الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

دور البروكالسيتونين كمشعر تفريقي بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي عند الأطفال بين عمري ١-١٠ سنوات في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق

Procalcitonin Role to Differentiate between Bacterial & Viral Meningitis in Children 1-10 Years Old in Children's University Hospital

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا

د. ميخائيل احسان ورده

بإشراف:

أ. د. عصام أنجق

أستاذ في قسم طب الأطفال-كلية الطب البشري

جامعة دمشق

٢٠٢٥ م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلمية الجليلة الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفَضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضي قدمًا نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ...

أساتذتي الكرام جميعًا ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور عصام أنجق

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والامتنان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم طب الأطفال وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والديَ (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	
الجزء التمهيدي	1-3
.المشكلة العلمية لمشروع البحث	
.هدف مشروع البحث	
.تصميم البحث وطرائقه	
.مكان وزمان البحث	
.الدراسات المرجعية وخلاصتها	
.الاعتبارات الأخلاقية	
الباب الأوّل – الدراسة النظريّة	
الفصل الأول: مقدمة عامة	5
الفصل الثاني: التهاب السحايا الفيروسي	7
الفصل الثالث: التهاب السحايا الجرثومي	15
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه	24
الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث	25

الفصل الثالث: الاستبيان	26
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية	27
الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج	٤١
الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية	43
الاستنتاجات والتوصيات	49
الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية	50
الباب الثالث – المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الأشكال	**الصفحة**
الشكل (١): الخصائص العامة لالتهاب السحايا الفيروسي	9
الشكل (٢): من التظاهرات السريرية لالتهاب السحايا	10
الشكل (٣): السحايا بين الحالة الالتهابية والطبيعية	15
الشكل (٤): نموذج لبيئة الحاجز الدموي الدماغي أثناء التهاب السحايا الجرثومي	17
المخططات	**الصفحة**
المخطط (١): توزع الحالات حسب الجنس	27
المخطط (٢): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	28
المخطط (٣): توزع الحالات حسب الموجودات السريرية	29

المخطط (٤): توزع الحالات حسب العلامات السحائية المرافقة	30
المخطط (٥): توزع الحالات حسب نوع الانتان السحائي	32
المخطط (٦): توزع الحالات حسب الجراثيم المعزولة بزرع (CSF)	33
المخطط (٧): علاقة نوع التهاب السحايا بجنس المريض	٣٤
المخطط (٨): علاقة نوع التهاب السحايا بعمر المريض	35
المخطط (٩): توزع العلامات السحائية المرافقة تبعاً لنوع التهاب السحايا	36
المخطط (١٠): علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع التهاب السحايا	37
المخطط (١١): علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع الجراثيم المسببة لالتهاب السحايا	38
المخطط (١٢): توزع الحالات حسب الإنذار النهائي للمرضى	40
الجداول	**الصفحة**
الجدول (١): توزع الحالات حسب الجنس	27
الجدول (٢): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	28
الجدول (٣): توزع الحالات حسب الموجودات السريرية	29
الجدول (٤): توزع الحالات حسب العلامات السحائية المرافقة	30
الجدول (٥): متوسط القيم المخبرية لدى المرضى	31
الجدول (٦): الموجودات المخبرية للبزل القطني	31
الجدول (٧): توزع الحالات حسب نوع الانتان السحائي	32
الجدول (٨): توزع الحالات حسب الجراثيم المعزولة بزرع (CSF)	32

الجدول (٩): علاقة نوع التهاب السحايا بجنس المريض	33
الجدول (١٠): علاقة نوع التهاب السحايا بعمر المريض	34
الجدول (١١): توزع العلامات السحائية المرافقة تبعاً لنوع التهاب السحايا	35
الجدول (١٢): علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع التهاب السحايا	36
الجدول (١٣): علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع الجراثيم المسببة لالتهاب السحايا	37
الجدول (١٤): تحري الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين في تمييز نوع التهاب السحايا	39
الجدول (١٥): توزع الحالات حسب الإنذار النهائي للمرضى	40
الجدول (١٦): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة	44
الجدول (١٧): المقارنة حسب العمر والجنس	45
الجدول (١٨): المقارنة حسب التظاهرات السريرية	46
الجدول (١٩): المقارنة حسب قيمة البروكالسيتونين	47
الجدول (٢٠): المقارنة حسب الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين	48

الملخّص

مقدمة:

التهاب السحايا Meningitis هو التهاب يصيب طبقات السحايا، علماً أن العنكبوتية والأم الحنون عادة ما تكون ملتهبة، ويقسم حسب المسببات إلى جرثومي وفيروسي وفطري، البروكالسيتونين هو بروتين مؤلف من 116 حمض أميني وجد أنه ذو علاقة ايجابية بينه وبين الانتان الجرثومي لدى الأطفال (مثبت بزرع الدم) ولا علاقة له بالإنتان الفيروسي حيث حساسيته للاستجابة الالتهابية أعلى من باقي المشعرات الالتهابية الأخرى في التفريق بين الانتان الجرثومي والفيروسي.

