



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الامراض الباطنية

شعبة الأمراض العصبية

نشاط خميرة الأدينوزين دي أمناز (ADA) في السائل الدماغي
الشوكي كأداة متممة في التشخيص المبكر لإلتهاب السحايا السلي

**Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity-
A complimentary tool in the early diagnosis of
tuberculous meningitis**

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الداخلية

برئاسة

بإشراف

الأستاذ الدكتور

المدرسة الدكتورة

حسام الدين شبلي

رغد السمان

إعداد الدكتور

سالم المسالمة

للعام الدراسي ٢٠١٢-٢٠١٣ م

الفهرس

الصفحة	العنوان
	التهاب السحايا تحت الحاد (السلي)
٣	١ - التعريف والسبببات
٤	٢ - الوبائيات والفيزيولوجيا
٧	٣ - التظاهرات السريرية
١٠	٤ - التشخيص التفريقي
١٢	٥ - التشخيص
١٥	٦ - المعالجة
	التهاب السحايا الجرثومي الحاد (القيحي)
١٦	١ - التعريف والوبائيات
١٧	٢ - السبببات
٢٠	٣ - الفيزيولوجيا المرضية
٢١	٤ - التظاهرات السريرية و الاختلاطات
٢٢	٥ - التشخيص
٢٦	٦ - العلاج
٣٠	٧ - الانذار
٣١	الدراسة الاحصائية
٦١	المراجع

أولاً : القسم النظري

التهاب السحايا تحت الحاد (السلي)

SUBACUT MENINGITIS (TUBERCULOSIS)

المقدمة :

وصف مرض السل أولاً في القرن الخامس قبل الميلاد من قبل أبوقراط والذي وصف حالات من "السل" (الكلمة الاغريقية للسل هي phthisis) وقد استعمل هذا المصطلح لوصف الضمور المترافق مع الألم الصدري و السعال ونفث الدم في القشع، ومنذ ذلك الوقت ما زال السل مرضاً كارثياً مع وقوع أكثر من ٩ مليون إصابة جديدة بالسنة وأكثر من مليون حالة وفاة متعلقة بالسل عند المرضى غير المصابين بمتلازمة نقص المناعة المكتسب كل سنة^(١).

العامل الممرض الأكثر شيوعاً لحالات السل الرئوي وغير الرئوي هي المتفطرات السلية Mycobacterium tuberculosis، وبسبب فيروس نقص المناعة المكتسب ازدادت نسبة الإصابة بالمتفطرات غير السلية^(٢).

مع العلم أن الإصابة الرئوية هي التظاهر الأكثر شيوعاً للسل إلا أن إصابة الجهاز العصبي المركزي وحدوث التهاب السحايا السلي المرافق تمثل الشكل الأشد للسل. يبلغ معدل الوفيات في الحالات غير المعالجة ١٠٠% تقريباً وقد يؤدي تأخير المعالجة إلى أذية عصبية دائمة لذلك من الضروري الوصول إلى التشخيص بسرعة لبدء المعالجة المضادة للسل لتجنب حدوث الاختلاطات^(١-٢). قد يصيب التهاب السحايا السلي TBM الأطفال وذروة الوقوع هي خلال السنوات الأربع الأولى من الحياة^(٢).

العوامل المسببة لالتهاب السحايا السلي :

المتفطرات السلية هي عصيات لا هوائية غير متحركة وإيجابية الغرام وتتراوح في شكلها من كروية إلى ألياف قصيرة والتي قد تكون متفرعة. يحتوي جدارها الخلوي على الشحميات والسكريات الببتيدية والأرابينومانانز^(٣).

هناك مظهر مميز للمتفطرات السلية وهي قدرتها على احتباس الصباغ والذي يمكن إزالته من العضويات الدقيقة الأخرى باستعمال الكحول أو سوائل الحموض المعدنية الممددة مثل حمض كلور الماء، و تعزى هذه الخاصية لوجود طبقة شمعية مركبة من حموض فطرية في جدارها الخلوي ولهذا السبب فهي تدعى العصيات المثبتة للحمض بعد الصباغ باستعمال صبغة تسيل نيلسون.

تعتبر العوامل المسببة لالتهاب السحايا السلي هي بشكل أساسي أفراد من عائلة المتفطرات السلية وبشكل أقل شيوفاً من عائلة المتفطرات غير السلية مع العلم بأن معدل وقوع التهاب السحايا السلي الناجم عن الإصابة بالمتفطرات غير السلية قد ازداد بشكل كبير منذ بدء الجائحة بفيروس HIV وهي تسبب معدلاً أعلى للوفيات على الرغم من إعطاء المعالجة المناسبة.

أما الإصابة بالتهاب السحايا السلي بمتفطرات كنساس M. Kansasii فهي مشابهة لالتهاب السحايا السلي بالمتفطرات السلية وبالتالي يجب اعتبارها موجودات هامة عندما يتم عزل المتفطرات غير السلية من عينة زرع السائل الدماغي الشوكي وليس رفضها ببساطة واعتبارها تلوث خارجي^(٤).

الوبائيات EPIDEMIOLOGY (١-٢):

إن سل الجهاز العصبي المركزي هو الشكل الأكثر شدة للسل خارج الرئوي ويشكل حوالي ١% من الإصابات الجديدة سنوياً ويعتبر التهاب السحايا السلي الشكل الأكثر شيوفاً للمرض.

حاولت عدة دراسات تقييم الوبائية الخاصة بالمرض وكانت النتائج متنوعة من حيث معدل الوقوع ومعدل الوفيات ومختلفة بين بلد وآخر وفقاً لمستوى الحياة الاجتماعية والاقتصادية ومستوى الرعاية الصحية ، فمثلاً وجد أن معدل الوفيات في البلدان المتقدمة هو بين (٧% الى ٤٠%) ، ولكن هذه النسبة كانت أعلى بكثير في البلدان التي يستوطن فيها مرض السل أو الخمج بـ HIV وتصل إلى ٦٩% في جنوب افريقيا.

إن النقطة الأساسية في فهم الوبائيات المتعلقة بالمرض هي حقيقة أن كل من التهاب السحايا السلي والخمج السلي مرتبطان بشكل وثيق ، وبالتالي فمن المقبول بشكل عام اعتبار أن حدوث التهاب السحايا السلي في مجتمع ما يكون متعلقاً بالإصابة بالخمج السلي والعكس بالعكس ، وبالتالي نفترض أن هذين المرضين يشتركان بنفس الخصائص الوبائية على المستوى العالمي.

ووفقاً للمعطيات الحديثة المتوفرة فإن معدل الوقوع العالمي للسلي في العام ٢٠٠٩ كان ٩.٤ مليون حالة وهذا يكافئ نسبة ١٣٧ لكل ١٠٠.٠٠٠ من الناس علماً أن معظم هذه الإصابات تتركز في آسيا وأفريقيا وبنسبة أقل في أوروبا والأميريكتين ، و تساهم الدول النامية في أكثر من ٨٠% من الاصابات الفعالة في العالم.

وقد ارتفع معدل الوقوع العالمي بعد انخفاض أولي في بدايات القرن العشرين بسبب انتشار الإصابة بفيروس HIV مع بلوغ الذروة في العام ٢٠٠٤ ثم حدوث تناقصٍ بطيء ، لكنه ثابت في معدل الإصابة و معدل الوفيات.

و يشكل الخمج بـ HIV العامل الأهم في تقرير الإصابة بالتهاب السحايا السلي ويتلوه العمر، كذلك يشكل العامل الاقتصادي و الاجتماعي في مجتمع معين عاملاً هاماً أيضاً حيث يصاب البالغين بالتهاب السحايا السلي TBM بنسبة أكبر من إصابة الأطفال في المجتمعات التي يكون فيها انتشار السل منخفضاً بينما في المجتمعات التي يكون فيها السل منتشراً تكون هذه العلاقة معكوسة.

و فيما يتعلق بإصابة الأطفال يبدو أن التهاب السحايا السلي يصيب بشكل رئيسي الأطفال الأقل من ٥ سنوات عمراً و يعتبر العمر الوسطي لذروة الوقوع هو بين ٢٣ و ٤٩ شهراً ووفقاً للدراسات تكتسب العدوى بشكل رئيسي بالتماس المباشر مع مريض مصاب بالسل الرئوي.

الفيزيولوجيا المرضية PATHOPHYSIOLOGY:

حدثت تطورات كبيرة في فهم الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب السحايا السلي TBM منذ وصفه للمرة الأولى في عام ١٩٣٦ وذلك بسبب الأبحاث المستمرة في

هذا المجال. ولكن ما تزال الآلية الدقيقة لحدوث هذا التظاهر غير الشائع و الكارثي للسلسل غير مفهومة بشكل كامل^(٢).

يحدث المرض بسبب خمج جديد أو بسبب تنشيط خمج كامن بالسلسل وفي كلتي الحالتين يحدث الشكل المنتشر للخمج من بؤرة خارج السحايا ووفقاً لأدلة حديثة يبدو أن بعض السلالات قادرة على إحداث المرض المنتشر أكثر من غيرها^(٢).

ولقد أظهرت الدراسات التأثير المحتمل لعلاقة النمط الجيني للمتفطرات السلية مع الأشكال الجينية للمضيف على النمط الظاهري للمرض حيث يبدو أن الأنواع المختلفة للأنماط الجينية للمتفطرات السلية تسبب حدوث نماذج مختلفة من الاستجابة المناعية عند المضيف. فمثلاً هناك دليل على أن بعض سلالات المتفطرات السلية توجد بشكل أكثر شيوعاً في أوروبا وأمريكا وهي أقل إحداثاً لالتهاب السحايا السلي عند البالغين الفيتناميين مقارنة مع السلالات السائدة في آسيا^(٢).

لم تفهم الآلية الامراضية على المستوى الخلوي بعد بشكل كامل ووفقاً للمفاهيم الحديثة يلعب الثلاثي : (الخلايا اللمفاوية T المساعدة و البلاعم والمضيف) دوراً أساسياً ، وعبر التفاعل بين مكونات هذا الثلاثي فإن الانتريفيرون γ والانتريلوكين $\beta 1$ وعامل التخر الورمي يعزز من تشكل الورم الحبيبي بطريقة مشابهة لما يحدث في الإصابة الرئوية^(٤).

وعلى المستوى المجهرى هناك دليل على أن التهاب السحايا السلي يتطور على مرحلتين حيث يكون البدء هو دخول المتفطرات السلية إلى جسد المضيف مع حدوث غزو الرئة بعد ذلك ثم انتشار العضيات الدقيقة إلى العقد اللمفية الناحية والذي يؤدي الى تشكل المعقدات الأولية و تعرف الآفات المميزة للمرض في حالة إصابة الجهاز العصبي المركزي باسم (بور ريتش Rich's Foci) والتي وصفت أولاً في أوائل الثلاثينيات من القرن الماضي وهي تمثل بؤراً تحت الأم الحنون أو تحت البطانة العصبية بقطر حوالي ١مم وتتشكل بسبب انتشار المتفطرات السلية الى السحايا أو البرانشيم الدماغى.

وعلى الرغم من عدم وضوح فيما إذا كانت المتفطرات السلية تعبر الحاجز الدموي الدماغي على شكل عضيات خارج خلوية أو ضمن البلاعم المخموجة إلا أنها تنتشر الى الجذلة العصبية المركزية عن طريق الدم^(٢).

ويحدث هذا الانتقال إما أثناء المرحلة القصيرة التي يحدث فيها التجرثم الدموي المرافق لطور تشكل المعقد الأولي أو كنتيجة لحدوث التجرثم الدموي لفترة أطول بسبب عدم شفاء المعقد الأولي والذي يفسر حوالي ١٠% من كل الحالات.

وإذا تطور حدوث السل الدخني فإن انتشار المرض الى الجهاز العصبي المركزي يكون أكثر احتمالاً، ويبدو أنه الآلية المرضية الرئيسية عند الأطفال.

كذلك هناك احتمال أقل شيوعاً وهو حدوث الانتشار المباشر من التهاب الأذن السلي أو من التهاب عظم القبة السلي Calvarial Osteitis.

عندما تتوضع المتفطرات بأعداد كبيرة كجزء من السل الأولي عند الرضع والأطفال الصغار فهي تشكل آفات مميزة وتسبب حدوث التهاب السحايا السلي خلال ٦ أشهر من الخمج الأولي. على كل قد لا يسبب توضع المتفطرات عند البالغين والأطفال الأكبر سناً أي استجابة مناعية أو قد تسبب مرضاً كامناً حتى يسبب التمييز المناعي للمرض أو إعادة التنشيط تشكل الآفات في الجهاز العصبي المركزي.

تتضمن المرحلة الثانية حدوث تمزق بؤر ريتش Rich's Focus وتحرر المتفطرات الى المسافة تحت العنكبوتية وهذا يسبب حدوث الاستجابة الالتهابية الورمية الحبيبية المعتمدة على الخلايا اللمفاوية التائية والتي تؤدي الى حدوث مظاهر التهاب السحايا السلي. ويمكن أن يؤدي هذا التفاعل الالتهابي الى تشكل الالتصاقات - بسبب النضجة الغنية بالخلايا والفيبرين في السحايا القاعدية - وكذلك يؤدي الى حدوث التهاب الأوعية الطامس Obliterative vasculitis الذي يصيب بشكل رئيسي الشريان السباتي الباطن و الشريان المخي الأوسط الداني، والأوعية الثاقبة للعقد القاعدية او يمكن لها أن تمتد حتى الى المتن Parenchyma وتؤدي الى حدوث التهاب الدماغ السلي.

وإذا أدت الالتصاقات إلى أذية الحفرة بين السويقتين تصاب الاعصاب القحفية (بشكل رئيسي II و IV و VI). وقد تؤدي إصابة الصهاريح القاعدية إلى انسداد الجريان الخارجي للبطين الرابع أو المسال المخي وبالتالي حدوث استسقاء الدماغ حيث يترافق وجوده مع إنذار سيئ وفشل المعالجة.

تؤدي إصابة البرانشيم والتهاب الأوعية إلى حدوث الاحتشاءات (في أغلب الأحيان يصيب توزع الشريان المخي الأوسط والشرابين المخططة) والتهاب الدماغ على التوالي والذي يفسر غالبية حالات العجز العصبي الناجمة عن المرض.

هناك مظهر آخر لالتهاب السحايا السلي وهو إصابة النخاع الشوكي وهذا يحدث إما بسبب الانتشار المباشر من الفقرات المصابة أو ثانوياً بسبب الامتداد من التهاب السحايا السلي في الدماغ أو كأفة سلية بدئية وهو الأقل شيوعاً.

في الحالة الأولى تعرف إصابة أجسام الفقرات بالسلسلة بداء بوت Pott's Disease ويحدث إما بسبب الانتقال المباشر عن طريق الدم أو (الأقل شيوعاً) بسبب الانتشار من العقد اللمفاوية بجانب الأبهري المصابة المجاورة.

في حالة انتقال المرض من القحف فإن الآلية المعتادة هي تمزق بؤرة ريتش Rich's Focus إلى الحفرة العنكبوتية الشوكية بدلاً من السحايا القاعدية^(٢).

التظاهرات السريرية : CLINICAL PRESENTATION :

قد يأخذ سل الجهاز العصبي المركزي عدة أشكال والتي لا يمكن تصنيفها بسهولة (انظر الجدول ١). بالإضافة إلى التهاب السحايا والذي هو الشكل الأكثر شيوعاً فإنه يسبب أيضاً آفات شاغلة للحيز في البرانشيم الدماغية بالإضافة إلى الأعراض البؤرية لإصابة النخاع الشوكي والبنية العظمية المحيطة به.

الجدول ١ : تصنيف سل الجهاز العصبي المركزي^(٢)

<u>Intracranial central nervous system tuberculosis</u>	✓ Tuberculous meningitis ✓ Tuberculous meningitis with miliary ✓ tuberculosis ✓ Tuberculous encephalopathy ✓ Tuberculous vasculopathy ✓ Central nervous system tuberculoma ✓ Tuberculous brain abscess
<u>Spinal central nervous system tuberculosis</u>	✓ Pott's spine and paraplegia ✓ Tuberculous arachnoiditis ✓ Non osseous spinal tuberculoma ✓ Spinal meningitis

التهاب السحايا السلي ضمن القحف :

يتميز التهاب السحايا السلي بحدوث طيف واسع من المظاهر السريرية وهذا ما قد يسبب تحدٍ تشخيصي ويتطلب مقداراً عالياً من الشك السريري^(٥).

