

درمان سپتی سمی ناشی از باسیل‌های گرم منفی باترکیب تری متوپریم - سولفامتوگزازول داخل وریدی نزد کودکان

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۴، صفحه ۲۶۳، ۱۳۵۹

دکتر محمد حسین مرندیان - دکتر هوشنگ حقیقت - دکتر مرتضی لسانی - دکتر هرایر یوسفیان - دکتر احمد بهواد *

مقدمه:

امروزه سپتی سمی‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی شایعترین انواع سپتی سمی میباشند. این نوع سپتی سمی در زمینه مساعد، گاهی بعد از اعمال پزشکی مانند کار گذاشتن کاتتر داخل وریدی بوجود آمده، اغلب سبب شوک آندوتوکسینی وخیم میگردد. اجرام بیمارستانی که مقاومت بیشتری در برابر آنتی بیوتیکها نشان میدهند، خطرناکتر از اجرام غیر بیمارستانی هستند. بین عوامل زمینه ساز درخردسالان، سوء تغذیه‌های پروتئیدیک و کالریک - ائز اهمیت ویژه‌ای میباشند، چون کودکان مبتلا به سوء تغذیه اغلب دچار اسهال و استفراغهای تکراری میشوند، بمدت طولانی بستری میگرددند و درمان آنها مستلزم کاربرد پر فوژونیهای طولانی است. بمدت ۵ سال نویسنندگان، ۷۰ مورد سپتی سمی با اجرام گرم منفی در یک بخش کودکان ۴۰ تختخوابی واقع در جنوب شهر تهران، که اغلب مراجعان آنرا کودکان مبتلا به سوء تغذیه تشکیل میدهند، مشاهده کرده‌اند. در بین این عده ده کودک که سپتی سمی آنها بتمام آنتی بیوتیکهای معمولی مقاوم بود باترکیب تری متوپریم - سولفا متوگزازول داخل وریدی درمان شدند.

۱- بیماران و روش درمان: این بررسی شامل ده کودک یک روزه تا هفت ساله است (جدول شماره ۱). هشت تن از این کودکان بعلت برونکوپنومونی بستری شده بودند و در تمام موارد بدلیل

وخامت وضع بیماران بلافاصله پس از بستری شدن پر فوژیون وریدی با آنتی بیوتیکها شروع شد. در ۸ مورد کشت خون قبل از دادن آنتی بیوتیک انجام گرفت و فقط در دو مورد مثبت بود. در بقیه موارد نشانه‌های سپتی سمی (تب، هیپوترمی، اختلال‌های هوشیاری، تشنج، حالت شوک). چهار الی نه روز پس از بستری شدن و در مرحله بهبود بیماری اولیه ظاهر شد. اجرامی که با یک یا چند کشت خون پیدا شدند عبارتند از: کلبسیلا (۶ مورد)، اشرشیا کولی (۳ مورد)، سالمونلا گروه ب (۱ مورد)، (جدول شماره ۲). با انجام آنتی بیوگرام معلوم شد که این اجرام به آمپی سیلین، کاربنی سیلین، سفالوسپورین، کلرامفنیکل، کانامایسین، ژنتامایسین و تتراسیکلین مقاوم و جز در مورد سالمونلا (بیمار شماره ۴) به ترکیب تری متوپریم - سولفا متوگزازول حساس میباشند. همانگونه که در جدول شماره ۲ دیده میشود، نزد برخی از بیماران ۲ حتی ۳ کشت خون بفاصله چند روز مثبت بود. چون در این موارد درمان آنتی بیوتیک بلافاصله پس از نتیجه نخستین کشت خون تغییر داده نشده بود، جز در بیمار شماره ۷ (سپتی سمی با اشرشیا کولی) جستجوی اجرام در مدفوع، ادرار و مایع نخاع نتایج منفی داشت. برای درمان بیماران از سپترین (ولکام) و یا باکتریم (هوفمان - روش) بشکل آمپولهای ۵ میلی لیتری حاوی ۸۰ میلیگرم تری متوپریم و ۴۰۰ میلیگرم سولفا متوگزازول استفاده شد. مقدار

* مرکز پزشکی لقمان الدوله ادهم - تهران.