هدف البحث:

القدرة على تحديد نوع التهاب السحايا المسبب للمرض من خلال تحليل البروكالسيتونين لتحديد العلاج المناسب وتفادي حدوث الاختلاطات لاحقاً و الحد من استهلاك الصادات الحيوية .

أهمية البحث:

تقييم حالة التهاب السحايا عند الأطفال كمرض خطير لابد من تشخيصه باكراً ومعرفة النوع المسبب له وعلاجه بالطرق المناسبة، بالإضافة لتسليط الضوء على البروكالسيتونين واثبات دوره الفعال في التوجيه نحو العامل الممرض المسبب للمشكلة.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى من خلال القصة المرضية والفحص السريري، إضافة لإجراء بزل قطني لدى المشكوك لديهم بوجود التهاب سحايا وإجراء تحليل تعداد الدم (CBC) بالإضافة لعيار البروكالسيتونين الدموي (PCT) خلال أول ثلاثة أيام من مراجعة الطفل للمشفى وتشخيص المرض لديه ومتابعة نتيجة البزل والزرع وربط النتائج بالمعلومات السريرية لكل طفل.

النتائج:

- ✓ كان متوسط قيمة البروكالسيتونين أعلى وبشكل واضح لدى مرضى التهاب السحايا الجرثومي حيث بلغ 11.9 نانوغرام\مل مقابل 0.59 نانوغرام\مل لمرضى التهاب السحايا الفيروسي، مع وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ لدى تحري الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين عند قيم حدية مختلفة كانت أفضل نتيجة (لتمييز التهاب السحايا الجرثومي) عند قيمة (5 نانوغرام\مل وأكبر) حيث بلغت الحساسية 34.38% والنوعية 98.68%، أما عند قيمة حدية للبروكالسيتونين (أكبر من 0.5 نانوغرام\مل) فكانت الحساسية منخفضة حيث بلغت 15.19% في حين بلغت النوعية 100%.

الخاتمة:

عموماً، إن لارتفاع قيمة البروكالسيتونين وتجاوزها الحدود الطبيعية دوراً هاماً في تمييز التهاب السحايا الجرثومي عن الفيروسي.

الكلمات المفتاحية: دور، البروكالسيتونين، مشعر، تفريقي، التهاب، السحايا، الجرثومي، الفيروسي، الأطفال.

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

- يعتبر التهاب السحايا من الأمراض الإنتانية الشائعة عند الأطفال وهو عباره عن التهاب يصيب الطبقات السحائية الرقيقة المغلفة للنسيج الدماغي ويسببه بعض الجراثيم والفيروسات ونادراً الفطور.
- التهاب السحايا العقيم يندرج تحت الإصابة الفيروسية ولكن تحليل بزل السائل الدماغي الشوكي (CSF) عقيم، أما التهاب السحايا المعالج معالجه ناقصه يشير لالتهاب جرثومي تم علاجه بالصادات الحيوية مسبقاً قبل اجراء البزل القطني والذي قد تكون نتيجته سلبيه أو وجود علامات التهابيه جرثوميه و نحتاج لـ PCR of csf لتفسير النتائج.
- لذلك يبقى تحديد نوع التهاب السحايا المسبب ذو أهمية لمعرفة العلاج المناسب و انذار المرض لاحقا هدف أساسي في هذا البحث وذلك باستخدام تحليل البروكالسيتونين الدموي.

تساؤلات البحث:

- هل يمكن الاعتماد على البروكالسيتونين كمشعر في التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي عند الأطفال؟

هدف مشروع البحث:

القدرة على تحديد نوع التهاب السحايا المسبب للمرض من خلال تحليل البروكالسيتونين لتحديد العلاج المناسب وتفادي حدوث الاختلاطات لاحقاً و الحد من استهلاك الصادات الحيوية .

مبررات البحث:

تشخيص الباكر للأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي وتحديد التدبير الطبي الأمثل لهذه الفئة من المرضى بالاعتماد على كل من البروكالسيتونين والبزل القطني.

تصميم البحث وطرائقه:

<u>تصميم الدراسة:</u>

دراسة حشديه مستقبلية.

طريقة البحث:

تم فحص الأطفال المصابين بالتهاب السحايا المراجعين لأقسام العيادات والإسعاف في مشفى الأطفال للتأكد من أهليتهم للدخول في الدراسة، بالإضافة لملء الاستبيان الخاص لاستخلاص المعلومات أهمها: (العمر، الجنس، الأعراض السريرية، تعداد الكريات البيض، عيار البروكالسيتونين، بزل CSF)، وذلك وفقاً لما يلي:

تم إجراء بزل قطني لدى المشكوك لديهم بوجود التهاب سحايا بعد إجراء استشارة عينية وأخذ موافقة الأهل على البزل وتم ارسال تحليل تعداد الدم (CBC) بالإضافة لعيار البروكالسيتونين الدموي (PCT) ضمن مخابر مشفى الأطفال الجامعي خلال أول ثلاثة أيام من مراجعة الطفل للمشفى وتشخيص المرض لديه ومتابعة نتيجة البزل والزرع وربط النتائج بالمعلومات السريرية لكل طفل وتمثيلها احصائياً لاستخلاص النتائج المرجوة.

