درمان مننژیت‌های میکربی نوزادان و کودکان

مجله نظام پزشکی
سال سوم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۲۰ ، ۱۳۵۲

دکتر رضا معظمی*

باوجود پیدایش آنتی‌بیوتیک‌های بسیارمؤثر دردرمان مننژیت‌ها و داروهـای مؤثر در درمان شوك همراه با بیماری مننژیت‌های میکربی ، هنوز هم این بیماری در کمال وفور میباشد و موجب مرگ و میر فراوان است. این بیماری در تمام سنین عمر دیده میشود، ولی‌درکودکان بیشتر و درنوزادان خطرناکترین بیماری است. بدین‌جهت بایدآگاهی کامل‌ازدرمان این‌بیماری وشناخت علائم آن برای تشخیص هرچه زودتر داشت.

در دوره نوزادی علائم خیلی‌کم است و باید در نظر داشت‌که در نوزاد علائم تحریـك مننژ مانند سفتی گردن ـ علامت Kernig و Brudzinski وجودندارد ویا فوق‌العاده جزئی‌است. درنوزاد استفراغ علامت‌خاصی‌نیست واکثراً پیدامیشود.متعاقب استفراغ، کم‌آبی(دزئیدراتاسیون)ایجاد میشودوبالنتیجه ممکن‌است‌فونتانل نوزاد نه‌تنها برآمده‌نباشد بلکه فرورفته هم باشد.

تب اغلب وجود ندارد و بیشتر اوقات هیپوترمی درکار است. بهر حال بایدبعلائم عمومی‌توجه داشت‌چه درصورتیکه بیماری‌تشخیص داده نشود ، بطرف خوابزدگی (Somnolence) تشنج و اغماء رفته مرگ بسرعت فرا میرسد . علائمی که همراه این بیماری است و به‌تشخیص‌کمك میکنند ازاینقرارانند:

زردی، پستان نگرفتن، ضعف و بیحالی، تب، هیپوترمی، اضافه نشدن‌وزن طفل، اتساع شکم، استفراغ، آپنه، سیانوز، فونتانل برجسته، پوستولهای پوست، رنگ پریدگی،لرزش(Tremor) وتشنج، شوك، راش‌های جلدی، اتیت.

در بچه‌های بزرگتر تشخیص آسان‌تر و علائم مانند بزرگسالان است.

در اطفـال از شش سال ببالا سردرد عـلامت شایعی است . علائم تحریك مننژ بخوبی آشکار هستند . تب و استفراغ اغلب وجود دارد. تشنج، خواب‌آلودگی وبالاخره اغماء علائم بعدی هستند. اکثراً قبل ازاغماء بیمار به‌طبیب مراجعه میکندکه باید تشخیص فوری و درمان زود انجام‌گیرد.

شوك ـ ۱۰ درصد بیماران مبتلا به مننژیت میکربی را در حالت شوك‌کامل ویامشرف بشوك به‌مطب یا بیمارستان می‌آورند.

تشخیص دقیق‌نارسائی عروق ودرمان صحیح مایعات داخل‌وریدی ضرور است . در اطفالی‌که بدرمان مایعات تنها جواب نمیدهند استفاده از Isoproterenol (Isupral) ۵ میلی‌گرم در ۱۰۰۰ سانتیمتر مکعب آهسته و باکنترل فشار خون ممکن است مؤثر باشد.

بکاربردن‌گلوکوکورتیکوئید مانند Decadron ۰/۵ میلی‌گرم برای هرکیلوابتدا، سپس۰/۲۵ میلی‌گرم برای هرکیلوبفواصل ۳ تا ۴ ساعت بسته بچگونگی جواب بیمار ضرور است.

باید به‌این‌نکته توجه داشت‌که اکثراً خطر مرگ درساعات اول بستری شدن بیمار است‌که باید هرچه زودتر وبهتر بدرمان او کوشید.

