

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 Edwings 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 سالمونلایی عامل بیماری حصبه و شبه حصبه و شیکلایی عامل دیسانتری باسیلر را. بعلاوه 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 بعلاوه 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 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 بعلاوه 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 سبب‌های 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 گروه‌های بیماران 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 سبب‌های گرم منفی را در مرحله قبل از شوک قابل تشخیص می‌سازد (۵۱-۱۸).

اکثر علائم سبب‌های گرم منفی از قبیل علائم قلبی-شوگ‌سپتیک-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:

تاکیکاردی 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 داخل عروقی (۳۴-۹) و یا کاهش فشار وریدی مرکزی سبب نارسایی عمل قلب گردند. آسیب میوکارد گاهی بصورت تغییرات قطعات T و ST در الکترو-کاردیوگرام نمایان میشود (۴۹-۴۵).

باسیل‌های گرم منفی بندرت روی ضایعات قلبی دریاچه‌ای و یا دریاچه سالم پیوند میشوند. مع هذا چنانکه کشت خون علی‌رغم آن‌تی بیوتیک درمانی صحیح مثبت ماند، باید بفکر آندوکاردیت بود (۱۷).

شوگ‌سپتیک:

بنظر میرسد در حدود دو سوم تمام شوگ‌های سپتیک مربوط به اجرام گرم منفی است (۵). شوگ‌سپتیک 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 آن‌تی بیوتیک‌ها نشان میدهند (۳۰-۱۸-۲). مصرف آن‌تی بیوتیک‌ها 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 بفع اجرام گرم منفی شده و بیمار را در معرض خطر سبب‌های گرم منفی 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 سبب‌های گرم منفی متعاقب اسهال، استفراغ، ۴۴٪ دچار کم‌آبی در زمینه سوءتغذیه بوده‌اند (۴۵). بیماری‌های بدخیم دستگاه خونساز در اطفال در ردیف دوم قرار می‌گیرد. آن‌تی بیوتیک درمانی بعنوان پیشگیری یا پوششی و درمان با کورتیکوئیدها، آن‌تی متابولیت‌ها و ایمو‌نوسوپرسیوها عوامل اضافه بر بیماری اصلی است. برعکس، تومورها، امراض مزمن کبدی، دیابت، سوختگی‌ها، بیماری‌های قلی مادردادی و دریاچه‌های 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 کاتتریس قلب بعنوان عوامل بروز سبب‌های گرم منفی گزارش شده‌اند و نیز جراحی‌های لوله‌گوارش و کانون‌های عفونی و همچنین عفونت زخم‌های دکوبیتوس ممکنست طفل را در معرض سبب‌های گرم منفی قرار دهد. در کودکان بستری در بیمارستان، تزریق وریدی ممتد (پرفوزیون) و Cut down وریدی دو عامل مهم سبب‌های گرم منفی است و در انجام این دو کار که ظاهراً بی‌خطراند باید نهایت احتیاط را برای ضد عفونی رعایت کرد و همچنین در نظر داشت که طبیب یا پرستار گاهی ناقل اجرام گرم منفی از یک بیمار به بیمار دیگر که زمینه مساعد دارد بوده و در حدود ۳٪ این سبب‌های گرم منفی با بدلیل تزریق خون یا محلول‌های آلوده (بخصوص در موقع تهیه ترکیب چندمحلول) بوجود می‌آید. بطور کلی عوامل یا تروژن را در ایجاد ۷۰٪ سبب‌های 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 اعراض زمینه ساز شدید یا مزمن نشانه‌های سبب‌های گرم منفی، از علائم اصلی بیماری به آسانی قابل تفکیک نیست، چون بعلت

در افراد مبتلا به بیماری زمینه ساز وخیم و بخصوص در موارد سپتی سمی پسودوموناس، شوک سپتیک غالباً اولین تظاهر سپتی سمی است (۶). شیوع شوک سپتیک در سپتی سمی های گرم منفی بین ۱۵-۵۳٪ موارد گزارش شده است (۱۱-۲). باید توجه داشت که گاهی شوک سپتیک اولین تظاهر بسالینی یک 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، هیپرپنه والیگوری 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 پائین تر از ۶۰ میلی متر جیوه در اطفال علامت کولاپس عروقی است (۴۴) ولی در شیرخواران رقم پائین تر را باید در نظر گرفت و بارش Flush فشار خون را اندازه گیری کرد. بدلیل اشکالات تکنیکی در اندازه گیری فشار خون شریانی در شیرخواران، درجه تائیکاردی و حالت نبض های محیطی، معیارهای خوبی جهت ارزیابی شدت شوک محسوب میشوند.

پاتوژنی شوک سپتیک

فرضیه های گوناگونی درباره چگونگی شوک سپتیک وجود دارد که اساس تجربی درمان های شوک سپتیک را تشکیل میدهد.