معايير القبول والاستبعاد من الدراسة:

شملت معايير القبول:

- الأطفال المشخص لديهم التهاب سحايا وغير المعالجين سابقاً.

وشملت معايير الاستبعاد:

- الأطفال الذين تلقوا علاجات سابقاً.
- الا يتجاوز عمر الطفل طرفي العمر المحدد للإجراء الدراسة.
- استبعاد الحالات الإيجابية الكاذبة للبروكالسيتونين.

عينة الدراسة (مجموعة الدراسة):

الأطفال المشخص لديهم التهاب سحايا غير معالج سابقاً والمراجعين لأقسام العيادات الخارجية والإسعاف المركزي والذين تتراوح أعمارهم بين 10-1 سنوات.

مكان وزمان الدراسة:

- المكان: مشفى الأطفال الجامعي.
- الزمان: الفترة الواقعة بين 2023/2/1 -2024/1/31.

الموارد المتاحة:

من موارد مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الدراسات المرجعية وخلاصتها:

تشير الدراسات الى ازدياد بمعدل الإصابة بالتهاب السحايا، كدراسة أجريت في جنوب إفريقيا حيث تم ملاحظة أن الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 10 سنوات يشكلون النسبة الكبرى من الأفراد المصابة بالتهاب السحايا الفيروسي.

كما بينت الدراسات الدور الهام للبروكالسيتونين كاختبار واعد لتشخيص الحالات الانتانية مع حساسية أعلى للجرثومي منها للفيروسي.

<u>الاعتبارات الأخلاقية:</u>

- المخاطر على المرضى: حدوث انفتاق في جذع الدماغ نتيجة بزل الـ CSF.
- كما تم أخذ موافقة ادارة مشفى الأطفال.

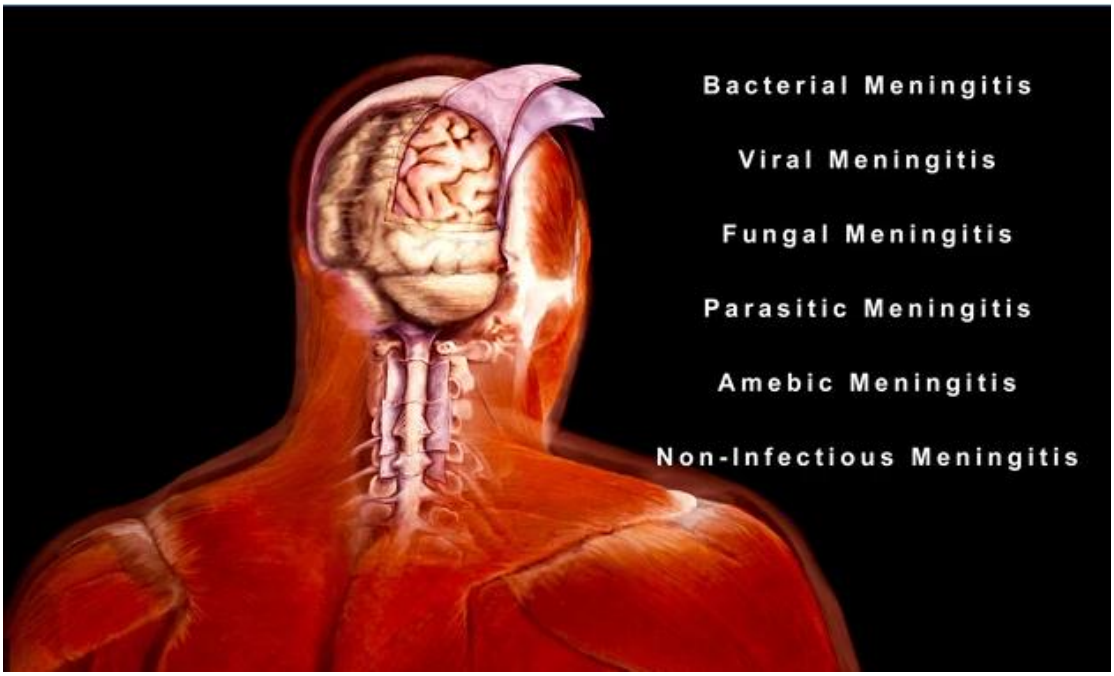
الباب الأول: القسم النظري

الفصل الأول

مقدمة عامة

تمهيد:

السحايا هي ثلاثة أغشية واقية الأم الجافية والأم العنكبوتية والأم الجافية، والتهاب السحايا هو التهاب يصيب طبقات السحايا، علماً أن العنكبوتية والأم الحنون عادة ما تكون ملتهبة[١]، ويقسم حسب المسببات إلى جرثومي وفيروسي وفطري، ويعتبر التهاب السحايا بنوعيه الجرثومي والفيروسي من أهم الأمراض الانتانية وأشيعها وما ينجم عنه من اختلاطات ومشاكل لا يحمد عقباها بالإضافة للقبولات المشفوية المتكررة للمعالجة الانتانية، ومع ازدياد الحالات الانتانية ظهرت العديد من الدراسات العالمية التي تتحدث عن ضرورة التفريق بينهما لوضع البروتوكول العلاجي الأمثل أبكر ما يمكن تفادياً لحدوث اختلاطات لاحقاً.



في السنوات الأخيرة، برز البروكالسيتونين (PCT) كاختبار واعد لتشخيص الالتهابات البكتيرية نظراً لوجود مستويات أعلى في الالتهابات الجرثومية الشديدة مقارنة بالعدوى الفيروسية والأمراض الالتهابية غير المحددة. لدعم اتخاذ القرار السريري لبدء العلاج بالمضادات الحيوية وفقه.

البروكالسيتونين عبارة عن prohormone يستخدم لتوازن الكالسيوم. في الحالات غير المعدية يتم إنتاجه في الخلايا C-cells للغدة الدرقية، يكون تركيز البروكالسيتونين منخفضاً (<0.05 نانوغرام / مل) عند الأطفال السليمين، لكن العدوى البكتيرية تحفز بشكل انتقائي زيادة في تركيز البروكالسيتونين (في أنسجة البرانشيمية) بسبب كل من الذيفان الداخلي (عديدات السكاريد الدهنية) المفرز من جدار الخلية البكتيرية واستجابات المضيف للعدوى تحفز إنتاج البروكالسيتونين بواسطة السيتوكينات، مثل IL-1 b، وعامل نخر الورم- α ، و IL-6، ويمكن اكتشافه خلال 4-2 ساعات ويبلغ ذروته خلال 24-6 ساعة (على عكس CRP الذي يبدأ في الارتفاع بعد 24-12 ساعة ويبلغ ذروته عند 48 ساعة).

المستوى الطبيعي: <0.1 نانوغرام / مل (الرضع> ٧٢ ساعة - الكبار).

0.5-0.1 نانوغرام / مل - احتمالية منخفضة للإنتان الجرثومي.

> 0.5 نانوغرام / مل - زيادة احتمالية الإصابة بالإنتان الجرثومي.

> 2 نانوغرام / مل - مخاطر عالية للإنتان الجرثومي.

> 10 نانوغرام / مل - صدمة إنتانية.

<u>للبروكالسيتونين نتائج ايجابية كاذبة:</u>

1- حديثي الولادة (أقل من 72-48 ساعة، بعد 72 تفسر المستويات كالمعتاد).

2 - الشدة (صدمة شديدة، جراحة، صدمة قلبية، علاج الحروق).

3 - الملاريا وبعض الالتهابات الفطرية.

4 - صدمة قلبية طويلة وشديدة مع اضطراب بتروية الأعضاء.

5 - التهابات الأوعية بالإضافة لداء الطعم ضد المضيف.

الفصل الثاني

التهاب السحايا الفيروسي

تمهيد:

التهاب السحايا هو التهاب يصيب الطبقات الغشائية الواقية الثلاث التي تغطي الدماغ والحبل الشوكي، والتي تسمى السحايا[٣] تسمى الطبقة الخارجية من السحايا الأم الجافية، تليها الأم العنكبوتية والأم الحنون. تسمى الطبقتان الداخليتان (العنكبوتية والأم الحنون) أيضاً السحايا الرقيقة ويفصل بينهما الحيز تحت العنكبوتية، والذي يحتوي على السائل الدماغي الشوكي (CSF)[٤].

أصبح التهاب السحايا العقيم، مجال اهتمام في بداية الخمسينيات من القرن العشرين، عندما اعتُبر نموذجاً محتملاً لأمراض الجهاز العصبي المزمنة[٥].

تعتبر الجراثيم أكثر العوامل المسببة شيوعاً لالتهاب السحايا، ومع ذلك يمكن للفيروسات والفطريات والعوامل غير المعدية مثل الأدوية أيضاً أن تسبب التهاب السحايا[٤]، ويمكن أن تصل مسببات الأمراض إلى السائل الدماغي الشوكي من خلال الانتشار الدموي عبر آليتين رئيسيتين هما:

- عدوى الخلايا المناعية، والتي بدورها تحمل مسببات الأمراض إلى الجهاز العصبي،
- عن طريق عبور الشعيرات الدموية ودخول السائل الدماغي الشوكي كمسببات مرضية حرة[٦].