جدول شماره ۱

| بیماران | سن | وزن | علت بستری شدن | فوع آنتی بیوتیک | مدت درمان |
|---------|--------|------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------|
| ۱ | ۵۰ روز | ۴۵۰۰ گرم | برونکوپنومونی - اسهال و استفراغ - کم آبی | آمپی سیلین ، ژنتامایسین | از روز ۱-۱۱ |
| ۲ | ۵ ماه | ۵۳۰۰ | اسهال و استفراغ - کم آبی | آمپی سیلین | از روز ۴-۶ |
| ۳ | ۸ روز | ۲۲۰۰ گرم | نارسائی تنفسی - بیحالی | آمپی سیلین | روز اول |
| ۴ | ۲ ماه | ۲۳۰۰ گرم | اوتئومیلیت ران | آمپی سیلین ژنتامایسین کانامایسین | ۲۵ روز |
| ۵ | ۲ سال | ۹ کیلوگرم | عوارض ریوی مسمومیت با نفت | آمپی سیلین ژنتامایسین کلوزاسیلین | از روز ۱-۷ |
| ۶ | ۷ سال | ۲۰ کیلوگرم | برونکوپنومونی پلورزی | آمپی سیلین ژنتامایسین کلوزاسیلین | از روز ۱-۲۱ |
| ۷ | ۱ روز | ۱۷۰۰ گرم | نارسائی تنفسی | سفالوتین ژنتامایسین | از روز ۱-۹ |
| ۷ | ۵۰ روز | ۳۱۵۰ گرم | نارسائی تنفسی - برونکیولیت | آمپی سیلین ژنتامایسین | از روز ۱-۱۸ |
| ۹ | ۱ روز | ۱۷۵۰ گرم | نارسائی تنفسی | آمپی سیلین ژنتامایسین | از روز ۲-۱۰ |
| ۱۰ | ۱ سال | ۷ کیلوگرم | برونکوپنومونی بعد از سرخك | سفالوتین ژنتامایسین | از روز ۱-۱۱ |

شماره ۴ که در بیمارستان دیگری بعلت استئومیلیت ران درمان میشد ، ۴ روز پس از بستری شدن در بخش با نشانه های سپتی سمی در گذشت. کشت خون مجدد بهنگام بهبود نسبی نشانه های بالینی ۳ تا ۶ روز پس از شروع درمان تری متوپریم - سولفامتوگزازول، انجام گرفت و در تمام موارد نتایج منفی داشت. از نظر بالینی در طول مدت درمان هیچگونه عارضه موضعی و یا عمومی مربوط به

روزانه دارو بر مبنای ۸ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم از تری متوپریم و ۴۰ میلیگرم بازاء هر کیلوگرم از سولفامتوگزازول محاسبه شد. مقدار روزانه دارو به دو قسهت مساوی تقسیم شد و هر قسهت پس از رقیق شدن باده سی سی محلول قندی ۵٪ و یا محلول نمکی ۹ در هزار ، بلافاصله ۱۲ ساعت از راه ورید تزریق شد. طول زمان درمان ۶ تا ۱۴ روز و میانگین آن ده روز میباشد. بیمار

