

سپسیس: نشانگان یا بیماری؟

دکتر میر علی محمد سبزقبایی^۱، دکتر نسترن ایزدی مود^۲

خلاصه

مقدمه: سپسیس، بعد از عفونت‌های رییه و بیماری ایدز، سومین علت مرگ به دلیل عفونت بوده، با در نظر گرفتن روند رو به تزاید بروز و مشکلات متعاقب آن (از جمله شوک سپتیک) شایع‌ترین علت مرگ در بخش‌های مراقبت ویژه است. سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی از جمله مهم‌ترین علل ایجاد سپسیس می‌باشد و در ۲۰ سال اخیر روند ابتلا به آن رو به افزایش بوده است. سپسیس ناشی از باسیل‌های گرم منفی مرگ و میر بیشتری نسبت به باکتری‌های دیگر دارد ولی باکتری‌های گرم مثبت، بی‌هوازی‌ها، قارچ‌ها و حتی ویروس‌ها نیز می‌توانند در زمره‌ی علت‌شناسی‌های این بیماری قرار گیرند. تعاقب وقایع پاتوفیزیولوژیک ناشی از تداخل بین عامل بیماری‌زای مهاجم و میزبان انسانی هنوز از جمله مسائل متنوع و پیچیده به شمار می‌رود و به نحو کامل روشن نشده است. به ویژه این نکته حائز اهمیت است که متأسفانه مشاهدات به عمل آمده در مدل‌های حیوانی سپسیس به سختی در مورد مدل انسانی قابل انطباق می‌باشد. بدشگون‌ترین اختلال متعاقب سپسیس گرم منفی، شوک است. به نظر می‌رسد کاهش فشار خون همراه با سپسیس با آزادی پپتیدهای مؤثر بر عروق مانند برادی‌کینین و سروتونین و آسیب وارده بر عروق با وخامت این بیماری در ارتباط باشد. شاه‌علامت همودینامیکی سپسیس، حالت هایپر‌دینامیک با وجه مشخصه‌ی بالا بودن برون‌ده قلبی توأم با پایین بودن مقاومت عروق محیطی است. اهداف اصلی درمانی برای بیماران مبتلا به سپسیس شامل موارد پنج‌گانه‌ی تشخیص به موقع و بررسی نوع پاتوژن مهاجم، حذف سریع منبع عفونت، شروع درمان ضد میکروبی به صورت تهاجمی در مراحل اولیه، تدارک مناسب حمایت‌های قلبی عروقی و ریوی شامل احیاء با مایعات، استفاده از منقبض کننده‌های عروقی و تهویه‌ی مکانیکی و در نهایت در نظر داشتن درمان‌های حمایتی متابولیک می‌باشد.

فرایند سپسیس، با در نظر گرفتن تعاریف اولیه‌ی ملاک‌های تشخیصی، نشانگانی سهل و ممتنع است و با وجود سادگی ظاهری علت‌شناسی آن، هنوز حائز پیچیدگی‌های یک بیماری شناخته شده نسبی است. هدف از این مقاله، آموزشی مروری بر آخرین فرضیات و یافته‌های تشخیصی و درمانی مرتبط با سپسیس می‌باشد.

واژگان کلیدی: سپسیس، پاتوفیزیولوژی، درمان‌شناسی.

مقدمه

بود و سالانه حدود ده بیلیون دلار جهت انجام اقدامات درمانی علیه آن هزینه می‌شد (۱-۲). برآوردها نشان می‌دهد که در کشور فوق سالانه چهارصد هزار مورد سپسیس و حدود دویست هزار مورد شوک سپتیک اتفاق می‌افتد که حدود یک صد هزار مورد مرگ ناشی از آن گزارش شده است (۳). عوامل مؤثر بر افزایش بروز سپسیس و شوک سپتیک شامل فزونی تجویز درمان‌های سرکوبگر ایمنی و ضد سلولی استفاده از تجهیزات تهاجمی داخل وریدی، افزایش

سپسیس یا پاسخ منتشر بدن به عفونت شدید، بعد از عفونت‌های رییه و بیماری ایدز سومین علت مرگ به دلیل عفونت می‌باشد و با در نظر گرفتن روند رو به تزاید بروز آن، این نشانگان به همراه مشکلات متعاقبش، شایع‌ترین علت مرگ در بخش‌های مراقبت ویژه است. در اواخر دهه‌ی ۸۰ میلادی سپسیس سیزدهمین علت مرگ بیماران در ایالات متحده آمریکا (Immunosuppressive and cytotoxic)، افزایش

^۱ متخصص فارماکوتراپی (مراقبت‌های ویژه)، عضو هیأت علمی، مرکز پژوهش‌های توکسیکولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ متخصص توکسیکولوژی بالینی، عضو هیأت علمی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر نسترن ایزدی مود، متخصص توکسیکولوژی بالینی، عضو هیأت علمی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

مرکب از انجمن پزشکان قفسه‌ی صدری آمریکا (American College of Chest Physicians) و انجمن طب مراقبت‌های ویژه (Society of Critical Care Medicine) جهت رفع این مشکلات و یکنواخت نمودن تعاریف، که اساس درمان بر مبنای آن انجام می‌شود، تشکیل شد. این تعاریف شامل یک سری از ملاک‌های فیزیولوژیک و آزمایشگاهی است که بر اساس آن واژگانی از قبیل نشانگان پاسخ التهابی منتشر (Systemic Inflammatory Response Syndrome یا SIRS)، سپسیس، سپسیس شدید (که پیشتر به آن نشانگان سپسیس اطلاق می‌شد)، شوک سپتیک و نشانگان اختلال عملکرد ارگان‌های متعدد (Multiple Organ Dysfunction Syndrome یا MODS) از یکدیگر تمایز نسبی می‌یابند (۵). البته باید در نظر داشت که سیر این وقایع بالینی اغلب به صورت توالی است و به صورت مطلق از یکدیگر انفکاک‌پذیر نیست (Pro-inflammatory) (جدول ۱). معرفی واژه‌ی نشانگان پاسخ ضد التهابی منتشر بدین علت بود که مشاهده می‌شد در بعضی موارد نظیر پانکراتیت حاد، ترومای شدید و سوختگی‌ها، علائم سپسیس بدون حضور عفونت وجود دارد و یا به عبارت بهتر باید گفت که در شرایط اخیر عفونت‌ها به صورت اولیه قابل تعیین نیستند.

واژه‌ی نشانگان پاسخ ضد التهابی جبرانی (Compensatory anti-inflammatory Response Syndrome یا CARS) از سال ۱۹۹۶ توسط محقق فقید وادی سپسیس، پروفیسور Roger Bone، به کار گرفته شد (۶-۵). این پاسخ جبرانی ضد التهابی تعدیل‌کننده‌ی وضعیت بحرانی موجود در بیمار بوده، نشانگر توانایی بدن در مقابله با وضعیت‌های بحرانی از طریق

میانگین سنی جمعیت و افزایش بروز عفونت‌های ناشی از میکروارگانیزم‌های مقاوم می‌باشد. با وجود ارائه‌ی نظریه‌های جدید مربوط به پاتوژنز و پاتوفیزیولوژی سپسیس و معرفی داروهای ضد باکتری و ضد قارچ بسیار قوی، هنوز توفیق چندانی در کاهش قطعی مرگ و میر ناشی از این عارضه حاصل نشده است. لازم به ذکر است که مرگ و میر گزارش شده‌ی بیماران مبتلا به سپسیس گرم منفی در گستره‌ی ۲۰ تا ۸۰ درصد است (۳) و بنابراین تابلوی بالینی فوق از جنبه‌های مختلفی مد نظر درمانگران بیماران تحت مراقبت‌های ویژه قرار می‌گیرد. تحقیقات بالینی و آزمایشگاهی در زمان حاضر به نحو گسترده‌ای در مورد زوایای مختلف این مسأله‌ی بالینی ادامه دارد. این نکته قابل تأمل است که تا زمان حاضر، دخالت‌های فارماکولوژیک نتوانسته است میزان بهبودی نهایی را در سپسیس افزایش دهد (۴).

تعاریف مربوط به سپسیس

افتراق بین واژگان توأم با سپسیس و شوک سپتیک جهت فهم صحیح سیر وقایع پس از تهاجم میکروارگانیزم به خون (که در اکثر اوقات باکتری‌ها هستند) لازم است (۴).

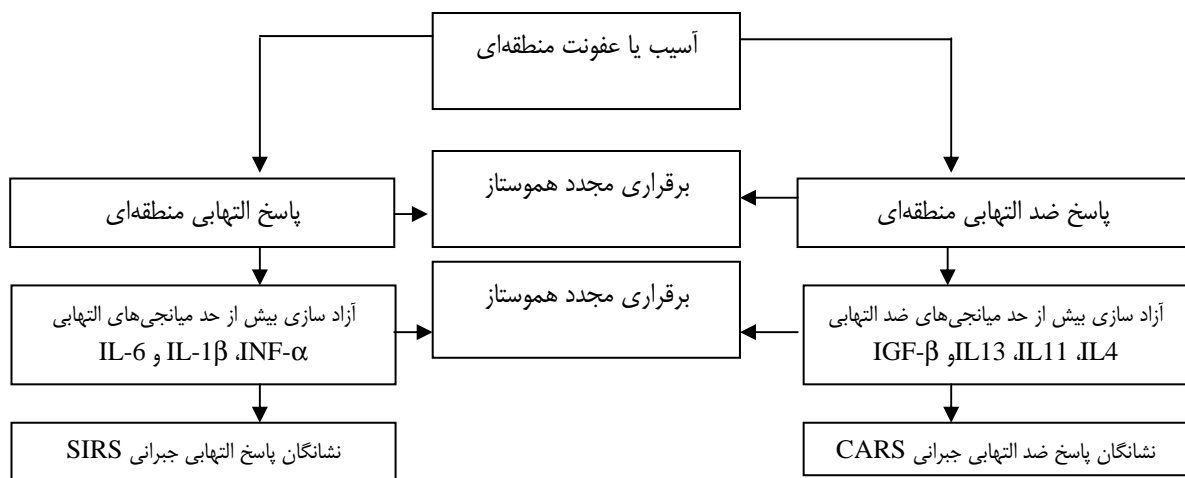
سپتیسیمیا (Septicemia) واژه‌ای کلی و غیر دقیق است که به علائم و نشانه‌های مشخص‌کننده‌ی بدحالی عمومی (Systemic toxicity) ناشی از تهاجم میکروارگانیزم‌ها و توکسین‌های (Toxins) همراه به جریان خون اطلاق می‌گردد. سپسیس (Sepsis) واژه‌ای است که جهت توصیف سلسله وقایع مورد اتفاق در موجود زنده در پاسخ به عفونت به کار می‌رود. در سال ۱۹۹۲ به علت توهّمات موجود در به کارگیری اصطلاحات وابسته به سپسیس، کمیته‌ای

سایتوکاین های میانجی است (۵-۶). در زمانی که این پاسخ جبرانی تعدیل کننده از دست برود، وضعیت بالینی بیمار به شدت وخیم می شود (شکل ۱). در زمان حاضر، تحقیقات زیادی پیرامون ارتباط

متقابل بین سایتوکاین های التهاب زا و ضد التهاب صورت گرفته ولی سیر دقیق وقایع در مسیر سپسیس هنوز به نحو واضحی روشن نشده است (۷).

جدول ۱. تعاریف مربوط به سپسیس (۶)

تعریف	نوع عارضه
حضور میکروارگانسیم زنده در جریان خون	باکتری
پاسخ التهابی منتشر ناشی از اثر پیش التهابی عده ای از میانجی های حرکت سلولی (Cytokine Mediators) از قبیل $TNF-\alpha$ ، $IL-1$ و $IL-6$ به تهاجمات شدید بالینی. این نشانگان حداقل با حضور ۲ مورد از موارد زیر مشخص می گردد: دمای بدن کمتر از 36 درجه سانتی گراد یا بالاتر از 38 درجه با ضربان قلب بیشتر از 90 بار در دقیقه؛ تعداد تنفس بیش از 20 بار در دقیقه و یا فشار دی اکسید کربن شریانی کمتر از 32 میلی متر جیوه؛ شمارش سلول های سفید بیش از 12000 یا کمتر از 40000 عدد در میلی متر مکعب یا حضور بیش از 10 درصد سلول های سفید نابالغ (Band)	نشانگان پاسخ التهابی منتشر
پاسخ التهابی منتشر ناشی از تهاجمات میکروبی یا قارچی و در موارد نادرتر، ویروسی یا انگلی	سپسیس
سپسیس به همراه اختلال عملکرد ارگان ها، کاهش خون رسانی بافتی یا افت فشار خون که ممکن است سبب اسیدوز لاکتیک، الیگوری، یا تغییر حاد در وضعیت ادراکی شود.	سپسیس شدید
نوعی از سپسیس که در آن با وجود تجویز زیاد مایعات، فشار خون بیمار پایین است و توأم با اختلالات کاهش خون رسانی بافتی است (که بیشتر فهرست شد).	شوک سپتیک
وجود اختلالات متعدد در عملکرد دستگاه های مختلف یک بیمار نیازمند مراقبت های ویژه، که بدون انجام این مراقبت ها هموستاز بدن قابل انجام نباشد.	نشانگان اختلال عملکرد ارگان های متعدد (MODS)
پاسخ جبرانی فیزیولوژیک نسبت به نشانگان پاسخ التهابی منتشر که به صورت ثانویه به عملکرد میانجی های ضد التهابی مانند اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین ۱۱، اینترلوکین ۱۳ و $TGF-\beta$	نشانگان پاسخ ضد التهابی جبرانی (CARS)



شکل ۱. ارتباط بین SIRS و CARS پس از آسیب یا عفونت منطقه‌ای (۸)

همه‌گیری شناسی و علت شناسی سپسیس

اگرچه کلیه‌ی میکروارگانیسم‌ها توانمندی ایجاد تصویر بالینی سپسیس را دارند اما شایع‌ترین علت‌های بیماری‌زایی در این مورد، باکتری‌های گرم منفی، باکتری‌های گرم مثبت و قارچ‌ها هستند.