يستخدم مصطلح التهاب السحايا العقيم لوصف التهاب السحايا الناجم عن مسببات الأمراض غير البكتيريا المنتجة للقيح[٧]، ويعتبر التهاب السحايا الفيروسي النوع الأكثر شيوعاً من التهاب السحايا العقيم ويصيب عادةً الأطفال الصغار[٣]، وتعتبر الفيروسات المعوية أكثر العوامل المسببة شيوعاً لالتهاب السحايا الفيروسي، حيث يقدر عدد الحالات الجديدة سنوياً في الولايات المتحدة بنحو 75000 حالة[٨].

الوبائية:

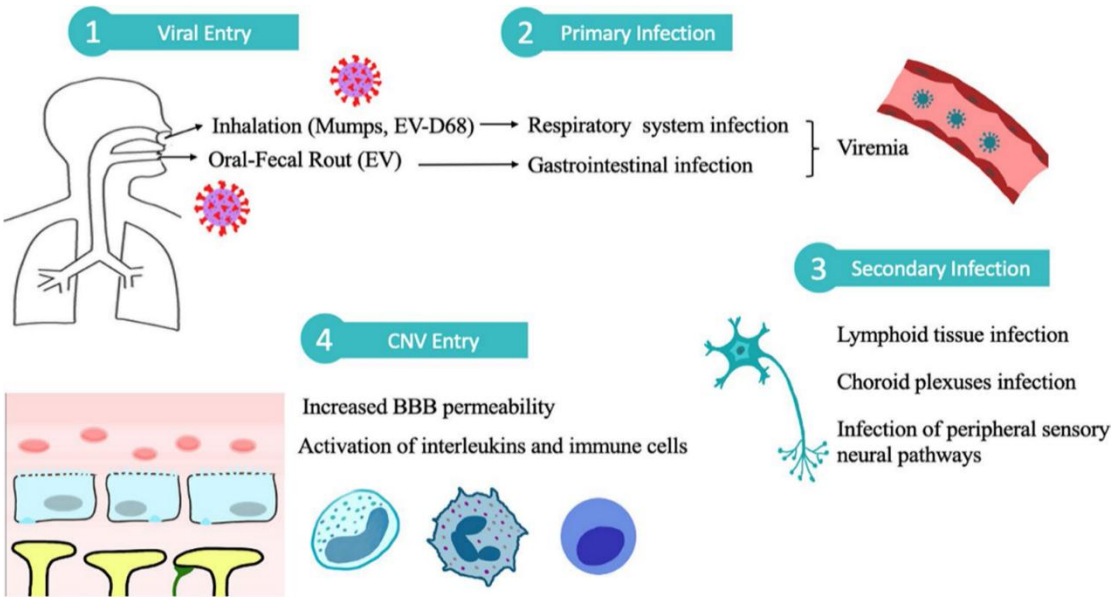
يحدث التهاب السحايا الفيروسي طوال العام ولكنه أكثر شيوعاً في الصيف والخريف[٩]، وأظهرت دراسة أجريت في إنجلترا بين عامي 2011 و2014 أن معدل الإصابة بالتهاب السحايا الفيروسي بلغ 2.37 لكل 100000، وكان

أكبر عدد من الحالات ناجماً عن فيروسات معوية غير شلل الأطفال[١٠]، كما أظهرت دراسة أخرى في المملكة المتحدة أن معدل الإصابة بالتهاب السحايا الفيروسي الناجم عن EV وفيروس parechovirus البشري (HPeV) هو ضعف معدل الإصابة بالتهاب السحايا البكتيري[١١]، بالإضافة إلى ذلك أظهرت دراسة أجريت في الدنمارك نتائج مماثلة، حيث كانت الفيروسات المعوية غير المسببة لشلل الأطفال هي العامل المسبب الأكثر شيوعاً، كما أظهرت أن معدل الإصابة بالتهاب السحايا العقيم ينخفض مع تقدم العمر (58.7 لكل 100000 بعد الولادة، و38.7 لكل 100000 في الرضع بعمر 6 أشهر، و15.6 لكل 100000 في الأطفال بعمر 5 سنوات) [١٢]، كما وجدت دراسة أجريت في الصين أن التهاب السحايا الفيروسي الناجم عن EV-71 يمثل ما يقرب من ٥٥.٢% من الاضطرابات العصبية [١٣].

في جنوب أفريقيا شكل الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 10 سنوات 87.3% من المتأثرين بتفشي التهاب السحايا العقيم الذي كان العامل الممرض المسؤول عنه هو فيروس كوكساكي A9[١٤].

في النمسا (2001-2004)، كان 56% من المرضى المشمولين في الدراسة مصابين بالتهاب السحايا الفيروسي، حيث كانت E-30 (36.4%) وفيروس كوكساكي-ب (19.6%) و(13.1%) EV-71 هي الفيروسات الأكثر شيوعاً[١٥]، وتم الإبلاغ عن أحدث عامل فيروسي تم اكتشافه يسبب التهاب السحايا في دراسة حالة لشاب يبلغ من العمر 24 عاماً من اليابان كان مصاباً بالتهاب السحايا العقيم الناجم عن فيروس سارس-كوف-٢، والذي تم إثباته من خلال إجراء اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل العكسي على عينة من السائل الدماغي الشوكي من المريض، ويشير تقرير الحالة هذا إلى الإمكانات العصبية المحتملة لفيروس SARS-CoV-2 وإمكانية تسببه في مضاعفات في الجهاز العصبي المركزي مثل التهاب السحايا[١٦].