ويتظاهر التهاب السحايا السلي بشكل تحت حاد على مدى فترة متغيرة من الزمن والتي تتراوح بين أسابيع الى أشهر وتوجد عند معظم المرضى قصة من أعراض مبهمه غير نوعية تدوم من أسبوعين الى ثمانية أسابيع قبل حدوث التخريش السحائي.

تتضمن هذه الأعراض البادرية : التعب، الدعث، القهم، الحمى، والصداع.

وفقاً للدراسات أصيب ٧٥% من المرضى بالخمج قبل حوالي ١٢ شهراً على الأقل من إصابتهم بالتهاب السحايا السلي حيث كان السل الرئوي موجوداً في ٣٠% الى ٥٠% من هؤلاء المرضى.

أظهر الفحص السريري عند البالغين وجود تبدل مستوى الوعي الذي يتراوح بين الوسن الى السبات و أعراض سحائية وأعراض عصبية بؤرية ولكن أثبتت الدراسات أن صلابة النقرة قد تكون غائبة في حتى ٧٥% من الحالات وكذلك الأمر قد يكون الصداع والحمى غائبين في حتى ٢٥% من الحالات^(٦-٧).

تتضمن الأعراض البادرية عند الرضع : الهياج و الوسن و رفض الرضاعة، والألم البطني والذي غالبا ما يترافق مع تبارز اليافوخ .

أما بالنسبة للبالغين فإن الأعراض الأكثر شيوعاً هي الصداع وتبدل الحالة العقلية ولكن من جهة أخرى فإن الحمى عرض غير مستقر ولا يحدث كثيراً .

تتضمن التظاهرات غير النموذجية حدوث ترقى سريع مشابه لما يحدث في التهاب السحايا القيحي مع حدوث عته، إضافة لالتهاب الدماغ مع اختلاجات والتي قد تحدث في أي مرحلة.

تحدث شلول الأعصاب القحفية في ٢٠% الى ٣٠% من المرضى بسبب الالتصاقات وقد تكون الأعراض الأساسية عند الحضور أو التي قد تحدث كاختلاطات في أي مرحلة وغالبا ما تصاب الأعصاب II، III، IV، VI، و VII علما أن إصابة العصب القحفي السادس هي الأكثر شيوعاً.

قد تتضمن الأعراض العصبية البؤرية أيضاً الشلل النصفي و شلل أحادي الطرف، وحبسة تعبيرية. وتتضمن الأعراض البصرية ضعف النظر والشلل العينية وهي تعزى الى حدوث التهاب الغشاء العنكبوتي في التصالب البصري وانضغاط التصالب البصري في حالة استسقاء الدماغ أو إصابة العصب البصري بالاورام الحبيبية. وتختلف الصورة السريرية وفقاً لموضع هذه الأفات في حالة

الاورام الحبيبية السلية او خراجة الدماغ السلية الحادثة كاختلاط لالتهاب السحايا السلي .

ويعتبر التهاب الغشاء العنكبوتي السلي هو اختلاط نادر لالتهاب السحايا السلي ضمن القحف بسبب انتشار المرض للأسفل والذي يمكن ان يؤدي الى حدوث عيوب عصبية محيطية شديدة غالباً ما تحدث بعد الاستجابة الاولى للمعالجة المضادة للسلي .

أما متلازمة افراز الهرمون المضاد للإدرار غير المناسب SIADH فهي اختلاط أكثر شيوعاً ويترافق مع انذار سيء^(٢) .

ومع تطور العملية الالتهابية قد تحدث بؤراً من التهاب الدماغ والذي يوصف بشكل مناسب بالتهاب الدماغ والسحايا المنتشر مع أعراض اضطرابات عصبية تمتد بين الوسن الى السبات.

التهاب السحايا الشوكية السلي :

تكون الصورة السريرية لالتهاب السحايا الشوكية السلي متغايرة اعتماداً على مرحلة المرض والآلية المسؤولة عن الإمراضية. عندما تكون الآلية ثانوية لتمزق بؤرة ريتش Ritch's focus فقد يتظاهر المرض بحدوث الحمى والصداع وألم جذري منتشر واعتلال النخاع أو بحدوث تطور تدريجي لأعراض انضغاط النخاع الشوكي والتي تسيطر على التظاهرات السريرية والتي يمكن أن تؤدي الى اختلاط التشخيص مع ورم ضمن الجافية.

يمكن للطيف السريري أن يشمل أيضاً حدوث ارتكاس تناقضي بعد بدء المعالجة المضادة للسلي يتمثل بحدوث التهاب الغشاء العنكبوتي بنفس الوقت أو بشكل سابق لظهور أعراض التهاب السحايا السلي.

إذا كان داء بوت Pott's disease هو المرض المستبطن فإنّ الأعراض المزمنة الناجمة عن حدوث تخرب مترقي في القرص بين الفقرات والعناصر

الفقرية قد تسبق إصابة السحايا لذلك يجب أن توجهنا هذه الأعراض لتشخيص التهاب السحايا.

وفي مثل هذه الحالات يترافق التهاب السحايا الشوكي مع مضض موضع فوق النواتئ الشوكية ومظاهر انضغاط النخاع الشوكي وفقاً لمستوى النخاع المصاب^(٢).

الجدول ٢: المظاهر السريرية الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا السلي^(٢)

Symptoms	Signs
1. Headache	1. Meningism
2. Vomiting	2. Oculomotor palsies
3. Low grade fever	3. Papilloedema
4. Lassitude	4. Depressed level of consciousness
5. Depression	5. Focal hemisphere signs
6. Confusion	
7. Behavioural changes	

مراحل المرض :

يصنف التهاب السحايا السلي وفقاً لشدة التظاهرات كمحاولة لتقييم الانذار وقد طبق نظام تصنيف مجلس الأبحاث الطبي منذ العام ١٩٤٨ عند مرضى التهاب السحايا السلي ويستعمل ثلاث مراحل متدرجة وفقاً لشدة المرض^(٢) :

✓ المرحلة الأولى: تشير إلى المرضى غير المصابين بأعراض عصبية بؤرية.

✓ المرحلة الثانية: تدل على المرضى الذين لديهم درجة من تبدل مستوى الوعي وعيوب عصبية بؤرية.

✓ المرحلة الثالثة: تشير للمرضى المصابين بالسبات او المرضى المصابين بشلول أعصاب قحفية متعددة وشلل نصفي و/أو شلل رباعي.

تم تبني بعض التعديلات على نظام التصنيف السابق في النصوص الطبية الحديثة. وكذلك تمّ اعتماد نظام التقييم الفيزيولوجي الحاد والصحي المزمن II ومقياس غلاسكو للسبات للتنبؤ بالإنداز عند مرضى التهاب السحايا السلي وتعتبر هذه المقاييس أفضل من نظام تصنيف مجلس الأبحاث الطبي من قبل بعض الباحثين^(٢).

على كل من المقبول عالمياً أن مرحلة التهاب السحايا السلي عند بدء المعالجة هو العامل الأكثر تأثيراً على الإنذار ويكون معدل الوفيات أكبر إذا تم البدء بالمعالجة في المرحلة III من تصنيف مجلس الأبحاث الطبي.

التشخيص التفريقي :

يعتبر تشخيص التهاب السحايا السلي تحدياً لأنه يمكن أن يقلد مجموعة واسعة من الحالات الطبية الأخرى. وبشكل عام، يبنى التشخيص على الأرضية السريرية وفحص السائل الدماغي الشوكي (الجدول ٣). وإن التشخيص التفريقي للمرض واسع نذكر منه :

١. الانتانات: الجرثومية (التهاب السحايا المعالج جزئياً، خراج الدماغ، داء الليستريات، الخمج بأنواع النيسريات، داء البروسيلات، الخمج بالتولاريميا)، الملتويات، الفيروسات (الحلأ، النكاف، الفيروسات القهقرية retrovirus، الفيروسات المعوية)، الفطرية (داء المستخفيات، داء النوسجات، داء المبيضات البيض، داء الشعيات، داء النوكارديات، داء الأكريات) والطفيلية (داء الكيسات المذنبة، داء الأميبا الشوكية، داء الاسطوانيات، داء المقوسات).

٢. الحالات غير الإنتانية: التهاب الأوعية، الذأب الحمامي

الجهازي، الحالات الورمية، التهاب السحايا الكيماوي، الحالات القلبية
الوعائية، داء بهجت، اعتلال الدماغ بابيضاض الدم النزفي الحاد

ومن وجهة نظر شعاعية فإنّ التهاب السحايا السلي ليس تشخيصاً شعاعياً
ولكن مثل هذه الإستقصاءات تجرى لنفي وجود حالات أخرى تقلد التهاب السحايا
ولكشف وجود موانع استعمال محتملة لإجراء بزل السائل القطني.

و بناء على الموجودات الشعاعية يتضمن التشخيص التفريقي لالتهاب السحايا
السلي عوامل ممرضة أخرى بالإضافة الى آليات التهابية غير إنتانية تصيب السحايا
الرقيقة وإصابة السحايا الورمية .

الجدول ٣: التشخيص التفريقي ل TBM بناء على الموجودات في السائل
الدماغي الشوكي^(٢)

CONDITION WHITE	BLOOD CELLS	PROTEIN	GLUCOSE
TBM	Elevated, L > PMN	Increased	Decreased
Cryptococcal meningitis	Elevated, L > PMN	Increased	Decreased
Partially treated bacterial meningitis	Elevated	Increased	Decreased
Viral meningitis	Elevated, L > PMN	Increased	Normal or decreased
Acute syphilis	Elevated, L > PMN	Increased	Normal
Late stage trypanosomiasis	Elevated, L > PMN	Increased	Decreased
Malignancy	Elevated, L > PMN	Increased	Decreased
Leptospirosis	Elevated, L > PMN	Increased	Decreased
Amoebic	Elevated, L > PMN	Increased	Decreased

التشخيص المخبري :

يعتبر إجراء البزل القطني وفحص السائل الدماغي الشوكي هي نقاط أساسية في التشخيص.

معايير السائل الدماغي الشوكي :

يظهر فحص السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا السلي ارتفاعاً في الضغط كما أن مظهر السائل قد يكون صافياً أو عكراً قليلاً مع وجود ارتفاع في الكريات البيض بين ١٠ الى ١٠٠٠ كرية في مم³ مع سيطرة للخلايا اللمفاوية و نادراً ما يتجاوز تعداد الخلايا هذه القيم، وبل على العكس يكون التعداد > ٥٠٠ كرية في مم³ في غالبية الحالات^(٨).

تظهر التحاليل الكيميائية نقص مستوى السكر وارتفاع مستوى اللاكتات والبروتين خاصة في الحالات التي تترافق مع انسداد جريان CSF والتي يكون انذارها أسوأ.

في المراحل المبكرة من سير المرض قد يكون تعداد الكريات البيض المفصصة مرتفعاً مع سكر أو بروتين ضمن الطبيعي وهذا ما يعقد من التشخيص التفريقي للحالة خاصة عند محاولة تفريقها عن التهاب السحايا الجرثومي أو الفطري. لكن يترافق ارتفاع تعداد الكريات البيض المفصصة مع زيادة نسبة الزرع الإيجابي وقد يكون ذو قيمة انذارية خاصة عند مرضى HIV^(٩). وقد يحدث عند هؤلاء المرضى ارتفاع سائد في الكريات البيض والذي يترافق مع ارتفاع معدل البقيا لأنه يبدو أن له تأثيراً واقياً ضد التهاب السحايا السلي.

الفحص المجهرى^(١٠-٩-٢)

يجب إجراء الفحص المجهرى المباشر لجميع اللطاخات المصبوغة بصبغة تسيل نيلسن Ziehl-Neelsen عند جميع المرضى على الرغم من انخفاض حساسية الاختبار بسبب حدوث توقف نشاط المتفطرات المؤقت في CSF^(٩). و يجب فحص كل شريحة باستعمال العدسة الغاطسة في الزيت لمدة ٣٠ دقيقة بقوة تكبير على الأقل ٥٠٠-٣٠٠ مرة. ويفضل فحص كل شريحة من قبل فاحص مستقل لضمان الدقة.

تتراوح حساسية الإجراء بين ١٠-٨٧% بالاعتماد على حجم وعدد العينات قيد الدراسة وقد تنخفض النسبة إلى ٢% بعد ٥ إلى ١٥ يوما من بدء المعالجة (١٠).

ويبقى الفحص المجهرى للعينات المصبوغة باستعمال صبغة تسيل نيلسن أداة استقصائية هامة في التشخيص منذ أن قدمت لأول مرة في العام ١٨٨٢ من قبل روبرت كوخ Robert Koch لأنه يمكن لها أن تكشف معظم الحالات الخمجية بالمتفطرات كما أنها سريعة وقليلة التكلفة وبسيطة تقنياً ونوعية تجاه AFB.

ولكن لا يمكن لهذه الطريقة أن تميز بين المتفطرات السلية والمتفطرات الأخرى كما أنها تفتقر للحساسية ولا يمكن أن تطبق لمراقبة المعالجة لأنه لا يمكن لها أن تميز بين العصيات الحية والميتة. كما يبدو أن الحساسية المتعلقة باستعمال هذه الطريقة أقل في السل خارج الرئوي بسبب انخفاض الحمل الجرثومي بالإضافة إلى وجود بعض سلالات المتفطرات غير السلية والتي لا تثبت الصباغ بشكل جيد.

أوساط الزرع الصلبة والسائلة:

إن زرع المتفطرات هو المعيار الذهبي من الناحية الجرثومية لإثبات تشخيص التهاب السحايا السلي وذلك لأن عزل المتفطرات السلية من السائل الدماغي الشوكي يعتبر تشخيصاً محدداً للمرض مع العلم أنه في حالة وجود شك سريري قوي بالإصابة بالمرض يكفي عزل العامل الممرض من الرشفة المعدية أو الرشفة القصبية أو القشع أو العقد البلغمية لتوجيه التشخيص. وهناك أنواع متعددة من أوساط الزرع المستعملة لهذا الغرض. ومن هذه الأوساط تلك الحاوية على البيض، أو الأغار. وبسبب بطء نمو العضيات (بين ٤٠-٦٠ يوماً)، فإن هذه الطريقة الإستقصائية تفيد فقط في الدراسات البائية.

وبهدف تقصير فترة الزرع أوصت مراكز مراقبة والوقاية من الأمراض CDC باستعمال الأوساط السائلة للزرع. حيث صممت هذه الأوساط لكي تنقص من فترة الزرع بشكل كبير (إلى ١٢-١٥ يوماً) وقد تم تأكيد ذلك في عدة دراسات.

وقد أظهر استعمال كل من أوساط الزرع السائلة ووسط Middlebrook 7H10 الحاوي على الأغار أنه يزيد من نمو المتفطرات السلية المأخوذة من سوائل

الجسم لكن معدل الايجابية الأعلى تم الحصول عليه عند مشاركة كلا وسطي الزرع. يمكن أن يعزى هذا النجاح الى حقيقة أنه يستعمل في الأوساط السائلة مزيج من المواد المغذية (حمض الأوليك-OADC ، الألبومين، السكر، والكاتالاز) والصادات الحيوية (Amphotericin B، PANTA- Polymyxin B، Azlocillin، Trimethoprim، Nalidixic acid) والتي معا تعيق نمو الجراثيم الأخرى من البيئة.

وفقاً للنصوص الطبية فقد وجد أن معدل العزل من MGIT 960 يبلغ حوالي ٧.٤%، ١٨.٣%، أو ١١.٦% أما عند استعمال وسط LJ فقد وجد أن معدل العزل يبلغ ٤.٣-٦.٥%.

يستدل على حدوث النمو على وسط LJ بإنتاج مستعمرات مرتفعة وجافة بلون الكريم أما على وسط كيرشنر Kirchner media فيستدل على النمو بتشكيل جلدية سطحية والتي يجب أن تصبغ بصبغة تسيل نيلسن ومن ثم تنقل الى وسط LJ لإثبات الزرع وتحديد نوع المتفطرات. ويجب إثبات إيجابية الزرع بإجراء لطاخات مصبوغة بصبغة تسيل نيلسن.

