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

مجله نظام پزشکی
سال هفتم ، شماره ۴ ، صفحه ۲۶۳ ، ۱۳۵۹

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

مقدمه :

امروزه سپتی سمی‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی شایعترین انواع سپتی سمی میباشند. این نوع سپتمی سمی درزمینه مساعد ، گاهی بعداز اعمال پزشکی مانندکارگذاشتن‌کاتتر داخل وریدی بوجود آمده ، اغلب سبب شوك آندوتوکسینی وخیم میگردد . اجرام بیمارستانی کـه مقاومت بیشتری در برابر آنتی‌بیوتیکها نشان‌میدهند، خطرناکتر ازاجرام‌غیربیمارستانی‌هستند. بین‌عوامل زمینه‌ساز درخردسالان، سوءتغذیه‌های پروتیدیك وکالریك حائز اهمیت ویژه‌ای‌میباشند، چون کودکان مبتلابه‌سوء تغذیه‌اغلب دچار اسهال و استفراغهـای تکراری میشوند ، بمدت طولانی بستری میگردند ودرمان آنها مستلزم‌کاربرد پرفوزیونهای طولانی‌است. بمدت ۵ سال نویسندگان ، ۷۰ مورد سپتی‌سمی با اجرام گرم منفی در یك بخش کودکان ۴۰ تختخوابی واقع در جنوب شهر تهران ، که اغلب مراجعان آنرا کودکان مبتلا به سؤتغذیه تشکیل میدهند ، مشاهده کرده‌اند. دربین این عده ده کودك که سپتی‌سمی آنها بتمام آنتی‌بیوتیکهای معمولی مقاوم بود باترکیب تری متو پریم ـ سولفا متوگزازول داخل وریدی درمان شدند.

۱ـ بیماران و روش درمان: این بررسی‌شامل ده کودك یك‌روزه تا هفت ساله است (جدول شماره ۱) . هشت تن از این کودکان بعلت برونکوپنومونی بستری شده بودند و درتمام موارد بدلیل وخـامت وضع بیماران بلافـاصله پس‌از بستری شدن پرفوزیون وریدی با آنتی‌بیوتیك‌ها شروع‌شد. در۸ مورد کشت خون قبل‌از دادن آنتی‌بیوتیك‌انجام گرفت وفقط دردو مورد مثبت‌بود. دربقیه موارد نشانه‌های سپتی‌سمی(تب، هیپوترمی، اختلال‌های‌هوشیاری، تشنج ، حالت شوك). چهـار الی نه روز پس ازبستری شدن ودر مرحله‌بهبودبیماری‌اولیه ظاهرشد. اجرامی‌که با یك یاچندکشت خـون پیدا شدند عبارتنداز : کلبسیلا (۶ مورد) ، اشرشیاکولی (۳ مورد) ، سالمونلاگروه ب (۱مورد)، (جدول شماره ۲). با انجام آنتی‌بیوگرام معلوم شد کـه این اجرام به آمپی‌سیلین ، کاربنی‌سیلین، سفالوسپورین، کلرامفنیکل، کانامایسین، ژنتامایسین و تتراسیکلین مقـاوم و جز در مورد سالمونلا (بیمار شماره ۴) به ترکیب تری متوپریم ـ سولفا متوگـزازول حساس میباشند. همانگونه‌که درجدول‌شماره ۲دیده میشود، نزد برخی‌ازبیماران ۲ حتی۳ کشت‌خون بفاصله چندروز مثبت‌بود. چون دراین‌موارد درمان آنتی‌بیوتیك بلافاصله پس‌از نتیجه نخستین‌کشت خون‌تغییر داده نشده بود، جز دربیمارشماره ۷ (سپتی‌سمی بااشرشیاکولی) جستجوی‌اجرام درمدفوع ، ادرار ومایع نخاع نتایج منفی‌داشت.

برای درمان بیماران ازسپترین (ولکام) ویا باکتریم (هوفمان ـ روش) بشکل آمپولهای ۵ میلی لیتری حاوی ۸۰ میلیگرم تری متوپریم و ۴۰۰ میلیگرم سولفا متوگزازول استفاده شد. مقدار

* مرکزپزشکی لقمان‌الدوله ادهم ـ تهران .