تم إجراء عدد من الدراسات لتقييم وبائيات التهاب السحايا الفيروسي في منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا، وبناءً على دراسات سابقة أجريت في منطقة الخليج بين عامي 2000 و2005، فإن 37% من حالات التهاب السحايا في الإمارات العربية المتحدة ناجمة عن عدوى فيروسية، مع معدل وفيات بلغ 3%، وأظهرت الدراسة نفسها أيضاً أن الأطفال والشباب هم الفئة العمرية الأكثر تضرراً[١٧].



الشكل (١): الخصائص العامة لالتهاب السحايا الفيروسي

التظاهرات السريرية والتشخيص:

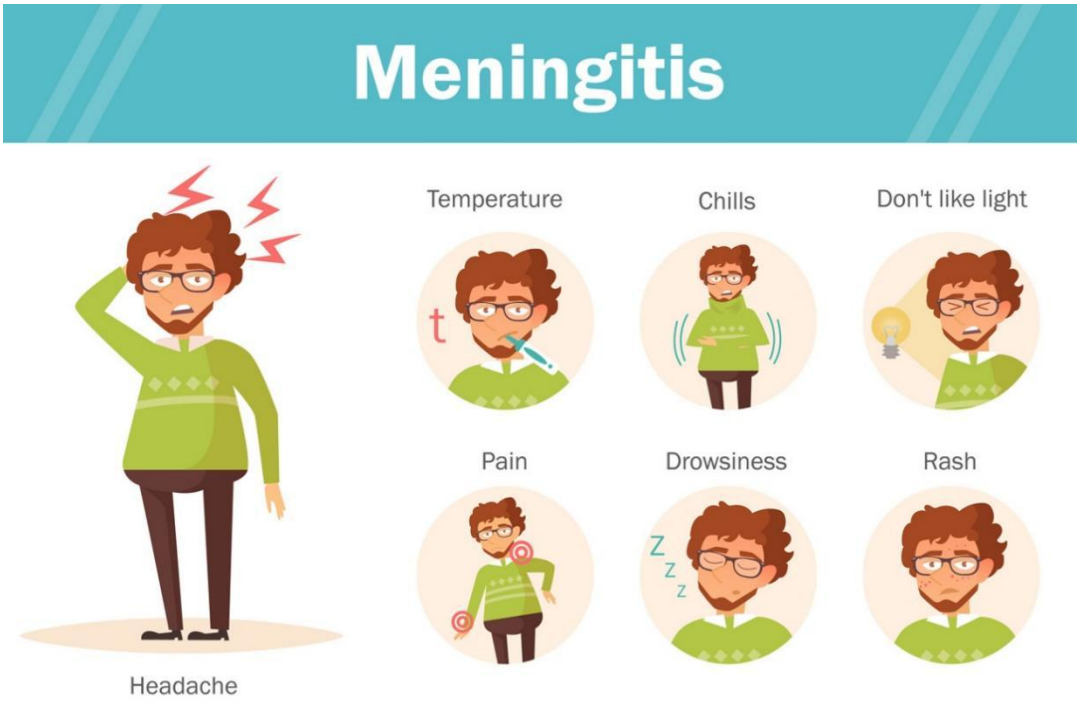
على الرغم من أن مسببات التهاب السحايا قد تختلف إلا أن الأعراض عادة ما تكون متشابهة، في الواقع قد تكون علامات وأعراض التهاب السحايا مماثلة لعلامات وأعراض أمراض أخرى مثل التهاب الدماغ أو خراجات المخ، وبالتالي، يمكن تشخيص التهاب السحايا الفيروسي بشكل خاطئ[١٨].

هناك عدد من عوامل الخطر المعروفة بأنها تزيد من قابلية إصابة الشخص بالتهاب السحايا الفيروسي، بما في ذلك ضعف المناعة، والعمر، وسوابق السفر والترحال، والإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية[٩].