الف- سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی

سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی از جمله مهم‌ترین علل ایجاد سپسیس محسوب می‌شود و در ۲۰ سال اخیر روند ابتلا به آن رو به افزایش بوده است. مشاهده شده که میزان تبدیل باکتریمی‌های گرم منفی به سپسیس بیشتر از بقیه‌ی انواع باکتریمی‌ها است و سپسیس ناشی از باسیل‌های گرم منفی مرگ و میر بیشتری نسبت به باکتری‌های دیگر دارد (۹). به همین ترتیب بیشترین باسیل گرم منفی جدا شده از بیماران دچار سپسیس، اشریشیا کولی (*Escherichia Coli*) است و پس از آن گونه‌های کلبسیلا (*Klebsiella Sp.*)، سراشیا (*Serratia Sp.*)، انتروباکتر (*Enterobacter Sp.*)، پروتئوس (*Proteus Sp.*) و گونه‌ی سودومونا آئروجینوزا (*Pseudomonas aeruginosa*) قرار دارند که اگر چه جزء فلور طبیعی اصلی بدن محسوب نمی‌شوند، لیکن مسئول عمده‌ی مرگ و میرهای ناشی از سپسیس هستند. در حالت طبیعی این میکروارگانیسم‌ها جزء بیماری‌زاهای مهاجم قرار نمی‌گیرند اما در زمان ضعف سیستم دفاعی در مقابل تکثیر آن‌ها (*Colonization*)، بیماری بالینی ظاهر می‌گردد. فلور طبیعی و کم خطرتر بدن بیمار، به صورت طبیعی باید از تکثیر بی‌رویه‌ی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا جلوگیری کند، لیکن طی تجویز داروهای ضد میکروبی وسیع‌الطیف با از بین رفتن این سیستم دفاعی، تکثیر بسیار زیاد میکروارگانیسم‌های مقاوم و بیماری‌زا سبب بروز علائم

نشانگان‌های مورد بحث قبلی می‌شود. از طرف دیگر، پیوستگی (*Integrity*) موکوس دستگاه گوارش، به عنوان یک سد مکانیکی، نقش مهمی در مقابله با بروز باکتریمی و سپسیس ناشی از میکروارگانیسم‌های گرم منفی به عهده دارد. ضربه و زخم سوراخ‌کننده (*Penetrating wounds*)، پارگی سطح لوله‌ی گوارشی، انسداد مکانیکی و نکروزهای ناشی از ایسکمی بافتی دستگاه گوارش، همگی توانایی در هم شکستن این سد دفاعی و افزایش احتمال بروز سپسیس را دارند.

سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی میزان مرگ و میر بالایی دارد. البته به هنگام بررسی مرگ و میر ناشی از سپسیس باید به شرایط زمینه‌ای بیمار نیز توجه نمود؛ به عنوان مثال، بیماران دچار سوختگی‌های بیش از ۷۰ درصد سطح بدن، یا آنمی آپلاستیک و یا لوکمی حاد، در صورتی که دچار سپسیس شوند، پیش‌آگهی بسیار بدتری نسبت به بیماران دچار شرایط به نسبت غیر کشنده‌تر، مانند بیماری دیابت قندی یا نارسایی‌های کلیوی، دارند (۹).

به نظر می‌رسد که سن از جمله عوامل مستقل مؤثر در مرگ و میر سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی نیست.

ب- سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم مثبت

در زمان حاضر روند عفونت‌زایی میکروارگانیسم‌های گرم مثبت در بیمارستان‌ها رو به افزایش است. این عفونت‌ها به طور عمده از نوع استافیلوکوک طلایی (*Staphylococcus aureus*) و استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی (*Coagulase-negative*)، مانند استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس (*Staphylococcus epidermidis*) بوده، اغلب مربوط به وسایل داخل رگی آلوده (مانند دریچه‌های مصنوعی قلب و سوندهای وریدی و شریانی) می‌باشد؛

گلابراتا (*C. glabrata*) از جمله عوامل شایع در ایجاد سپسیس های قارچی در بیمارستان می باشند. عوامل خطرزا جهت بروز سپسیس ناشی از قارچها شامل جراحی شکم، کنترل نامناسب دیابت قندی، گرانولوسیتوپنی (*Granulocytopenia*) طولانی مدت، درمان با کورتیکواستروئیدها، داشتن سوند ورید مرکزی، بستری شدن طولانی مدت در بیمارستان، داشتن تغذیه تام وریدی، بدخیمی های خونی، داشتن طولانی مدت سوند فولی و تجویز آنتی بیوتیک های وسیع الطیف می باشد. مرگ و میر ناشی از کاندیدمیا، ۵۲ درصد گزارش شده است (۹).

قارچ های دیگری که توانایی به وجود آوردن سپسیس قارچی دارند شامل کریپتوکوک ها (*Cryptococcus*)، کوکسیدوئیدها (*Coccidioides*)، فیوزاریوم (*Fusarium*) و آسپرژیلوس (*Aspergillus*) هستند.

ه- سپسیس ناشی از ویروس ها

ویرمیا (*Viremia*) در بسیاری از بیماری های ویروسی شایع است اما اغلب موجب بروز تظاهرات بالینی سپسیس نمی شود. البته در مورد ویروس هایی مانند ابولا ویروس (*Ebola virus*) و ویروس تب لاسا (*Lassa fever virus*) ممکن است در زمان ویرمیا، افت فشار خون و انعقاد منتشر درون رگی (*Dessiminated intravascular coagolopathy*) دیده شود. این مسأله در برخی موارد بیماری های ویروسی ناشی از ویروس های انفلوانزای A (*Influenza-A*)، آربو ویروس (*Arbovirus*) و شاید سرخجه (*Measles*) شدید نیز دیده می شود (۹).

پاتوفیزیولوژی سپسیس

تعاقب وقایع پاتوفیزیولوژیک ناشی از تداخل بین عامل بیماری زای مهاجم و میزبان انسانی هنوز از جمله

متأسفانه در اغلب موارد، گزارش های کشت خون مربوط به استافیلوکوک های کوآگولاز منفی به عنوان آلودگی های حین نمونه گیری در نظر گرفته می شود. باکتری می ناشی از پنوموکوک (*Streptococcus pneumoniae*)، اگرچه شایع نیست اما با مرگ و میری در حدود ۲۵ درصد همراه است. عوامل مرتبط با بالا بودن مرگ و میر سپسیس ناشی از باکتری های گرم مثبت شامل شوک، بی کفایتی تنفسی، نارسایی کلیوی زمینه ای و حضور بیماری های زمینه ای کشنده است.

انتروکوک ها (*Enterococci*)، شامل انتروکوک فاسیوم (*Enterococcus faecium*)، انتروکوک فکالیس (*Enterococcus faecalis*) و انتروکوک دورانس (*Enterococcus durans*)، در کشت خون عمده ای بیمارانی که به مدت طولانی بستری شده و تحت درمان با سفالوسپورین های وسیع الطیف قرار گرفته اند، دیده می شود.

ج- سپسیس ناشی از باکتری های بی هوازی و چند میکروبی

به طور معمول میکروب های بی هوازی احتمال خطر پایینی جهت ایجاد سپسیس دارند و در صورت حضور، اغلب به همراه میکروارگانیزم های دیگر دیده می شوند. از جمله باکتری هایی که کمتر در ایجاد سپسیس نقش دارند ولی بیماری حاصل از آن ها حائز اهمیت است، می توان از مننگوکوک (*Meningococci*)، گونوکوک (*Gonococci*)، ریکستیا (*Rickettsia*)، کلامیدیا (*Chlamydia*) و اسپروکت ها (*Spirochetes*) نام برد (۹).

د- سپسیس ناشی از قارچها

گونه های کاندیدا (*Candida Sp.*)، به ویژه کاندیدا آلبیکانس (*C. albicans*)، کاندیدا کروسی (*C. Krusii*)، کاندیدا پروپسیلوسیس (*C. Parapsilosis*) و کاندیدا

مسائل متنوع و پیچیده به شمار می‌رود و به نحو کامل روشن نشده است (۱۱، ۳) و به ویژه این نکته حائز اهمیت است که مشاهدات به عمل آمده در مدل‌های حیوانی سپسیس به سختی در مورد مدل انسانی قابل انطباق است و پاسخ‌های این دو مدل با هم فرق می‌کند.

نقطه‌ی آغازین در پاتوفیزیولوژی سپسیس گرم منفی -که درصد زیادی از سپسیس‌های بیمارستانی را تشکیل می‌دهد- جزء لیپوپلی‌ساکارید (Lipopolysaccharide) دیواره‌ی سلولی باکتری گرم منفی است. این ترکیب که منحصر به این باکتری‌ها (گرم منفی) بوده، اغلب از آن به عنوان اندوتوکسین (Endotoxin) یاد می‌شود، با از بین رفتن (Lysis) باکتری آزاد می‌گردد و شامل ۳ جزء مشخص است. خارجی‌ترین جزء به نام آنتی‌ژن O (O-Antigen) دارای قدرت آنتی‌ژنی متنوعی بسته به گونه‌ی باکتری است. جزء میانی (Core) دارای تنوع آنتی‌ژنی کمتری است و داخلی‌ترین قسمت که لیپید A (Lipid A) نام دارد، در هر ۲ نوع باسیل‌های گرم منفی هوازی و بی‌هوازی دیده می‌شود. این ماده از نظر فعال کردن سیستم ایمنی بسیار فعال بوده، مسؤول بسیاری از عوارض سوء ناشی از سپسیس گرم منفی است. اگرچه لیپید A می‌تواند به صورت مستقیم بر بافت اثر بگذارد اما اثر غالب آن، فعال نمودن ماکروفاژها و به راه انداختن آبشار التهابی مورد نیاز جهت تبدیل عفونت به سپسیس و شوک سپتیک است.

در بعضی از موارد، باکتری‌های گرم مثبت، قارچ‌ها، ویروس‌ها و پاتوژن‌های انگلی نیز می‌توانند با شروع وقایع آبشار التهابی، از جمله آزاد کردن TNF- α و سایتوکاین‌های دیگر، سبب برافروخته شدن بحران سپسیس و شوک سپتیک شوند. در عمل، سپسیس شامل تداخلات پیچیده‌ی واسطه‌های التهاب‌زا و ضد التهابی می‌باشد (۱۱-۹).

واسطه‌های التهاب‌زای اولیه شامل TNF- α (Tumor Necrotizing Factor)، IL-1 β (Interleukin-1 β)، IL-6 (Interleukin-6) که بلافاصله توسط ماکروفاژهای فعال شده آزاد می‌شود و همچنین اینترلوکین ۸، عامل فعال‌کننده‌ی پلاکتی (Platelet Activating factor)، لوکوترین‌ها (Leukotriens) و ترومبوکسان A2 (Thromboxane A2) می‌باشد. واسطه‌های ضد التهابی مهم شامل آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۰ هستند (۱۱-۱۰).

اگرچه واسطه‌های متفاوتی در شروع سپسیس حضور دارند اما هنوز هم عامل نکروران تومور α به عنوان واسطه‌ی اولیه‌ی شروع سپسیس در نظر گرفته می‌شود (۱۲، ۹). شواهدی از قبیل تزریق اندوکسین به انسان‌های سالم و پیدایش این ماده در پلاسما، بروز علائم عفونت باکتریایی و مشاهده‌ی خواص محافظتی از تجویز آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (Monoclonal) ضد TNF α مؤید مسأله‌ی فوق هستند. آزاد سازی این ماده همچنین سبب فعال شدن سایتوکاین‌های التهاب‌زای دیگر از قبیل IL-1 β و IL-6 می‌شود (۸). به علاوه

راهبردی که در آن اندوتوکسین مسیر پاسخ التهابی را شروع می‌کند، به نحو بهتری نسبت به بقیه‌ی قسمت‌های پاتوفیزیولوژی سپسیس مورد بررسی قرار گرفته است. پس از آزادی اندوتوکسین از باکتری، این ترکیب به پروتئین متصل شونده به لیپوپلی‌ساکارید

را

را

TNF- α تحریک کننده‌ی آزادی متابولیت‌های مسیر سیکلو اکسیژناز آراشیدونیک اسید (Cylo-oxygenase derived Arachidonic Acid Metabolites) از قبیل ترومبوکسان A2 و پروستاگلاندین‌ها می‌گردد که خود به آسیب رسانی به اندوتلیوم عروق کمک می‌کند.