جدول شماره ۲: روزها نسبت به تاریخ بستری شدن محاسبه شده است

| بیماران | علائم بالینی سپتی سمی | کشت خون مثبت | کشت خون منفی | درمان با TMP-SMZ داخل وریدی | سیر |
|---------|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------|
| ۱ | تب و تشنج از روز پنجم الی نهم | کلبسیلا روز پنجم و دهم | روز اول و هجدهم | از روز ۱۲-۲۱ | بهبود |
| ۲ | تب و تشنج روز چهارم | کلبسیلا روز چهارم، هشتم، دهم | روز اول و دوازدهم | از روز ۷-۱۸ | بهبود |
| ۳ | هیپوترمی و اسکلرم | اشرشیا کولی روز اول | روز پنجم و چهاردهم | از روز ۲-۸ | بهبود |
| ۴ | حالت شوک | سالمونلا روز اول | - | از روز ۱-۴ | فوت |
| ۵ | تب، تشنج و شوک روز هفتم | کلبسیلا روز پنجم | روز اول و یازدهم | از روز ۸-۱۶ | بهبود |
| ۶ | تب و لرز روز سیزدهم | کلبسیلا روز سیزدهم و هفدهم | روز اول- دوم، بیست و پنج | از روز ۲۲-۳۲ | بهبود |
| ۷ | هیپوترمی، هیپوتونی و اسکلرم روز هشتم | اشرشیا کولی روز هشتم | روز اول و پانزدهم | از روز ۱۰-۲۱ | بهبود |
| ۸ | تب و تشنج روز پنجم | کلبسیلا روز پنجم و هجدهم | روز دهم و بیست و دوم | از روز ۱۹-۳۳ | بهبود |
| ۹ | هیپوترمی و هیپوتونی روز هشتم | اشرشیا کولی روز نهم | روز پانزدهم | از روز ۱۱-۲۱ | بهبود |
| ۱۰ | تب، خواب آلودگی روز نهم | کلبسیلا روز یازدهم | روز اول و هجدهم | از روز ۱۲-۲۷ | بهبود |

بمیزان ۸-۱۰ میلیگرم درصد قبل از شروع درمان تری متوپریم-سولفا متوگزازول وجود داشت که بتدریج زیر درمان کاهش پیدا کرد.

بحث: بررسی های پیشین نشان داده اند که تجویز ترکیب تری متوپریم - سولفا متوگزازول در موارد برونکوپنومونی و پریتونیت های خفیف (۱۳)، در عفونتهای شدید دستگاه ادراری (۴) و تناسلی (۱۲) دست آوردهای مطلوب دارد. همچنین این درمان را در موارد مننژیت های چرکی حاد بکار برده اند و نتایج حاصل فرق چندانی با شیمی درمانی کلاسیک مننژیت های چرکی نداشته است (۱، ۶، ۱۶). در موارد مننژیت ترکیب تری متوپریم - سولفا متوگزازول را میتوان بتهائی و یا همراه بایک

درمان مشاهده نشد. همچنین در آزمایش خون محیطی لوکوپنی و ترومبوسیتی دیده نشد. برعکس کاهش هموگلوبین و کمخونی در ۵ بیمار (بیماران شماره ۱، ۲، ۷، ۸، ۹) بوجود آمد. در دو مورد کمخونی با افزایش چشم گیر رتیکولوسیت ها بمیزان ۱۸٪ (بیمار شماره ۲) و ۷٪ (بیمار شماره ۸) حاکی از همولیز مزبوط به درمان میباشد. بیمار شماره ۹ نوزادی بود که قبل از شروع درمان میزان رتیکولوسیتوز ۱۵٪ داشت و بنابراین میتوان گفت که کمخونی وی ارتباطی به درمان ندارد. همچنین در بیماران شماره ۱ و ۷ عیار رتیکولوسیت ها افزایش نشان نمیداد و کمخونی آنها بعلت همولیز نبود. نزد سه بیمار (شماره ۱، ۲، ۸) تزریق خون انجام گرفت. در دو نوزاد (شماره ۷ و ۹) افزایش بیلیروبین خون

پس از رقیق کردن با ۲۵ تا ۳۰ حجم از محلول قندی و یا نمکی ایزوتونیک از راه رگ آهسته تزریق نمایند (۱-۲-۶-۱۱-۷۶). نکته قابل توجه اینست که نزد کودکان نصف عمر دارو در پلاسما کوتاه تر از نصف عمر آن در بالغان می باشد (۸).