و بسبب حدوث توقف النمو المؤقت في السائل الدماغي الشوكي يقترح بعض المؤلفين تصفية العينة وتلقيح الرسابة على وسط الزرع لزيادة حساسية هذه الطريقة.

مستويات الأنزيم أدينوزين دي أميناز Adenosine deaminase والتهاب السحايا السلي :

إن الأنزيم أدينوزين دي أميناز ADA عبارة عن أنزيم فعال في استقلاب البورين ويقوم بتحويل الأدينوزين ثنائي الأمين الى إينوزين دي أوكسي أدينوزين وهو موجود في كل النسيج خاصة في النسيج اللمفاوية^(١).

ويتعلق ارتفاع مستوى ADA في السل بتنشيط الخلايا اللمفاوية التائية والبلاعم بالاستجابة للمستضدات السلية وقد استعمل تحديد مستوى ADA في

مختبرنا بشكل روتيني لكشف فيما إذا كان الإنصباب الجنبى سلى المنشأ أم غير سلى المنشأ في حالات سريرية متنوعة^(١٢).

وفيما يتعلق باستعماله في سياق المقاربة التشخيصية لالتهاب السحايا السلى يعتبر استعماله وسيلة غير مكلفة و بسيطة وسريعة بعد إجراء البزل القطني على الرغم من أن ذلك ما يزال ماثرا للجدل.

وبناء على ذلك تم تطوير طرق محددة لكشف مستوى نشاط ADA مع العلم أن طريقة Giusti-Galanti هي الأكثر استعمالاً^(١٣).

ولقد أظهرت العديد من الدراسات أن مستويات ADA أعلى في السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا السلى مقارنة مع التهاب السحايا غير السلى. وبالإعتماد على القيم الفاصلة لكل دراسة فقد أظهرت الحساسية والنوعية ل ADA تغيراً طفيفاً.

في الواقع أظهرت القيمة الفاصلة ٦.٥ IU/لتر ل ADA في السائل الدماغي الشوكي حساسية مقدارها ٩٥.٨٣% ونوعية ٩٢.٨٥% أما القيمة الفاصلة ١٠ IU/لتر فقد توافقت مع حساسية ٩٤.٧٣% و النوعية ٩٠.٤%^(١٤-١٥). على كل، أظهرت الدراسات المجراة حديثاً لتقييم الاستعمال التشخيصي ل ADA أنه - وبغض النظر عن القيمة الفاصلة له - لا يمكنه أن يميز بين التهاب السحايا السلى وغير السلى ولكن دلّ على أن استعمال مجموعة قيم له في السائل الدماغي الشوكي قد يكون لها دور في تحسين تشخيص التهاب السحايا السلى خاصة بعد نفي الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي وبالتالي فإن دور مستوى نشاط ADA في تشخيص التهاب السحايا السلى ما زال موضع جدل مع التأكيد على الحاجة لجعل الطرق المتبعة معيارية بالإضافة الى تحديد القيمة الفاصلة له^(١٦).

ولا يزال يعتبر عيار مستوى نشاط ADA اختباراً تشخيصياً إضافياً^(١٤-١٥).

التشخيص الجزيئي :

دفعت الحاجة لوضع تشخيص سريع لالتهاب السحايا السلي إلى استعمال طرق التشخيص الجزيئي. وعلى الرغم من أن غالبية الإختبارات التجارية مرخص لاستعمالها فقط في السل خارج الرئوي فقد استعمل العديد منها في السل الرئوي ويجب التأكيد على أن المعطيات المتعلقة بقيمتها التشخيصية مبنية بشكل كبير على الخبرة من الدراسات المجراة على عينات من الرئة^(٢).

وحتى في مثل هذه العينات وبسبب الحاجة الى معايير تكافئ بين البرتوكولات المختلفة المتبعة والحاجة الى خطوط ارشادية واضحة فيما يتعلق بتقييم نتائج هذه الطرق فإن دور هذه الطرق ما يزال ماثرا للجدل.

من جهة أخرى، تستعمل تقنية الـPCR لتشخيص التهاب السحايا السلي، وهي تختلف بين مختبر وآخر.

تختلف نتائج الاختبارات الجزيئية على عينات CSF بين مختلف الدراسات وتتراوح الحساسية والنوعية بين ٥٠% - ٨٧.٦% و ٩٢%-٩٨.٦% على التوالي^(١٧). وتعزى الحساسية المنخفضة الى حجم العينة وذلك بسبب انخفاض عدد الجراثيم التي توجد عادة في CSF بالمقارنة مع حجات السوائل الأخرى وبالتالي فإن الحجم الأقل المقترح لعينة CSF هي ٢ مل.

معالجة التهاب السحايا تحت الحاد (السلي)^(١٨):

غالباً ما يتم البدء بمعالجة تجريبية لالتهاب السحايا الدرني على أساس الاشتباه العالي بدون دعم مخبري كاف. تتألف المعالجة المشتركة الابتدائية من الإيزونيازيد (٣٠٠ مغ/اليوم) و الريفامبيسين (١٠ مغ/كغ/اليوم)، و البيرازيناميد (٣٠ مغ/كغ/اليوم بجرعات مقسمة) والإيثامبوتول (١٥-٢٥ مغ/كغ/اليوم بجرعات مقسمة)، والبيريدوكسين (٥٠ مغ/اليوم)؛ وإذا كانت الاستجابة السريرية جيدة يمكن قطع العلاج بالبيرازيناميد والإيثامبوتول بعد ٨ أسابيع، والمتابعة بالإيزونيازيد والريفامبيسين لوحدهما مدة الـ ٦-١٢ شهراً التالية. من المقبول إعطاء شوط علاجي

من ٦ أشهر، ولكن يجب تمديد الشوط العلاجي لـ ٩-١٢ شهراً من المرضى الذين لا يحدث لديهم تحسن مرض لأعراض التهاب السحايا أو ذوي الزرع المتفطرية الإيجابية للـ CSF أثناء الشوط العلاجي يوصي بالعلاج بالديكساميثازون في المرضى الذين يطورون موه رأس.

التهاب السحايا الجرثومي الحاد^(١٨-٢)

ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

التعريف :DEFINITION

التهاب السحايا الجرثومي الحاد تعريفاً هو خمج قيجي حاد ضمن الحيز تحت العنكبوتية، يترافق بارتكاس التهابي في الـ CNS قد يفضي لتدني مستوى الوعي، نوب اختلاجية، ارتفاع الضغط داخل القحف (ICP) ونشبة. تصاب السحايا، الحيز تحت العنكبوتية والبرانشيم الدماغى بشكل متواتر في الارتكاس الالتهابي (التهاب سحايا ودماغ meningoencephalitis)

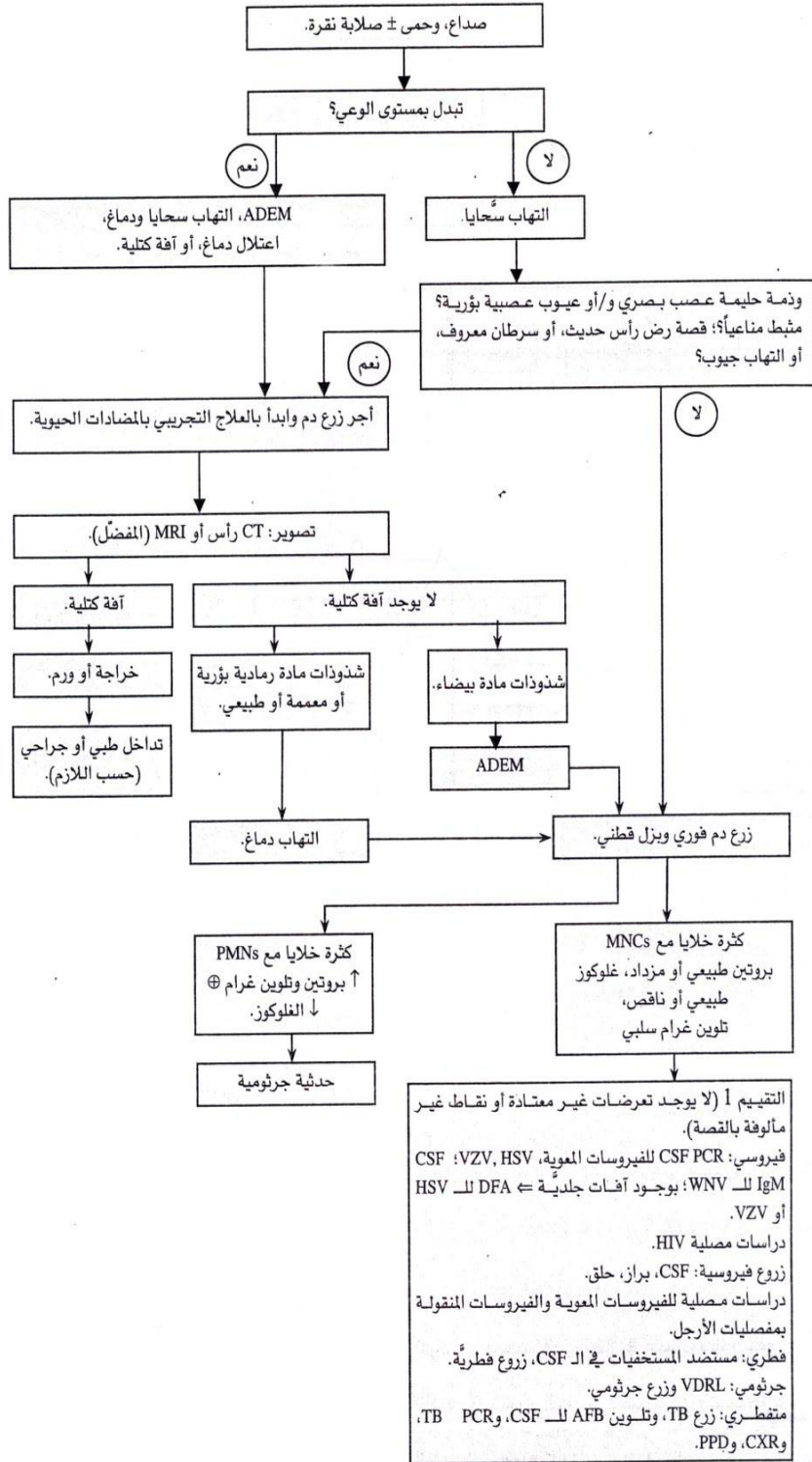
الوبائيات EPIDEMIOLOGY^(١٦،١٧)

يعد التهاب السحايا الجرثومي الشكل الأكثر شيوعاً لخمج الـ CNS القيجي ويقدر حدوثه السنوي بأكثر من ٢.٥ حالة / ١٠٠ ألف نسمة في الـ USA لقد تغيرت وبائيات التهاب السحايا الجرثومي بشكل جوهري في السنوات الأخيرة مع حدوث هبوط دراماتيكي في حدوث التهاب السحايا الناجم عن المستدمية النزلية haemophilus influenzae وهبوط أقل في التهاب السحايا العائد

للنايسيريا السحائية Neisseria meningitidis وذلك في أعقاب الاستخدام المتزايد واسع النطاق للقاح كلتا المتعضيتين يضم حالياً طيف العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً المسؤولة عن التهاب السحايا الجرثومي المكتسب بالمجتمع community-acquired bacterial meningitis كلا من العقديات الرئوية streptococcus pneumoniae (٥٠ %) والنايسيريا السحائية (٢٥ %) والمكورات العقدية المجموعة B (١٥ %) والليستريا المستوحدة Listeria monocytogenes (١٠ %)، تسبب المستدمية النزلية حالياً حوالي > ١٠ % من حالات التهاب السحايا الجرثومي في معظم الدراسات.

السببيات ETIOLOGY:

تعد العقديات الرئوية السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا في البالغين < ٢٠ عاماً وهي مسؤولة عن نصف الحالات المذكورة تقريباً (١, ١٠٠ ألف شخص/السنة)؛ وهناك عدد من العوامل المؤهبة تزيد من خطر الإصابة بالتهاب السحايا بالعقديات الرئوية أكثرها أهمية ذات الرئة بالمكورات الرئوية Pneumococcal pneumonia تشتمل عوامل الاختطار الإضافية وجود التهاب جيوب أو التهاب أذن وسطى بالمكورات الرئوية (حاد أو مزمن)، والكحولية والداء السكري واستئصال الطحال ونقص غاما غلوبولين الدم، وعوز المتممة ومرض الرأس مع كسر قاعدة القحف وسيلان أنفي للـ CSF.



الشكل 1-376-A: تدبير المرضى المشتبه لديهم خمج CNS. اختصارات: ADEM = التهاب دماغ ونخاع حاد منتشر؛ CT = تصوير مقطعي محوسب؛ MRI = تصوير بالرنين المغناطيسي؛ PMNs = كريات بيض عديدة أشكال النوى؛ MNCs = خلايا وحيدات نوى؛ CSF = سائل دماغي شوكي؛ PCR = تفاعل سلسلة البوليميراز؛ HSV = فيروس الحلأ البسيط؛ VZV = فيروس الحماق - المنطقة؛ WNV = فيروس النيل الغربي؛ DFA = الضد المتألق المباشر؛ TB = سل؛ CXR = صورة صدر بسيطة؛ PPD = المشتق البروتيني المنقى؛ EBV = فيروس إبشتاين - بار؛ CTEV = فيروس حمى قراد كولورادو؛ HHV = فيروس الحلأ البشري؛ LCMV = فيروس التهاب السحايا والمشييمات اللمفاوي.

يبقى معدل الوفيات عالياً بحدود الـ ٢٠% بغض النظر عن العلاج بالصادات.

تعد الناييسيريا السحائية مسؤولة عن ٢٥% من كل حالات التهاب السحايا الجرثومي (٠,٦ حالة/ ١٠٠ ألف نسمة/ السنة) وعن ما يقرب من ٦٠% من كل الحالات لدى الأطفال والبالغين الشباب بين عمر العامين والعشرين عاماً.

يعد وجود آفات جلدية حبرية أو فرفرية مفتاحاً مهماً لتشخيص خمج المكورات السحائية. يكون المرض صاعقاً لدى بعض المرضى حيث يترقى للوفاة في غضون بضع ساعات من البدء.

قد يبدأ الخمج باستعمار البلعوم الأنفي الذي قد ينجم عنه إما حالة الحامل اللاعرضي asymptomatic carrier state أو مرض مكورات سحائية غاز invasive meningococcal disease تعتمد خطورة المرض الغازي عقب الاستعمار البلعومي الأنفي على كل من عوامل الفوعة الجرثومية وآليات دفاع الثوي، بما في ذلك قدرة الثوي على إنتاج أضداد مضادات للمكورات السحائية وحل المكورات السحائية عبر كل من سبيل المتممة الكلاسيكي والبديل.

الأشخاص الذين لديهم عوز لأي من مكونات المتممة. بما في ذلك البروبردين properdin مؤهبون إلى حد كبير لأخماج المكورات السحائية.

العصيات المعوية سلبية الغرام سبب شائع بصورة متزايدة لالتهاب السحايا في الأشخاص المصابين بأمراض مزمنة وموهنة مثل الداء السكري، التشمع، الكحولية وبين المصابين بأخماج مزمنة في السبيل البولي.

قد يحدث التهاب السحايا بسلبيات الغرام Gram-negative meningitis كاختلاط للإجراءات الجراحية العصبية، خصوصاً بضع القحف.

كانت العقديات زمرة BstreptococcusBGroup أو العقدية القاطعة للدر S.agalactia مسؤولة في الماضي عن إحداث التهاب سحايا خاصة بين الولدان، لكنها اليوم تسبب التهاب السحايا في الأشخاص < ٥٠ عاماً بتواتر مزداد خصوصاً بوجود أدواء مستبطنة.

لقد أصبحت الليستريا المستوحدة سبباً مهماً بصورة متزايدة لالتهاب السحايا في الولدان (> شهر) ولدى الحوامل والأشخاص < ٦٠ عاماً، والمثبطين مناعياً من كل الأعمار، يكتسب الخمج عبر تناول أطعمة ملوثة بالليستريا؛ ولقد ذكر حدوث الخمج الليستريائي البشري المنقول بالطعام من الحليب، والأجبان اللينة، وسلطة الملفوف (الكرنب) المفروم، ومن أنماط عديدة من الأطعمة "الجاهزة للأكل" بما في ذلك اللحم المطبوخ المبرد والهوت دوغ (سندويش سجنق أو نقانق) غير المطبوخ.