پیشنهاد شده است که سطح پلاسمایی اندوتوکسین و سایتوکاین‌های مربوط به سپسیس جهت تشخیص اولیه و یا بررسی شدت سپسیس اندازه‌گیری شود (۱۲-۱۴). TNF- α در پلاسمای بیشتر بیماران دچار سپسیس بالا می‌رود و به همین لحاظ مورد توجه قرار گرفته است. البته در بعضی بیماری‌های دیگر و گاهی در افراد سالم نیز احتمال بالا رفتن آن وجود دارد (۱۰). بین سطح خونی TNF- α و شدت سپسیس ارتباط وجود دارد و در بیماران با شوک سپتیک، سطوح بالای آن دیده می‌شود. در مقابل، سطح پلاسمایی اینترلوکین ۱ با سپسیس ارتباط یکنواختی ندارد. به نظر می‌رسد سطح خونی اینترلوکین ۶، پیش بینی کننده‌ی بهتری برای سپسیس باشد؛ چرا که زمان افزایش آن طولانی‌تر از TNF- α بوده، با شدت و مرگ و میر سپسیس ارتباط یکنواخت‌تری دارد (۱۶-۱۷). غلظت‌های خونی اینترلوکین ۸ نیز با شدت سپسیس و مرگ و میر آن ارتباط دارد؛ اما غلظت پلاسمایی اندوتوکسین فاقد این ارتباط است (۲۰-۲۱). در حین عمل میانجی‌های فوق، سلول‌هایی فعال می‌شوند که با شروع آبشار سپسیس سبب تحلیل قوای میزبان می‌گردند (۱۲).

در ابتدا ماکروفاژها فعال شده، سایتوکاین‌های التهابی را تولید می‌کنند که این سایتوکاین‌ها به نوبه‌ی خود سبب فعال‌سازی سلول‌های متنوعی از قبیل سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌ها، هپاتوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها می‌گردد. سلول‌های اندوتلیال

در زمان آسیب و فعال شدن، به گرانولوسیت‌های در حال گردش و محتویات دیگر پلاسمایی اجازه‌ی ورود به قسمت ملتهب را داده، سبب ساز آسیب بافتی می‌شوند. همچنین این سلول‌های اندوتلیال از طریق اثر نیتریک اکساید بر ماهیچه‌های صاف جدار عروق، سبب اتساع رگی (Vasodilatation) می‌گردند. در همین حین، اختلال عملکرد ریوی نیز به دلیل فعال شدن مکانیسم‌های تخریبی ناشی از نوتروفیل‌ها (از قبیل آنزیم‌های پروتئولیتیک و رادیکال‌های آزاد اکسیژن) پدید می‌آید. این نوتروفیل‌ها با عمل اینترلوکین و بعضی سایتوکاین‌های دیگر به محل عمل خود جذب می‌شوند.

بعضی از علائم و نشانه‌های دیگر سپسیس ناشی از فعال شدن سیستم کمپلمان (Complement system) و فاکتور هاگمن (Hagman factor) است. اگرچه فعال شدن کمپلمان به صورت کلاسیک از طریق سیستم آنتی‌ژن- آنتی‌بادی است، اما در مورد سپسیس فعال شدن از طریق مسیر جایگزین (Alternative pathway) مهم‌تر است. تعاقبات پاتوفیزیولوژیک فعال شدن سیستم کمپلمان می‌تواند سبب ساخت آنافیلاتوکسین‌ها (Anaphylatoxins) و مواد دیگر می‌شود که در مجموع سبب تشدید یا بدتر شدن پاسخ التهابی می‌گردند. مسائلی از قبیل کموتاکسی لوکوسیت‌ها، فاگوسیتوز با آزاد کردن آنزیم‌های لیزوزیمی، افزایش تجمع و به هم چسبیدن نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها و ساخت رادیکال‌های فعال سوپراکسیداز، همگی به فعال شدن سیستم مورد بحث - حداقل به عنوان یکی از دلایل - نسبت داده می‌شود. همچنین با آزاد شدن هیستامین در این بیماران، نفوذ پذیری عروق افزایش یافته، تجمع مایعات در فضای بین سلولی (Interstitial space) حاصل می‌گردد.

با سپسیس، با آزادی پپتیدهای مؤثر بر عروق (Vasoactive peptides) مانند برادی‌کینین (Bradykinin) و سروتونین (Serotonin) و آسیب وارده بر عروق در ارتباط باشد که در نهایت منجر به خروج مایعات داخل عروقی به فضای بین سلولی می‌گردد. در سال ۱۹۵۱ میلادی توصیف بالینی کلاسیک Waisbren شامل ۲ نشانگان مجزا بود (۱۵). حدود نیمی از بیماران مورد بررسی، تظاهرات بالینی یک عفونت باکتریایی حاد شامل تب، نبض تند، افزایش فشار نبض (Wide pulse pressure)، پوست گرم گر گرفته و افت فشار خون را نشان می‌دادند. این حالت که در ابتدای سپسیس، با بالا رفتن برون‌ده قلبی توأم با اتساع عروقی مشخص می‌گردد و از پیش آگهی خوبی نیز برخوردار است، به عنوان شوک گرم (Warm shock) نام‌گذاری شد. گروه دوم بیمارانی بودند که افت فشار خون در آن‌ها با پوست سرد و مرطوب و لتارژی و نیز کاهش برون‌ده قلبی و اتساع عروقی همراه بود و در مراحل پیشرفته‌ی سپسیس با پیش آگهی بد، تظاهر می‌کرد. به این تصویر بالینی، شوک سرد (Cold Shock) اطلاق شد (۱۵).

با وجود توصیف بالینی خوب این واژه‌ها، در زمان حاضر تقسیم‌بندی فوق جایگاه ویژه‌ای در مورد سپسیس ندارد. شاه‌علامت همودینامیکی سپسیس، حالت هایپر‌دینامیک (Hyper dynamic state) با وجه مشخصه‌ی بالا بودن برون‌ده قلبی توأم با پایین بودن مقاومت عروق محیطی است (۱۶). پایین بودن برون‌ده قلبی نشان دهنده‌ی پایین بودن حجم در گردش خون و اختلال عملکردی ماهیچه‌ی قلب است. در یک مطالعه، با تزریق مستقیم اندوتوکسین ناشی از باکتری اشریشیاکولی (E.coli) به افراد سالم، این اثرات همودینامیک در مقابل

انعقاد درون رگی منتشر (DIC) که از جمله یافته‌های شایع در سپسیس گرم منفی است، به علت فعال شدن فاکتور ۷ انعقادی (فاکتور هاگمن) در نتیجه‌ی اندوتوکسین‌ها پدید می‌آید. در نتیجه‌ی فعال شدن این عامل، عوامل دو، پنج و هشت انعقادی و پلاکت‌ها به سرعت تولید و مصرف می‌شود و تعادل هموستاز خون به هم می‌خورد. در عین حال به علت مصرف بیش از حد عوامل انعقادی ممکن است خون‌ریزی نیز دیده شود.

یکی دیگر از اختلالات بسیار مهم در سپسیس، نشانگان زجر تنفسی حاد (Adult Respiratory Distress Syndrome یا ARDS) می‌باشد. این بحران که یک آسیب عملکردی ریه است با آسیب پراکنده‌ی آلوئولی مشخص می‌شود که در آن غشای آلوئولی-مویرگی (Alveo capillary membrane) آسیب دیده، موجبات ادم ریوی با منشأ غیر قلبی و ناشی از افزایش نفوذ پذیری عروقی را ایجاد می‌نماید (۱۱-۱۲). نتیجه‌ی این فضاهای هوایی مملو از مایع، تضعیف شدید کیفیت تبادل گاز ریوی، آسیب به قابلیت ارتجاعی ریه و هایپوکسمی مقاوم است. در مجموع، آسیب حاد ریوی سبب انفیلتراسیون‌های دو طرفه‌ی ریوی در عکس پرتونگاری قفسه‌ی صدری با فشار گوه‌ای (Pulmonary capillary wedge pressure) کم‌تر از ۱۸ میلی‌متر جیوه و نسبت فشار اکسیژن شریانی به سهم اکسیژن دمی (Fraction of inspired oxygen) کم‌تر از عدد رؤیت می‌گردد (۱۳). حدود ۲۵ درصد بیماران با سپسیس گرم منفی دچار نشانگان زجر تنفسی حاد می‌شوند که در این عده مرگ و میر بین ۶۰ تا ۹۰ درصد است (۱۴).

بدشگون‌ترین اختلال متعاقب سپسیس گرم منفی، شوک است. به نظر می‌رسد کاهش فشار خون همراه

خون‌رسانی ناکافی به سایر بافت‌ها، بدون در نظر گرفتن نیازهای بافتی اکسیژن است.

این نقصان خون‌رسانی بافتی با افزایش پیش‌مورگی شانت دهلیزی-بطنی (Pre-Capillary) تشدید می‌گردد. اگر خون‌رسانی بافتی کاهش یابد، استخراج اکسیژن افزایش یافته، گرادیان شریان وریدی اکسیژن پهن‌تر می‌گردد. در عمل، توزیع سلولی اکسیژن می‌یابد ولی میزان نیاز به آن پابرجاست و در این زمان اگر نیاز به اکسیژن افزایش پیدا کند، این نیاز اضافی با افزایش استخراج اکسیژن جبران می‌گردد؛ اگر این توانایی افزایش استخراج به سقف خود برسد، در ادامه بافت با ایسکمی مواجه خواهد شد. ایسکمی بافتی در نهایت منجر به اختلال عملکرد و نارسایی اندام مربوط می‌گردد که با اتفاق در ارگان‌های حیاتی متعدد می‌تواند به مرگ منجر شود.

الف- فرضیه‌های موجود در مورد پاتوژنز سپسیس

تنظیمات سیستم ایمنی (Immunomodulation)، شبکه‌ی پیچیده و در هم تافته‌ای از تداخلات اثر عواملی دفاعی است که می‌خواهند در قالب یک کار دسته‌جمعی بر عامل مهاجم به بدن فائق آیند. در این بین، این عوامل دفاعی توانایی ایجاد بی‌نظمی‌هایی را دارند که از آن به عنوان نشانگان پاسخ التهابی منتشر و نشانگان اختلال عملکرد اندام‌های متعدد نام برده می‌شود. فرضیه‌های جدید تا زمان رسیدن بیمار به مرحله‌ی اخیر (MODS) ۵ مرحله را متصور شده‌اند (۲۴، ۷، ۵).

۱- واکنش منطقه‌ای به جراحی یا عفونت

۲- پاسخ منتشر اولیه

۳- التهاب منتشر گسترده

۴- سرکوب بیش از حد سیستم ایمنی یا

(Excessive immunosuppression)

گروه شاهد که به آن‌ها سالین تزریق شده بود، بررسی شد (۱۷)؛ در گروه اول، پس از تجویز اندوتوکسین و قبل از دادن مایعات (Volume Loading)، شاخص عملکرد قلبی (Cardiac Index) ۵۳ درصد و تعداد ضربان قلب در دقیقه، ۳۶ درصد افزایش و مقاومت عروق محیطی، ۴۶ درصد کاهش یافت. پس از دریافت مایعات، گروه اول که اندوتوکسین دریافت نموده بودند، افزایش کسر خروج قلبی (Cardiac ejection fraction) معادل ۱ درصد از حالت پایه و افرادی که در گروه شاهد بودند، افزایش این شاخص به میزان ۱۴ درصد را نشان دادند. همچنین در گروه اول شاخص‌های انتهای دیاستولی بطن چپ و انتهای سیستولی به ترتیب ۱۴ و ۲۴ درصد افزایش یافت. در نهایت، شاخص عملکرد بطن چپ (Left ventricular performance)، که از تقسیم حداکثر فشار سیستولی بر شاخص حجم انتهای سیستولی به دست می‌آید، در افراد دریافت‌کننده‌ی اندوتوکسین کاهش و در گروه شاهد افزایش یافت. نتیجه‌ی حاصل از مطالعه این بود که اندوتوکسین، عملکرد بطن چپ را مستقل از تغییرات ایجاد شده در حجم بطن چپ و یا مقاومت عروق محیطی تغییر می‌دهد. این یافته‌ها، که با وقایع شوک سپتیک هم‌خوانی دارد، نشان دهنده‌ی این است که اندوتوکسین‌ها، یا میانجی‌های ثانویه‌ی ناشی از آن‌ها، به طور مستقیم عملکرد قلبی عروقی را کاهش می‌دهند.