در مجموع عوارض جانبی درمان قابل چشم پوشی است (۴-۱۶). سفت شدن ورید (۱-۲)، راش پوستی زودگذر (۲-۹) و پثورات ماکولوپاپولر (۶). در هیچیک از این بیماران عوارض کلیوی و کبدی مشاهده نشده است. افزایش آنزیمهای سرم (ترانس آمیناز، LDH، CPK) در موارد مصرف داخل عضلانی دارو مشاهده شده است (۶).

در نوشته‌های پزشکی که خونی همولیتیک را در دو مورد گزارش میکنند و آنرا به پروپیلن-گلیکول که در شکل قابل تزریق دارو وجود دارد مربوط میدانند (۱۱).

با در نظر گرفتن مطالب فوق سه نکته جالب بررسی بیماران ما، بشرح زیر می باشد:

۱- اغلب این بیماران شیرخوار می باشند و بین آنان دو نوزاد مبتلا به هیپر بیلی روبینمی وجود دارد.

۲- تمام اجرامی که با کشت خون شناخته شده اند به آنتی بیوتیکهای معمولی مقاوم می باشند و با احتمال زیاد در ۶ مورد این اجرام محیط بیمارستان تعلق دارند.

۳- دست آوردهای بالینی بسیار امیدوار کننده است. علیرغم وخامت سبتی سمی در ۹ مورد بهبود کامل حاصل شد. عوارض جانبی دارو حتی نزد شیرخواران و نوزادان قابل چشم پوشی است.

در دو مورد همولیز حاد مشاهده گردید. شاید بتوان غلظت دارو را که در این بررسی بدلیل تکنیکی فقط با ده حجم رقیق شده است (بجای ۲۵-۳۰ حجم) یکی از عوامل همولیز دانست.

آنتی بیوتیک از گروه بتالاکتامات و یا آمینوگلوکوزید بکاربرد (۹-۱۴-۱۵). با بررسی عیار دارو در پلاسما و در مایع نخاع نشان داده اند که تری متوپریم-سولفامتوگزازول بخوبی از پرده های مغز عبور کرده و بمقدار کافی وارد مایع نخاع و مایع داخل بطنی می گردد (۵-۷-۱۱). غلظت دارو در مایع نخاع نزد شیر-خوران بیشتر از بزرگسالان است و در هر حال این غلظت بیشتر از (Minimal Inhibitory Concentration M.I.C) اجرام حساس می باشد (۲).

از باسیل‌های گرم منفی، اشریشیا، پروتئوس، سالمونلا و کلبسیلا، معمولا به ترکیب تری متوپریم-سولفامتوگزازول حساس می باشند (۳-۱۱) در حالیکه پسو دو مونس در برابر این ترکیب مقاوم است (۱-۱۴).

تحقیقاتی که تا کنون درباره تجویز داخل وریدی این ترکیب انجام گرفته، در بیماران بزرگسال بوده است (۵-۷-۹-۱۶). در این تحقیقات فقط چند کودک که سن آنها از ۸ ماه تجاوز می کرده با این ترکیب درمان شده اند (۱-۶-۱۵).

کارهای تحقیقاتی درباره اثرات این روش درمانی نزد شیرخواران کمیاب است و مجموعه شیرخواران کمتر از ۸ ماه که بعلت سبتی سمی و یا مننژیت با ترکیب تری متوپریم-سولفامتوگزازول درمان شده اند از ده تن تجاوز نمی کند. اشریشیا کولی (۲ تن)، استفیلوکوک کواگولاز منفی (۲ تن)، هموفیلوس انفلوانزا (۱ تن)، سالمونلا ویرشو (یک تن)، اجرام ناشناخته (۳ تن) (۲-۳-۱۱).