تراجعت حالات التهاب السحايا بالمستدمية النزلية نمط b بين الأطفال بصورة دراماتيكية منذ أن تم إدخال لقاح الـ Hib المقترن (رغم ورود تقارير عن حالات نادرة من التهاب السحايا بالـ Hib في الأطفال الملقحين) يحدث التهاب السحايا بالمستدمية النزلية بصورة أكثر شيوعاً ما بين الأطفال غير الملقحين والبالغين.

تعد العنقوديات المذهبة والعنقوديات سلبية المخثرة (الكوأغولاز) أسباباً مهمة لالتهاب السحايا عقب الإجراءات الجراحية العصبية خصوصاً التحويلات المجراة لاستسقاء الدماغ، أو كاختلاط لمستودعات أومايا Ommaya تحت الجلدية المعدة لإعطاء العلاج الكيميائي داخل القراب intrathecal chemotherapy

الفيزيولوجيا المرضية PATHOPHYSIOLOGY

إن الحدث الأساسي في إمراضية التهاب السحايا الجرثومي هي الارتكاس الالتهابي المحرض بالجرثوم الغازي تنجم العديد من التظاهرات العصبية واختلاطات التهاب السحايا الجرثومي عن الاستجابة المناعية للعامل الممرض الغازي وليس عن الأذية النسجية المحرصة بالجرثوم بصورة مباشرة. كنتيجة يمكن للأذية أن تترقى حتى بعد تعقيم الـ CSF بالعلاج بالصادات.

معظم الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب السحايا الجرثومي هي نتيجة مباشرة لارتفاع مستويات السيتوكينات والكيموكينات في الـ CSF يعمل الـ TNF و IL-1 بصورة تآزرية لزيادة نفوذية الحاجز الوعائي – الدماغ، مسبباً تحريض وذمة وعائية المنشأ وتسرب بروتينات المصل لداخل الحيز تحت العنكبوتية تقوم النضجة

تحت العنكبوتية المؤلفة من مادة بروتينية وكريات بيضاء بسد جريان ال-CSF عبر الجهاز البطيئي منقصة القدرة الامتصاصية للتحبيبات العنكبوتية في جيوب الجافية، مما يقود لاستسقاء (موه) رأس انسدادى أو متصل ووذمة خلالية مرافقة.

التظاهر السريري :CLINICAL PRESENTATION

قد يتظاهر التهاب السحايا إما كمرض صاعق يترقى بسرعة في غضون بضع ساعات أو كخمج تحت حاد يتفاقم بصورة مترقية خلال بضعة أيام.

تتألف الثلاثية السريرية الكلاسيكية لالتهاب السحايا من حمى وصداع، وصلابة نقرة يحدث تناقص مستوى الوعي في $< 75\%$ من المرضى وقد يتنوع من الوسن إلى السبات. الغثيان، والقيء، ورهاب الضوء شكايات شائعة أيضاً.

تحدث النوبة الاختلاجية كجزء من التظاهر الأولي لالتهاب السحايا الجرثومي أو أثناء سير المرض في 20-40% من المرضى.

تعزى النوب الاختلاجية البؤرية عادة لإقفار شرياني بؤري أو لاحتشاء، أو لخثار وريدي قشري مع نزف، أو لوذمة بؤرية، قد تنسجم الفعالية الاختلاجية المعممة والحالة الصرعية عن نقص صوديوم الدم أو نقص الأكسجين ANOXIA أو بصورة أقل شيوعاً التأثيرات السامة للعوامل المضادة للجراثيم مثل البنسلين بجرعاته العالية.

ارتفاع ICP اختلاط متوقع لالتهاب السحايا الجرثومي وسبب رئيس للكلال obtundation والسبات في هذا المرض.

سيكون لدى $< 90\%$ من مرضى التهاب السحايا ضغط انفتاح CSF < 180 ملم ماء و 20% سيكون لديهم ضغوط انفتاح < 400 ملم ماء.

تشتمل علامات ال-ICP المرتفع تدهوراً في مستوى الوعي، ووذمة حليلة وحدقتين متوسعتين متفاعلتين بصورة ضعيفة، وشلول عصب سادس، ووضعية فصل المخ decerabrated posturing ومنعكس كوشينغ (بطء قلب، وفرط ضغط، وأنفاس غير منتظمة)؛ والمضاعفة الأكثر كارثية لارتفاع ال-ICP في

مرضى التهاب السحايا الجرثومي هي الانفتاق المخي cerebral herniation ولقد ذكر حدوث الانفتاق في قلة من مرضى التهاب السحايا الجرثومي (١% إلى ٨% من الحالات).

قد تزود ملامح سريرية نوعية بالمفاتيح التي توحى بتشخيص عوامل ممرضة معينة ولقد تمت مناقشة هذه الجوانب بتفصيل أكبر في الفصول النوعية المكرسة للعوامل الممرضة نفسها.

إن الأكثر أهمية من بين هذه المفاتيح هو طفق تجرثم الدم بالمكورات السحائية الذي يبدأ الظهور كطفح بقعي حطاطي حمامي منتشر يقلد طفحة فيروسية Viral exanthem، على أي حال سريعاً ما تصبح الآفات الجلدية في تجرثم الدم بالمكورات السحائية حبرية حيث تظهر هذه الحبرات على الجذع والطرفين السفليين وعلى الاغشية المخاطية والملتحمة وأحياناً على الراحتين والأخمصين.

التشخيص DIAGNOSIS:

يجب إجراء زرع دموية فورية عند الاشتباه بالتهاب سحايا جرثومي والمباشرة بالعلاج بالصادات تجريبياً دون إبطاء.

يتم تشخيص التهاب السحايا الجرثومي عبر فحص الـ CSF يقتضي تحديد الحاجة لإجراء تصوير عصبي CT , MRI قبل إجراء LP محاكمة سريرية. في مريض كفاء مناعياً وليس لديه قصة معروفة لمرض رأس حديد، مع مستوى طبيعي للوعي وبدون دليل على وذمة حليلة عصب بصري أو عيوب عصبية بؤرية يعتبر آمناً إجراء LP دون دراسات عصبية تصويرية سابقة. إذا تم تأخير إجراء الـ LP حتى الحصول على دراسات عصبية تصويرية، يجب البدء بالتغطية بالصادات التجريبية بعد الحصول على زرع للدم. لن يبذل إعطاء الصادات قبل بعض ساعات من إجراء LP بصورة ملحوظة تعداد WBCs أو تركيز الغلوكوز، ومن المستبعد أن يؤثر في قدرة الفاحص على رؤية المتعضيات بصيغة غرام أو على إمكانية تحديد الحمض النووي الجرثومي بمقايسة الـ PCR.

تشتمل شذوذات الـ CSF الكلاسيكية في التهاب السحايا الجرثومي :

- ١- كثرة بيض على حساب عديدات أشكال النوى PMN (< 100 خلية / ميكروليتر في ٩٠%) من المرضى.
 - ٢- تناقص تركيز الغلوكوز (> 2.2 ملمول / ل أو > 40 مغ/دل) و / أو نسبة غلوكوز CSF / غلوكوز مصل > 0.4 في ما يقرب من ٦٠% من المرضى.
 - ٣- ازدياد تركيز البروتين (٠.٤٥ غ/ل < 45 مغ / دل في ٩٠% من المرضى).
 - ٤- ازدياد ضغط الانفتاح (< 180 ملم ماء في ٩٠% تكون الزرع الجرثومية للـ CSF إيجابية في $< 80\%$ من المرضى وتلوين للـ CSF يظهر المتعضيات في $< 60\%$ من المرضى.
- يعد تركيز غلوكوز الـ CSF الأقل من ٢.٢ ملمول / ل (أو > 40 مغ/دل) شاذاً وقد يشاهد تركيز غلوكوز CSF يقارب الصفر في التهاب السحايا الجرثومي.
- يصحح استعمال نسبة غلوكوز الـ CSF / المصل النتيجة من أجل فرط غلوكوز الدم الذي يقتنع تناقصاً نسبياً في تركيز غلوكوز الـ CSF يكون تركيز غلوكوز الـ CSF منخفضاً عندما تكون نسبة غلوكوز الـ CSF / غلوكوز المصل > 0.6 تقترح نسبة غلوكوز CSF / غلوكوز المصل > 0.4 التهاب السحايا الجرثومي إلى حد كبير، إلا أن مثل هذه النسبة قد تشاهد أيضاً في حالات أخرى بما في ذلك التهاب السحايا الفطري، والدرني، والسرطاني.
- يستغرق حدوث توازن ما بين تركيز غلوكوز الـ CSF وتركيز غلوكوز المصل ما بين ٣٠ دقيقة وعدة ساعات لذلك فإن إعطاء ٥٠ مل من الغلوكوز ٥٠% (D50) قبل الـ LP، كما يحدث بصورة شائعة في أجنحة الطوارئ، من غير المحتمل أن يبدل تركيز غلوكوز الـ CSF بشكل جوهري ما لم تمض بضعة ساعات ما بين إعطاء الغلوكوز وإجراء LP.

يكتشف الـ PCR واسع النطاق PCRbroad – range أعداداً صغيرة من المتعضيات العيوشة viable أو غير العيوشة non viable في الـ CSF ومن المتوقع أن يكون مفيداً في وضع تشخيص التهاب السحايا الجرثومي في المرضى الذين قد تلقوا علاجاً مسبقاً بالصادات الفموية أو الخلالية الذين تكون لديهم تلوينات غرام لك الـ CSF والزررع الجرثومية له سلبية. عندما يكون الـ PCR واسع النطاق إيجابياً من الممكن إجراء PCR يستعمل بادئات جرثومية نوعية specific bacterial primers لكشف الحمض النووي للعقديات الرئوية، والنايسيريا السحائية، والإيشريشيا القولونية، والليستريا المستوحدة، والمستدمية النزلية، والعنقوديات القاطعة للدر agalactia وذلك اعتماداً على الظروف السريرية التي تستدعي الشبهة بعامل ممرض معين.

قد يفيد اختبار تراص اللاتكس the LatesAgglutinin (LA) على الـ CSF بهدف تحديد المستضدات الجرثومية لكل من العقديات الرئوية والنايسيريا السحائية والمستدمية النزلية نمط B والعقديات مجموعة B وذراري الإيشريشيا القولونية K1 في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي لكنه استبدل بمقايضة الـ PCR الجرثومي في الـ CSF يملك اختبار CSF LA نوعية تقدر بـ ٩٥-١٠٠% للعقديات الرئوية والنايسيريا السحائية وهكذا فإن اختباراً إيجابياً يعد شخصاً فعلياً لالتهاب السحايا الجرثومي المحدث بهذه المتعضيات على أي حال حساسية اختبار CSF LA تبلغ ٧٠-١٠٠% فقط في كشف العقديات الرئوية و ٣٣-٧٠% بالنسبة لمستضدات الناييسيريا السحائية لذلك فإن فحصاً سلبياً لا يستبعد الخمج بهذه العوامل الممرضة.

تعتبر مقايضة حلالة الليمول The limulus amebocyte lysate assay فحصاً تشخيصياً سريعاً من أجل كشف الليفان الداخلي لسليبات الغرام في الـ CSF وبالتالي من أجل وضع تشخيص التهاب السحايا الجرثومي بسليبات الغرام. يملك الفحص نوعية تقدر بـ ٨٥-١٠٠% وحساسية تقارب ١٠٠% وهكذا، فإن مقايضة حلالة الليمول الإيجابية تحدث فعلياً في جميع حالات التهاب السحايا بسليبات الغرام، ولكن قد تحدث إيجابيات كاذبة.

الجدول 376-2: شذوذات السائل الدماغي الشوكي (CSF) في التهاب السحايا الجرثومي.	
ضغط الانفتاح:	< 180 مم ماء.
كريات الدم البيضاء:	من 10/ميكروليتر إلى 10 آلاف/ميكروليتر؛ سيطرة عدلات.
كريات الدم الحمراء:	غائبة في البزل غير الرضي.
الغلوكوز:	> 2.2 ممول/ل (> 40 مغ/دل).
غلوكوز CSF / غلوكوز المصل:	> 0.4 .
البروتين:	< 0.45 غ/ل (< 45 مغ/دل).
تلوين غرام:	إيجابي في $< 60\%$ من الحالات.
الزرع:	إيجابي في $< 80\%$ من الحالات.
تراص اللاتكس:	قد يكون إيجابياً في التهاب السحايا العائد للعقديات الرئوية، والنأيسيريا السُّحائية والمستدمية النزلية نمط b، والإشريكية القولونية، والعقديات زمرة B.
حالة الليمول:	إيجابية في حالات التهاب السحايا بسلبات الغرام.
PCR:	يكشف الـ DNA الجرثومي.

سيجرى لجميع مرضى التهاب السحايا الجرثومي دراسات عصبية تصويرية أثناء سير مرضهم. يفضل إجراء الـ MRI على الـ CT لتحديد مناطق الودمة الدماغية والإقفار. غالباً ما يشاهد تعزيز منتشر للسحايا عقب حقن الغادولينيوم في مرضى التهاب السحايا الجرثومي. لا يعد التعزيز السحائي مشخفاً لالتهاب السحايا إذ أنه يحدث في أي مرض في الـ CSF مترافق بزيادة نفوذية الحاجز الوعائي الدماغية.

يجب إجراء خزعة للآفات الجلدية الحبرية – إن وجدت – لأن الطفح في تجرثم الدم بالمكورات السحائية ينجم عن انزراع جلدي للمتعضيات مع أذية وعائية بطانية، وقد تظهر الخزعة المتعضيات بتلوين غرام.

معالجة التهاب السحايا الجرثومي الحاد

١ - العلاج التجريبي بمضادات المكروبات:

يعد التهاب السحايا الحاد الجرثومي طارئة طبية، والهدف العلاجي هو المباشرة بالمضاد الحيوي خلال ٦٠ دقيقة من وصول المريض جناح الطوارئ؛ حيث يتم البدء بالعلاج التجريبي بالصادات في مرضى التهاب السحايا الجرثومي المشتبه به قبل معرفة نتائج تلوين غرام وزرع ال-CSF تعد العقديات الرئوية والنايسيريا السحائية العوامل الممرضة المسببة الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا المكتسب بالمجتمع.

نظراً لبزوغ ذرار من العقديات الرئوية المقاومة للبنسلين والسيفالوسبورين فإن المعالجة التجريبية لالتهاب السحايا الجرثومي المشتبه به المكتسب بالمجتمع في الأطفال والبالغين يجب أن تشمل مشاركة من الديكساميثازون، وسيفالوسبورين جيل ثالث (مثلاً: سفترياكسون أو سيفوتاكسيم) والفانكوميسين، إضافة للأسيكلوفير (طالما أن التهاب الدماغ بفيروس الحلاّ البسيط يحتل رأس قائمة التشخيص التفريقي) ويضاف الدوكسيسيكليين أثناء فصل القراد tick لعلاج الأخماج الجرثومية المنقولة بالقراد tick-borne bacterial infections.

يقدم السفترياكسون أو السيفوتاكسيم تغطية جيدة للمتعضيات الحساسة (عقديات رئوية، ومكورات عقدية مجموعة B، ومستدميات نزلية)، وتغطية كافية ضد الناييسيريات السحائية.

إن السيفيبيم سيفالوسبورين واسع الطيف من الجيل الرابع يمتلك فعالية في الزجاج مماثلة لتلك العائدة للسيفوتاكسيم أو السفترياكسون ضد العقديات الرئوية والنايسيريات السحائية، ولكن مع فعالية أقوى ضد أنواع الجراثيم المعوية (الأمعائيات) والزوائف الزنجارية. لقد أظهر السيفيبيم في التجارب السريرية فعالية

مكافئة للسيفوتاكسيم في علاج التهاب السحايا بالمكورات الرئوية والمكورات السحائية الحساسة للبنسلين، وقد استعمل بنجاح في علاج بعض المرضى المصابين بالتهاب سحايا ناجم عن الأمعائيات أو الزوائف الزنجارية. يجب إضافة الأمبيسلين للبرنامج العلاجي التجريبي بهدف تغطية الليستريا المستوحدة في المرضى > ٣ أشهر و < ٥٥ عاماً، أو في حال الشبهة بخلل في المناعة المتواسطة بالخلايا بسبب مرض مزمن، أو اغتراس أعضاء أو حمل أو خبثة أو علاج مثبط للمناعة.