سپسیس توأم با افت فشار خون منجر به اختلال در تعادل میان توزیع اکسیژن (Oxygen Delivery یا DO_2) و مصرف بافتی آن (Oxygen Consumption یا VO_2) می‌گردد (۱۸). این نشانگان سبب ایجاد شوک از نوع توزیعی (Distributive) می‌شود که وجه مشخصه‌ی آن افزایش نامناسب خون‌رسانی به بعضی بافت‌ها در مقابل

۵- ناهماهنگی سیستم ایمنی

مرحله اول. قبل از برقراری نشانگان SIRS یا MODS، تهاجمی مانند یک عفونت، جراحی تروما (حتی زخم ناشی از جراحی)، جراحی ناشی از سوختگی و یا التهاب پانکراس وجود دارد که سبب ساز آزادی تعدادی از میانجی‌ها در محیط کوچک اطراف آن می‌شود. این میانجی‌های پیش التهابی یا به عبارتی التهاب‌زا سبب آثار گوناگونی می‌شود که با تخریب بافت آسیب دیده، تقویت رشد بافت جدید و مبارزه با ارگان‌های مهاجم، سلول‌های نوپلازیک و آنتی‌ژن‌های خارجی، سعی در اصلاح شرایط به وجود آمده دارند.

در مقابل، پاسخ ضد التهابی جبرانی جهت اطمینان از عدم تخریب خارج از حد محل اصلی تهاجم و آسیب کلی به بدن، به سرعت وارد عمل می‌شود.

جدول ۲ نشان دهنده تعدادی از این واسطه‌های التهاب‌زا و ضد التهابی است که تا کنون شناسایی شده‌اند.

عواملی از قبیل اینترلوکین ۴، ۱۰، ۱۱ و ۱۳، گیرنده‌های عامل نکروز کننده‌ی توموری محلول، آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی اینترلوکین ۱، عامل تبدیل رشد β (Transforming growth factor) و بعضی عوامل دیگر

که هنوز شناخته نشده‌اند، در عمل سبب کاهش ابراز (Expression) کمپلکس‌های سازگاری بافتی اصلی دسته‌ی ۲ مونوسیت‌ها شده، با اختلال در فعالیت ارائه‌ی آنتی‌ژن - به سیستم ایمنی - سبب کاهش فعالیت سلول‌های سازنده‌ی سایتوکاین‌های التهاب‌زا می‌شود (۱۹).

مرحله دوم. اگر تهاجم اولیه به اندازه‌ی کافی شدید باشد، در ابتدا واسطه‌های میانجی التهاب‌زا و بعد از آن، ضد التهاب از طرق مکانیسم‌های متفاوتی در گردش خون ظاهر می‌گردند. حضور واسطه‌های میانجی التهاب‌زا در جریان خود، بخشی از پاسخ طبیعی به عفونت بوده، آشکار کننده‌ی آن است که محیط اطراف ناحیه‌ی تهاجم قادر به کنترل اوضاع نیست؛ لازم است که این واسطه‌ها شرایط لازم جهت دخالت نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌های T و B، پلاکت‌ها و عوامل انعقادی را فراهم آورد. به حرکت درآمدن این آبشار، سبب به حرکت درآمدن آبشار دیگری می‌شود؛ این آبشار با تنظیم منفی (Down-regulation) فعالیت واسطه‌های التهاب‌زا به نام پاسخ ضد التهابی جبرانی معروف است. در این جا به ندرت شواهد و علائم بالینی ظاهر می‌شود و اغلب اختلال عملکرد اندامی واضحی مشهود نیست. مرحله‌ی سوم. از دست رفتن تنظیمات پاسخ

جدول ۲. واسطه‌های التهاب‌زا و ضد التهابی آبشار سپسیس

مولکول‌ها و واسطه‌های ضد التهابی	مولکول‌ها و واسطه‌های التهاب‌زا
اینترلوکین ۱ (IL-1)، ۴، ۱۰، ۱۳	نوروپپتیدهای مؤثر بر عروق
گیرنده‌های نوع II اینترلوکین ۱	فسفولیپاز A2
عامل تبدیل رشد β	تیروزین کیناز
اپی نفرین	مهارکننده‌ی فعالیت پلاسمینوژن ۱
گیرنده‌های عامل نکروز کننده تومور α محلول	ساخت رادیکال‌های آزاد
آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی لوکوترین β_4	نئوپترین (Neopterin)
CD14 محلول نوترکیبی	CD14
پروتئین اتصال لیپو پلی ساکارید	عامل نکروز کننده‌ی تومور آلفا
	اینترلوکین ۱، ۲، ۶، ۸، ۱۵
	اینترفرون گاما
	پروتئین‌های جاذب شیمیایی مونوسیت ۱ و ۲
	عامل مهارتی لوکمی (D-factor)
	ترمبوکسان
	عامل فعال کننده‌ی پلاکتی
	پروستاگلاندین‌ها و پروستاگلین

آن‌ها را در جهت ترشح اینترلوکین ۶ و عامل نکروز دهنده‌ی توموری بازسازی و ارتقا می‌بخشد (۱۴-۱۳). در یک مطالعه بر روی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (با رعایت شرایط و ملاک‌های SIRS) معلوم شد که اینترفرون گاما (نوع 1-b) می‌تواند سبب تنظیم مثبت (Up-Regulation) ابراز HLA_{DR} در سطح مونسیت‌ها، بازیابی عملکرد مونسیتی و ترشح اینترلوکین ۶ و عامل نکروز دهنده‌ی توموری شود که این مسئله خود سبب تنظیم مجدد تعادل هموستازی ایمونوفیزیولوژیک بین SIRS و CARS می‌گردد (۲۰).

مرحله‌ی پنجم، آخرین مرحله در نشانگان اختلال عملکرد اندام‌های متعدد همان چیزی است که در متون سپسیس از آن به عنوان ناهماهنگی سیستم ایمنی (Immunologic Dissonance) نامبرده می‌شود؛ این مسئله ناشی از پاسخ نامناسب و خارج از تعادل سیستم تنظیم ایمنی (Immunomodulatory system) است.

مطالعات نشان می‌دهد در صورتی که در بیماران سپتیک، غیرفعال ماندن مونسیت‌ها طولانی گردد، میزان مرگ و میر افزایش می‌یابد. در این بیماران، احتمال می‌رود نارسایی اندام‌ها به علت مهار ساخت واسطه‌های التهاب‌زای مورد نیاز اندام جهت بازیافت عملکرد باشد. همچنین به نظر می‌رسد در صورت برقراری مجدد تعادل میان سیستم‌های التهاب‌زا و ضد التهاب، اندام‌ها عملکرد خود را باز یابند.

تظاهرات بالینی سپسیس

علائم و نشانه‌های سپسیس در مراحل اولیه مشابه تظاهرات بالینی بیمار با عفونت منتشر است؛ ظهور این علائم در یک بیمار باید نظر معالجه‌گر را به طرف بررسی‌های بیشتر و همچنین درمان آنتی‌بیوتیکی جلب نماید (جدول ۳).

التهاب‌زا منجر به واکنشی گسترده و منتشر می‌شود که علائم و یافته‌های بالینی SIRS از شواهد آن است. در زیر پوسته‌ی این یافته‌های بالینی، تغییرات پاتوفیزیولوژیک زیر انجام می‌یابد:

۱- اختلال پیش‌رونده‌ی عملکرد اندوتلیوم عروق که سبب افزایش نفوذپذیری آن‌ها می‌شود.

۲- Slugging پلاکت‌ها که با جلوگیری از گردش خون در عروق کوچک سبب توزیع نامناسب جریان خون و احتمالاً ایسکمی می‌گردد؛ این عمل به نوبه‌ی خود سبب آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد و القای پروتئین‌های گرم‌شو (Heat shock proteins) می‌شود.

۳- فعال شدن سیستم انعقادی و اختلال راه‌های مهار برای پروتئین C و S.

۴- اتساع عروقی گسترده، ارتشاح مایعات (Fluid transudation) و توزیع نامناسب جریان خون ممکن است منجر به شوک گردد.

اختلالات عملکردی اندام‌های مختلف و در نهایت نارسایی آن‌ها در نتیجه‌ی مسائل بالا اتفاق می‌افتد؛ مگر این که مکانیسم‌های هموستاز در مراحل اولیه به کار افتاده، شرایط را به حالت اولیه نزدیک نماید.

مرحله‌ی چهارم، از آن جایی که حتی پاسخ ضد التهابی جبرانی نیز با سرکوب بیش از حد سیستم ایمنی می‌تواند بحران آفرین باشد، بعضی محققین به این مسئله فلج سیستم ایمنی (Immune paralysis) و در عبارت بهتر نشانگان پاسخ ضد التهابی منتشر نام داده‌اند (CARS). این نشانگان، پاسخ بدن نسبت به شرایط التهابی و چیزی فراتر از فلج سیستم ایمنی است. درمان بیماران سپتیک با اینترفرون گاما نه تنها سبب افزایش ظهور HLA_{DR} در سطح مونسیت‌ها می‌شود که توانایی

جدول ۳. علائم و نشانه‌های سپسیس

مراحل اولیه‌ی سپسیس	مراحل پیشرفته‌ی سپسیس
تب یا افت دما	اسیدوز لاکتیک
لرز	کم‌ادراری (الیگوری)
تند ضربانی (Tachycardia)	کاهش تعداد گلبول‌های سفید (لکوپنی)
تند نفسی (Tackypnea)	اختلال انعقادی درون رگی منتشر (DIC)
تهوع و استفراغ	دپرسیون ماهیچه‌ی قلب
افزایش سطح قند خون	ادم ریوی
درد عضلانی	افت فشار خون
خواب آلودگی، بدحالی	افزایش میزان نیتروژن خون (آزوتمی)
دفع ادراری پروتئین	کاهش تعداد پلاکت‌های خون (ترومبوسیتوپنی)
کاهش اکسیژن بافتی (هایپوکسی)	نشانگان زجر تنفسی حاد (ARDS)
افزایش تعداد گلبول‌های سفید	خون‌ریزی گوارشی
افزایش میزان بیلی‌روبین خون	اغما

- در نظر داشتن درمان‌های حمایتی متابولیک و... دقت نظر پزشک معالج در تفاوت‌های کلیدی فارماکوکینتیک داروهای مورد استفاده در این خصوص نیز دارای نقش کلیدی در میزان اثربخشی رژیم‌های درمانی انتخاب شده است (۲۲).

الف- تشخیص و تعیین نوع پاتوژن: ارزیابی اولیه‌ی بیمار آلوده به عفونت باید با معاینه‌ی دقیق بدن و جمع‌آوری نمونه‌های کافی جهت ارسال برای کشت آغاز گردد. حداقل ۲ نمونه‌ی خونی جهت کشت هوازی و بی‌هوازی و نمونه‌های ادرار و خلط جهت کشت لازم است. در صورتی که بیمار گیج (Confused) بوده، شاکی از سردرد شدید باشد و یا تشنج کرده باشد، با رد وجود ضایعات فضاگیر (توسط توده نگاری رایانه‌ای یا Computerized tumor scanning) و احتمال افزایش بیش از حد داخل جمجمه‌ای، پونکسیون لومبار (Lumbar puncture) اندیکاسیون دارد. در حالت مطلوب، کلیه‌ی نمونه‌ها باید قبل از شروع درمان ضد میکروبی گرفته شوند. آزمایشات اختصاصی

پیشرفت سپسیس بدون کنترل آن، سبب‌ساز بروز شواهد بالینی مبنی بر اختلال عملکرد اندام‌ها (جدول ۳) می‌گردد. علت بروز این شواهد بالینی پیشتر مورد بحث قرار گرفت اما لازم است ذکر شود که مرز مشخصی بین مراحل اولیه و پیشرفته‌ی سپسیس وجود ندارد و مهارت درمان‌گر در تشخیص بالینی در این جا سرنوشت‌ساز است.

درمان‌شناسی سپسیس و مشکلات ناشی از آن

اهداف اصلی درمانی برای بیماران مبتلا به سپسیس شامل موارد پنج‌گانه زیر است (۲۱):

- تشخیص به موقع و بررسی نوع پاتوژن مهاجم
- حذف سریع منبع عفونت
- شروع درمان ضد میکروبی به صورت تهاجمی در مراحل اولیه
- تدارک مناسب حمایت‌های قلبی عروقی و ریوی شامل احیاء با مایعات (Fluid resuscitation)، استفاده از منقبض‌کننده‌های عروقی و تهویه‌ی مکانیکی

آزمایشگاهی دیگر نیز باید با توجه به شرایط بالینی انجام شود. ممکن است با داشتن شرح حال دقیق قلبی و لحاظ نکات قابل تعمق در آن، مانند مسافرت اخیر، جراحت، قرار گرفتن در معرض حیوانات و یا حتی استفاده از مایع گاوآذ برای بیمار (۲۳) منبع احتمالی عفونت مشخص شود. همچنین دانستن تاریخچه‌ی دقیق عفونت اخیر (در صورت وجود) و نوع آنتی بیوتیک مورد مصرف می‌تواند در انتخاب آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در زمان حاضر کمک نماید.