معاینه دقیق بـدن بیمار و دیـدن پورپورا و پتیشی معمولاً آثار مننگوکوك است ودر۲/۳ مننژیت‌های‌مننگوکوکی دیده میشود. در اشکال شدیـد اکیموزهای وسیع درروی پوست وجود دارد . التهاب حاد مفاصل خصوصاً در زانو، آرنج و قوزك در ۵ درصد بیماران مننگوکوکی دیده میشود.این عارضه‌که‌گاهی خیلی زود و زمانی بین روزهای هفتم تا دهم بیماری پیدا میشود ، احتیاج بدرمان خاصی ندارد. برای تسکین درد سالیسیلات موثر است.

* مرکز طبی کودکان

تشخیص ـ آزمایش مایع نخاع تنها راه تشخیص بیماری است. درهمان موقع که مایع نخاع گرفته میشود. باید یك یا دو کشت خون هم از بیمار گرفت. درصورتیکه بیمار دچار عارضهٔ پوستی است از آن عارضه باید لام تهیه کرد. ته‌چشم بیمار را قبل از پونکسیون مایع نخاع باید دید. مایع نخاع همیشه درحال خوابیده گرفته شود خصوصاً درصورتیکه امتحان ته‌چشم Disc رنگ پریده باشد لازم است ازسوزن با قطر کوچك استفاده کرد.

در مننژیت‌های میکربی مایع نخاع دارای سلول زیاد، قند کم وپروتئین بالا است.

سلولها معمولا پلی‌نوکلئز هستند. در ۲/۳ بیماران رنگ‌آمیزی مایع نخاع میکرب را به‌طور مستقیم نشان میدهد. درصورتیکه Fluorescent Microscope در دسترس باشد کمك موثری برای تشخیص نوع میکرب است خصوصاً برای بیمارانی که قبلا آنتی‌بیوتیك مصرف کرده باشند. مایع نخاع را باید کشت داد. لام را باید بارنگ آمیزی، گرم رنگ کرد. بخصوص درمواردی که به‌مننژیت پنومو کولی خطیر و یا مننگو کوکی حادظنین هستیم، چه‌دراینصورت درلام رنگ‌آمیزی شده مقدار زیادی میکرب وجود دارد که به‌تشخیص بیماری و نوع میکرب مولد آن کمك موثری می کند. قبل‌ازاینکه به‌بحث درباره درمان بیماری بپردازیم خوب است ببینیم کدامیك ازمیکرب‌ها در اطفال بیشتر مولد بیماری هستند.

(جدول‌شماره۱) نوع میکرب وکثرت ابتلاء را برحسب‌سن‌طفل معین میکند.

(جدول۱)

نوع‌میکرب	تعداد بیماران برحسب‌سن‌ابتلاء به سال				سرنوشت	مجموع بیماران
	کوچکتر ازیکسال	۱ تا۴	۵ تا ۱۴	۱۵تا۲۹		
هموفیلوس آنفلوآنزا	۱۷۳	۲۴۴	۳۰	۳	زنده	۴۵۰
	۱۳	۱۱	۰	۰	مرگ	۲۴
	۱۸۶	۲۵۵	۳۰	۳		۴۷۴
مننگوکوك	۵۱	۱۰۸	۵۶	۶۷	زنده	۲۸۳
	۷	۷	۴	۴	مرگ	۲۲
	۵۸	۱۱۵	۶۰	۷۱		۳۰۴
پنوموکوك	۳۳	۳۰	۱۹	۱۷	زنده	۹۹
	۶	۲	۲	۰	مرگ	۱۰
	۳۹	۳۲	۲۱	۱۷		۱۰۹
میکرب‌غیر مشخص	۷۶	۵۶	۳۳	۳۷	زنده	۱۹۳
	۴	۱	۱	۲	مرگ	۸
	۷۱	۵۷	۳۴	۳۹		۲۰۱