تعد المكورات العنقودية والمتعضيات سلبية الغرام (بما في ذلك الزوائف الزنجارية) العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً المسببة لالتهاب السحايا المكتسب بالمشفى (خصوصاً عقب الإجراءات الجراحية العصبية)؛ لذلك يجب أن يشتمل العلاج التجريبي عند هؤلاء المرضى مشاركة من الفانكوميسين والسيفتازيديم، أو السيفيبيم، أو الميروبينيم. يجب أن يحل السيفيبيم أو السفتازيديم، أو الميروبينيم محل السفترياكسون أو السيفوتاكسيم في مرضى الجراحة العصبية وفي مرضى نقص العدلات (ذلك لعدم امتلاك السفترياكسون أو السيفوتاكسيم فعالية كافية ضد خمج الـ CNS بالزوائف الزنجارية). إن الميروبينيم مضاد حيوي من مجموعة الكاربابينيم فعال إلى حد كبير في الزجاج ضد الليستريا المستوحدة، وقد أظهر أيضاً فعاليته في حالات التهاب السحايا الناجم عن الزوائف الزنجارية، كما كانت فعاليته جيدة ضد المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين. لقد كان الميروبينيم قابلاً للمقارنة بالسيفترياكسون وأقل فعالية من الفانكوميسين في تعقيم زرع الـ CSF في التهاب السحايا التجريبي بالمكورات الرئوية experimental pneumococcal meningitis لكن عدد المرضى المصابين بالتهاب سحايا جرثومي الذين شملتهم التجارب السريرية على الميروبينيم ليس كافياً للحكم بصورة نهائية على فعالية هذا الصاد الحيوي.

**الجدول 376-1: الصّادّات المستخدمة في العلاج التجريبي
للالتهاب السّحايا الجرثومي وأخماج الـ CNS البؤرية^a.**

Indication	Antibiotic
Preterm Infants to infants <1 month	Ampicillin + cefotaxime
Infants 1–3 mos	Ampicillin + cefotaxime or ceftriaxone
Immunocompetent children >3 mos and adults <55	Cefotaxime or ceftriaxone + vancomycin
Adults >55 and adults of any age with alco- holism or other debilitating illnesses	Ampicillin + cefotaxime or ceftriaxone + vancomycin
Hospital-acquired meningitis, posttrau- matic or postneurosurgery meningitis, neutropenic patients, or patients with impaired cell-mediated immunity	Ampicillin + ceftazidime + vancomycin

Antimicrobial Agent	Total Daily Dose and Dosing Interval	
	Child (>1 month)	Adult
Ampicillin	200 (mg/kg)/d, q4h	12 g/d, q4h
Cefepime	150 (mg/kg)/d, q8h	6 g/d, q8h
Cefotaxime	200 (mg/kg)/d, q6h	12 g/d, q4h
Ceftriaxone	100 (mg/kg)/d, q12h	4 g/d, q12h
Ceftazidime	150 (mg/kg)/d, q8h	6 g/d, q8h
Gentamicin	7.5 (mg/kg)/d, q8h ^b	7.5 (mg/kg)/d, q8h
Meropenem	120 (mg/kg)/d, q8h	3 g/d, q8h
Metronidazole	30 (mg/kg)/d, q6h	1500–2000 mg/d, q6h
Nafcillin	100–200 (mg/kg)/d, q6h	9–12 g/d, q4h
Penicillin G	400,000 (U/kg)/d, q4h	20–24 million U/d, q4h
Vancomycin	60 (mg/kg)/d, q6h	2 g/d, q12h ^b

a تعطى كل الصّادّات وريدياً، والجرعات المقترحة تعطى بوجود وظيفة كلوية

وكبدية طبيعية.

b يجب أن تُعدّل الجرعات حسب المستويات المصلية الأعظمية (الذروة) peak

والأخفض (الغورية) Trough (المستويات العلاجية للجنّتاميسين: الأعظمية:

8–5 مكغ/مل؛ الأخفض > 2 مكغ/مل؛ الفانكوماميسين: الأعظمية: 25–40

مكغ/مل؛ الأخفض: 5–15 مكغ/مل.

٢- العلاج النوعي بمضادات الميكروبات: كما في الجدول التالي.

الجدول العلاج بمضادات الميكروبات لأخماج الـ CNS	
الجرثومية اعتماداً على العامل الممرض ^٥ :	
العامل الممرض	المضاد الحيوي
النايسيريات السُّحائية:	
• الحساسية للبنسلين:	بنسلين G أو أمبيسلين.
• المقاومة للبنسلين:	سفترياكسون أو سيفوتاكسيم.
المكورات الرئوية:	
• الحساسية للبنسلين:	بنسلين G.
• متوسطة المقاومة للبنسلين:	سفترياكسون أو سيفوتاكسيم.
• المقاومة للبنسلين:	(سفترياكسون أو سيفوتاكسيم) + فانكومايسين.
عصيات سلبية الغرام (ماعدا أنواع الزوائف):	سفترياكسون أو سيفوتاكسيم.
زوائف زنجارية:	سفتازيديم أو سيفيفيم أو ميروبيينيم.
أنواع العنقوديات:	
• الحساسية للميثيسيلين.	نافسيلين.
• المقاومة للميثيسيلين.	فانكومايسين.
الليستريا المستوحدة:	أمبيسلين + جنتاميسين.
المستدمية النزلية:	سفترياكسون أو سيفوتاكسيم.
المكورات العقدية القاطعة للدر:	بنسلين G أو أمبيسلين.
العصوانيات الهشة:	ميترونيدازول.
أنواع المغزلية:	ميترونيدازول.
^٦ الجرعات كما هو موضح في (الجدول 376-1).	

الإنذار PROGNOSIS

يتراوح معدل الوفيات بين ٣-٧% في التهاب السحايا الناجم عن لمستدمية النزلية، والنايسيريات السحائية، والمكورات العقدية مجموعة B؛ و ١٥% في ذلك العائد للإستريا المستوحدة؛ و ٢٠% في التهاب السحايا الناجم عن العقديات الرئوية. عموماً يزداد اختطار الموت من التهاب السحايا الجرثومي مع :

- ١ - تناقص مستوى الوعي عند القبول.
- ٢ - بدء النوب الاختلاجية في غضون ٢٤ ساعة من القبول
- ٣ - علامات ارتفاع ICP
- ٤ - العمر (الرضع والبالغين < ٥٥ عاماً)
- ٥ - وجود حالات مرضية مرافقة بما في ذلك الصدمة و/أو الحاجة للتهوية الآلية
- ٦ - تأخير بدء العلاج

وفي بعض الدراسات كان لتناقص محتوى الـ CSF من الغلوكوز > ٢.٢ ممول/ل (> ٤٠/دل) وارتفاع محتواه من البروتين < ٣ غ/ل (< ٣٠٠ مغ/دل) قيمة تنبؤية لناعية ازدياد معدل الوفيات والنتائج الأسوأ.

تحدث عقابيل متوسطة أو وخيمة في ما يقرب من ٢٥% من الناجين رغم أن حدوثها الحقيقي يتنوع باختلاف العامل الخامج تشتمل العقابيل الشائعة تناقص الوظيفة العقلية، وعيوب الذاكرة، والنوب الاختلاجية، والصمم والدوام، واضطرابات المشية.

الدراسة الإحصائية لبحث "نشاط خميرة الأدينوزين دي أميناز(ADA) في السائل الدماغي الشوكي كأداة متممة في التشخيص المبكر لالتهاب السحايا السلّي"

عنوان البحث و أهميته:

نشاط خميرة الأدينوزين دي أميناز(ADA) في السائل الدماغي الشوكي كأداة متممة
في التشخيص المبكر لالتهاب السحايا السلّي.

خلفية البحث و أهميته:

التهاب السحايا الدرني هو انتان يصيب السحايا و تسببه المتفطرة السلية ومن
الصعب تشخيص التهاب السحايا الدرني لأنه قد يتظاهر بصور سريرية متعددة و
التي قد تتداخل مع مظاهر سريرية لأمراض مزمنة أخرى تصيب الجملة العصبية
المركزية مثل التهاب السحايا الفيروسي والقيحي^(٥), غالبا ما يحدث تأخر بالبدا
بالمعالجة المضادة للتدرن بسبب عدم وجود كفاية بالتحاليل المخبرية المتوفرة حاليا
بعض هذه التحاليل التي تطورت لتشخيص التهاب السحايا الدرني المبكر غير
حساسة على الرغم من أن هذه الاختبارات مفيدة الا أنها قد لا تكون متوفرة دوما
للاستعمال الروتيني.^(٨)

يعتمد تشخيص التهاب السحايا الدرني على ارتفاع بمستوى البروتين و انخفاض
السكر مع سيطرة الخلايا للمفاوية بالسائل الدماغي الشوكي بالاضافة للمظاهر
السريرية الموجهة وايجابية ال PCR للمتفطرة الدرنية.

هنالك اختبار سريع وموثوق يمكن أن يجرى بأي مختبر وهو مفيد بتشخيص التهاب
السحايا السلّي وهو ال ADA عبارة عن أنزيم يتوسط نزع الأمين من الحمض
الأميني الادينوزين مشكلا مركب الاينوزين و إن الوظيفة الفيزيولوجية الرئيسية لل
ADA متعلقة بتكاثر الخلايا للمفاوية وكواسم على المناعة الخلوية يلاحظ ارتفاع

بمستوى نشاط الأنزيم في الأمراض التي تتواسطها المناعة الخلوية. أوضحت عدة دراسات سابقة أن عيار ADA يفيد بتمييز التهاب السحايا السلي عن بقية الاضطرابات العصبية الأخرى و التهابات السحايا الأخرى الا أن نتائج الدراسات السابقة كانت متباينة كما أظهرت إحدى هذه الدراسات بأن ال ADA قد يرتفع ببقية أنماط التهاب السحايا و خاصة الجرثومي .

تم تحديد فعالية ADA في السائل الدماغي الشوكي عند درجة حرارة ٣٧ وفقاً لطريقة Giusti_Galanti بناء على تفاعل بيرث لوت والذي هو عبارة عن تشكل معقد الإندوفينول الملون من الأمونيا المتحررة من الأدينوزين المقاس كمياً بواسطة جهاز المقايسة الضوئي spectrophotometro^(١٣)

هدف البحث:

تقييم مدى موثوقية عيار خميرة ال ADA في السائل الدماغي الشوكي في تشخيص التهاب السحايا السلي.

المواد و طرق الدراسة:

تصميم الدراسة : دراسة حالة شاهد.

مكان الدراسة : مشفى الأسد الجامعي.

زمان الدراسة : 1\3\2011 حتى 1\11\2012

طرق الدراسة: بما أن معظم الدراسات أكدت على ارتفاع ADA في بعض حالات التهاب السحايا القيحي بشكل قليل لذلك سيتم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات : المجموعة الأولى : تمثل التهاب السحايا القيحي حيث تم الاعتماد على التحري المباشر والزرع الجرثومي في التشخيص.

المجموعة الثانية : تمثل التهاب السحايا الدرني حيث تم الاعتماد على الشك السريري وإيجابية ال PCR في التشخيص.

مجموعة ثالثة : تمثل اضطراب عصبي غير انتاني مثل (فرط توتر سليم- خثار جيوب وريدية.....) من أجل حساب قيم ADA الطبيعية حيث لا توجد قيم عالمية واضحة وسيتم انتقاء مرضى المجموعة الأولى من مشفى الأسد الجامعي سواءً من قسم إسعاف الأول أو العنايات أو الشعبة العصبية وذلك بناء على الأعراض السريرية والتحليل المخبرية التالية :

1- صداع + اقياءات + ترفع حروري أو تغييم وعي

٢- CBC + سكر + بروتين (بالسائل الدماغي الشوكي + سكر الدم المرافق) في حال كانت صيغة نحو العدلات أو انخفاض السكر بال (CSF) نسبة للدم ،يطلب زرع جرثومي (CSF) مع تلوين غرام في حال تأكيد التشخيص يطلب ADA.

أما المجموعة الثانية سيتم انتقاؤها بناء على نفس الأعراض السابقة وفي حال كانت الصيغة نحو اللمفاويات مع ارتفاع البروتين سيتم طلب (PCR) للتدرن + تحري مباشر لعصية كوخ + زرع درني (للمرضى المقيمين في مشفى الاسد الجامعي لتأكيد التشخيص ثم يطلب ADA ، وسيتم التعامل مع مخبر مشفى الاسد الجامعي المركزي مع المرضى الخارجيين سواءً من مشفى المواساة أو غيرها على ايجابية PCR فقط الذي حساسيته (80 % في تشخيص التهاب السحايا الدرني)

حجم العينة و طريقة أخذ العينة : لا يقل عن خمسة عشر مريض من كلتا المجموعتين ولا يقل عن ٢٠ مريض للمجموعة الثالثة وذلك حسب برنامج STats

Direct 2.7.2 version

قوة الدراسة : 80% مع Pvalu اقل من (0,05) .

معايير الاشتمال :

- (١) عمر أكثر من 12 سنة .
- (٢) المرضى المؤكد تشخيصهم سواء كان التهاب سحايا قحي أو درني وذلك حسب المعايير السابقة .
- (٣) المجموعة الثالثة التي تمثل اضطراب عصبي غير انتاني مع استطباب بزل للسائل الدماغي الشوكي .

معايير الاستبعاد:

- (١) العمر أقل من 12 سنة .
 - (٢) بقية حالات التهاب السحايا .
 - (٣) المرضى المشتبه بتشخيصهم ولم يحققوا معايير تأكيد التشخيص .
- الفرضية البحثية:** يفترض أن يكون لعيار خميرة ال ADA دور في التشخيص المبكر لالتهاب السحايا الدرني.
- السؤال البحثي:** هل عيار ال ADA له دور بتشخيص التهاب السحايا الدرني.
- النتائج المتوقعة :** أن عيار ال ADA بالسائل الدماغي الشوكي له دور بالتشخيص المبكر لالتهاب السحايا الدرني.