آزاد شدن کانه کولامین ها راعده ای از مؤلفان (۲۵) منشاء شوک میدانند و بعقیده این عده کانه کولامین ها باعث بسته شدن اسفنگترهای ماقبل و مابعد مویرگها گشته و خون ازشت های شریانی-وریدی عبور میکند و این امر باعث نقص پرفوزیون نسجی، متابولیسم غیرهوازی و تولید اسیدهای اورگانیک میگردد که از عوامل اسیدوز متابولیک و تشدید کننده هیپوکسی است. افزایش نفوذ-پذیری مویرگها و نشت مایع بخارج از بستر عروقی همراه با وازودیلاتاسیون 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 می افتد 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 متابولیت های آنرا که معلول اختلال سلولهای کبدی است، موجب وازودیلاتاسیون عروق محیطی و وازوکنستریکسیون عروق ریوی و باعث افت فشار خون و نفس تنگی

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

اغلب مصنفین کاهش پرفوزیون نسجی را اساسی ترین مرحله شوک سپتیک میدانند (۲۳-۵). سلسله اختلالاتی که متعاقب هیپوکسی نسجی بوجود می آید و در تشدید آن و پیشرفت شوک نقش عمده ای دارند، عبارتند از: اسیدوز متابولیک، دگرگونی متابولیسم سلولی، افزایش نفوذ پذیری مویرگها، هیپوولمی، کاهش برگشت خون بقلب، نقصان بازده قلب، افت فشار خون، ترشح کانه کولامینها، افزایش ویسکوزیته خون و تشدید هیپوکسی نسجی. بعقیده این عده، مواد منقبض کننده عروق (وازوکنستریکتور) حاصل از زجر کلیه، روی این مکانیسم اثر تشدید کننده دارد.

اختلالات متابولیسم سلولی نیز در سالهای اخیر از عوامل مهم شوک سپتیک شناخته شده (۱۳ مکرر) و به گروه تقسیم می شود: آسیب لیزوزوم و آزاد شدن آنزیم های لیزوزومی، افزایش Kallikrine در اثر زجر سلول های کبدی که قادر به کاتابولیسم آن نیستند و تبدیل به Kenine که اثر نامطلوب روی وازوموتوریسم دارند و بالاخره آزاد شدن مواد سمی از لیزوزم برای میوکارد در اثر زجر سلولهای پانکراس.

بدون شك شوک سپتیک پدیده ایست معلول اندوتوکسین، ولی به این سؤال که کدامیک از اختلال های فوق (اختلال متابولیسم 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)، نکتۀ مسلم این است که، این اختلالات حلقه معیوب شوک سپتیک را بوجود می آورند.

علائم کلیوی

عقودت های جهاز ادراری از شایع ترین علل سپتی سمی های گرم منفی است، بطوریکه در بعضی از آمارهای مربوط به بالغین، پیلونفریت حاد را تا ۲۲٪ موارد (۳۲) و عقودت های بالارونده جاری ادراری را تا ۷۵٪ موارد (۴) مسئول این نوع سپتی سمی فرض میکنند. در ضمن سپتی سمی، ممکن است نارسائی حاد کلیه بصورت اولیه گو آنوری بروز کند و بروز آن همراه شوک سپتیک، میزان مرگ و میر را تا ۹۲٪ بالا می برد (۱۸). مکانیسم این نارسائی همیشه یکسان نیست، نفريت انترستیسیل حاد بدنبال يك عفونت هماتوژن و یا صعودی و یا در نتیجه مسمومیت دارویی کلیه بر اثر تجویز آنتی بیوتیکها، دیده می شود ولی شایع ترین 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

علائم کبدی:

عده ای معتقدند که کبد با انهدام باکتری ها نقشی در مبارزه با عفونتها دارد و نارسائی این عضو (مثلا سیروز) خود اذیتولوژی های محتمل سپتی سمی است (۱۶). از طرف دیگر عفونتهای مسیر ورید باب و آنژیو کولیت در جریان سپتی سمی ها، گاهی بجایگزینی کبدی 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 می دانند (۴۷-۲۱).

علائم عصبی:

حالت تشویش واضطراب از ابتدای بیماری وجود دارد و با نزدیک شدن مرحله شوک به بهت و بالاخره اغماء تبدیل می گردد که گاهی با تشنج و علائم عصبی او بزرگترین همراه است هر چند که اختلالات همودینامیک مغزی اغلب ظهور این علائم را توجیه می کند، ولی در صورت تردید، باید منفذیت را با بزل مایع نخاع و جایگزینی های 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 می کند (۴، ۲۴، ۳۱). تأخیر در برگشتن رنگ پوست بعد از فشار روی آن نشانه خوبی از اختلال پرفوزیون نسجی محیطی است. (۴۴). پورپورا معلول ترومبوپنی ندرتاً دیده می شود. در سپتی سمی با پسودوموناس، ضایعات پوستی مشخصی بصورت Ecthyma Gangrenosa دیده میشود. ماکولوپاپول به بعد چند میلی متر تا چند سانتی متر پوشیده از وژیکول حاوی سروزینه که گاهی میکرب را میتوان در آن پیدا کرد، مشهود میگردد. پس از باز شدن وژیکول ها، اسکار سیاه رنگی بجایماند که بوسیله هاله سرخ رنگی احاطه شده است (۱۷، ۴۵). لکه های کبود مایل بخاکستری، اکیموز و نکروز انتهاها بدو علت ممکن است بوجود آیند: اختلال گردش خون، اختلال انعقادی (۴۸، ۴۵، ۴۲). میکروآمبولی های سپتیک نیز میتوانند همین علائم را بوجود آورند.