جدول شماره ۱

بیماران	سن	وزن	علت بستری شدن	نوع آنتی بیوتیک	مدت درمان
۱	۵۰ روز	۴۵۰۰ گرم	برونکوپنومونی - اسهال و استفراغ - کم آبی	آمپی‌سیلین ، ژنتامایسین	از روز ۱-۱۱
۲	۵ ماه	۵۳۰۰	اسهال و استفراغ - کم آبی	آمپی‌سیلین	از روز ۴-۶
۳	۸ روز	۲۲۰۰ گرم	نارسائی تنفسی - بیحالی	آمپی‌سیلین	روز اول
۴	۲ ماه	۲۳۰۰ گرم	اوستئومیلیت ران	آمپی‌سیلین ژنتا مایسین کاناماپسین	۲۵ روز
۵	۲ سال	۹ کیلوگرم	عوارض ریوی مسمومیت با نفت	آمپی‌سیلین ژنتامایسین کلوکزاسیلین	از روز ۱-۷
۶	۷ سال	۲۰ کیلوگرم	برونکوپنومونی پلورزی	آمپی‌سیلین ژنتامایسین کلوکزاسیلین	ازروز ۱-۲۱
۷	۱ روز	۱۷۰۰ گرم	نارسائی تنفسی	سفالوتین ژنتامایسین	از روز ۱-۹
۷	۵۰ روز	۳۰۵۰ گرم	نارسائی تنفسی- برونکیولیت	آمپی‌سیلین ژنتامایسین	از روز ۱-۱۸
۹	۱ روز	۱۷۵۰ گرم	نارسائی تنفسی	آمپی‌سیلین ژنتامایسین	از روز ۲-۱۰
۱۰	۱ سال	۷ کیلوگرم	برونکوپنومونی بعداز سرخک	سفالوتین ژنتامایسین	از روز ۱-۱۱

روزانه‌دارو برمبنای ۸ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم ازتری متو پریم و ۴۰ میلیگرم بازاء هر کیلوگرم از سولفا متوگزازول محاسبه شد. مقدار روزانه دارو به دو قسمت مساوی تقسیم شد و هرقسمت پس‌از رقیق‌شدن باده سی‌سی محلول‌قندی ۵٪ ویا محلول نمکی ۹ در هزار ، بلافاصله ۱۲ ساعت ازراه ورید تزریق شد. طول زمان‌درمان ۶تا۱۴ روز ومیانگین آن ده روزمیباشد. بیمار شماره ۴ که در بیمارستان دیگری بعلت استئومیلیت ران درمان میشد ، ۴ روز پس‌ازبستری شدن دربخش بانشانه‌های سپتی سمی درگذشت. کشت خون مجدد بهنگام بهبود نسبی نشانه‌های بالینی ۳تا۶ روز پس‌ازشروع‌درمان تری‌متوپریم - سولفامتوگزازول، انجام گرفت و درتمام موارد نتایج منفی داشت. ازنظر بالینی در طول مدت درمان هیچگونه‌عارضه موضعی و یا عمومی مربوط به

جدول شماره ۲ : روزها نسبت به‌تاریخ 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 وتشنج از روز پنجم الی نهم	کلبسیلا روز پنجم و دهم	روز اول وهجدهم	از روز ۱۲-۲۱	بهبود
۲	تب وتشنج روز چهارم	کلبسیلا روز چهارم، هشتم ، دهم	روز اول ودوازدهم	از روز ۷-۱۸	بهبود
۳	هیپوترمی واسکلرم	اشرشیا کولی روز اول	روز پنجم وچهاردهم	از روز ۲-۸	بهبود
۴	حالت شوك	سالمونلا روز اول	-	از روز ۱-۴	فوت
۵	تب، تشنج وشوك روز هفتم	کلبسیلا روز پنجم	روز اول ویازدهم	از روز ۸-۱۶	بهبود
۶	تب ولرز روز سیزدهم	کلبسیلا روز سیزدهم وهفدهم	روز اول- دوم ، بیست وپنج	از روز ۲۲-۳۲	بهبود
۷	هیپوترمی ، هیپوتونی و اسکلرم روز هشتم	اشرشیا کولی روز هشتم	روز اول وپانزدهم	از روز ۱۰-۲۱	بهبود
۸	تب وتشنج روز پنجم	کلبسیلا روز پنجم وهجدهم	روز دهم و بیست ودوم	از روز ۱۹-۳۳	بهبود
۹	هیپوترمی وهیپوتونی روز هشتم	اشرشیا کولی روز نهم	روز پانزدهم	از روز ۱۱-۲۱	بهبود
۱۰	تب، خواب آلودگی روز نهم	کلبسیلا روز یازدهم	روز اول وهجدهم	از روز ۱۲-۲۷	بهبود