حذف منبع عفونت: در صورتی که یک منبع واضح عفونت برای درمان‌گر قابل شناسایی باشد، لازم است این منبع به سرعت از بیمار دور شود. به عنوان مثال عفونت‌های خونی گرم مثبت و قارچی اغلب به همراه وجود کاتترهای متعدد داخل رگی دیده می‌شوند که در این صورت باید با جدا کردن احتیاط آمیز این کاتترها، نمونه‌هایی جهت کشت ترشحات اطراف آن‌ها تهیه نمود. کاتترهای ادراری اغلب توأم با عفونت‌های گرم منفی در دستگاه ادراری هستند که در صورت بروز سپسیس گرم منفی این سوندها نیز باید بررسی شود. در صورت عفونی بودن بافت‌های نرم (سلولیت و زخم عفونی) یا درگیری استخوان‌ها باید آن‌ها را دربرید (Debridement) نمود. در صورت شک به وجود آبسه یا سپسیس توأم با پاتولوژی داخل حفره‌ی شکمی مشاوره‌ی جراحی برای حذف عامل عفونت در بیمار لازم است.

ب- درمان ضد میکروبی: درمان ضد میکروبی تهاجمی اولیه از جمله اقدامات حیاتی در کنترل بیمار سپتیک است (۳۱، ۱۸، ۸).

به علت مشکلات موجود در مورد شروع درمان

پس از تعیین نتایج کشت خون، در ابتدا بر اساس قضاوت بالینی و حدس در مورد میکروارگانیزم مهاجم و همچنین آخرین اطلاعات موجود در مورد مقاومت و حساسیت میکروارگانیزم‌های مقیم مرکز درمانی، درمان تجربی آغاز می‌گردد (۲۴)؛ باید تلاش نمود تا حداکثر پاتوژن‌های شناخته شده‌ی قلبی موجود با درمان آنتی بیوتیکی پوشیده شوند.

بیمار تحت مراقبت‌های ویژه باید آنتی بیوتیک‌ها را به صورت وریدی دریافت کند؛ چرا که به علت تغییرات در جریان خون ناحیه‌ای، جذب خوراکی و ماهیچه‌ای قابل پیش بینی نیست.

درمان ضد میکروبی تجربی برای بیمار با سیستم ایمنی مختل (Immunocompromised) باید شامل ترکیبات ضد میکروبی با خواص سینرژی باشد. به غیر از آمینوگلیکوزیدها، بقیه‌ی درمان‌های ضد میکروبی نیازی به دوز سرشار اولیه ندارند. داروهای آمینوگلیکوزیدی (به استثنای آمیکاسین که دوز سرشار اولیه‌ی آن متفاوت است)، جهت دستیابی به سطح سرمی بالا در ۲۴ ساعت اول، باید با دوز تهاجمی (به عنوان مثال بیشتر از ۲ mg/kg/dose) شروع شوند. تنظیم دوز در ادامه بر اساس سطح غلظت سرمی صورت می‌پذیرد و بیمار باید به دقت پایش شود و بر اساس میزان عملکرد کلیوی تنظیم دوز صورت پذیرد. از زمانی که نوع میکروارگانیزم تعیین شد، تغییرات احتمالی در نوع دارو صورت می‌پذیرد (۲۵).

به طور معمول، درمان انتخابی ضد میکروبی برای سپسیس به صورت از قبل تعیین شده نیست. مطالعات موجود در این زمینه محدود بوده، محققین در بیشتر مطالعات سعی در هم ارز نشان دادن رژیم‌های دارویی و نه ارجحیت یکی بر دیگری داشته‌اند. اگرچه در طی

سال‌های اخیر بشر به آنتی‌بیوتیک‌های متعدد با طیف اثر وسیع به صورت خارج از موجود زنده (In-Vitro) دست یافته است، اما مرگ و میر ناشی از سپسیس همچنان بالاست.

در بیمار با شک به سپسیس گرم منفی شدید، اغلب جهت برقراری اثرات سینرژی توصیه به استفاده از درمان چندگانه با آنتی‌بیوتیک می‌شود تا در عین حال، گستره‌ی طیف ضد میکروبی ارتقاء و احتمال بروز گونه‌های مقاوم کاهش یابد. از دیگر سو، مطالعاتی که تک‌درمانی را در بعضی از بیماران با چند درمانی مقایسه نموده است، حاکی از هم‌ارزی ۲ نوع رژیم در صورت انتخاب صحیح بر مبنای حساسیت فلور طبیعی محل می‌باشد. به عنوان مثال نشان داده شده است که در بیماران تباردار نوتروپنیک (Neutropenic)، استفاده از سفنازیدیم به تنهایی اثری معادل استفاده‌ی توأم از یک آمینوگلیکوزید به همراه یک پنی‌سیلین ضد سودومونا (Antipseudomonal penicillin) دارد. البته شایان ذکر است که در موارد تک‌درمانی باید به دقت به الگوی مقاومت میکروبی منطقه‌ای توجه نمود، به ویژه در مورد عفونت سودومونا، که در بیماران غیر نوتروپنیک و بیماران با سیستم ایمنی طبیعی، تک‌درمانی نسبت به چند درمانی ارجحیت دارد. به هر حال، بیشتر درمان‌گران در زمان حاضر هنوز علاقمند به استفاده از رژیم‌های چند درمانی در درمان تجربی بیمار سپتیک تحت مراقبت‌های ویژه بوده، درمان را پس از تعیین دقیق نوع میکروارگانیزم و حساسیت آن تنظیم مجدد می‌نمایند.

همان گونه که پیشتر ذکر شد، انتخاب داروی مورد نیاز بر اساس الگوهای ویژه‌ی حساسیت میکروبی در محل بستری بیمار است؛ به عنوان مثال در یک بیمار

غیر نوتروپنیک با عفونت ادراری غیر بیمارستانی، داروهایی از قبیل یک سفالوسپورین نسل سوم، یک فلوروکینولون، یا یک پنی‌سیلین ضد سودومونا، هر کدام به همراه -یا بدون- داروی آمینوگلیکوزیدی، قابل قبول است. در بیمار عفونی سپتیک با منشأ غیر عفونت ادراری و عفونت خارج بیمارستانی، ممکن است یک سفالوسپورین نسل سوم یا چهارم به همراه مترونیدازول، یا استفاده از داروی پپراسیلین/توزاباکتام (Piperacillin/Tozabactam) یا آمپی‌سیلین/سالباکتام (Ampicillin/Sulbactam) یا تیکارسیلین/کلاولانات (Ticarcillin/Clavulonate) مناسب باشد. در موارد نیاز به فعالیت ضد سودومونایی می‌توان از سفنازیدیم بهره جست؛ در غیر این موارد نیز سفوتاکسیم، سفتری‌اکسون و سفتری‌زوکسیم مناسب هستند. در صورت نیاز به خواص سینرژیک، می‌توان داروهای آمینوگلیکوزیدی را به رژیم درمانی اضافه نمود. در صورتی که الگوهای مقاومت میکروبی مانع از تجویز آنتی‌بیوتیک‌های ارزان‌تر شوند، می‌توان از ایمپنم (Imipenem) یا مروپنم (Meropenem) استفاده نمود. داروهای نسل جدید فلوروکینولون‌ها (مانند تروفلوکساسین) که دارای طیف وسیع گرم مثبت، گرم منفی و با هوازی هستند، ممکن است در آینده‌ای نه چندان دور نقش قابل توجهی در درمان تجربی سپسیس ایفا نمایند.

در صورتی که احتمال خطر وجود سوش‌های مقاوم به متی‌سیلین از استافیلوکوک طلایی در حد قابل قبولی بالا باشد (یعنی با داشتن کشت خونی و تست حساسیت)، وانکومایسین را می‌توان به رژیم افزود. برای بیماران سپتیک با عفونت شدید بیمارستانی درمان‌های با فعالیت بر ضد سودومونا آئروجینوزا (*Pseudomonas aeruginosa*) و گونه‌های انتروباکتر

(Enterobacter Sp.) لازم است. این رژیم‌های درمانی می‌تواند شامل استفاده از ترکیب پاپیراسیلین/توزاباکتام به همراه یک آمینوگلایکوزید، تیکارسیلین/کلاوولونیک اسید به همراه یک آمینوگلایکوزید، ایمی‌پنم یا مروپنم با یا بدون یک آمینوگلایکوزید و در نهایت سفنازیدیم یا سفپییم به همراه مترونیدازول و یک آمینوگلایکوزید باشد. در صورتی که احتمال خطر به کارگیری آمینوگلایکوزید بالا باشد، از ترکیب فلوروکینولون به همراه سفالوسپرین نسل سوم استفاده می‌شود؛ البته هنوز اثر سینرژی قابل توجهی برای این ترکیب قائل نیستیم.

در موقع انتخاب نوع آمینوگلایکوزید باید به خاطر داشت که آمیکاسین، در مقابل جنتامایسین و توبرامایسین، نسبت به غیر فعال شدن آنزیمی که از طریق پلاسمید میانجی می‌شود، مقاومت بیشتری دارد و در نتیجه در موارد تأیید شده‌ی مقاومت به این دو دارو، آمیکاسین می‌تواند نقش مؤثری ایفا کند.

آزمایشات (در خارج از موجود زنده) نیز نشان می‌دهد که توبرامایسین نسبت به جنتامایسین بر ضد سودومونا آئروجینوزا فعال‌تر است و آمیکاسین نسبت به دو داروی فوق قدرت بیشتری علیه گروه کلبسیلا، انتروباکتر و سراشیا از خود نشان می‌دهد. البته این آزمایشات همگی در خارج از بدن زنده انجام شده است و اهمیت بالینی آن‌ها به طور کامل معلوم نیست.

اگرچه هنوز هم آمینوگلایکوزیدها را با دوزهای قراردادی $2/5-1$ mg/kg هر ۸ ساعت برای جنتامایسین و توبرامایسین و همچنین $5/5-7$ mg/kg هر ۸ تا ۱۲ ساعت برای آمیکاسین تجویز می‌نمایند (جدول ۴) اما شواهد حاکی از قبول به نسبت همگانی برای تجویز این داروها به صورت تک‌دوز روزانه (جنتامایسین و توبرامایسین $4-7$ mg/kg و آمیکاسین $10-15$ mg/kg)

در عمده‌ی بیماران، از جمله اطفال، می‌باشد (۳۰-۲۸). علت قبول این مسأله، وجود شواهد مستدل برای اثر وابسته به غلظت باکتری‌کشی آمینوگلایکوزیدها و داشتن اثر «بعد آنتی بیوتیکی (Post-antibiotic effect)» و دارا بودن خواص برداشت قابل اشباع دارو توسط سلول‌های توبول پروگزیمال (کاهش عوارض کلیوی) می‌باشد (۲۶). به هر حال با وجود روند رو به رشد مطالعات مؤید مسأله‌ی بالا، هنوز یک اتفاق نظر جهانی در این باره وجود ندارد (۲۷)؛ از این رو، در زمان حاضر درمان تک‌دوز آمینوگلایکوزیدی را نباید در بیماران اطفال، قربانیان سوختگی، بیماران باردار، بیماران با اختلال مشهود عملکرد کلیوی و بیمارانی که آمینوگلایکوزید را به عنوان سینرژی علیه باکتری‌های گرم مثبت می‌گیرند، استفاده نمود. اختلافات قابل توجهی که در متغیرهای فارماکوکینتیکی آمینوگلایکوزیدها در بین بیماران مختلف وجود دارد، سبب ایجاد غلظت‌های خونی متنوعی در بین آن‌ها می‌گردد (۲۷)؛ به همین دلیل، پایش صحیح و مناسب این بیماران مورد توصیه است. در سپسیس‌های گرم منفی شدید، استفاده از غلظت‌های بالا در ۲۴ ساعت اول با کاهش مرگ و میر همراه است (۲۸). تجمع این داروها در بدن با بالا رفتن تراف (Trough) یا غلظت حداقل دارو در حالت ایستا (Steady state) همراه است. گستره‌ی غلظت حداکثر برای جنتامایسین و توبرامایسین بین ۶ تا ۱۰ و برای آمیکاسین ۲۰ تا ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد؛ همچنین گستره‌ی غلظت حداقل برای جنتامایسین و توبرامایسین کم‌تر از ۲۰ و برای آمیکاسین کم‌تر از ۷ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد.

زمان متوسط درمان ضد میکروبی برای میزبان

طبیعی دارای سپسیس حدود ۱۰ الی ۱۴ روز است (۲۷)،
 (۸، ۱۵). به محض این که بیمار از نظر همودینامیکی
 پایدار شد، برای ۴۸ تا ۷۲ ساعت بدون تب بود،
 شمارش گویچه‌های سفید طبیعی و توانایی بلعیدن
 مقادیر خوراکی را پیدا نمود، ادامه‌ی درمان را می‌توان
 به صورت خوراکی به اتمام رساند؛ البته در صورت
 ادامه عفونت، ممکن است درمان بیشتر طول بکشد. در
 بیماران نوتروپنیک، درمان تا زمانی که بیمار از حالت
 نوتروپنی خارج شده، حداقل ۷۲ ساعت بدون تب
 باشد، ادامه خواهد یافت.