علائم گوارشی:

اسهال از علل شایع سپتی سمی های گرم منفی در کودکان است (۴۵). در سپتی سمی هایی که مبداء گوارشی ندارند، اسهال و استفراغ و

میزان بروز نارسائی کلیوی را بالایی 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 می شود نارسائی کلیوی و اولیکوری که در ضمن سپتی سمی گرم منفی دیده میشود، ممکن است منشاء عضوی (نفزیت اترستیسیل) و یا عملی (اختلالات گردش خون) داشته باشد. تفاوت های زیر را جدول شماره ۱ در تمیز این دونوع نفروپاتی ازم، نشان می دهد (۳۸، ۲۵، ۱۷).

جدول شماره ۱

علائم	نفروپاتی ارگما نیک	نفروپاتی فونکسیونل
دیورز	کم شده یا طبیعی	اولیکوری زود گذر
تاریخ برقراری دیورز	بطور متوسط بعد از ۱۲-۱۵ روز در صورت اولیکوری	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 کلیه ها	چند هفته تا چند ماه	چند روز

علائم ریوی:

تنگی نفس، سیانوز، تاکی پنه، هیپرکاپنی مهمترین علائم تنفسی در جریان سپتی سمی گرم منفی است. کانونهای عفونی ریوی ممکن است اولیه و منشاء سپتی سمی باشند (بخصوص در بیماران تراکئوئومی شده) و یا در ضمن سپتی سمی و بطور ثانوی پیدا شوند و در هر حال بندرت بطرف دمل سیر میکنند (۱۷، ۵، ۳). نارسائی تنفسی ممکنست در اثر عفونت ریئین 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 ریه ها، ارتشاح خون در نسج ریوی، کاهش ساخت سورفاکتان ها 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 جمله اند (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- هیپوفسفاتمی، 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 تناسبی 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 وسیلان، فیبرینوژن، ترومبوسیتها، Prothrombin time (PT)، Thrombin time (TT)، Partial thromboplastin time (PTT) میتوان تاحدودی 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. سیستمهای تائپونی (Buffer) شیمیائی (پروتئینهای خون - بیکربنات فسفر معدنی) و نسجی (هموگلوبین، پروتئینهای داخل سلولی، فسفاتهای ارگانیك نظیر ATP و ADP) اولین خط دفاعی بدن را در مقابل تهاجم یونهای هیدروژن تشکیل میدهند. دومین خط دفاعی متشکل از سیستمهای فیزیولوژیک تنفسی و کلیوی است ولی چون عمل کلیهها 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 CO₂ حاصل از ترکیب بی کربنات (CO₂H) با یک اسید

ایلتوس پارالیتیک بوفور مشاهده میشوند (۴۶، ۴۲، ۳۱). خونریزی دستگاه گوارش (هماتم - ملنا) در فقدان عوارض انعقادی مربوط به اختلالات وازو مو تورو مخاط گوارشی و استثنائاً معلول زخم دوازدهه و یا نکر و زرودهای بوده و نسبت به خونریزیهای 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 میشود، 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 پاهر 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 يك مورد بیشتر باشد، شانس بدست آوردن میکروب بیشتر است. عده ای (۳) کشت خون مسلسل را تا پنج نوبت توصیه میکنند. چنانکه بعلت شک قوی، آنتی بیوتیک درمانی پس از يك بار کشت خون شروع شد، در ضمن درمان نیز باید کشت خون را چند بار تکرار کرد (۵) تا میزان حساسیت باکتری به آنتی بیوتیک 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 - زخمهای 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 ایمونوسوپرسموها دیده میشود.

اشریشیا کولی اثر رضایت بخش دارند. سفالوسپورین در عفونت های مربوط به کلبسیلا و آنتروباکتره ژنرال ترانز آمپی سیلین است و هیچ کدام روی پسودوموناس اثر باکتریسیده ندارند (۱۷-۴۲-۴۵) و به همین دلیل در شروع درمان یکی از آنتی بیوتیک های گروه اولیگو ساکارید و یا پولی میکسین را همراه آنها باید تجویز کرد. میزان حساسیت اجرام گرم منفی به پنی سیلین باروش دیسک بسیار کم است (۱۸-۴۵-۴۶) ولی به قیده بعضی از مولفان، پنی سیلین با مقدار زیاد، در بدن دارای اثر رضایت بخش است (۶-۴۳).

در گروه اولیگو ساکارید:

کانامایسین Kanamycin بدلیل اثر باکتریسیده و طیف پوششی وسیع بوسیله محققین زیادی در شروع درمان سپتی سمی با میکروب ناشناخته بکار میرود (۳-۱۸-۲۶-۳۹-۴۳). ولی بنظر می رسد که بدلیل طول مدت استعمال آن، گاهی در حساسیت اجرام گرم منفی باین آنتی بیوتیک ملاحظه شده است (۶-۱۱) بطوریکه گروهی جنتامایسین Gentamycin را بآن ترجیح میدهند (۶-۳۷-۵۱) و بخصوص که داروی اخیر در بیش از ۵۰٪ عفونت های پسودوموناس مؤثر است (۴۵-۴۶).

در گروه پلی میکسین ها:

کولیسیتین Colistin (پولی میکسین E) و کولستیمتات Colistimethate (پولی میکسین B) از راه عمومی قابل مصرف هستند. طیف این آنتی بیوتیک ها مشابه گروه اولیگو ساکاریدها است با این تفاوت که بر روی پسودوموناس مؤثر می باشند و مدت ها بعنوان داروی انتخابی در عفونت های پسودومونائی مصرف شده اند ولی عملاً به علت سمیت قابل توجهی که دارند، مصرف آنها محدود به عفونت های اخیر الذکر است (۶-۱۷-۱۸-۲۵-۳۲).