درمان مشاهده نشد. همچنین درآزمایش خون محیطی لوکوپنی و ترومبوپنی دیده نشد. برعکس کاهش هموگلوبین و کمخونی در ۵ بیمار (بیماران شماره ۱، ۲، ۷، ۸، ۹) بوجودآمد. دردو مورد کمخونی باافزایش چشمگیر رتیکولوسیت‌ها بمیزان ۱۸٪ (بیمار شماره ۲) و۷٪ (بیمارشماره۸) حاکی ازهمولیزمربوط به‌درمان میباشد. بیمارشماره ۹ نوزادی بودکه قبل‌از شروع درمان‌میزان رتیکولوسیتوز ۱۵٪ داشت و بنابراین میتوان گفت که کمخونی وی ارتباطی به درمان ندارد. همچنین دربیماران شماره ۱ و ۷ عیار رتیکولوسیت‌ها افزایش نشان نمیداد وکمخونی آنها بعلت همولیزنبود. نزد سه‌بیمار (شماره ۱، ۲ و۸) تزریق خون‌انجام گرفت . در دو نوزاد (شماره ۷ و ۹) افزایش بیلی‌روبین خون بمیزان ۸-۱۰ میلیگرم درصد قبل‌ازشروع درمان تری‌متوپریم-سولفا متوگزازول وجودداشت که بتدریج زیر درمان‌کاهش پیدا کرد.

بحث : بررسی‌های پیشین نشان داده‌اند که تجویز ترکیب تری متوپریم ـ سولفا متوگزازول درموارد برونکوپنومونی و پریتونیت‌های خطیر (۱۳) ، درعفونتهای شدید دستگاه ادراری (۴) وتناسلی (۱۲) دست‌آوردهای مطلوب دارد. همچنین این درمان را درموارد مننژیت‌های چرکی حاد بکار برده‌اند ونتایج حاصل فرق چندانی با شیمی درمانی کلاسیك مننژیت‌های چرکی نداشته است (۱ ، ۶ ، ۱۶). در موارد مننژیت ترکیب تری متو پریم ـ سولفا متوگزازول را میتوان بتنهائی و یا همراه بایك

آنتی‌بیوتیك از گروه بتالاکتامات ویا آمینوگلوکوزید بکاربرد (۹–۱۴–۱۵). با بررسی عیار دارو درپلاسما و در مایع نخاع نشان داده‌اندکه تری متوپریم ـ سولفا متوگزازول بخوبی از پرده‌های مغزعبور کرده وبمقدارکافی واردمایع‌نخاع ومایع‌داخل بطنی میگردد (۵–۷–۱۱). غلظت دارو درمایع نخاع نزد شیرخوران بیشتر ازبزرگسالان است ودرهرحال این‌غلظت بیشتراز (Minimal Inhjbitory Concentration M.I.C) اجرام حساس میباشد (۲).

ازباسیل‌های گرم منفی، اشریشیا، پروتئوس، سالمونلا و کلبسیلا، معمولا به ترکیب تری متوپریم ـ سولفا متوگزازول حساس میباشند (۳–۱۱) درحالیکه پسودوموناس دربرابر این ترکیب مقاوم است (۱–۱۴).

تحقیقاتی کـه تاکنون درباره تجویز داخل وریدی این ترکیب انجام گرفته ، دربیماران بزرگسال بوده است (۵–۷–۹–۱۶). دراین‌تحقیقات فقط‌چند کودك که سن آنها از۸ ماه تجاوزمیکرده با این ترکیب درمان شده‌اند (۱–۶–۱۵).