جدول ۴. داروهای ضد میکروبی شایع مورد استفاده در کنترل سپسیس

نام دسته/داروی ضد میکروبی	مقدار مصرف معمول در بالغین با عملکرد طبیعی کلیه	مقدار مصرف معمول در کودکان با عملکرد طبیعی کلیه	ملاحظات
آمینوگلایکوزیدها جتنامایسین و توبرامایسین	۱-۱/۵ mg/Kg q8h ۴-۷ mg/Kg q24h	۲-۲/۵ mg/Kg q8h	فعالیت اصلی تنها علیه باکتری گرم منفی هوازی.
آمیکاسین	۵-۷/۵ mg/Kg q8-12h ۱۰-۱۵ mg/Kg q24h	۵-۷/۵ mg/Kg q8h	تجویز به صورت تک‌دوز روزانه در اطفال توصیه نمی‌شود.
سفالوسپورین‌ها سفتواکسیم سفتریاکسون سفتی‌زوکسیم سفتازیدیم	۱-۲ g q6-8h ۱ g q12-24h ۱-۲ g q6-8h ۱-۲ g q8h	۵۰ mg/Kg q6h ۵۰-۷۵ mg/Kg q24h ۵۰ mg/Kg q6h ۵۰ mg/Kg q8h	اثر وسیع علیه باکتری‌های گرم مثبت و منفی بدون اثر بر سودومونا بدون اثر بر سودومونا بدون اثر بر سودومونا اثربخشی مناسب علیه سودومونا
مهارکننده‌های بتالاکتاماز آمپی‌سیلین/سالباکتام تیکارسیلین/کلاولانات پپراسیلین/توزاباکتام کاربابنم‌ها و مونوباکتام‌ها	۳ g q6h ۳/۱ g q4-6h ۳/۳۷۵-۴/۵ g q6h	۲۵-۵۰ mg/Kg q6h ۷۵ mg/Kg q6h ۷۵ mg/Kg q6h	پوشاننده استافیلوکوک و بی‌هوازی‌ها اثر بر ضد گرم منفی‌ها، استافیلوکوک و بی‌هوازی‌ها فعالیت وسیع علیه گرم منفی‌ها
ایمپنیم/سیلاستاتین مروپنم آزترئونام فلوروکینولون‌ها سپروفلوکساسین افلاکساسین لووفلاکساسین متفرقه کلوگراسیلین وانکومایسین	۵۰۰ mg q6h ۵۰۰ mg q8h ۱-۲ g q8h ۴۰۰ mg q8-12h ۴۰۰ mg q 12h ۵۰۰ mg q 24h ۲ g q4h ۱ g q12h	۱۰-۱۵ mg/Kg q6h ۱۰-۱۵ mg/Kg q8h ۵۰ mg/Kg q6h	طیف اثر وسیع از جمله بیهوازی‌ها و سودومونا تنها در مورد گرم منفی‌های هوازی استفاده شود
کوآتری‌موی کسازول مترونی‌دازول کلیندامایسین	۱۶۰/۸۰۰ mg q12h ۵۰۰ mg q6-8h ۶۰۰ mg q8h	۴/۲۰ mg/Kg q12h ۱۵ mg/Kg q12h ۱۰ mg/Kg q6-8h	اثر مناسب ضد گرم منفی (به غیر از سودومونا) اثر عالی علیه بی‌هوازی‌ها اثر خوب علیه بی‌هوازی‌ها

برون‌ده قلبی و خون‌رسانی بافتی از جمله اقدامات اساسی و اولیه در درمان سپسیس محسوب می‌شود. هدف از مایع درمانی، نگه داشتن فشار خون سیستولی بالای ۹۰ میلی‌متر جیوه و تأمین خون‌رسانی به اعضای حیاتی است (۳۱).

در مراحل اولیه‌ی سپیس، افت فشار خون نسبت به مایع درمانی پاسخ مناسبی می‌دهد و ممکن است نیاز بیمار تا چند لیتر باشد. در مقابل، بیماری که در شوک سپتیک رفته است؛ ممکن است طی یک دوره‌ی ۲۴ ساعته، به ده لیتر یا بیشتر از مایعات نیاز داشته باشد. با پیشرفت بیماری، بیمار پاسخ کمتری نسبت به جایگزین نمودن مایعات خواهد داد.

در مورد این که در بیماران دچار شوک سپتیک از چه نوع مایعاتی (کریستالوئید یا کولوئید) استفاده شود، اختلاف نظر وجود دارد (۳۲). مایعات ایزوتونیک، مانند سالین نرمال و رینگر لاکتات، در فضای داخل عروقی و بین بافتی (یعنی کل فضای خارج سلولی) توزیع می‌شوند و با قیمتی به نسبت ارزان‌تر، به نحو مؤثری مایعات از دست رفته را جبران می‌کنند. نزدیک به یک چهارم حجم مایعات کریستالوئید تجویز شده در داخل فضای عروقی باقی می‌ماند. اگرچه بهبود حجم داخل عروقی با افزایش ظاهری گنجایش عروق، بیمار را منتفع می‌نمایند، ولی تجویز بیش از حد مایعات سبب ادم و کاهش عملکرد تبادلات گازی در ریه‌ها و بافت‌های دیگر می‌گردد و احتمال بروز ادم گذرای ریوی با مایعات کریستالوئیدی نسبت به مایعات کلوئیدی بیشتر می‌شود (۳۳).

محلول‌های کلوئید ایزوتونیک، مانند آلبومین ۵ درصد، جزء پروتئینی پلاسما (Plasma Protein fraction) و هتاستارچ (Hetastarch) ۶ درصد دارای محاسنی از

در صورت شک به عفونت قارچی منتر، که منجر به سپسیس می‌شود، باید با آمفوتریسین B تزریقی مقابله گردد (۲۹). دوز شروع دارو نیم تا یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار به صورت انفوزیون ۲ تا ۴ ساعته بسته به تحمل بیمار است و جهت کاهش سمیت کلوی این دارو قبل و بعد از تجویز آمفوتریسین B، انفوزیون ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین توصیه می‌شود. در صورتی که بیمار دچار تب یا لرز وابسته به انفوزیون شود، استفاده از استامینوفن و دیفن هیدرامین می‌تواند مفید باشد. در صورتی که بیمار شواهدی دال بر کاهش عملکرد ریوی وابسته به دارو نشان دهد، شکل دارویی آمفوتریسین مصرفی بیمار را باید به مخلوط لیپیدی آمفوتریسین B (ABLC) و یا آمفوتریسین B پخش شده به صورت کلوئیدی (Amphotricin B Colloidal Dispersion) و یا آمفوتریسین B لیپوزومی تغییر داد (۳۰). به محض تشخیص قطعی پاتوژن قارچی، فلوکونازول تزریقی با دوز ۴۰۰-۸۰۰ میلی‌گرم در روز (به شرط حساس بودن قارچ) برای بیمار در نظر گرفته می‌شود.

در سپسیس‌های ویروسی می‌توان از داروهای ضد ویروس تزریقی مانند آسیکلویر (Acyclovir)، گانسیکلویر (Ganciclovir)، فوسکارنت (Foscarnet) و ریبواویرین (Ribavirin) استفاده نمود. البته شکل افشانه‌ی داروی ریبواویرین جهت درمان سپسیس شدید ناشی از ویروس سنسیسیال تنفسی (Respiratory syncytial virus) معرفی شده است.

ج- مایع درمانی: به دلیل اتساع عروق محیطی و نشت مویرگی مایعات، بیماران دچار سپسیس به شدت به مایعات نیاز دارند (۳۱)؛ از تین روست که بازسازی حجم در گردش داخل عروقی جهت شبیه‌سازی

از آن جایی که دوپامین، هم دارای خواص اینوتروپیک مثبت و هم منقبض کننده‌ی عروقی است، در بیماران سپتیک با افت فشار مقاوم به اصلاح وضعیت مایعات، انتخابی می‌باشد (۳۶).

یکی از مباحث بسیار جذاب در مورد دوپامین، اثرات نورواندوکرین دارو در بیماران سپتیک است. حدود ۳۰ سال پیش، در برجستگی میان هیپوتالاموس و در هیپوفیز قدامی، گیرنده‌های متصل به غشای زیرگروه دوم دوپامین کشف شد که در خارج سد خونی - مغزی واقع بود (۳۷). بیش از ۲ دهه است که اثر مهاری دوپامین بر ترشح پرولاکتین، هورمون محرکه‌ی تیروکسین و هورمون لوتئینه کننده در افراد سالم شناخته شده و معلوم شده است که دوپامین درون‌زاد در تنظیم ترشح ضربان‌دار این هورمون‌ها نقش قابل توجهی دارد (۳۸). در افراد تحت مراقبت‌های ویژه، انفوریون دوپامین سبب اختلال در پاسخ پرولیفراتیو لنفوسیت‌های T به دلیل هایپروپرولاکتینمیای طولانی مدت می‌شود که این مسأله ارتباط مستقیمی با اثر تنظیمی پرولاکتین بر میزان فعالیت لنفوسیت‌های T و بقیه‌ی اجزای سیستم ایمنی دارد؛ در نتیجه، انفوزیون دوپامین سبب حساس‌تر شدن بیمار به تعاقبات دشوار عفونی می‌گردد. همچنین، به دلیل اثر تضعیفی دوپامین بر ترشح ضربان‌دار هورمون رشد و اثر مستقیم این هورمون در تحریک سیستم ایمنی و آنابولیسم پروتئین‌ها، انفوزیون طولانی مدت دوپامین در بیماران تحت مراقبت‌های ویژه سبب تضعیف پاسخ‌دهی سیستم ایمنی به همراه اختلال در آنابولیسم پروتئین، با وجود تجویز تغذیه‌ی وریدی یا روده‌ای است (۳۶، ۳۴).

از طرف دیگر، به نظر می‌رسد که افزایش میزان کورتیزول در بیمار تحت مراقبت‌های ویژه، وابسته به

قبیل بازبایی سریع‌تر حجم داخل عروقی با تجویز حجم کم‌تر مایعات می‌باشد. در صورتی که بیمار دچار کم‌خونی شدید نیز باشد، تجویز فراورده‌های خونی نیز اندیکاسیون پیدا می‌کند (۳۴). از آن جایی که نفوذپذیری عروق در زمان سپسیس شدید افزایش می‌یابد، استفاده از محلول‌های کلئید می‌تواند با انتقال مولکول‌های درشت اسموتیک، که ایجاد کننده‌ی فشار انکوتیک هستند، سبب ادم طولانی مدت بافتی شود.

پاسخ‌دهی بیمار نسبت به مایع درمانی باید به صورت مداوم با کنترل تعداد ضربان قلب و فشار خون به همراه متغیرهای بالینی از قبیل برون‌ده اداری و وضعیت دماغی کنترل شود. پایش تهاجمی همودینامیک جهت ارزیابی شاخص قلبی (Cardiac index)، فشار ورید مرکزی (Central venous pressure) و فشار گوه‌ای شریان ریوی (Pulmonary artery wedge pressure) صورت می‌پذیرد. حفظ فشار گوه‌ای شریان ریوی بین پانزده تا هجده میلی‌متر جیوه، تأمین کننده‌ی فشاری مناسب برای پر شدن بطن‌ها بدون افزایش احتمال خطر ادم ریوی می‌باشد. اندازه‌گیری سطح لاکتات خون شاخص بسیار مناسبی برای ارزیابی وضعیت خون‌رسانی به بافت‌ها است. افزایش سطح لاکتات خون نیز نشان دهنده‌ی عدم کفایت خون‌رسانی بافتی و استفاده‌ی سلول‌ها از تنفس بی‌هوازی و در نتیجه تولید لاکتات می‌باشد.

د- حمایت‌های اینوتروپی و مؤثر بر عروق: در

زمانی که تجویز مایعات جهت تأمین خون‌رسانی بافتی کفایت نکند، درمان با داروهای اینوتروپ مثبت و داروهای مؤثر بر عروق اندیکاسیون پیدا می‌کند (۳۵). داروهای رایج در این مورد شامل دوپامین، دوبوتامین، نوراپی نفرین، فنیل افرین و اپی نفرین است (جدول ۵).

دوپامین باشد که در نتیجه‌ی آن اکثریت قریب به اتفاق اجزای سیستم ایمنی نیز مهار می‌گردند. البته، پاسخ طبیعی بدن به تروما یا بعضی از بیماری‌ها در حالت تنش، افزایش ترشح کورتیزول است که در کوتاه مدت سبب جلوگیری از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی علیه خود بدن می‌گردد؛ اما به صورت طولانی مدت، افزایش ترشح کورتیزول ناشی از انفوزیون طولانی مدت دوپامین می‌تواند سبب جلوگیری از آنابولیس پروتئین‌ها، به تعویق افتادن بهبودی و اختلال عملکرد ماهیچه‌ای (Myopathy) گردد که مطلوب نیست (۳۸).

دوپامین اثرات نامطلوب دیگری نیز از طریق مهار هیپوفیزی محور تیروئید، هورمون لوتئینه کننده و تستوسترون نیز اعمال می‌کند که خارج از دیدگاه این مقاله‌ی مروری است. در مجموع به نظر می‌رسد، با وجود فواید تجویز کوتاه مدت (حدود چند روز) دوپامین، تجویز طولانی مدت آن، هموستاز سیستم ایمنی و متابولیک را در مخاطره بیاندازد که به هیچ وجه توصیه نمی‌شود. در این شرایط شاید دوبیوتامین انتخاب عاقلانه‌تری باشد.