ثانياً : القسم العملي

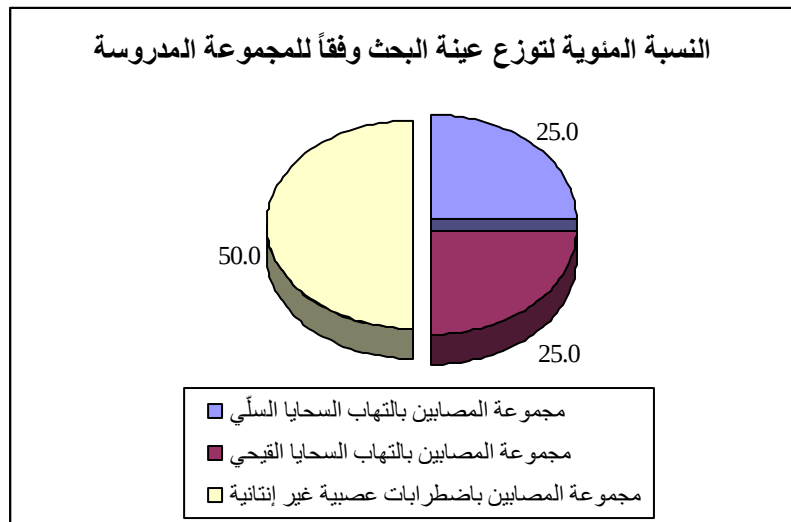
أولاً - وصف عينة البحث:

تألفت عينة البحث من ٦٠ مريضاً ومريضةً، تراوحت أعمارهم بين ١٧ و ٧٥ عاماً، وكانوا مقسمين إلى ثلاث مجموعات رئيسة وفقاً لحالة المريض (مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي، مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي، مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية (المجموعة الشاهدة))، وقد كان توزيع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والجنس والعمر كما يلي:

١ - توزيع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (1) يبين توزيع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

النسبة المئوية	عدد المرضى	المجموعة المدروسة
25.0	15	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي
25.0	15	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي
50.0	30	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية
100	60	المجموع

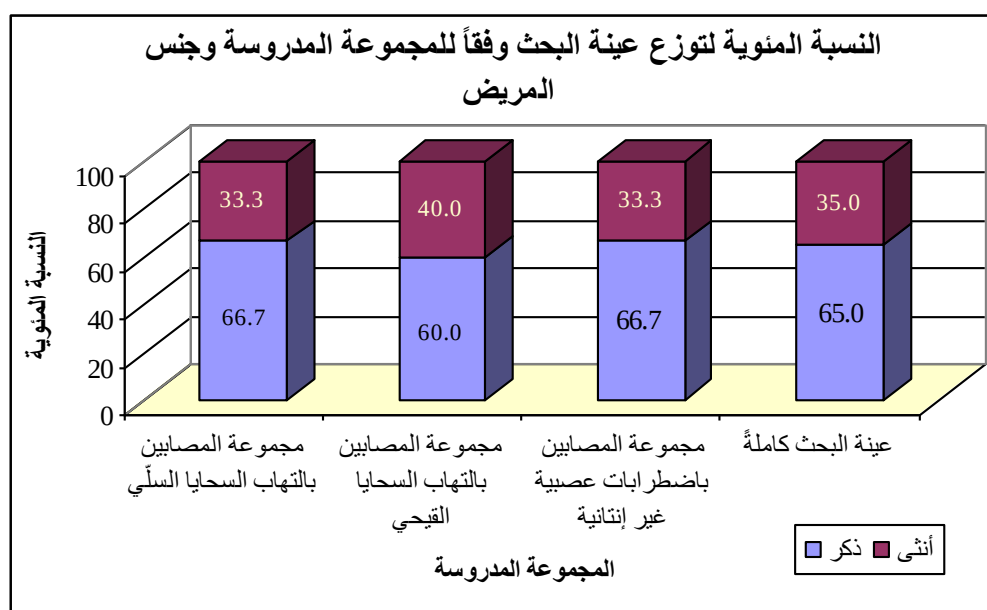


مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزيع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

٢ - توزيع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض:

جدول رقم (2) يبين توزيع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	أنثى	ذكر	المجموع	أنثى	ذكر	
100	33.3	66.7	15	5	10	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي
100	40.0	60.0	15	6	9	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القوي
100	33.3	66.7	30	10	20	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية
100	35.0	65.0	60	21	39	مرضى عينة البحث كاملة

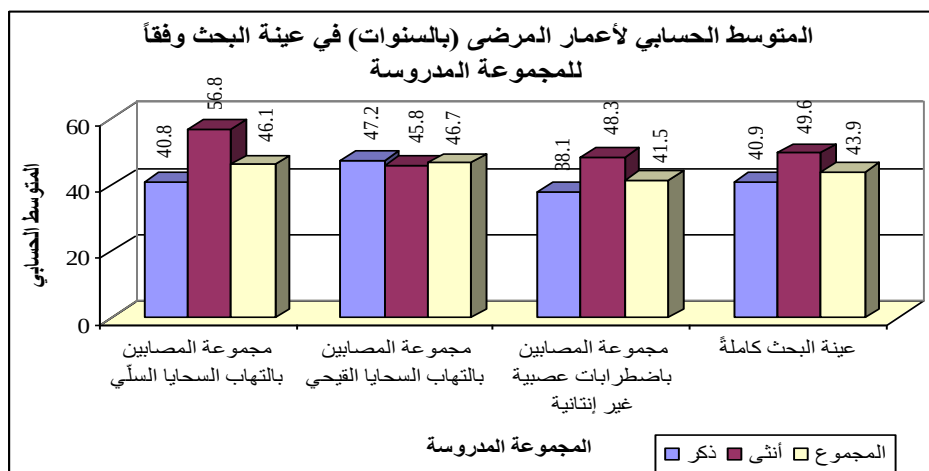


مخطط رقم (2) يمثل النسبة المئوية لتوزيع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

٣ - المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والجنس:

جدول رقم (3) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والجنس.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريض (بالسنوات)	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلي	ذكر	10	17	69	40.8	15.7
		أنثى	5	42	74	56.8	12.0
		المجموع	15	17	74	46.1	16.1
	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي	ذكر	9	19	75	47.2	21.4
		أنثى	6	33	72	45.8	13.9
		المجموع	15	19	75	46.7	18.2
	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية	ذكر	20	27	70	38.1	10.2
		أنثى	10	22	75	48.3	17.7
		المجموع	30	22	75	41.5	13.7
	مرضى عينة البحث كاملة	ذكر	39	17	75	40.9	14.8
		أنثى	21	22	75	49.6	15.3
		المجموع	60	17	75	43.9	15.5



مخطط رقم (3) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

٤ - توزع مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية من عينة البحث وفقاً للمرض الذي يعاني منه المريض:

جدول رقم (4) يبين توزع مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية من عينة البحث وفقاً للمرض الذي يعاني منه المريض.

النسبة المئوية	عدد المرضى	المرض الذي يعاني منه المريض	المجموعة المدروسة
23.3	7	فرط توتر قحفي سليم	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية
20.0	6	صداع مزمن	
13.3	4	صرع	
13.3	4	CVA	
6.7	2	نزف تحت العنكبوت	
6.7	2	خثار جيوب وريدية (مانعات حمل)	
6.7	2	خثار جيوب وريدية (عوز V لايدن)	
3.3	1	صداع عنقودي	
3.3	1	خثار جيوب وريدية (وذمة وعائية عرقية)	
3.3	1	خثار جيوب وريدية (عوز B12)	
100	30	المجموع	

ثانياً - الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم قياس تركيز الخميرة ADA (وحدة دولية / ليتر / دقيقة) لكل مريض ومريضة في عينة البحث ثم تمت دراسة تأثير المجموعة المدروسة وجنس المريض على تركيز الخميرة ADA، وتمت دراسة العلاقة بين قيم عمر المريض وقيم تركيز الخميرة ADA وفقاً للمجموعة المدروسة، كما تمت دراسة القيمة الإنذارية لتركيز الخميرة ADA في الإصابة بالتهاب السحايا السلبي اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في كل من المجموعة الشاهدة ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القححي في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

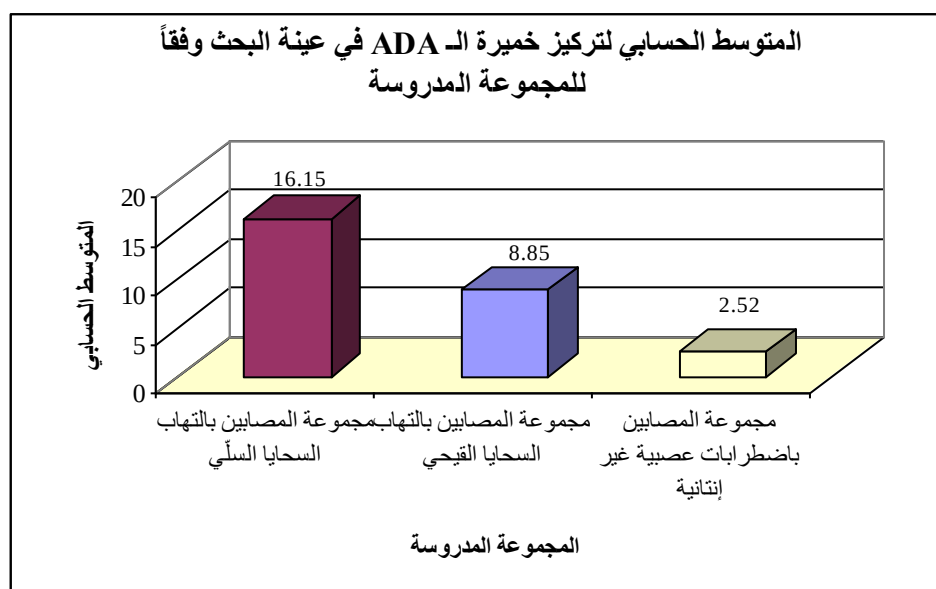
دراسة تأثير المجموعة المدروسة على قيم تركيز الخميرة ADA:

تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز الخميرة ADA بين مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (5) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لتركيز الخميرة ADA في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز الخميرة ADA	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلي	15	16.15	6.23	1.61	7.2	28.2
	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي	15	8.85	3.21	0.83	4.8	17.1
	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية	30	2.52	1.66	0.30	0.1	6.1



مخطط رقم (4) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز الخميرة ADA في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

- نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

جدول رقم (6) يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز الخميرة ADA بين مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القوي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

المتغير المدروس	مجموع المربعات	درجات الحرية	تقدير التباين	قيمة F المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز الخميرة ADA	بين المجموعات	2	945.98	70.309	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	داخل المجموعات	57	13.45			
	المجموع	59	2658.86			

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز الخميرة ADA بين اثنتين على الأقل من المجموعات الثلاث المدروسة (مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي، مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القوي، مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية) في عينة البحث، ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخرى جوهرياً في قيم تركيز الخميرة ADA تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni في قيم تركيز الخميرة ADA بين المجموعات الثلاث المدروسة كما يلي:

- نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni:

جدول رقم (7) يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط تركيز الخميرة ADA بين مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القوي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

المتغير المدروس	المجموعة (I)	المجموعة (J)	الفرق بين المتوسطين (I-J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز الخميرة ADA	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القوي	7.29	1.34	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
		مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية	13.62	1.16	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القوي	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية	6.33	1.16	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>

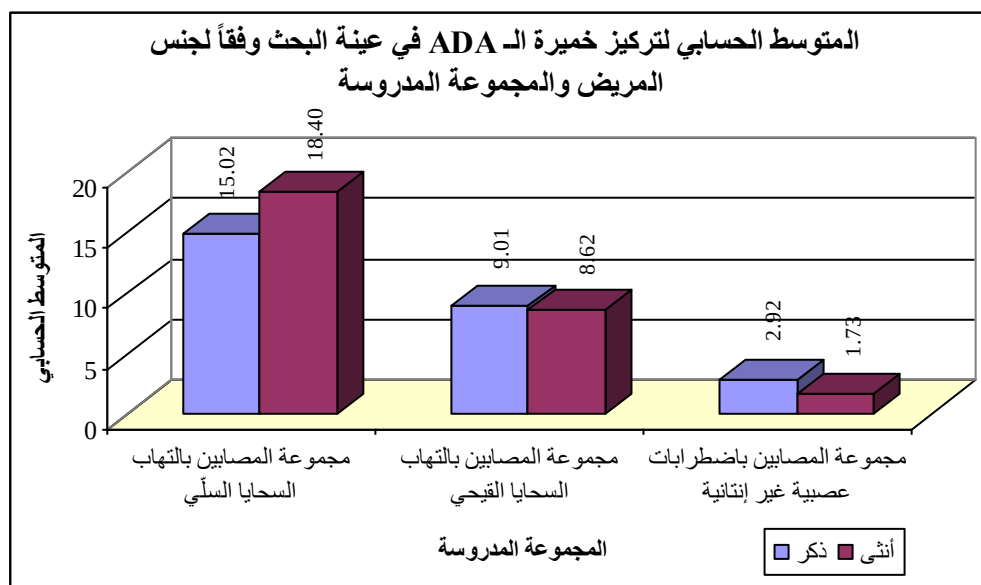
يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة ٠.٠٥ بالنسبة لجميع المقارنات الثنائية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز الخميرة ADA بين المجموعات الثلاث المدروسة (مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي، مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي، مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية) في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات موجبة نستنتج أن قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي كانت أكبر منها في كل من مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية، ونستنتج أن قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي كانت أكبر منها في مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

دراسة تأثير جنس المريض على قيم تركيز الخميرة ADA وفقاً للمجموعة المدروسة:
تم إجراء اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز الخميرة ADA بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (8) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لتركيز الخميرة ADA في عينة البحث وفقاً لجنس المريض والمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز الخميرة ADA	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي	ذكر	10	15.02	6.40	2.02	7.2	28.2
		أنثى	5	18.40	5.84	2.61	8.3	23.3
	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي	ذكر	9	9.01	3.77	1.26	4.8	17.1
		أنثى	6	8.62	2.44	1.00	5.1	12.3
	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية	ذكر	20	2.92	1.46	0.33	0.4	6.1
		أنثى	10	1.73	1.82	0.58	0.1	5.3



مخطط رقم (5) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز الخميرة ADA في عينة البحث وفقاً لجنس المريض والمجموعة المدروسة.

- نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:

جدول رقم (9) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز الخميرة ADA بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز الخميرة ADA	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلي	-0.990	13	-3.38	3.41	0.340	لا توجد فروق دالة
	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القححي	0.225	13	0.39	1.75	0.825	لا توجد فروق دالة
	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية	1.936	28	1.19	0.61	0.063	لا توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥ مهما كانت المجموعة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز الخميرة ADA بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، ولا تأثير لجنس المريض على قيم تركيز الخميرة ADA مهما كانت المجموعة المدروسة في عينة البحث.

➤ دراسة العلاقة بين قيم عمر المريض وقيم تركيز الخميرة ADA وفقاً للمجموعة المدروسة:

تم حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم عمر المريض (بالسنوات) وقيم تركيز الخميرة ADA في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون:

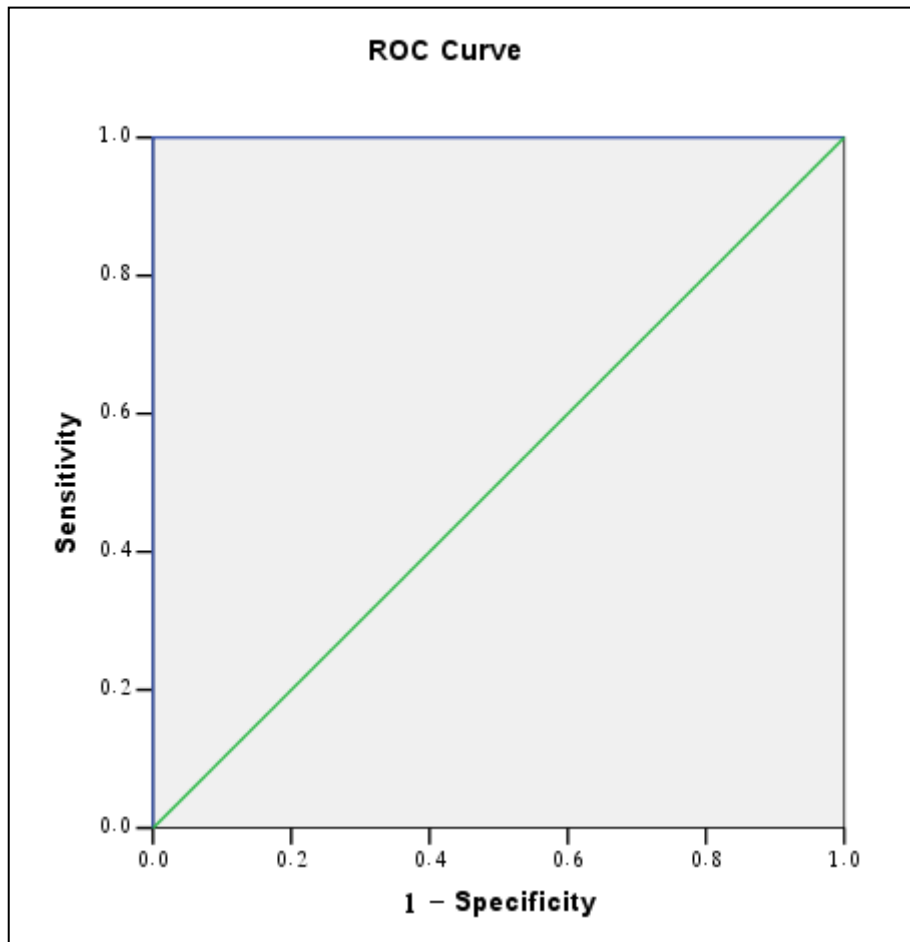
جدول رقم (10) يبين نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم عمر المريض (بالسنوات) وقيم تركيز الخميرة ADA في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير الثاني	المجموعة المدروسة	المتغير الأول = عمر المريض			دلالة وجود العلاقة	جهة العلاقة	شدة العلاقة
		قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى	قيمة مستوى الدلالة			
تركيز الخميرة ADA	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي	0.417	15	0.122	لا توجد علاقة دالة	-	-
	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القوي	0.276	15	0.319	لا توجد علاقة دالة	-	-
	مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية	-0.217	30	0.248	لا توجد علاقة دالة	-	-
	عينة البحث كاملة	0.225	60	0.084	لا توجد علاقة دالة	-	-

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥ مهما كانت المجموعة المدروسة وفي عينة البحث كاملة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين قيم عمر المريض (بالسنوات) وقيم تركيز الخميرة ADA في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة وفي عينة البحث كاملة.