با نگاهی به‌جدول (شماره۱) بخوبی معین میشود که میکرب هموفیلوس آنفلوآنزا بزرگترین عامل بیماری‌زا را تشکیل میدهد و در کودکان کوچکتر ازیکسال وتاچهارسالگی رقم بزرگی ازمننژیت‌ها مربوط به این نوع میکرب است که همیشه باید در نظر طبیب اطفال باشد. در سال اول عمر خطر مرگ ومیر فراوان دارد. نکته‌ای راکه باید بآن توجه کرد اینستکه در سنین کوچکتر از دوماه این میکرب کمتر باعث ابتلاءاست. ۱۰٪ کلیه مننژیت‌ها با این میکرب واکثراً از گروه B است که در نازوفارنکس کودکان وجود دارد. بیماری خود بخود یا بعد از ابتلای عفونت جهاز فوقانی تنفس تظاهر میکند. دومین عامل‌مولد مننژیت مننگوکوك است که‌بصورت اپیدمی تظاهر میکند. شایع‌ترین سن‌ابتلاء درسال اول عمر تا چهارسالگی است.

سومین علت شایع، پنوموکوك است. اطفالی که دچار شکستگی قبلی جمجمه ویا عیبی درستون فقرات و سینوسهای اتموئیدداشته باشند کراراً دچارمننژیت بااین میکرب میشوند. مننژیت استرپتوکوکی خیلی نادر ومننژیت استافیلوککی فوق‌العاده کم‌است.

میکرب مولد بیماری اغلب یکی‌است ندرتاً ممکن‌است چند نوع باشد. درمواردی‌که نوع میکرب مختلف است یاطفل دچارعیوب مادرزادی‌ایمونوگلبولینها است و یااطفالی‌هستند با مننگوسل‌ویا آنهائیکه قبلا عمل جراحی برروی دستگاه عصبی داشته‌اند.

تقریباً در ۲۰٪ بیماران بامننژیت چرکی واضح‌هیچ نوع میکربی پیدا نمیشود این‌اطفال ازنظرسن‌ابتلاء مانند مننژیت‌مننگوکوکی هستند. معمولاً این بیماران قبلاً با آنتی‌بیوتیك درمان شده‌اند و این امر علت اصلی پیدا نشدن میکرب است.

نوع میکرب مولد بیماری در نوزادان کاملاً متفاوت است و بهمین جهت درمان مننژیت نوزادان احتیاج بدقت خاصی دارد. برای درمان صحیح‌مننژیت نوزادان لازم‌است‌نوع میکربی‌را که معمولاً باعث مننژیت آنهااست بشناسیم. نظری بجدول (شماره۲) کمکی‌است برای‌تعیین‌علت‌مننژیت در نوزادان یعنی اطفال کوچکتر ازیکماه.

(جدول ۲)

میکرب مولد		تعداد بیماران زنده	تعداد بیماران مرگ‌ومیر	مجموع	مرگ‌ومیر درصد
گرم منفی					
E Coli		۷	۱۲	۱۹	۶۳/۲
Paracolon		۸	۵	۱۳	۳۸/۵
K. A Group		۴	۷	۱۱	۶۳/۷
Proteus		۳	۱	۴	۲۵/۰
Salmonella		۱	۲	۳	۶۶/۷
H. Influenza		۵	۲	۲	۱۰۰/۰
Pseudomonas		۱	۵	۱	۵/۰
گرم مثبت					
Listeria		۲	۳	۵	۶۰/-
Beta Hemolytic strep		۱	۳	۴	۷۵/
Alpha Hemolytic strep		۱	۰	۱	۵/
S. Albus		۲	۱	۳	۳۳/۳
Pneumo coccus		۱	۳	۳	۶۶/۷
Unknown Etiology		۱۷	۵	۲۲	۲۲/۷

بطوری‌که ازاین جدول مستفاد میگردد ، میکرب مولد مننژیت نوزادان اکثراً میکرب‌های گرم‌منفی هستندکه‌باید بهنگام‌درمان مننژیت نوزادان توجه‌کافی داشت.

درمان

نوزادان ـ در دوران نوزادی هیچ داروئی بیش از ۲/۳ موارد در درمان مؤثر نیست بنابراین باید ازمخلوط پنی‌سیلین یاآمپی‌سیلین همراه باکانامایسین استفاده‌کرده‌که بنظر میرسد در ۹۵٪ موارد مؤثر است.

