اند و احتمالاً بررسی دقیقتر نبض و فشار خون و سایر علائم امکان تشخیص زودتر را مطرح می‌کنند. در بیمار شماره ۹ اختلالات انعقادی که نمونه‌ای از سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی کلاسیک در سپتی‌سمی‌های گرم منفی است، بررسی شده است.

خلاصه

در سال‌های اخیر سپتی‌سمی‌های گرم منفی بطور نسبی شایع‌تر شده‌اند. از عوامل مساعد کننده برای ایجاد زمینه ابتلا، بیماری‌های بدخیم، سوختگی‌ها، آنتی‌بیوتیک درمانی پوششی یا پروفیلاکتیک، کورتیکو تراپی، درمان با ایمونوسوپرسورها و بستری شدن طولانی در بیمارستان مهمتر می‌باشند. جراحی‌های کوچک و بزرگ به خصوص در دستگاه گوارش، بطور کلی تزیقات آلوده، سونداژ مثانه، تزیقات وریدی طولانی بخصوص در صورتیکه همراه Cut down باشند و زخم‌های دکوبیتوس در ورود میکروب و ایجاد بیماری مؤثر می‌باشند.

از نظر علائم بالینی در بیمارانی که قدرت دفاعی بدنشان چندان ضعیف نشده، ممکن است بیماری با علائم معمول سپتی‌سمی یعنی تب و لرزش شروع شود، ولی در اکثر موارد و بخصوص در بیمارانی که دچار بیماری زمینه‌ساز ضعیف کننده می‌باشند علائم سپتی‌سمی خفیف بوده و ممکنست در بین علائم بیماری‌های اصلی جلب توجه نکنند. در بسیاری از موارد ممکن است بجای تب، هیپوترمی دیده شود و

یا اولین تظاهر سپتی‌سمی، شوک باشد، از این نظر معاینه دقیق و مرتب روزانه و توجه دائمی به تغییرات علائم حیاتی بیمار و بروز هر نوع علامتی که با بیماری اصلی قابل توجه نباشد، در زود شناختن بیماری و درمان بموقع مؤثر می‌باشند.

درمان سپتی‌سمی‌های گرم منفی، آنتی‌بیوتیک درمانی مناسب و درمان شوک و سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی است. آنتی‌بیوتیک درمانی از راه ورید و تا قبل از شناختن میکروب و تعیین حساسیت آن، با ترکیب یک آنتی‌بیوتیک از گروه اولیگو ساکاریدها مثل کانامایسین یا جنتامایسین انجام می‌شود. در درمان شوک سپتیک میتوان آزمایشات داخل وریدی و وزدیلاتورهای مثل ایزوپرتنول (β -Blocking Agent) با اندازه گیری مرتب فشار خون شریانی، فشار وریدهای مرکزی و نبض استفاده کرد. گلوکوکورتیکوئیدها بامقدار 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.

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. Brith. Med. J. 2: 338, 1969.
- 12- Corrigan J.J. The New Eng. J. Med. 283-15: 778, 1970.
- 13- Darrell S.H. Brith. Med. 2:481, 1969.
- 13- Bis-Desmonts J.M. Pocardalo J.J. Nouv. Press. Med. 1-No. 40: 2671, 1972.
- 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- Hodgins 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 *Brith. 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- Pociallo J J. *La Rev. Prat.* 19. No. 22 1969.
- 39- Rogers F.R. *Brith J. Urol.* 42: 742, 1970.
- 40- Riedler W. *Brith. 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: سپتیسمی های گرم منفی در کودکان، پایان نامه شماره ۸۷۵۴، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران، ۱۳۵۱.