کاربنی سیلین Carbenicilline:

پنی سیلین نیمه سنتزی (سمی سنتتیک) نسبتاً جدیدی است. Penicilline Disodique Carboxybenzyl که به قیده بعضی مولفان همراه با جنتامایسین داروی انتخابی جهت شروع درمان سپتی سمی های گرم منفی است چون این ترکیب روی پسودوموناس اثر باکتریسیده دارد (۵۱). کاربنی سیلین دارای اثر خوبی روی پسودوموناس با غلظت خونی بالا و روی پروتئوس و اشریشیا کولی با غلظت های متوسط میباشد (۳). امروزه بسیاری به علت سمیت پولی میکسین ها کاربنی سیلین را بعنوان داروی انتخابی در عفونت های پسودومونائی مصرف میکنند. دو آنتی بیوتیک جدید دیگر که بر روی اجرام گرم منفی و بخصوص پسودوموناس مؤثرند عبارتند از:

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

قوی، به خنثی کردن مقدار بیشتری از یون های هیدروژن و تخفیف اسیدوز کمک میکند. در حقیقت بدن با سیر بسوی یک آلکالوز تنفسی، اسیدوز متابولیک را جبران می کند و به همین دلیل در مرحله اسیدوز متابولیک جبران شده، مخلوطی از اسیدوز متابولیک و آلکالوز تنفسی که علائم آزمون های گاهی آن هیپرلاکتاسیدمی و هیپوکاپنی بدون کاهش PH 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 می کند (اسیدوز متابولیک + هیپوکاپنی)، مگر اینکه نارسائی تنفسی باعث افزایش Paco2 شده و مخلوطی از اسیدوز متابولیک و اسیدوز تنفسی وجود داشته باشد. پس اندازه گیری 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 زود گذر PH میگردد و این امر (Wash-out phenomenon) نشانه بهبود پرفوزیون نسجی است.

۶ - افزایش آنزیم های سرم (آمیلاز - لاکتیک دهیدروژناز - ترانس آمیناز - فسفاتاز قلیائی) در اثر بیماری کبد و پانکراس و با در نتیجه اثر داروها گزارش شده است. (۵-۷-۳۹).

۷ - افزایش فسفولیپیدها - تری گلیسریدها و اسیدهای چرب آزاد توأم با هیپو گلیسمی مولد اجسام ستونیک و از عوامل اسیدوز متابولیک و آنوکسی نسجی است (۹).

درمان:

درمان سپتی سمی گرم منفی شامل آنتی بیوتیک درمانی، درمان شوک و درمان انعقاد منتشر داخل عروقی و درمان موضعی است. ۱- آنتی بیوتراپی در حد امکان باید متکی به آنتی بیوتیک گرام 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 آنتی بیوتیک ها شد. نوع آنتی بیوتیک 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 آنتی بیوتیک باکتریسیده با اثر سینرژیک از دو خانواده مختلف و با حداکثر مقدار درمانی استفاده میشود (۵۶-۲۵-۱۷). راه تجویز آنتی بیوتیک باید طوری باشد که غلظت باکتریسیده خونی سریعاً پیدا شود.

در گروه بتا لاکتامین ها:

سفالوسپورین (سفالوتین و سفالوریدین) و آمپی سیلین بر روی

دستگاه تنفسی، حجم ادرار بیمار و مقدار فشار وریدی مرکزی معیارهای اساسی این درمان را تشکیل میدهند (۲۳-۱۱-۶-۴۵). در مرحله شوک مقدار آنتی بیوتیک ها را پس از نظر گرفتن بازده کلیه و کلییرانس کلیوی باید تنظیم کرد و چه بسا که مسه و میت دارویی کلیه بر اثر تجویز آنتی بیوتیک مستلزم کاهش مقدار و یا افزایش فاصله بین دوزریق باشد (۱۸-۱۵-۶).

مبارزه با هیپوولمی اولین قدم جهت اصلاح بازده قلب و پرفیوژیون نسبی است. در صورتیکه کم خونی موجود باشد خون و گرنه پلاسما مناسب ترین محلول برای بالا بردن حجم مایعات خارج سلولی میباشد و در صورت فقدان پلاسما، ماکروملکولها - اگرچه دگستران ۷۰ سرده است 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 سانتی متر 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 فشار وریدی عملی نیست، پرفیوژیون با سرعت زیاد تا موقعی ادامه خواهد داشت که فشار شریانی مساوی و یا بالاتر از ۶۰ میلی متر 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 پس از نظر گرفتن خطر هیپوولمی مقدار کل مایعات تجویز شده را در بیست و چهار ساعت در حدود پنج تا شش میلی لیتر بر حسب کیلو گرم 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. تصحیح 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)، هر چند که عده ای از مؤلفین از اثر تقویتی مقادیر کم این داروها بر قلب، در کمبود خفیف فشار خون استفاده میکنند (۴۸-۱۷). امروزه، استفاده از داروهای منبسط کننده 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 سانتی متر آب و در بالغین مساوی و یا بیشتر از ۱۲ سانتی متر آب باشد) (۴۴). این داروها را که سرده است آنها ایزوپروتینول (مثلاً Isoprotrenol است (۲۴) در محلولهای قندی حل کرده (مثلاً