لمدة تزيد عن 100 عام كان يتم تقييم التهاب السحايا من خلال وجود علامة برودزنسكي أو علامة كيرنغ أو تصلب الرقبة، وهي أشهر الاختبارات التي يستخدمها الأطباء لتقييم ما إذا كان المريض بحاجة إلى بزل قطني، ويتم التعرف على علامة برودزنسكي عندما يؤدي تصلب الرقبة الشديد إلى ثني الركبتين والوركين عند ثني الرقبة[١٩]، كما يتم التعرف على علامة كيرينغ عندما يكون هناك مقاومة أو ألم عندما يتم ثني ركبة المريض بزاوية ٩٠ درجة ويتم تقويم الساق ببطء بواسطة الطبيب[٢٠]، وعلى الرغم من استخدام هذه العلامات على نطاق واسع، فقد أظهرت الدراسات أن دقة التشخيص لهذه التقييمات الجسدية لا تختلف بشكل كبير بين حالات التهاب السحايا والحالات الطبيعية[١٩]، لذلك ينصح للمرضى المشتبه بإصابتهم بالتهاب السحايا بإجراء بزل قطني بغض النظر عن وجود أو عدم وجود هذه العلامات الجسدية[٢٠]، كما يعاني مرضى التهاب السحايا عادة من الحمى والقشعريرة وآلام البطن والغثيان والصداع[٧]، وتشمل التظاهرات السريرية الأخرى للمرض الزلة التنفسية وفقدان الشهية وتيبس الرقبة والألم والحساسية

للضوء الساطع[٢١]، بالإضافة إلى ذلك يمكن أن ترتبط صعوبة التركيز وكذلك الرؤية المزدوجة أيضاً بالتهاب السحايا وقد تستمر بعد الشفاء[٢٢].

يبدأ تشخيص التهاب السحايا بالفحص السريري ومراجعة القصة المرضية للمريض بحثاً عن أي من العلامات المذكورة أعلاه، وهناك تقنية فحص بدني حديثة وأقل شهرة تم تطويرها لتقييم تهيج السحايا تُعرف باسم زيادة الصداع الناتج عن الصدمة.



الشكل (٢): من التظاهرات السريرية لالتهاب السحايا

أظهرت مراجعة منهجية أجراها (Iguchi) وزملاؤه أنه يمكن استخدام التشديد بالصدمة في حالات الطوارئ لاستبعاد التهاب السحايا. ومع ذلك، فإن الحساسية والخصوصية المجمعة لهذا الاختبار (65.3%، 70.4% على التوالي) تعتبر منخفضة، وهناك حاجة إلى مزيد من البحث لتقييم فائدته[٢٥].

ولاختبار العوامل المسببة يلزم إجراء بزل قطني وجمع السائل الدماغي الشوكي، ويتم ذلك والمريض في وضع الاستلقاء أو الجلوس، حيث يتم إدخال إبرة مجوفة في الحيز تحت العنكبوتية بين الفقرات L3 أو L4 أو L5، ليتم شفط السائل الدماغي الشوكي[٢٦]، ثم يتم تحليل السائل الدماغي الشوكي لتحديد عدد خلايا الدم الحمراء والكريات البيضاء وكذلك مستويات الجلوكوز والبروتين، إذ تساعد أعداد الخلايا عادةً في التمييز بين الأنواع المختلفة من التهاب السحايا،و يُشتبه في التهاب السحايا الفيروسي عندما تكون نتائج صبغة غرام وزراعة السائل الدماغي الشوكي

سلبية، كما أنه في التهاب السحايا الفيروسي يتراوح عدد خلايا الدم البيضاء عادةً بين 80 و100 خلية/ميكرو لتر (زيادة عدد الخلايا)، مع وجود نسبة كبيرة من الخلايا اللمفاوية (>80%)، كما تظل مستويات الجلوكوز والبروتين طبيعية عادةً[٢٨]، وتُعتبر كثرة الخلايا بشكل عام معياراً مهماً لتشخيص التهاب السحايا الفيروسي، ومع ذلك فقد أظهرت عدة دراسات أن كثرة الخلايا غالباً لا تُلاحظ في حالات التهاب السحايا الفيروسي التي تصيب الرضع (38%) أو الأطفال (39%)، أو عندما يتم إجراء بزل قطني في مرحلة مبكرة من المرض[30,31]، والسبب في ذلك غير معروف، ولكن قد يتم تفسيره بعدم نضج الجهاز المناعي لدى الأطفال الصغار[٣١].

إن وجود كثرة العدلات يشير عادة إلى التهاب السحايا الجرثومي وليس التهاب السحايا الفيروسي، ومع ذلك فقد وجد أن 25% من المرضى الذين يعانون من تشوهات الناجمة عن العوامل الفيروسية يعانون من كثرة العدلات[٣٢]، علاوة على ذلك أظهرت إحدى الدراسات أن 47% من الأشخاص الذين أجريت عليهم الدراسة والذين يعانون من التهاب السحايا الفيروسي المعوي يعانون من كثرة العدلات[٣٣].

ويعتبر تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) الأداة المعيارية الذهبية لتشخيص التهاب السحايا الفيروسي والذي يكتشف ويحدد كمية الحمض النووي أو الحمض النووي الريبي الفيروسي في السائل الدماغي الشوكي للمريض[٣٤]، وأظهرت دراسة أجريت على حالات التهاب السحايا الإيجابية لفيروسات EV في مرضى الأطفال أن اختبار عينات السائل الدماغي الشوكي عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل في الوقت الحقيقي (RTPCR) أدى إلى حساسية بنسبة 100%، مقارنة بحساسية بنسبة 38% فقط عند استخدام الزرع الفيروسي، وبالمثل في دراسة أجريت على حالات التهاب السحايا الإيجابية لفيروس الورم الحليمي البشري، تم تحقيق حساسية بنسبة 100% باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل في الوقت الحقيقي، بينما فشل الزرع الفيروسي في اكتشاف الفيروس[٣٥].