شروع درمان را با Ampicillin بمقدار ۷۵ تا ۱۵۰ میلی‌گرم برای هرکیلو در۲۴ ساعت و Kanamycin ۱۵ میلی‌گرم‌برای هرکیلودر ۲۴ساعت انتخاب میکنیم.

بعد ازجدا شدن میکرب وبدست آمدن نتیجه آزمایش حساسیت میکرب، بهتراست هر نوع داروئی‌که میکرب مولد بیماری‌به‌آن حساس است، جایگزین این درمان شود.

مدت درمان دراین سن باید سه‌هفته باشد. لازم است دراین‌مدت پونکسیون مکررمایع نخاع‌وکشت آن بعمل آید. درمواردخیلی نادرکه میکرب‌مولد Pseudomonas باشد ازتزریق داخل‌نخاعی Polymixln میتوان استفاده‌کرد.

کودکان ـ درصورتیکه شواهدی برای اینکه تصورکنیم ارگانیسم غیرعادی درکار است موجود نباشد (مانند عمل نورولوژی قبلی، اندوکاردیت، عیب‌ایمونولوژیك ولوسمی) بهترین‌دارو برای‌شروع درمان‌آمپی‌سیلین‌است. مقداراین‌دارو ۱۵۰ تا ۳۰۰میلی‌گرم‌برای هرکیلوگرم‌وزن در۲۴ساعت‌است. اثرآمپی‌سیلین‌روی هموفیلوس انفلوآنزای‌گروه B باندازه‌کلرامفنیکل است درحالیکه اثرات احتمالی سوء این دارو را ندارد. بعلاوه فعالیت آن مانند پنی‌سیلین G است. در مورد میکربهای مننگوکوك و پنوموکوك و سایر میکربهائی‌که به پنی‌سیلین حساسند ، در حقیقت خود این دارو به‌تنهائی‌ثابت‌شده، که‌داروی‌انتخابی‌برای‌شروع‌درمان‌است.

بعد از اینکه نوع میکرب معلوم شد درصورتیکه میکرب مولد بیماری پنوموکوك یا مننگوکوك باشد میتوان از پنی‌سیلین G استفاده‌کرد. مقدارپنی‌سیلین۳ میلیون واحدبرای‌اطفال تادوسال و۶میلیون واحد برای اطفال ۳تا۶سال و۱۵میلیون واحد برای اطفال‌بزرگتر از۶ سال‌در۲۴ ساعت‌است. آمپی‌سیلین وپنی‌سیلین باید ازراه داخل وریدی بکاررود.

درگذشته داروی انتخابی برای مننگوکوك ، سولفامیدها بودکه امروز ۲/۳ بیماران بهاین دارو مقاوم‌هستند. با در نظر گرفتن اثرسمی، سولفامید نمیتواند موفقیت وموقعیتی در درمان بیماران مبتلای به مننژیت داشته باشد .

درمواردی‌که میکرب، هموفیلوس‌باشد ویامیکرب مشخصی‌معلوم نگردد باز داروی انتخابی در درمان همان‌آمپی‌سیلین بامقادیر گفته شده است.

در بیمارانی‌که به‌پنی‌سیلین حساسیت دارند میتوان از داروهائی مانند کلرآمفنیکل ، تتراسیکلین‌ها و Cephalothin استفاده کرد.

مدت درمانـ باید توجه خاص بحال عمومی بیمار داشت. بعداز ۲۴ تا ۳۶ ساعت از شروع درمان مجدداً مایع نخاع را بذل و این‌کاررا دوسه‌بارتکرارمیکنیم.

برای قطع درمان باید اولاً بیمار پنج‌روز متوالی تب نداشته‌باشد ثانیاً سلول مایع نخاع‌کمتر از ۳۰ سلول و پروتئین‌آن بمیزان طبیعی وحال عمومی رضایت‌بخش باشد.

دقت در وجود علائم بالا برای قطع درمان ضرور است وسبب‌عدم برگشت بیماری میگردد.

علاوه بردرمان‌آنتی‌بیوتیکی شدید درمواقع لازم درمان‌های زیر را هم باید درنظر گرفت.