از حدود ۳۵ سال پیش، یعنی زمانی که Goldberg (۳۷) در مقاله‌ی معروف خود در مورد نقش کاتکول‌آمین‌ها در درمان، تأکید ویژه‌ای بر نقش دوپامین، به ویژه در افت فشار خون، نمود تا به امروز، این کاتکول‌آمین، نجات‌بخش جان هزاران بیمار تحت مراقبت‌های ویژه بوده است و تحقیقات نشان می‌دهد که در موارد شوک کاردیوژنیک و سپتیک، این دارو می‌تواند بقای کوتاه مدت (Short-term survival) بیماران را ارتقاء دهد. این دارو، گیرنده‌های مختلف کاتکول‌آمین را به روش وابسته به دوز تحت تأثیر قرار می‌دهد. در انسان بالغ، تجویز انفوزیون دوپامین با دوز

در نوزادان و کودکان، این آثار متنوع هنوز به صورت دقیق تعیین نشده و تنها مشخص شده است که ماهیچه‌ی قلب نوزادان حساسیت کم‌تری نسبت به دوپامین دارد (۴۰)؛ به همین دلیل است که بیماران نوزاد نسبت به بالغین جهت دستیابی به آثار همودینامیک مشابه نیاز به داروی بیشتری دارند. در زمان حاضر در بخش‌های مراقبت‌های ویژه نوزادان و اطفال نیز دوپامین به عنوان داروی انتخابی اینوتروپ مثبت در نظر گرفته می‌شود (۳۷). انفوزیون دوپامین با دوز پایین و کم ($2-5 \mu\text{g/kg/min}$) منجر به غلظت‌های پلاسمایی حدود 10^{-7} مولار می‌گردد که حدود یک صد مرتبه بیشتر از مقادیر درون‌زاد است و از سد جفت نیز عبور نمی‌نماید. باید در نظر داشت که تغییرات فارماکوکینتیک داروها در نوزادان و کودکان در خصوص بعضی از داروها مستند شده است و در بیماران این رده‌ی سنی، به ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه، می‌بایست این موضوع را مد نظر قرار داد (۴۱-۴۳).

از جمله جنجال برانگیزترین مسائل در مورد

دوپامین باشد که در نتیجه‌ی آن اکثریت قریب به اتفاق اجزای سیستم ایمنی نیز مهار می‌گردند. البته، پاسخ طبیعی بدن به تروما یا بعضی از بیماری‌ها در حالت تنش، افزایش ترشح کورتیزول است که در کوتاه مدت سبب جلوگیری از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی علیه خود بدن می‌گردد؛ اما به صورت طولانی مدت، افزایش ترشح کورتیزول ناشی از انفوزیون طولانی مدت دوپامین می‌تواند سبب جلوگیری از آنابولیس پروتئین‌ها، به تعویق افتادن بهبودی و اختلال عملکرد ماهیچه‌ای (Myopathy) گردد که مطلوب نیست (۳۸).

دوپامین اثرات نامطلوب دیگری نیز از طریق مهار هیپوفیزی محور تیروئید، هورمون لوتئینه کننده و تستوسترون نیز اعمال می‌کند که خارج از دیدگاه این مقاله‌ی مروری است. در مجموع به نظر می‌رسد، با وجود فواید تجویز کوتاه مدت (حدود چند روز) دوپامین، تجویز طولانی مدت آن، هموستاز سیستم ایمنی و متابولیک را در مخاطره بیاندازد که به هیچ وجه توصیه نمی‌شود. در این شرایط شاید دوبیوتامین انتخاب عاقلانه‌تری باشد.

از حدود ۳۵ سال پیش، یعنی زمانی که Goldberg (۳۷) در مقاله‌ی معروف خود در مورد نقش کاتکول‌آمین‌ها در درمان، تأکید ویژه‌ای بر نقش دوپامین، به ویژه در افت فشار خون، نمود تا به امروز، این کاتکول‌آمین، نجات‌بخش جان هزاران بیمار تحت مراقبت‌های ویژه بوده است و تحقیقات نشان می‌دهد که در موارد شوک کاردیوژنیک و سپتیک، این دارو می‌تواند بقای کوتاه مدت (Short-term survival) بیماران را ارتقاء دهد. این دارو، گیرنده‌های مختلف کاتکول‌آمین را به روش وابسته به دوز تحت تأثیر قرار می‌دهد. در انسان بالغ، تجویز انفوزیون دوپامین با دوز

شوک سپتیک به کار رفته است. می توان در کنار نوراپی نفرین از دوز پایین دوپامین جهت بهبود وضعیت خون‌رسانی کلیوی استفاده نمود که همان گونه که بیشتر گفته شد، محل اشکال و اختلاف نظر است.

فنیل افرین، آگونیست انتخاب α_1 است و با دوزهای $20-200 \mu\text{g}/\text{min}$ در بعضی از بیماران سپتیک با افت فشار خون مقاوم به درمان مفید می باشد.

ایپی نفرین، که آگونیست غیر اختصاصی آلفا و بتا آدرنرژیک است (جدول ۵) نیز توانایی افزایش برون‌ده قلبی و ایجاد انقباض قوی عروقی با دوزهای $1-0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ را دارد و وقتی بقیه‌ی عوامل کارآیی لازم را نداشته باشند، مورد استفاده قرار می گیرد.

عوامل اینوتروپ غیر آدرنرژیک مانند آمینون (Amrinone) زمانی به کار می‌روند که نارسایی شدید قلبی نسبت به عوامل آدرنرژیک دیگر مقاوم باشد. دوز مناسب در این موارد $10-5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ می باشد (جدول ۶). البته با توجه به خواص اتساع عروقی این دارو، پایش همودینامیک بیمار به هنگام تجویز توصیه می‌گردد. به نظر می‌رسد که یکی از عوامل مؤثر در عدم کارایی داروهای قلبی - عروقی در زمان وجود شوک سپتیک، عدم وجود کافی ریزمغذی‌های مهم و لازم برای اتصال صحیح و کافی داروهای پیش‌گفته به گیرنده‌های خود و اجرای نقش درمانی آن‌ها در بیمارانیست که به دلیل استمرار حضور در بیمارستان و بخش مراقبت‌های ویژه از ذخایر این مواد تخلیه شده‌اند (۴۴، ۳۸).

دوپامین، تجویز دوپامین جهت افزایش و ارتقای عملکرد کلیه‌هاست که اولین بار توسط خود آقای Goldberg پیشنهاد شد. این فرضیه، مستدل بر عملکرد دوپامین در دوزهای پایین برای اتساع عروق احشایی و کلیوی و در نتیجه افزایش میزان خون دریافتی کلیه‌ها بود. به هر حال در زمان حاضر، پس از سال‌ها بحث له و علیه این مسأله، هنوز اطلاعات بالینی قابل استناد و قوی مبنی بر اثرات قابل توجه این دارو در حفظ عملکرد کلیه و خون‌رسانی احشای گوارش وجود ندارد و این موضوع هنوز هم در پرده‌ای از ابهام به سر می‌برد.

دوبیوتامین یک داروی اینوتروپ مثبت مؤثر بر گیرنده‌های بتا آدرنرژیک است که توسط بسیاری از درمان‌شناسان به عنوان ارتقاء دهنده برون‌ده قلبی و توزیع بافتی اکسیژن، به ویژه در مراحل اولیه‌ی سپسیس که هنوز اتساع عروق محیطی اتفاق نیفتاده است، در نظر گرفته می‌شود. دوز معمول این دارو $2-20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ و هدف درمان، رساندن برون‌ده قلبی به میزان حداقل $2/4 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ می باشد.

نوراپی نفرین، که یک داروی قوی آلفا آدرنرژیک با خواص ضعیف تا متوسط β آگونیستی می‌باشد، نیز در بیماران با شوک سپتیک که انقباض عروق محیطی مورد نیاز است، قابل استفاده می‌باشد. دوز معمول آن $100-2 \mu\text{g}/\text{min}$ است اما دوزهای بالاتر تا رسانیدن فشار خون سیتولیک به 90 میلی‌متر جیوه نیز با رعایت احتیاطات ویژه‌ی پایش همودینامیک، در بیماران دچار

جدول ۵. اثرات عوامل اینوتروپ بر گیرنده‌های متنوع کاتکولامینی

نوع دارو	α_1	α_2	β_1	β_2	دوپامینرژیک
دوپامین	+/+++	?	+++	++	++++
دوبیوتامین	+	+	++++	++	صفر
ایپی نفرین	++++	++++	++++	+++	صفر
نوراپی نفرین	+++	+++	+++	+/++	صفر
فنیل افرین	+/++++	+	?	صفر	صفر

جدول ۶. اثر بعضی از داروهای اینوتروپ بر شاخص‌های همودینامیک

نام دارو	دوز معمول بالغین	اثر بر تعداد ضربان قلب	اثر بر فشار متوسط شریان	اثر بر فشار گوه‌ای شریان ریوی	اثر بر برون‌ده قلبی	اثر بر مقاومت سیستمیک عروقی
دوپامین	۰/۵-۳ μg/kg/min	صفر	صفر	صفر	صفر / +	-
دوپامین	۳-۱۰ μg/kg/min	+	+	صفر	+	صفر
دوپامین	> ۱۰ μg/kg/min	+	+	+	+	+
دوبیوتامین	۲/۵-۲۰ μg/kg/min	صفر / +	صفر	-	+	-
آمرینون	۵-۱۰ μg/kg/min	صفر / +	صفر / -	-	+	-
میلرینون	۰/۳۷۵-۰/۷۵ μg/kg/min	صفر / +	صفر / -	-	+	-

ه- حمایت تنفسی: هایپوکسی از جمله یافته‌های شایع در بیماران سپتیک با یا بدون عفونت تنفسی است (۱۸). آسیب حاد ریوی همراه با سپسیس مربوط به حالت پاسخ عمومی التهابی است که سبب فعال شدن و مهاجرت نوتروفیل‌ها به شبکه‌ی عروق کوچک ریه‌ها شده، منجر به آسیب اندوتلیوم می‌شود (۸، ۱۱)؛ این مسأله سبب نشت مایعات به فضای میان بافتی می‌گردد. با مایع درمانی بیمار دچار سپسیس، تجمع مایعات در این فضا بیشتر و بیشتر شده، در نهایت عدم تطابق گردش خون با تهویه‌ی ریوی (Ventilation-perfusion mismatch) و هایپوکسی رخ می‌دهد. در بیماران با اشباع هموگلوبین از اکسیژن کم‌تر از ۹۰ درصد، اکسیژن درمانی اندیکاسیون دارد و در صورت پیشرفت نارسایی تنفسی، تهویه‌ی مصنوعی توصیه می‌گردد. در حدود ۴۰ درصد از بیماران سپسیس شدید، به ویژه سپسیس گرم منفی، با نشانگان زجر تنفسی حاد مواجه می‌شوند که از جمله علائم مشخصه‌ی آن می‌توان از هایپوکسی شدید، ادم ریوی و انفیلتراسیون‌های منتشر دو طرفه در عکس پرتونگاری قفسه‌ی صدری نام برد (۴۵). در تشخیص نشانگان زجر تنفسی حاد نیز می‌توان از حاصل تقسیم فشار اکسیژن شریانی بر درصد اکسیژن موجود در

هوای تنفسی بهره جست. در صورتی که این نسبت کمتر از عدد ۲۰۰ باشد، ارتشاح منتشر ریوی نیز در عکس پرتونگاری قفسه‌ی صدری مشهود بوده، اختلال پمپ بطنی وجود نداشته باشد (فشار گوه‌ای شریان ریوی کم‌تر از ۱۸ میلی‌متر جیوه)، تشخیص این نشانگان به شدت مطرح می‌گردد (۴۵). درمان این بیماران در درجه‌ی اول حمایتی است. مطالعات کنترل نشده نشان می‌دهد که دوزهای ۷۵ تا ۲۵۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت متیل پرونیزولون می‌تواند بقای بیماران را در مراحل پیشرفته‌ی این نشانگان افزایش دهد (۴۶). داروهای دیگری که در درمان این نشانگان ارزیابی شده‌اند شامل سرفکتانت‌ها، استیل سیستین (Endothelium derived factor) و مهار کننده‌های مسیر سیکلواکسیژناز می‌باشد که اثر مطلوبی در بهبود کلی بیماران نداشته‌اند (۴۷، ۱۲).

کتوکونازول، به عنوان یک داروی ضد قارچ ایمیدازولی، در یک مطالعه کوچک (۴۸) توانسته است بقای بیماران سپتیک جراحی را بهبود بخشد. احتمال می‌رود مکانیسم این مسأله ناشی از اثر مهار داری بر ساخت لوکوترین B₄ و ترومبوکسان A₂ توسط ماکروفاژهای آلوئولی باشد (۴۸).