اسید نالیدیکسیک و نیز فلوئورانتوئین (فورا دانترین) بعلت دفع کایوی و غلظت در ادرار بیشتر در سپتی سمی ها همراه با عفونت ادراری مورد مصرف قرار میگیرند (۴۶-۴۵-۳۱-۲۵). ریفامپسین (Rifampicin) روی بعضی از باسیل های گرم منفی مؤثر است ولی بعلت ایجاد سوش های موتان مقاوم مورد استعمال نیست. (۲۵-۱۷)

تتراسیکلین و کلرامفنیکل:

روی الکانزین فکالین بهترین اثر خود را دارند، ولی بطور کلی بدلیل باکتریواستاتیک بودن، از مصرف این دو آنتی بیوتیک جز با تجویز آنتی بیوگرام خودداری میشود (۲۵-۱۸-۱۷) و در هر حال کلرامفنیکل از تتراسیکلین ها مؤثرتر است (۶). در جدول شماره ۲ مقدار و عوارض جانبی آنتی بیوتیک ها و راه مصرف آنها در ضمن سپتی سمی ها خلاصه میشود:

جدول شماره ۲

آنتی بیوتیک	واحد	مقدار در ۲۴ ساعت بر حسب کیلو گرم وزن بدن	طریق مصرف	عوارض جانبی
سفالوتین	میلی گرم	۱۵۰-۱۰۰	وریدی	آلرژی، نفروتوکسیک با دوز بالا و فلوئوریت
سفالوریدین	»	۱۰۰	»	»
آمپی سیلین	»	۳۰۰-۲۰۰	»	آلرژی
پنی سیلین	واحد	۱/۰۰۰/۰۰۰	»	آلرژی - استئئوآرتریت - تشنج - همولیز
کانامایسین	میلی گرم	۳۰-۱۵	»	نفروتوکسیک - فلوئوریتوکسیک VIII
جنتامایسین	»	۴-۶	عضلانی	»
پولی میکسین B	»	۵/۲-۱/۵	»	نفروتوکسیک - فلوئوریتوکسیک (آناکسی - پارستزی)
پولی میکسین E	»	۶-۲	وریدی	»
کاربنی سیلین	»	۵۰۰	»	آلرژی - بعلت داشتن سدیم باید در نارسائی قلب و کلیه در مصرف آن احتیاط کرد

درمان با ترانسفوزیون گرانولوسیت: در بیمارانی که بعلل مختلف دچار نوتروپنی میباشند آنتی بیوتیک درمانی اکثراً با موفقیت چندانی همراه نیست و مرگ و میر در این بیماران بالاتر از حد متوسط مرگ و میر در سپتی سمی های گرم منفی است. این بیماران بیشتر آنهایی هستند که بیماری زمینه سازی مثل لوسمی حاد و یا آنمی آپلاستیک دارند و یا بدنهای شیمیوتراپی ضد سرطانی دچار گرانولوسیتوپنی شده اند. در این بیماران ترانسفوزیون های 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 فشار خون شریانی، وضع

یک میلی گرم ایزوپروترنول درصد 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 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 دیژیتالین‌های سریع‌الاث‌ر نیز ممکن است، مؤثر واقع شوند (۴۸-۴۴-۱۱) ولی بدلیل خطر بروز فیبریلیسیون بطنی نباید آنها را با اوزون‌های بالاتر و یا توأماً 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 کورتیکوئید استروئیدها را بمدت ۵ - ۴ روز استعمال کرده سپس یکبار قطع نموده‌اند هیچگونه اثر سوئی بر روی سورنال دیده نشده است، معضله‌امید 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 میلی گرم برای هر کیلو گرم 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 انتهاییها بدون انعقاد منتشر داخل عروقی) هپارین با مقدار ۴-۶ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن در بیست

و چهار ساعت، منقسم در شش 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 بین بیست تا سی دقیقه باشد (۴۴-۱۲).

مراقبت از دستگاه تنفسی: بازنگاه داشتن 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 فشار خون را کم میکند، باید احتیاط کرد (۴۴).

درمان موضعی:

کاتتر وریدی‌ای را که مشکوک است منشأ سبب‌های گرم منفی باشد باید بلافاصله خارج کرده محل آنرا با پودرهای آنتی بیوتیکی که حتماً شامل پولی میکسین هم باشد بانسمان کرد (۲۷-۱۳). در مورد ترومبوزهای وریدی بعد از پرفوزیون (با سوزن یا کاتتر) بستن ورید در بالای محل ترومبوز و حتی ترومبکتومی نیز پیشنهاد شده است (۲۷). در صورت وجود دمل شکافتن آن و خارج کردن چرک (۳۲-۲۶) و در مورد سبب‌های گرم منفی 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 عفونتها است از لحاظ مرگ و میر در ردیف آخر قرار دارد در حالیکه در سبب‌های گرم منفی‌های پسودوموناس مرگ در بیش از ۵۷ درصد موارد اتفاق می‌افتد (۲۴-۱۸-۵) بعلاوه سبب‌های مثلی سبب‌های گرم منفی 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

و کنترل فشار وریدی مرکزی در مرحله شوک در شرایط درمانی مشابه، به مقدار قابل توجهی از میزان مرگ و میر میکاهد، چون تنها راه نجاتی دقیق مایع درمانی صحیح است. (۲۴-۱۸-۱۷-۱۱-۶).
شرح حالهای زیر که مربوط به بخش کودکان ۲ بیمارستان پهلوی است، نمونه های روشنی از مشکل تشخیص و درمان و معرفی نمای بالینی سپتی سمی های گرم منفی می باشد.