۱ـ فشارخون بیمار باید درنظر گرفته‌شود.

۲ـ حجم مایعات بدن بحال‌طبیعی برگردد.

۳ـ دیژیتالیزاسیون درصورت‌لزوم.

۴ـ استعمال استروئیدها . خیلی‌ها انجام داده‌اند ولی موارد کنترلی وجود نداردکه بدانیم بکار بردن آن اثر بهتری داشته است یا نه.

۵ـ درمواردی‌که خیزحاد مغز درکار باشد میتوان از Manitol استفاده کرد (۲ گرم برای هرکیلو داخل وریدی در مدت ۳۰ دقیقه) تا حدودی درکنترل خیز مؤثر است.

باید دانست‌که تجویز داروها از راه داخل نخاعی بهیچوجه ضرورتی‌ندارد مگردرمواردی‌که میکرب‌بیماری Pseudomonas باشد. باید Polymixin را ازراه داخل نخاعی بکار برد.

در صورتیکه با وجود درمان تب بیمار ادامه داشته باشد باید عوارض بیماری را درنظرگرفت وخصوصاً به Subdural Effusion توجه خاص داشت، که در ۱۰ درصد بیماران مننژیت چرکی دیده میشود. عفونتهای قسمتهای دیگر مانند سینوسها، ماستوئید و عوارض کلیوی و بالاخره تب مربوط بداروها را هم همواره باید درنظر گرفت. وبالاخره باید درنظر داشت‌که بیمار پس ازبهبود وبهنگام نقاهت باید تحت نظر باشد و دقت دروجود اختلالات حرکتی‌وحسی(Motor و Sensory) بعمل‌آید. آزمایش شنوائی و درك هم‌لازم‌است انجام‌گیرد دو تاسه چهار ماه بعد از بهبود برای‌ارزیابی‌حال عمومی باید مرتباً مراجعه‌کند وتحت نظر و آزمایش‌های‌لازم قرارگیرد.

خلاصه- با وجود درمان‌های ضدمیکربی جدید، مننژیت بیماری خطیر دستگاه عصبی‌مرکزی است. ازاین نظر احتیاج به‌تشخیص بالینی دقیق‌ومطالعه نوع میکرب بیماری‌زا دارد. لازم‌است هرچه زودتر درمان صحیح از راه وریدی انجام گیرد. پونکسیون لمبر (L.P.) مجدد بعداز ۲۴ تا ۳۶ ساعت برای اینکه بدانیم درمان مؤثر بوده است ضرور است . درمان صحیح شوك لازم است و ارزیابی وضع عمومی طفل در دوران نقاهت و شناخت عوارض دراین دوره از واجبات است.

REFERENCES

1- Charles Varga Pediatric Medical Emergencies Fourth Edition.

2- Croover, R. V., Sutherland, J. M. and Landing, B. H.: Purulent meningitis of newborn infants. New Engl. J. Med., 264: 1115, 1961.

3- Ivler, D., Thrupp, L.D., Leedom, J. M., Wehrle, P. F. and Portnoy, B: Ampicillin in the treatment of acute bacterial meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1963, P. 335.

4- Leedom, J. M., Ivler, D., Mathies, A. W., Thrupp, L. D., Portnoy, B. and Wehrle, P. F.: Importance of sulfadiazine resistance in meningococcal disease in civilians. New Engl. J. Med., 273: 1395. 1965.

5- Leedom, J. M., Ivler, D , Mathies, A. W. Jr. Thrupp, L. D., Fremont, J. C , Wehrle, P. F., and Portnoy, B.: The problem of sulfadiazine-resistand meningococci. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1966, P. 281.

6. Mathies, A, W., Jr., Hodgman, J., and Ivler, D., Hemophilus influenzae meningitis in a premature infant. Pediatrics, 35: 791, 1965.

7- Mathies, A. W., Leedom J. M., Thrupp, L. D., et al.: Experience with ampicillin in bacterial meningitis. Antimicrobial Agnets and Chemotherapy - 1965, p. 610.