کارهای‌تحقیقاتی درباره‌اثرات این‌روش درمانی‌نزد شیرخواران کمیاب است ومجموعه شیرخواران کمتراز ۸ ماه که بعلت سپتی سمی و یا مننژیت با ترکیب تری متوپریم ـ سولفا متوگزازول درمان شده‌اند از ده تن تجاوز نمیکند. اشرشیاکولی (۲ تن) ، استافیلوکوك کواگولاز منفی (۲ تن) ، هموفیلوس انفلوانزا (۱ تن) ، سالمونلا ویـرشو (یك تن) ؛ اجرام ناشناخته (۳ تن) (۲–۳–۱۱).

مقداردوزانه دارو برای تری متوپریم۶–۱۰ میلیگرم بازاء هر کیلوگـرم وزن وبرای سولفا متوگزازول ۳۰ تا ۵۰ میلیگرم بازاء هر کیلوگرم وزن‌میباشد. لازم است که مقدار روزانه دارو را بەدوقسمت مساوی تقسیم‌نموده و هرقسمت‌را بفاصله ۱۲ساعت، پس‌از رقیق کـردن با ۲۵تا۳۰ حجم ازمحلول قندی و یا نمکی ایزوتونیك ازراه‌رگ‌آهسته تزریق‌نمایند (۱–۲–۶–۱۱–۷۶). نکته قابل‌توجه‌اینکه نزدکودکان‌نصف عمردارو درپلاسما کوتاه‌تر از نصف عمرآن دربالغان میباشد (۸).

درمجموع عوارض جانبی درمان قابل چشم‌پوشی است (۴–۱۶). سفت شدن ورید (۱ – ۲) ، راش پوستی زودگـذر (۲–۹) و بثورات ماکولوپاپولر (۶). درهیچیك ازاین بیماران عوارض کلیوی و کبدی‌مشاهده نشده‌است. افزایش‌آنزیمهای‌سرم (ترانس آمیناز ، LDH ، CPK) در موارد مصرف داخـل عضلانی دارو مشاهده شده است (۶).

درنوشته‌هـای پزشکی کمخونی همولیتیك را دردو مورد گزارش میکنند وآنرا بەپروپیلن ـ گلیکول که درشکل قابل تزریق‌دارو وجود دارد مربوط میدانند (۱۱).

با درنظرگرفتن مطالب فوق سه نکته جالب بررسی بیماران‌ما ، بشرح زیر میباشند:

۱ـ اغلب این بیماران شیرخوار میباشند وبین آنـان دو نوزاد مبتلا به هیپربیلی روبینمی وجود دارد.

۲ـ تمام‌اجرامی که باکشت‌خون‌شناخته‌شده‌اند بەآنتی‌بیوتیکهای معمولی مقاوم میباشند و باحتمال زیاد در ۶ مـورد این اجرام بمحیط بیمارستان تعلق دارند.

۳ـ دست‌آوردهای‌بالینی بسیارامیدوارکننده است. علیرغم‌وخامت سپتی‌سمی در۹ مورد بهبود کامل حاصل شد. عوارض جانبی‌دارو حتی نزد شیرخواران ونوزادان قابل چشم‌پوشی است.

دردو مورد همولیز حاد مشاهده‌گردید. شاید بتوان غلظت دارو راکـه در این بررسی بدلایل تکنیکی فقط با ده حجم رقیق شده است (بجای ۲۵–۳۰ حجم) یکی ازعوامل همولیز دانست.

REFERENCES :

1- Bertaggia, A., Garetta, M., Meneguettl, F.: Sull' impiego del cotrimoxazolo per via parenterale (end_ovenosa 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., Mountez, 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., Biilis, A., Sideris, D., Dimopoulos, B., Scouteris, M., Zervas, A.: L'administration de Trimethoprime - 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 _ untersuchumgen einer trimethoprim - sulfamethoxazol kombination 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 erfahrumgen 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. Pediatria, 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 gynécologie. Praxis. 33, 1014 - 1018, 1973.

13_ Schwander, D., Schwander A.: Notre expérience dans l'utilisation intraveineuse du Bactrim, dans une unité septique de soins intensifs. Med. Hyg., 31, 1250 - 1251, 1973.

14_ Stratford, B.C., Clark, B.G., Dixson, 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.