داروی دیگری که در نشانگان زجر تنفسی حاد بیماران سپتیک تحت بررسی است، نیتریک اکساید یا همان عامل اتساع دهنده‌ی ناشی از اندوتلیوم می‌باشد که یک متسع کننده‌ی عروقی درون‌زاد بوده، سبب محافظت از سلول‌های اندوتلیوم در برابر آسیب رادیکال‌های آزاد ناشی از نوتروفیل‌های فعال شده می‌شود (۴۹). مطالعات اولیه نشان می‌دهد که تجویز استنشاقی نیتریک اکساید سبب بهبود اکسیژناسیون شریانی و کاهش فشار شریان ریوی می‌گردد. به هر حال جهت مشخص شدن نقش دقیق این عوامل در نشانگان زجر تنفسی حاد، مطالعات بیشتری لازم است.

درمان‌های حمایتی دیگری: استفاده از کورتیکواستروئیدها در کنترل بیماران سپتیک از جمله مباحث مورد اختلاف نظر می‌باشد؛ دلایل مثبت جهت استفاده از آن شامل اثرات سرکوب‌گرانه بر فعال شدن لوکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلوئر، مهار فعال شدن سیستم کمپلمان، مهار آزادی TNF و در نهایت مهار فعال شدن سیستم انعقادی می‌باشد که همگی در چرخه‌ی پیشرفت سپسیس تداخل نموده، آن را به نوعی کند می‌سازند. در مقابل، مخالفین استفاده از کورتیکواستروئیدها در سپسیس بر این عقیده‌اند که این داروها سبب سرکوب سیستم ایمنی و جلوگیری از مقابله‌ی بدن با عامل اصلی عفونت است که در بهبودی نهایی بیمار اثر منفی می‌گذارد. نتیجه‌ی دو مطالعه از نوع متاآنالیز نشان می‌دهد که در زمان حاضر، شواهد مستحکمی که تجویز این داروها را در سپسیس حمایت کند، وجود ندارد (۵۱-۵۰).

از آن جایی که DIC نشان دهنده‌ی حالت بالا بودن قابلیت انعقادی در خون بیمار سپتیک است، استفاده از هپارین در این بیماران ممکن است مفید به نظر برسد؛

البته شواهدی مبنی بر افزایش بقای کلی بیماران با انجام این اقدام وجود ندارد و بیشتر مؤلفین این تدبیر درمانی را لازم نمی‌دانند. بهترین نحوه‌ی کنترل خون‌ریزی در این بیماران، استفاده از فاکتورهای انعقادی، پلاکت و سلول‌های قرمز خون است. از جمله تدابیر بسیار مهم دیگر برای بیماران سپتیک، توجه به حمایت‌های تغذیه‌ای ایشان است؛ چرا که سپسیس نمایانگر یک حالت هایپرمتابولیک با وجه مشخصه‌ی تغییر در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین است. نیاز کالری غیر پروتئینی این بیماران ۲۵-۴۰ Kcal/kg/d است و در آنان باید از تجویز زیاد کربوهیدرات‌ها جهت کاهش نیاز بیمار به تهویه‌ی مکانیکی و تولید دی‌اکسید کربن اجتناب نمود. همچنین در بیماران سپتیک، افزایش قند خون مقاوم به درمان با انسولین مشاهده می‌گردد که در این صورت درمان با انسولین به تنهایی کفایت نکرده، افزایش میزان کالری ناشی از لیپیدها در مقابل کاهش کربوهیدرات‌های می‌تواند مفید واقع شود. نیاز پروتئینی این بیماران حدود ۲/۵-۱/۵ g/kg/d می‌باشد و شواهدی مبنی بر مفید بودن استفاده‌ی بیشتر از آمینواسیدهای با زنجیره‌ی شاخه‌دار در آن‌ها در دست است (۵۲).

و- /**ایمنی درمانی:** ارزیابی راهبردهای ایمنی شناختی در درمان سپسیس از جمله فعال‌ترین زمینه‌های مطالعاتی این نشانگان در دهه‌ی گذشته بوده و در این زمینه روش‌های متفاوتی جهت معکوس نمودن یا کنترل عوارض ناشی از آن ابداع شده است (۵۳-۵۴). از جمله‌ی این تدابیر می‌توان استفاده از آنتی‌بادی علیه لیپوپلی‌ساکارید (اندوتوکسین)، آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی اینترلوکین، آنتاگونیست‌های فاکتور تجمع پلاکتی، آنتی‌بادی ضد عامل نکروز کننده‌ی تومور آلفا و ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال نام برد (۵۵-۵۶).

پاتوفیزیولوژی سپسیس، تا زمان حاضر نتایج تحقیقات انجام گرفته، موفقیت آمیز نبوده است.

در نهایت به نظر می‌رسد که فرایند سپسیس، با در نظر گرفتن ملاک‌های تشخیصی (رجوع به قسمت تعاریف در ابتدای این مقاله) نشانگانی سهل و ممتنع است و با وجود سادگی ظاهری علت‌شناسی، پاتوفیزیولوژی و عوارض متعاقب آن هنوز هم پیچیدگی‌های یک بیماری نسبتاً شناخته شده اما قابل پژوهش را دارد و در این خصوص مطالعات بیشتری مورد نیاز است. در عین حال، در حوزه درمان سپسیس، استفاده‌ی محض و تنها میکروارگانسیم محور از داروهای ضد میکروبی و آنتی‌بیوتیک (به ویژه انواع وسیع الطیف) بدون توجه به آبشار فرایند پیچیده‌ی عوارض این نشانگان، معنایی به جز ساده انگاری در هزینه‌دهی از سرمایه‌ی جاری درمانی ملی نخواهد داشت.

توجه: از آن جایی که وادی علم پزشکی در حال تغییر و دانش افزونی مداوم است و هر بیمار نیز حائز شرایط خاص خود می‌باشد، مسؤلیت اجتهاد استفاده از داروها و دوزهای درمانی ذکر شده برای بیماران، به عهده پزشک معالج و تجویزگر بوده، مؤلفین این مقاله‌ی آموزشی هر گونه مسؤلیت در این خصوص را از خود سلب می‌نمایند.

شناسایی نقش اساسی در پیشرفت التهاب، سیر سپسیس گرم منفی و مشابهت ساختمانی لیپید A در بین باکتری‌های گرم منفی توجه محققین را به روش‌های درمانی مداخله‌گر در این قسمت از آبشار سپسیس جلب نمود. متأسفانه مطالعات صورت پذیرفته با آنتی‌بادی مونوکلونالی که به طور مستقیم به قسمت لیپید A از اندوتوکسین متصل می‌شود (E5, HA-1A)، نتایج مناسبی از خود نشان نداده و این یافته نشانگر آن است که شروع آبشار سپسیس سریع‌تر از شروع اثر دارو رخ می‌دهد. مهار سایتوکاین‌های التهابی با آنتی‌بادی‌هایی که به خود سایتوکاین متصل می‌شوند و یا به صورت رقابتی در اتصال به گیرنده با سایتوکاین رقابت می‌نمایند، یک دیگر از روش‌های پیشنهاد شده است. همچنین گیرنده‌های محلولی ساخته شده است که به سایتوکاین متصل می‌شود اما سلول‌های هدف را فعال نمی‌سازد. از مثال‌های مهم این روش‌ها، استفاده از آنتی‌بادی علیه TNF α ، تجویز سایتوکاین‌های ضد التهابی مثل اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۰ و همچنین اینترفرون گاما را می‌توان نام برد.

مشخص شده است که استفاده از داروی پنتوکسی‌فیلین سبب کاهش ساخت و آزادی سایتوکاین‌ها از لوکوسیت‌ها می‌شود (۹). متأسفانه با وجود وابستگی به شدت مستدل این روش‌ها به

References

- Centers for Disease Control and Prevention. Increase in national hospital discharge survey cases for septicemia. MMWR 2005; 39(2): 31-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Mortality Patterns in United States 2006; 41: 5.
- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med 1990; 113(3): 227-42.
- Bone RC. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. Clin Chest Med 1996; 17(2): 175-81.
- Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in

- emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 96-104.
6. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6): 864-74.
 7. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 291-304.
 8. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24(1): 163-72.
 9. Young LS. Sepsis Syndrome. In: Mandell GL, Editor. Principles and practice of infectious diseases: antimicrobial therapy. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 690-704.
 10. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115(6): 457-69.
 11. Nuutila J, Jalava-Karvinen P, Hohenthal U, Laitinen I, Kotilainen P, Rajamaki A, et al. CRP/CD11b ratio: a novel parameter for detecting gram-positive sepsis. *Hum Immunol* 2009; 70(4): 237-43.
 12. Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123(4): 497-508.
 13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818-24.
 14. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14(6): 1213-28.
 15. Waisbern BA. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than salmonella. *Arch Intern Med* 1951; 88(4): 467-88.
 16. Bunnell E, Parrillo JE. Cardiac dysfunction during septic shock. *Clin Chest Med* 1996; 17(2): 237-48.
 17. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321(5): 280-7.
 18. Chittock DR, Russell JA. Oxygen delivery and consumption during sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17(2):
 19. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24(7): 1125-8.
 20. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groot D, Franchimont P, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215(4): 356-62.
 21. Martin JB, Wheeler AP. Approach to the patient with sepsis. *Clin Chest Med* 2009; 30(1): 1-16, vii.
 22. Mojtahedzadeh M, Sabzghabae A, Behrad V. The Use of Clinical Pharmacokinetics in the Treatment of Critically ill Patients. *Rhazi* 1997; 8(4): 51-8.
 23. Jalali M, Sabzghabae A, Badri S, Soltani H, Maracy M. Bacterial contamination of hospital-prepared enteral tube feeding in Isfahan, Iran. *Journal of Research in Medical Sciences* 2009; 14(3).
 24. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(1): 179-205.
 25. The Pharmacokinetic behavior of Gentamicin once-a-day dosing (3mg/kg) in critically ill septic patients at shariati general hospital. Proceedings of the 14th Iranian congress of physiology and pharmacology 1999; Tehran, Iran; 1999.
 26. Gilbert D. Once daily dosing of aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(3): 399-405.
 27. The pharmacokinetic-Pharmacodynamic relationship of Amikacin in Iranian Critically ill septic patients. Proceedings of the Eufeps (Roseno) Autumn meeting. 2002; Stockholm, Sweden; 2002.
 28. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984; 149(3): 443-8.
 29. Sarosi GA, Davies SF. Therapy for fungal infections. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(11): 1111-7.
 30. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Suppl 2): S133-S144.
 31. Ognibene FP. Hemodynamic support during sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17(2): 279-87.
 32. Singh A, Carlin BW, Shade D, Kaplan PD. The use of hypertonic saline for fluid resuscitation in sepsis: a review. *Crit Care Nurs Q* 2009; 32(1): 10-3.
 33. Thiel SW, Asghar MF, Micek ST, Reichley RM, Doherty JA, Kollef MH. Hospital-wide impact of a standardized order set for the management of bacteremic severe sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37(3): 819-24.
 34. Weil MH, Rackow EC. A guide to volume repletion. *Emerg Med* 1984; 16: 101-10. (Invited Publication).
 35. Mojtahedzadeh M, Sabzghabae A, Mohagheghi A, Parhizgari N. Updates in Advanced Cardiac Life Support. *Rhazi* 1999; 10: 45-57.
 36. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 1996; 24(3): 525-37.
 37. Goldberg LI. Dopamine--clinical uses of an en-

- ogenous catecholamine. *N Engl J Med* 1974; 291(14): 707-10.
38. Mojtahedzadeh M, Sabzghabae A, Ganji M, Jamali M. The role of nutritional support in critical care unit. *Teb Va Tazkieh* 2000; 35(4): 72-81.
 39. Novotny NM, Lahm T, Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Wang Y, et al. beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock* 2009; 31(2): 113-9.
 40. Gardner SL. Sepsis in the neonate. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21(1): 121-41, vii.
 41. Johnson T, Sabzghabae A, Rostam A, Tucker G. Prediction of Age Related Changes in Midazolam Pharmacokinetics in Pediatric Population. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 55: 432-3.
 42. Dahmer MK, Quasney MW. Profiling pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1795-6.
 43. Shann F. Sepsis in babies: should we stimulate the phagocytes? *Lancet* 2009; 373(9659): 188-90.
 44. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009; 25(1): 83-101, viii.
 45. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(1): 27-37.
 46. Biffl WL, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, McIntyre RC, Jr., Burch JM. Are corticosteroids salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? *Am J Surg* 1995; 170(6): 591-5.
 47. Wiessner WH, Casey LC, Zbilut JP. Treatment of sepsis and septic shock: a review. *Heart Lung* 1995; 24(5): 380-92.
 48. Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21(11): 1635-42.
 49. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328(6): 399-405.
 50. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23(8): 1430-9.
 51. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23(7): 1294-303.
 52. Garcia-de-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, Montejo JC, Nunez R, Ordonez FJ, et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med* 1997; 25(3): 418-24.
 53. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat Med* 2009; 15(5): 496-7.
 54. Kessel A, Bamberger E, Masalha M, Toubi E. The role of T regulatory cells in human sepsis. *J Autoimmun* 2009; 32(3-4): 211-5.
 55. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Hockenschnieder M, Rauthmann D, Balikcioglu S, et al. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991; 19(9): 1104-13.
 56. Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1995; 23(6): 994-1006.