۱- علی، شماره پرونده ۲۲۵۵، طفل ۹ ماهه بوزن ۴/۵ کیلو گرم بعلت اسهال و کم آبی در زمینه هیپوتروفی شدید، بدون تب بستری میشود. آب والکترولیت درمانی از راه Cut down وریدی اندام تحتانی شروع میشود و حال بیمار روبه بهبودی رود. هشت روز بعد دملی در محل کات دان تشکیل می گردد که پس از سه روز درمان با گلوگزاسیلین شکافته می شود. در چرک کلبسیلا و دیپلوکک رشد می کند. کاناامایسین ب درمان اضافه می شود. در همین زمان هیپرلوکوسیتوز (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، در حالی که وضع عمومی بیمار بهبود واضحی پیدا کرده بود، ناگهان تب ۴۰/۵ درجه سانتی-گراد همراه با سوب کوما پیدا می شود. آب والکترولیت درمانی و ترانسفوزیون همراه با آنتی بیوتراپی (کانامایسین-جنتامایسین) بلا اثر مانده و بیمار سه روز بعد در حال کولاپس عروقی می میرد. در کشت خون کلبسیلا و پسودوموناس، حساس به جنتامایسین، کاربنی سیلین و سفالوتین رشد می کند.

در اتوپسی، مننژیت چرکی، آبسه های ریوی، ترمبوزهای سپتیک در عروق ریوی، ترومبوز چرکی ورید سطحی پای کات دان شده همراه با عفونت جلدی و نمای توکسی انفکسیون در کبد، یافته های اصلی بوده اند.

۲- اکبر، شماره پرونده ۹۸۶، طفل ۶ ماهه بوزن ۵ کیلو گرم که بعلت کم آبی متوسط در اثر اسهال و هیپوتروفی همراه علائم ریوی بستری می شود و تحت درمان با مایعات وریدی و نئوماکسین از راه خوراکی قرار می گیرد. در کشت مدفوع روز اول کلی فرم و پرتئوس رشد می کند. روز چهارم، تب، تشنج و صلابت گردن پیدا می شود و آزمایش مایع نخاع وجود مننژیت چرکی را تأیید می کند. در خون محیطی هیپرلوکوسیتوز ۹۳۶۰۰ در میلی متر مکعب همراه پولی نوکلئوز وجود داشته است. آتپی-سیلین با مقدار زیاد تجویز می شود ولی بیمار شش روز پس از بستری شدن با منظره کلاپس عروقی، تشنج و نارسائی می میرد. در کشت خون روز چهارم پسودوموناس حساس به کولی میسین و پ-ولسی میکسین رشد نموده و همین میکروب در کشت نمونه خونی که از

قلب و سینوس وریدی طولی بلافاصله پس از مرگ گرفته شده نیز پیدا شد. مننژیت چرکی همراه با کانون عفونی لب تحتانی ریه راست و کبد چرب، یافته های اصلی در اتوپسی بودند.

۳- حسن، شماره پرونده ۳۵۹۸، طفل ۲ ساله، که سابقه ادم سرو صورت از یکسال پیش و تب از دو ماه پیش دارد، با اسهال بدبو، علائم فونکسیونل و فیزیکی بخصوص در ریه است، اکیموز اندامهای فوقانی، کم خونی شدید، تاکیکاردی، فشارخون ۱۰۰/۷۰ میلی متر جیوه بستری می شود. در خون محیطی هیپرلوکوسیتوز (۱۷۸۰۰)، پولی نوکلئوز (۸۳٪) و کم خونی (هموگلوبین ۴/۳ گرم، درصد هماتوکریت ۱۳٪) بدون نشانه های همولیز، یافته های اصلی هستند. در رادیوگرافی از ریتین، تصاویر آبسه های متعددی ریه راست را پوشانده و استافیلوککسی ریوی را مطرح می کند، چند ساعت پس از بستری شدن طفل در کلاپس عروقی ناگهانی می میرد. در کشت چرک روی زبان، استافیلوکک کوا-گولازمیت، در کشت ادرار، کولی باسیل و در کشت خون کولی فرم رشد می نماید. 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 هپاتواسپلنومگالی بستری شده و تست های فلوکولاسیون همراه با تغییرات پروتئین های خون در الکتروفورز تشخیص هپاتیت یرال را مطرح می کنند که بوسیله بیوپسی کبد تأیید می شود. در خون محیطی لوکوپنی 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 (آتپی سیلین، سپس تتراسیکلین) شروع می شود. بیست روز بعد آنتی بیوتیک قطع شده و کورتیکوئید همچنان ادامه دارد ولی شش روز بعد در مقابل پنومونی لوب فوقانی ریه راست آتپی سیلین دوباره بمدت ده روز تجویز می گردد. چند روز پس از قطع مجدد آتپی سیلین طفل دچار تب و لرز همراه با اسهال شدید آبکی شده و علی رغم الکترولیت و مایع درمانی، دو روز بعد (دو ماه پس از بستری شدن) می میرد. در کشت خون دوازده روز قبل از مرگ اشیرشیا 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 می گیرد و ده روز پس از بستری

شدن با تب و لرز شدید و علی رغم درمان با پنی سیلین (یک میلیون واحد بر حسب کیلو گرم وزن در ۲۴ ساعت) می میرد. در کشت خون و کشت مایع نخاع کلبسیلا رشد نموده است.