➤ دراسة القيمة الإنذارية للإصابة بالتهاب السحايا السلّي اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث:

تم رسم مخطط منحنى ROC لدراسة العلاقة بين قيم تركيز الخميرة ADA والإصابة بالتهاب السحايا السلّي ثم تم حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC وتم حساب الحساسية والنوعية لعدة مقادير من تركيز الخميرة ADA، وذلك اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في كل من مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث كما يلي:



مخطط رقم (6) يمثل منحنى ROC بين قيم تركيز الخميرة ADA والإصابة بالتهاب السحايا السلّي (الخط باللون الأزرق) في عينة البحث اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

- نتائج حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC: جدول رقم (11) يبين حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC لتقييم العلاقة بين الإصابة بالتهاب السحايا السلبي وقيم تركيز الخميرة ADA اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

مقدار المساحة تحت منحنى ROC	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة التوافق	شدة التوافق
1.000	0.000	0.000	<u>يوجد تمييز</u>	ممتاز

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة ٠.٠٥ أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% نستنتج أن قيم تركيز الخميرة ADA يمكن أن تعبر تعبيراً دالاً إحصائياً عن الإصابة بالتهاب السحايا السلبي في عينة البحث، وبما أن مقدار المساحة تحت منحنى ROC كانت تساوي الواحد الصحيح نستنتج أن درجة تمييز قيم تركيز الخميرة ADA للإصابة بالتهاب السحايا السلبي كانت ممتازة في عينة البحث.

- نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالتهاب السحايا السلبي وفقاً لبعض مقادير تركيز الخميرة ADA في عينة البحث: جدول رقم (12) يبين نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالتهاب السحايا السلبي وفقاً لبعض مقادير تركيز الخميرة ADA اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

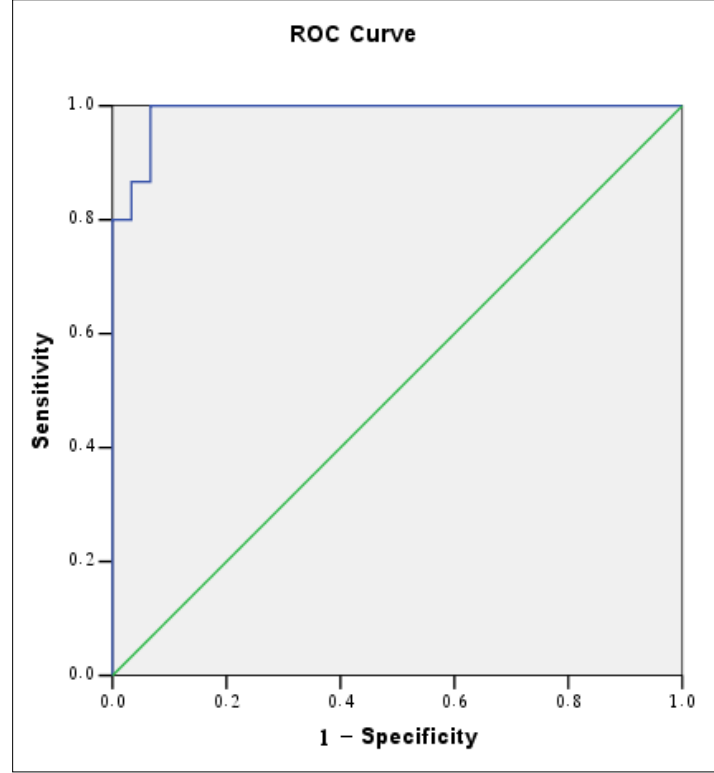
النوعية المحسوبة	الحساسية المحسوبة	الإصابة بالتهاب السحايا السلبي عندما يكون تركيز الخميرة ADA يساوي أو أكبر من:
0.433	1.000	2.05
0.467	1.000	2.15
0.500	1.000	2.4
0.533	1.000	2.7
0.567	1.000	2.9
0.600	1.000	3.05
0.667	1.000	3.2
0.700	1.000	3.6
0.733	1.000	4
0.767	1.000	4.15
0.833	1.000	4.25

0.867	1.000	4.35
0.900	1.000	4.5
0.933	1.000	4.95
0.967	1.000	5.7
1.000	1.000	6.65
1.000	0.933	7.75
1.000	0.867	8.8
1.000	0.800	10
1.000	0.733	11.25
1.000	0.667	11.95
1.000	0.600	13.2
1.000	0.533	15.45
1.000	0.467	17.15

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة ٦.٦٥ حيث كانت قيمة كل من الحساسية والنوعية تساوي الواحد الصحيح، وبالتالي نستنتج أنه يمكن تحديد القيمة ٦.٦٥ كقيمة معيارية لتركيز الخميرة ADA كإنذار للإصابة بالتهاب السحايا السلّي في عينة البحث.

➤ **دراسة القيمة الإنذارية للإصابة بالتهاب السحايا القحي اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث:**

تم رسم مخطط منحنى ROC لدراسة العلاقة بين قيم تركيز الخميرة ADA والإصابة بالتهاب السحايا القحي ثم تم حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC وتم حساب الحساسية والنوعية لعدة مقادير من تركيز الخميرة ADA، وذلك اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في كل من مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث كما يلي



مخطط رقم (7) يمثل منحنى ROC بين قيم تركيز الخميرة ADA والإصابة بالتهاب السحايا القحي (الخط باللون الأزرق) اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

نتائج حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC:

جدول رقم (13) يبين حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC لتقييم العلاقة بين الإصابة بالتهاب السحايا القحي وقيم تركيز الخميرة ADA اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

مقدار المساحة تحت منحنى ROC	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة التوافق	شدة التوافق
0.989	0.011	0.000	<u>يوجد تمييز</u>	ممتاز

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة ٠.٠٥ أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% نستنتج أن قيم تركيز الخميرة ADA يمكن أن تعبر تعبيراً دالاً إحصائياً عن الإصابة بالتهاب السحايا القحي في عينة البحث، وبما أن مقدار المساحة تحت منحنى ROC كانت قريبة من الواحد الصحيح نستنتج أن درجة تمييز قيم تركيز الخميرة ADA للإصابة بالتهاب السحايا القحي كانت ممتازة في عينة البحث.

- نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالتهاب السحايا القحي وفقاً لبعض مقادير تركيز الخميرة ADA في عينة البحث:

جدول رقم (14) يبين نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالتهاب السحايا القيجي وفقاً لبعض مقادير تركيز الخميرة ADA اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيجي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير إنتانية في عينة البحث.

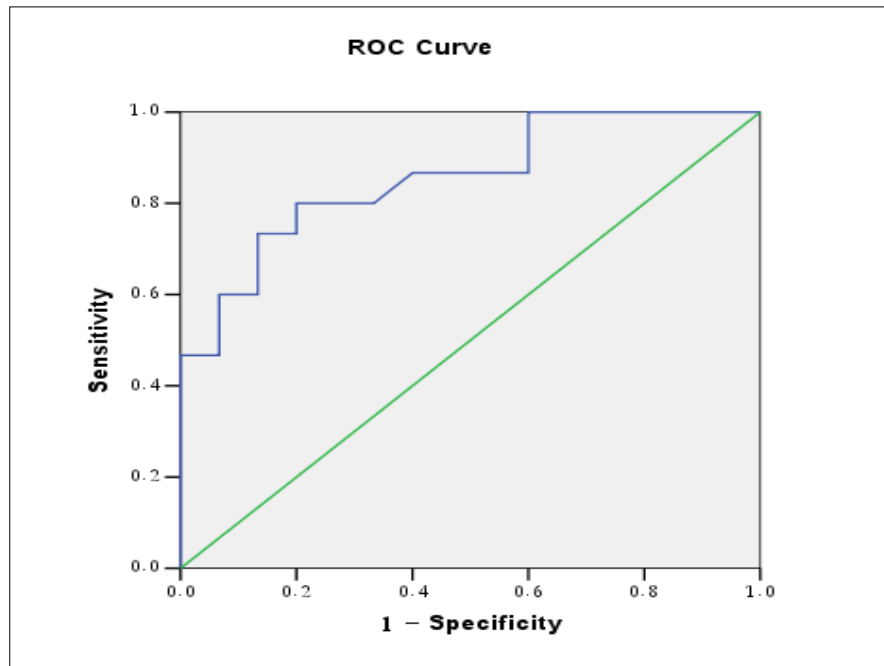
النوعية المحسوبة	الحساسية المحسوبة	الإصابة بالتهاب السحايا القيجي عندما يكون تركيز الخميرة ADA يساوي أو أكبر من:
0.433	1.000	2.05
0.467	1.000	2.15
0.500	1.000	2.40
0.533	1.000	2.70
0.567	1.000	2.90
0.600	1.000	3.05
0.667	1.000	3.20
0.700	1.000	3.60
0.733	1.000	4.00
0.767	1.000	4.15
0.833	1.000	4.25
0.867	1.000	4.35
0.900	1.000	4.50
0.933	1.000	4.70
0.933	0.933	4.95
0.933	0.867	5.20
0.967	0.867	5.40
0.967	0.800	5.80
1.000	0.800	6.20
1.000	0.733	6.60
1.000	0.667	7.00
1.000	0.600	7.95
1.000	0.533	8.85
1.000	0.467	9.05

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة ٤.٧٠ حيث كانت قيمة الحساسية تساوي الواحد الصحيح وكانت قيمة النوعية قريبة من الواحد الصحيح،

وبالتالي نستنتج أنه يمكن تحديد القيمة ٤.٧٠ كقيمة معيارية لتركيز الخميرة ADA كإندازر للإصابة بالتهاب السحايا القحي في عينة البحث.

➤ دراسة القيمة الإنذارية للإصابة بالتهاب السحايا السلبي اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي في عينة البحث:

تم رسم مخطط منحنى ROC لدراسة العلاقة بين قيم تركيز الخميرة ADA والإصابة بالتهاب السحايا السلبي ثم تم حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC وتم حساب الحساسية والنوعية لعدة مقادير من تركيز الخميرة ADA، وذلك اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في كل من مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي في عينة البحث كما يلي:



مخطط رقم (8) يمثل منحنى ROC بين قيم تركيز الخميرة ADA والإصابة بالتهاب السحايا السلبي (الخط باللون الأزرق) في عينة البحث اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القحي في عينة البحث.

- نتائج حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC: جدول رقم (15) يبين حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC لتقييم العلاقة بين الإصابة بالتهاب السحايا السلبي وقيم تركيز الخميرة ADA اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القلبي في عينة البحث.

مقدار المساحة تحت منحنى ROC	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة التوافق	شدة التوافق
0.856	0.068	0.001	يوجد تمييز	جيد

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة ٠.٠٥ أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% نستنتج أن قيم تركيز الخميرة ADA يمكن أن تعبر تعبيراً دالاً إحصائياً عن الإصابة بالتهاب السحايا السلبي في عينة البحث، وبما أن مقدار المساحة تحت منحنى ROC كانت قريبة من القيمة ٠.٩ نستنتج أن درجة تمييز قيم تركيز الخميرة ADA للإصابة بالتهاب السحايا السلبي كانت جيدة، وذلك اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في كل من مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القلبي في عينة البحث.

- نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالتهاب السحايا السلبي وفقاً لبعض مقادير تركيز الخميرة ADA اعتماداً على القيم في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القلبي في عينة البحث:

- جدول رقم (16) يبين نتائج حساب قيم الحساسية والنوعية للإصابة بالتهاب السحايا السلبي وفقاً لبعض مقادير تركيز الخميرة ADA اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلبي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القلبي في عينة البحث.

النوعية المحسوبة	الحساسية المحسوبة	الإصابة بالتهاب السحايا السلبي عندما يكون تركيز الخميرة ADA يساوي أو أكبر من:
0.333	1.000	7
0.400	1.000	7.15
0.400	0.933	7.75
0.400	0.867	8.55
0.467	0.867	8.85
0.533	0.867	9.05
0.600	0.867	9.25
0.667	0.800	9.7
0.733	0.800	10.2
0.800	0.800	10.5

النوعية المحسوبة	الحساسية المحسوبة	الإصابة بالتهاب السحايا السلّي عندما يكون تركيز الخميرة ADA يساوي أو أكبر من:
0.800	0.733	10.9
0.867	0.733	11.45
0.867	0.667	11.95
0.867	0.600	12.2
0.933	0.600	13.3
0.933	0.533	15.45
0.933	0.467	16.85
1.000	0.467	17.4
1.000	0.400	18.5
1.000	0.333	19.7

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية كان عند القيمة ١٠.٥ حيث كانت قيمة كل من الحساسية والنوعية تساوي ٠.٨، وبالتالي نستنتج أنه يمكن تحديد القيمة ١٠.٥ كقيمة معيارية لتركيز الخميرة ADA كإنذار للإصابة بالتهاب السحايا السلّي في عينة البحث.

➤ دراسة المشروعية لكل من القيمتين ١٠.٥ و ١٢.٠٦١ لتركيز الخميرة ADA كقيم إنذارية للإصابة بالتهاب السحايا السلّي في عينة البحث:

بعد تحديد القيمة ١٠.٥ كقيمة إنذارية للإصابة بالتهاب السحايا السلّي اعتماداً على قيم تركيز الخميرة ADA في كل من مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي ومجموعة المصابين بالتهاب السحايا القححي تم حساب القيمة الإنذارية للإصابة بالتهاب السحايا السلّي اعتماداً على قيمة المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لتركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القححي كما يلي:

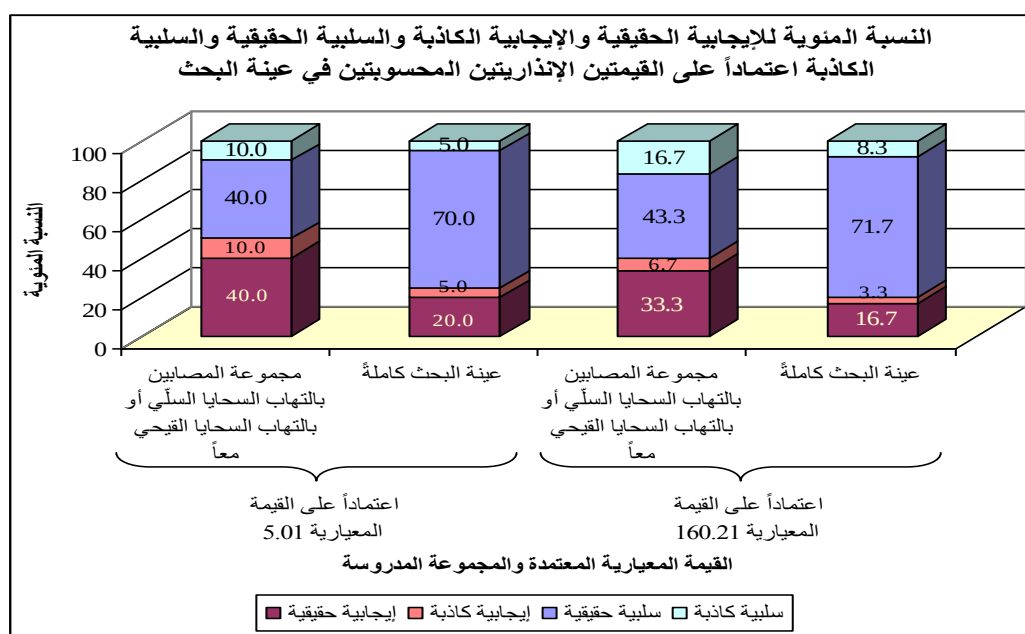
القيمة الإنذارية للإصابة بالتهاب السحايا السلّي = قيمة المتوسط الحسابي + قيمة الانحراف المعياري لتركيز الخميرة ADA في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القححي القيمة الإنذارية للإصابة بالتهاب السحايا السلّي = ٨.٨٥ + ٣.٢١ = ١٢.٠٦١

ثم تم تحديد المصابين وغير المصابين بالتهاب السحايا السلّي اعتماداً على كل من القيمتين الإنذاريّتين المذكورتين (القيمة ١٠.٥ والقيمة ١٢.٠٦١) وتم تحديد الإيجابية الحقيقية والإيجابية

الكاذبة والسلبية الحقيقية والكاذبة لكل مريض ومريضة في عينة البحث وكانت نتائج التحديد كما في الجدول التالي:

جدول رقم (17) يبين نتائج تحديد الإيجابية الحقيقية والكاذبة والسلبية الحقيقية والكاذبة للإصابة بالتهاب السحايا السلّي اعتماداً على القيمتين الإنذاريّتين المحسوبتين لتركيز الخميرة ADA في عينة البحث.