مقدار روزانه دارو برای تری متوپریم ۶-۱۰ میلی گرم با زاء هر کیلو گرم وزن و برای سولفامتوگزازول ۳۰ تا ۵۰ میلی گرم با زاء هر کیلو گرم وزن می باشد. لازم است که مقدار روزانه دارو را به دو قسمت مساوی تقسیم نموده و هر قسمت را بفاصله ۱۲ ساعت،

REFERENCES :

- 1- Bertaglia, A., Garetta, M., Meneguetl, F.: Sull' impiego del cotrimoxazolo per via parenterale (endovenosa e intramuscolare) nelle meningiti batteriche. G. Mal. Infett. Parasit., 30/2, 154 - 159, 1978.
- 2- Blanc - Pardigon, M., Bosvieux, G., Charrel, C., Ferraci, J.P., Garnier, J.M., Mounitez, K.: Evaluation de l'activité thérapeutique et dosage du Bactrim injectable chez les enfants à méninges saines et atteints de méningite purulente. Med., Actuelle, 4/3, 83 - 88, 1977.
- 3- Briggs, A.E., Robinson, M.F.: Salmonella meningitis treatment with intravenous trimethoprim. Aust. N. Z. J. Med., 5/4, 364 - 366, 1975.
- 4- Dimopoulos, C., Bilis, A., Sideris, D., Dimopoulos, B., Scouteris, M., Zervas, A.: L'administration de Trimethoprim - sulfamethoxazole en perfusion continue dans les cas d' infections urinaires graves. A propos de 46 cas. Acta. Urol. Belg., 42: 492 - 496, 1974.

- 5- Friedrich, H., Haniel: G.: Liquorspiegel _untersuchungen einer trimethoprim - sulfamethoxazol kombi-
nation in ventrtkelliquor bei neuro chirurgischen patienten. Acta, Neurochir., 37, 271 - 280, 1977.
- 6- Ieliasi, G., Cadeo, G.P.: Trattamento della meningoencefaliti purulente batteriche con co - trimoxazol.
G. Mal. Infett. Parasit.: 30/2, 150 - 153, 1978.
- 7- Kaufmann, S., Hennes, R.: Klinische erfahrungen and pharmakokinsetische unter suchungen mit Bactrim
«Roche» bei meningitis. Med. Welt., 24/48, 1903 - 1906, 1973.
- 8- Kremers, P., Biertho, G., Chantraine J.M., Heusghem, G.: Etude pharmacocinétique de l' association.
sulfaméthoxazole - triméthoprime chez l'enfant. Therapie, 98, 1177 - 1184, 1973.
- 9- Neu, I.: Erfahrungen mit der zentralvenösen Anwendung von - Trimethoprim Sulfamethoxazol. (Bactrim
Roche). auf einer - neurologischen Intensivstation. Therapiewoche, 27, 5917 - 5920, 1977.
- 10- Plager, A., Verona, D.E., Flores, J. H.: Uso del cotrimoxazol, par via intravenosa en lactantes
desnutridos con sepsis. Pediatría, 2/3, 82 - 84, 1978.
- 11- Sabel, K. G., Brandberg, A.: Treatment of meningitis and septicemia in infancy with a sulpha
methoxazole/trimethoprim combination. Acta - Pediatr. Scand., 64, 25 - 32, 1975.
- 12- Samim, F.: L'administration de ia perfusion ad hoc du Bactrim (Roche) en obstétrique et en gyné-
cologie. Praxis. 33, 1014 - 1018, 1973.
13. Schwander, D., Schwander A.: Notre expérience dans l'utilisation intraveineuse du Bectrim, dans une
unité septique de soins intensifs. Med. Hyg., 31, 1250 - 1251, 1973.
14. Stratford, B.C., Clark, B.G., Dixon, S.: intravenous co - trimoxazole therapy in serious. Infections
Med. J. Aust., 2/1, 37 - 38, 1978.
- 15- Sueri, I., Ielasi, G.: Terapia di forme infettive con l'associazione Trimethoprim _ Sulfamethoxazolo per
via venosa (infusion lenta). G. Mal. Inf. Paras., 26, 672, 1974.
- 16- Tornese, E., Visco, G., Zechini, F.: La terapia del meningiti batteriche con co - trimoxazolo per via
endovenosa. G. Mal. Infett. Parasit. 29/1P, 913-918, 1977.