۷- مهدی، شماره پرونده ۹۴۶۳، طفل چهار ساله بوزن ۹ کیلو گرم با سابقه اسهال مزمن و ادم از یکسال پیش بستری می شود. آتروفی عضلانی شدید، ادم منتشر و دانه های تسبیحی روی دنده ها، تشخیص کو اشیور کور و راشی تبسم را مطرح می کنند. یافته های آزمایشگاهی تشخیص را تأیید نموده و درمان با ترانسفوزیون اسیدهای آمینه داخل وریدی و آب و الکترولیت شروع می شود. فرسول و شمارش روزاول هپارلوکوسیتوز (۱۳۲۰۰ در میلی متر مکعب) و پوولی نوکلئوز (۷۴٪) نشان می دهد و چون تب شدید و اسهال بدبو وجود داشت، پنی سیلین داخل عضلانی و کلرامفنیکل خوراکی شروع میشود و دوز روز بعد کانامایسین بجای کلرامفنیکل تجویز می گردد. بیمار چهار روز پس از بستری شدن در منظره تاکی پنه، تاکی کاردی و کلایس عروقی فوت می کند. در کشت مدفوع روز اول کولی فرم و در کشت خون اشریشیا کولی رشد کرده است. در اتوبسی، 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 اندام های تحتانی و احتباس ادرار شده و در تاریخ ۵۰/۱۱/۲۶ با تشخیص میلیت بستری شده است. در خون محیطی ۱۴۵۰۰ گلبول سفید در میلی متر مکعب وجود دارد که ۱۰٪ آن لنفوسیت و ۳۲٪ لنفوسیت آنی پیک می باشد. ولی در این مرحله بحساب عفونت ویروسی گذاشته میشود مایع نخاع نشانه های فشار بر نخاع را نشان میدهد و میلوگرافی آنرا تأیید می کند. بیمار در تاریخ ۵۰/۱۲/۱۸ تحت عمل جراحی قرار میگیرد. تومور اکسترادورال در ناحیه مهره های پشتمی (D2 D4) وجود داشت که برداشته شد و در آسیب شناسی لنفوم بدخیم از نوع لنفو بلاستیک تشخیص داده میشود. آزمایش مجدد خون محیطی و مطالعه مغز استخوان وجود سلولهای بلاستیک را تأیید می کند و تشخیص بین لوسمی لنفو بلاستیک با جایگزینی نخاع و یا لنفوم بدخیم در مرحله منتشر معوق می ماند. بیمار ابتدا با سیکلوفسفامید و از ۵۱/۱/۲۳ با پردنیزولون (۵۰ میلی گرم در روز) و (وین کریستین) تحت درمان قرار می گیرد. بطور کلی طفل سه ماه بستری بوده و با اصرار پدر و مادر مرخص میگردد. درین مدت اغلب اوقات بیمار سوند مثانه داشته و هیچ بهبود در فلج های وی دیده نشد. از آخر ماه اول بیمار دچار زخم های دکو بیتوس

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 میکرو بهای مختلف قرار گیرد که خلاصه درمان با آنتی بیوتیکها و تنوع اجرام که در زیر نشان داده میشود بهتر از هر توصیفی شدت و سرعت بروز عفونت را نشان می دهد:

از ۵۰/۱۱/۲۹ الی ۵۱/۱/۱۰، تحت درمان با پنی سیلین پروکائید ۸۰۰ هزار در واحد روزانه + سولفاتiazول ۲ گرم روزانه قرار داشته است.

از ۵۱/۱/۱۱، در کشت ادرار، اشریشیا کولی حساس به ننگرام، و بپرامایسین و مقاوم به آمپی سیلین یافت شد که بیمار تحت درمان باننگرام دو گرم روزانه، خوراکی قرار گرفت.

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

از ۵۱/۱/۲۰، در کشت زخم دکو بیتوس، پسودوموناس حساس به کاربنی سیلین یافت شد و بیمار تحت درمان با پنی سیلین یک میلیون واحد روزانه و کلرامفنیکل خوراکی دو گرم روزانه قرار گرفت.

از ۵۱/۲/۱۳، در کشت مدفوع، پسودوموناس حساس به کاربنی سیلین و جنتامایسین یافت شد. درمان فوق ادامه می یابد. از ۵۱/۲/۱۶، در کشت خون، کلبسیلا و اشریشیا کولی حساس به جنتامایسین با کتریم و مقاوم به کاربنی سیلین، سفالوریدین و آمپی سیلین و ننگرام یافت شد. بیمار تا تاریخ ۵۱/۲/۲۵ تحت درمان با جنتامایسین چهار میلی گرم روزانه بر حسب کیلو گرم وزن بدن بصورت تزریق عضلانی قرار گرفت.