القيمة الإنذارية المعتمدة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى				النسبة المئوية			
		إيجابية حقيقية	إيجابية كاذبة	سلبية حقيقية	سلبية كاذبة	المجموع	إيجابية حقيقية	إيجابية كاذبة	سلبية حقيقية
١٠.٥	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيجي معاً	12	3	12	3	30	40.0	10.0	40.0
	مرضى عينة البحث كاملة	12	3	42	3	60	20.0	5.0	70.0
١٢.٦١	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيجي معاً	10	2	13	5	30	33.3	6.7	43.3
	مرضى عينة البحث كاملة	10	2	43	5	60	16.7	8.3	71.7



مخطط رقم (9) يمثل النسبة المئوية لنتائج تحديد الإيجابية الحقيقية والكاذبة والسلبية الحقيقية والكاذبة للإصابة بالتهاب السحايا السلّي اعتماداً على القيمتين الإنذاريّتين المحسوبتين لتركيز الخميرة ADA في عينة البحث.

تم حساب كل من الحساسية والنوعية والمشروعية في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيجي معاً وفي عينة البحث كاملة اعتماداً على تكرارات الإيجابية الحقيقية والإيجابية الكاذبة والسلبية الحقيقية والكاذبة كما في المعادلات التالية:

الحساسية المحسوبة = عدد حالات الإيجابية الحقيقية ÷ (عدد حالات الإيجابية الحقيقية + عدد حالات السلبية الكاذبة) النوعية المحسوبة = عدد حالات السلبية الحقيقية ÷ (عدد حالات السلبية الحقيقية + عدد حالات الإيجابية الكاذبة) المشروعية المحسوبة = الحساسية المحسوبة + النوعية المحسوبة

وكانت نتائج حساب كل من الحساسية والنوعية والمشروعية في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيحي معاً وفي عينة البحث كاملةً اعتماداً على كل من القيمتين الإنذاريّتين المحسوبتين كما في الجدول التالي:

جدول رقم (18) يبين نتائج حساب كل من الحساسية والنوعية والمشروعية في مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيحي معاً وفي عينة البحث كاملةً اعتماداً على كل من القيمتين الإنذاريّتين المحسوبتين.

القيمة الإنذارية المعتمدة	المجموعة المدروسة	إيجابية حقيقية	إيجابية كاذبة	سلبية حقيقية	سلبية كاذبة	الحساسية المحسوبة	النوعية المحسوبة	المشروعية المحسوبة
١٠.٥	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيحي معاً	12	3	12	3	0.80	0.80	1.60
	مرضى عينة البحث كاملةً	12	3	42	3	0.80	0.93	1.73
١٢.٠٦١	مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيحي معاً	10	2	13	5	0.67	0.87	1.53
	مرضى عينة البحث كاملةً	10	2	43	5	0.67	0.96	1.62

يبين الجدول أعلاه أن قيم المشروعية المحسوبة اعتماداً على القيمة الإنذارية ١٠.٥ كانت أكبر قيم المشروعية المحسوبة المحسوبة اعتماداً على القيمة الإنذارية ١٢.٠٦١، وذلك في كل من مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلّي أو القيحي معاً وفي عينة البحث كاملةً، وبالتالي نعتمد القيمة ١٠.٥ كقيمة معيارية لتركيز الخميرة ADA كإنذار للإصابة بالتهاب السحايا السلّي في عينة البحث الحالي.

مناقشة النتائج:

- ١- تبين بالدراسة أنه لا يوجد ارتباط بين مستوى نشاط خميرة الـ ADA بالنسبة للعمر و الجنس .
- ٢- مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلي : ١٥ مريض وكانت فعالية الـ ADA : 16.15 ± 6.23 (٢٨.٢_٧.٢).
- ٣- مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي : ١٥ مريض وكانت فعالية الـ ADA : 8.85 ± 3.21 (١٧.١_٤.٨).
- ٤- مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير انتانية : ٣٠ مريض وكانت فعالية الـ ADA : 2.52 ± 1.66 (٦.١_٠.١).
- ٥- اثناء دراسة مقارنة مستوى نشاط خميرة الـ ADA بين مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلي ومجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير انتانية كانت القيمة المعيارية لمستوى نشاط خميرة الـ ADA (٦.٦٥) بحساسية ونوعية ١٠٠% وهذا مخالف قليلا لمعظم الدراسات قد يكون السبب صغر حجم العينة .
- ٦- اثناء دراسة مقارنة مستوى نشاط خميرة الـ ADA بين مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي و مجموعة المصابين باضطرابات عصبية غير انتانية كانت القيمة المعيارية لمستوى نشاط خميرة الـ ADA (٤.٧٠) بحساسية ١٠٠% و نوعية ٩٣% و بالتالي توجهنا هذه القيمة أن المريض مصاب باضطراب انتاني سواء سلي أو قيحي .
- ٧- أثناء دراسة مقارنة مقارنة مستوى نشاط خميرة الـ ADA بين مجموعة المصابين بالتهاب السحايا السلي و مجموعة المصابين بالتهاب السحايا القيحي كانت القيمة القطعية الـ ADA (١٠.٥) بحساسية ٨٠% و نوعية ٨٠% وبالتالي يمكن اعتماد هذه القيمة كأداة مساعدة في التشخيص المبكر لالتهاب السحايا السلي.

مساوىء الدراسة

(١) صغر حجم العينة.

(٢) صعوبة التنسيق مع مركز السل في متابعة الحالات .

التوصيات:

(١) إجراء الدراسة على حجم عينة أكبر من المرضى .

(٢) إحداث وحدات متخصصة لمتابعة و رصد حالات إلتهاب السحايا السلي .

(٣) إمكانية إجراء اختبار الـ ADA عند المرضى المشتبه باصابتهم بإلتهاب

السحايا السلي واعتماده كمعيار في التشخيص المبكر.

(٤) أقترح إمكانية إجراء دراسة مقارنة بين مستوى نشاط خميرة الـ ADA قبل وبعد المعالجة.

(٥) أقترح إمكانية إجراء دراسة مقارنة بين مستوى نشاط خميرة الـ ADA والـ

PCR.

دراسة مقارنة (١):

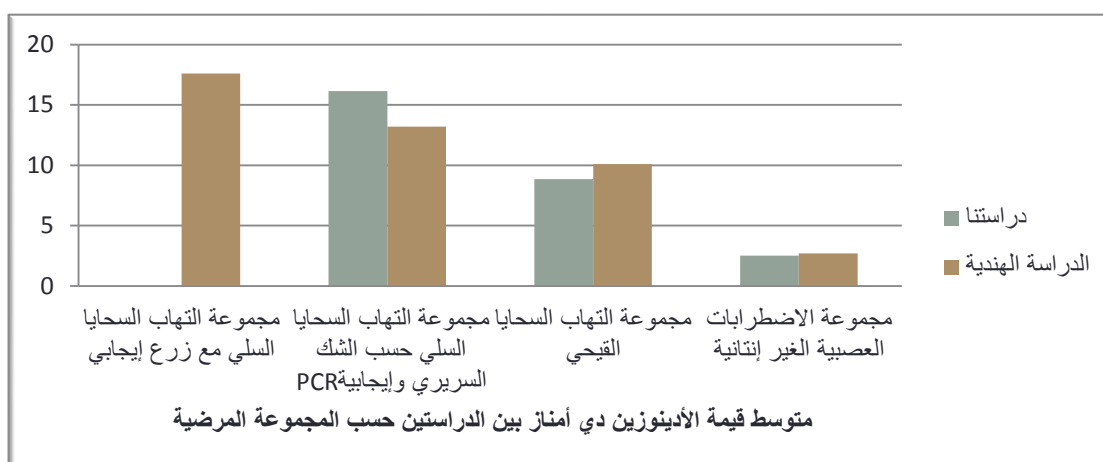
Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: A complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis "Central India Institute of Medical Sciences"

وكانت نتائج الدراسة كما يلي:

المجموعات المرضية		دراستنا		الدراسة الهندية	
زرع ايجابي	مجموعة التهاب السحايا السلي	عدد المرضى	متوسط فعالية الـ ADA	عدد المرضى	متوسط فعالية الـ ADA
١٥	١٥	٦.٢٣ ± ١٦.١٥	٩٠	٢٧	٤.١٨ ± ١٧.٦
١٥	١٥	٣.٢١ ± ٨.٨٥	٤١	٤١	١.٩٩ ± 10.11
٣٠	٣٠	١.٦٦ ± ٢.٥٢	١٠٤	١٠٤	١.٩٦ ± ٢.٧١

والخلاصة : كانت القيمة القطعية لل ADA ١١.٣٩ U\L\MIN المساعدة في تشخيص

التهاب السحايا السلي مع حساسية ٨٢% ونوعية ٨٣% .



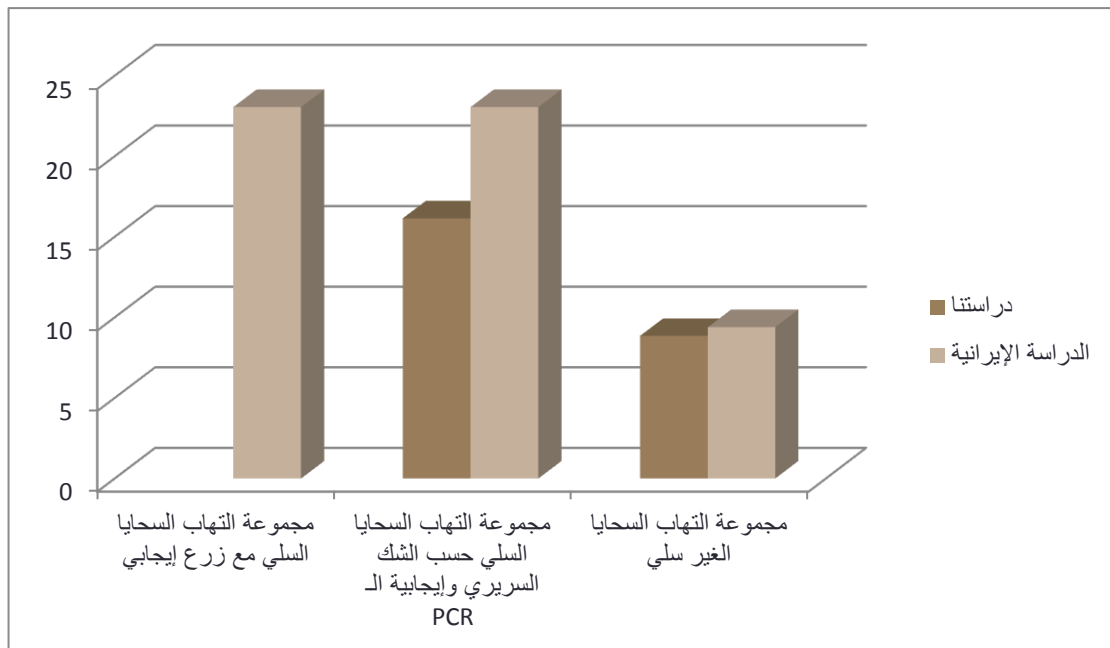
مقارنة (٢):

Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in tuberculous and non tuberculous meningitis iran 2010

وكانت نتائج الدراسة كما يلي:

الدراسة الإيرانية		دراستنا		المجموعات المرضية	
متوسط فعالية الـ ADA	عدد المرضى	متوسط فعالية الـ ADA	عدد المرضى		
١٣.١ ± ٢٣.٠٥	١٣	-	-	زرع ايجابي	مجموعة التهاب السحايا السلي
	٩	٦.٢٣ ± ١٦.١٥	١٥	شك سريري مع PCR ايجابي	
٥.١٨ ± 9.39	٢٠	٣.٢١ ± ٨.٨٥	١٥	مجموعة التهاب السحايا غير السلي	

والخلاصة: كانت القيمة القطعية لـ ADA ١٠.٥ مع حساسية ٨١ % ونوعية ٨٦ %.



المراجع

1. Tuberculosis ; acoperehensive clinical reference . H.SIMON
SCHAAF –ALIMUDDIN ZUMLA 2009, Elsevir Inc. All rights reserved
.first published 2009.
2. Meningitis 2012.
3. Alavi-Naini R, HashemiM,Mohagegh-MontazeriM, Sharifi-Mood B,
NaderiM. Glutaraldehyde test for rapid diagnosis of pulmonary
tuberculosis. Int J TubercLung Dis 2009;13:601–5 .
4. ShahNP, SinghalA, JainA, Kumar P,Uppal SS, SrivatsavaMV, et
al.Occurrence of overlooked zoonotic tuberculosis: detection of
Mycobacterium bovis in humancerebrospinal fluid. J Clin Microbiol
2006;44:1352–8.
5. Kashyap RS, Biswas SK, Agarwal N, Chandak N, Purohit HJ,
TaoriGM, Dagainawala HF: Significance of 30 KD protein marker
asdiagnostic marker in CSF of tuberculous meningitis. *Ann IndAcad
Neurl* 2001, 4:197-201.
6. Kashyap RS, Kainthla RP, Purohit HJ, Chandak N, Agarwal N,
TaoriGM, Dagainawala HF: Rapid diagnosis of tuberculous
meningitisusing the simple Dot ELISA method. *Med Sci Monit*
2003,9:123-126.
7. Kashyap RS, Biswas SK, Purohit HJ, Chandak N, Agarwal N,
TaoriGM, Dagainawala HF: Application of Mancini technique as a

diagnostic test in CSF of tuberculous meningitis patients. *Med Sci Monit* 2002, 8:95-98.

8. Kilpatrick ME, Girgis NI, Yassin MW, Abu el Ella AA:

Tuberculous meningitis – clinical and laboratory review of 100 patients. *J Hyg (London)* 1986, 96:231-238.

9. Kashyap RS, Kainthla RP, Satpute RM, Agarwal NP, Chandak NH, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF: Differential diagnosis of tuberculous meningitis from partially treated cases of pyogenic meningitis by cell ELISA. *BMC Neurology* 2004, 4:16.

10. Radhakrishnan VV, Mathai A: Detection of *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 in cerebrospinal fluid by inhibition ELISA and its diagnostic potential in tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 1991, 163:650-652.

11. Fox IH, Kelly WN: The role of adenosine deaminase and 2'-deoxyadenosine in mammalian cells. *Ann Rev Biochem* 1978, 47:655-686.

12. Erel O, Kocyigit A, Gurel MS, Bulut V, Seyrek A, *et al.*: Adenosine Deaminase activities in sera, lymphocytes and granulocytes in patients with cutaneous Leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 1998, 93:491-494.

13. Guisti G, Galanti B: Adenosine deaminase: colorimetric

14. method. In *Methods of Enzymatic Analysis* 5th edition. Edited by: Bergmeyer HU. Weinheim (Germany): Verlag Chemie; 1984:315-323 .

15. Prasad R, Kumar A, Khanna BK, Mukerji PK, Agarwal SK, Kumar A, Srivastava VM: Adenosine deaminase activity in cerebro-spinal fluid for diagnosis of tuberculous meningitis. *Ind J Tub* 1991, 38:99-102.

- 16.**Baro M, Acevedo L, Lagos ME: Usefulness of adenosine deaminase determination in cerebrospinal fluid for the diagnosis of meningeal tuberculosis; 4 years experience at a public hospital. *Rev Med Chil* 1996, 124:319-326.
- 17.**Pettersson T, Klockars M, Weber TH: Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J* .
- 18.**Bandyopadhyay D, Gupta S, Banerjee S, Gupta S, Ray D, Bhattacharya S, et al. Adenosine deaminase estimation and multiplex polymerase chain reaction in diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1203–8.
- 19.**Harrison 2012