۹- احمد علی، شماره پرونده ۱۶۰۰، طفل ده ماهه، بعلمت تب، اسهال و تشنج در تاریخ ۵۰/۹/۱۴ بستری میشود. طفل از شیر مادر تغذیه می کرده 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 میگیرد و در هفت ماهگی با کمک می توانسته بنشیند. دو ماه 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 میوکلونیک صورت و اندامها، هپرتونی دیستال، نفس تنگی همراه با رالهای ریوی، یافته های مثبت بالینی بودند. وزن بیمار شش کیلو گرم، نبض محیطی بین ۱۲۰-۱۰۰ در دقیقه و فشار خون حداکثر در حدود هشت سانتی متر جیوه بوده و از روز بستری شدن درمان اسهال و تشنج شروع میشود. روز دوم در بیمار

Cut down و ریدی انجام گردیده و تحت درمان با آب والکترولیت و پنی سیلین کریستال ۴/۲ میلیون واحد روزانه بصورت تزریق وریدی قرار می گیرد. از ۵۰/۹/۱۶ الی ۵۰/۹/۲۰ اسهال خونی داشته و تغییر عمده ای در حال بیمار مشاهده نمی شود. در کشت مدفوع کولی باسیل رشد می نماید. در ۵۰/۹/۲۱ دو عدد لکه در ساق پای چپ ظاهر شده است، طفل از محل کات دان خونریزی داشته و سه بار رکتورژی می نماید. 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 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 جنتامایسین با مقدار سه میلی گرم بر حسب کیلو گرم وزن بدن در بیست و چهار ساعت و دگزامتازون دو میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در بیست و چهار ساعت و ترانسفوزیون شروع می شود. در روزهای بعد اندازه گیری پلاکت ها، فیبرینوژن و زمان انعقاد و سیلان تصحیح نسبی سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی را نشان می دهد ولی در حالت عفونی طفل تغییری پیدا نشده و در تاریخ ۵۰/۹/۲۴ پس از چند ساعت کولا پس عروقی فوت میکند.

جدول شماره ۳

واحد	۵۰/۹/۲۱	۵۰/۹/۲۲	۱۰/۹/۲۳	۵۰/۹/۲۴
پلاکت در میلی متر مکعب	-	۴۰۰۰۰	-	۲۰۰۰۰۰
فیبرینوژن میلی گرم درصد	غیر قابل اندازه گیری	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

یافته های مهم در بیمار بقرار زیر بوده اند:

- 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 لوله های کوچک کلیه که ممکنست مربوط به توکسی انفکسیون باشد.

بحث

در ۹ بیمار مورد مطالعه، اسهال طولانی همراه با هیپوترافی شدید یا متوسط توأم با کم آبی - در پنج مورد استفیلو ککسی ریوی، آنمی پلاستیک، لوکوزولنفوم بدخیم - در چهار مورد بیماری اصلی و زمینه ساز موجب بروز سپتی سمی 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 جایگزینی های 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. آنتی بیوتیک درمانی پوششی قادر به جبران این ضعف و مانع از تهاجم 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 سپتی سمی بخوبی نشان می دهد، از جمله سپتی سمی با کلبسیلا و منژیت بیست روز پس از شکافتن آبسه محل Cut down که حاوی کلبسیلا بوده است. در تمام موارد علائم بالینی سپتی سمی در نشانه های بیماری اصلی محو بوده و ناچیز بودن علائم سپتی سمی قبل از مرحله شوک درخور تأمل است و تنها کشت خون، بدنال 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 اندازه گیری فشارخون شریانی ضوابط تشخیص شوک بوده اند و محتملاً بررسی دقیقتر نبض و فشار خون و سایر علائم امکان تشخیص زودتر را مطرح می کنند. در بیمار شماره ۹ اختلالات انعقادی که نمونه ای از سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی کلاسیک در سپتی سمی های گرم منفی است، بررسی شده است.

حرارت رکتال در دوروز اول بین ۳۶-۳۸ درجه و پس از آن بین ۳۶/۵ - ۳۵ درجه سانتی گراد بوده است. آزمایش مایع نخاع، رادیوگرافی جمجمه در حد طبیعی بوده و رادیوگرافی ریتین مناطق تار مختصری را نشان میداده است. در خون محیطی هیپرلوکوسیتوز بین ۲۰۰۰۰ - ۱۶۰۰۰ همراه با پولی نوکائوز شدید که در آنها گرانولاسیون های توکسیک وجود داشته و کم خونی 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.

خلاصه

در سالهای اخیر سپتی سمی های گرم منفی بطور نسبی شایعتر شده اند. از عوامل مساعد کننده برای ایجاد زمینه ابتلا، بیماری های بدخیم، سوختگی ها، آنتی بیوتیک درمانی پوششی یا پروفیلاکتیک، کورتیکو تراپی، درمان با ایمنو سوپرسورها و بستری شدن طولانی در بیمارستان مهمتر می باشند. جراحی های 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 زخم های دکو بیبتوس در ورود میکروب و ایجاد بیماری مؤثر می باشند.

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

یا اولین تظاهر سپتی سمی، 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 می باشند.

درمان سپتی سمی های گرم منفی، آنتی بیوتیک درمانی مناسب و درمان شوک و سندرم انعقاد منتشر داخل عروقی است. آنتی بیوتیک درمانی از راه ورید و تا قبل از شناختن میکروب و تعیین حساسیت آن، با ترکیب یک آنتی بیوتیک از گروه اولیگوساکاریدها مثل کانامایسین یا جنتامایسین انجام می شود. در درمان شوک سپتیک میتوان آزمایشات داخل وریدی و وازدیلاتورهائی مثل ایزوپترنول (β -Blocking Agent) با اندازه گیری مرتب فشار خون شریانی، فشار وریدهای مرکزی و نبض استفاده کرد. گلوکوکورتیکوئیدها 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.

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. Pocidalo 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- Pocidallo 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: سینیسمی‌های گرم منفی در کودکان، پایان‌نامه شماره ۸۷۵۴، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران، ۱۳۵۱.