وصف تقرير حالة حديث حالة لطفل حديث الولادة يبلغ من العمر 9 أيام تم إدخاله إلى قسم الطوارئ بأعراض غير محددة من الحمى والتهيج. أظهر التحليل الجزيئي (RT-PCR والتسلسل) أن المريض كان إيجابياً لـ EV (على وجه التحديد، E-25) وتم تشخيص التهاب السحايا الفيروسي[٣٦]، ومع ذلك نظراً لصعوبة الحصول على السائل الدماغي الشوكي، فقد يتم استخدام عينات بديلة، مثل الدم أو مسحات الحلق أو الأنف، أو عينات البراز بدلاً من ذلك، وخاصة في حالات الاشتباه في الإصابة بفيروسات EV[٣٧].

من ناحية أخرى يمكن تشخيص الإصابة بفيروس النكاف وفيروس الحلأ وarboviruses وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) باستخدام الاختبارات المصلية، على الرغم من أن النتائج قد تكون سلبية في المراحل المبكرة من المرض، وبالتالي يجب الحصول على عينة ثانية بعد أسبوعين واختبارها مرة أخرى بحثاً عن وجود عوامل فيروسية[٧].

تم استخدام تسلسل الجيل التالي (NGS) مؤخراً في عدد من الدراسات للكشف عن مجموعة واسعة من مسببات الأمراض، بما في ذلك الفيروسات، ولم يتضح بعد التطبيق المحتمل لهذه التقنية كأداة تشخيصية في حالات التهاب السحايا وهناك حاجة إلى المزيد من الدراسات[٣٨].

العوامل الفيروسية الممرضة:

تبدأ عملية تطور التهاب السحايا الفيروسي عندما يدخل العامل الممرض إلى الجسم من خلال إفرازات الجهاز التنفسي أو بالطريق البرازي الفموي ليسبب عدوى أولية في الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي، ويتبع ذلك عدوى ثانوية للجهاز العصبي المركزي، مما يسبب التهاب السحايا أو مشاكل عصبية أخرى، كما يمكن أن تحدث العدوى الفيروسية للجهاز العصبي المركزي من خلال آليات مختلفة، مثل عدوى ظهارة الضفيرة المشيمية، وإصابة الأنسجة اللمفاوية، وتحريض الالتهاب وانهيار الحاجز الدموي الدماغي، وإصابة المسارات العصبية الحسية الطرفية[٣٩].

بمجرد دخول العامل الفيروسي إلى الجهاز العصبي المركزي، يتم الكشف عن مستويات متزايدة من المواد الكيميائية الجاذبة، والعدلات، وخلايا CD8 T، والخلايا الوحيدة، مما يشير إلى تحريض الاستجابة المناعية[٣٩].

أظهرت إحدى الدراسات التي استخدمت نموذج التهاب السحايا الفيروسي لدى الفئران، حيث أصيبت الفئران بفيروس التهاب السحايا اللمفاوي (LCMV)، ارتفاع مستويات كل من IL-6 وγ -INF في السائل الدماغي الشوكي[٤٠]، كما أظهرت دراسة أخرى ارتفاع مستوى IL-1β (سيتوكين محفز للالتهابات) لدى المرضى المصابين بالتهاب السحايا العقيم[٤١]، لذلك يتم تحفيز استجابة مناعية التهابية قوية أثناء التهاب السحايا العقيم والتي تلعب دوراً مهماً في تطور المرض، ومع ذلك فإن تطور التهاب السحايا العقيم غير مفهوم جيداً ومن الصعب دراسته بسبب البيانات المحدودة، علاوة على ذلك فإن الأمر يصبح أكثر صعوبة بسبب حقيقة أن معظم حالات التهاب السحايا الفيروسي لا يتم اكتشافها، وتتجلى الحالات المميتة في متلازمة التهاب الدماغ الشديد بدلاً من التهاب السحايا[٢٢] وهناك حاجة إلى إجراء أبحاث في هذا المجال لتطوير وتحسين التدخلات العلاجية ضد هذا المرض.

ومن أهم الفيروسات المسببة:

- **عائلة فيروسات (Picornaviridae):**
- Enteroviruses، Human parechovirus.
- **عائلة فيروسات الحلأ (Herpesviridae):**
- وتتضمن: human herpes virus 1 and 2، varicella-zoster virus ، and Epstein-Barr virus (EBV).
- **عائلة فيروسات (Orthomyxoviridae):**
- وتضم Human influenza viruses.
- **Arboviruses**.

التدبير:

على الرغم من أن مرضى التهاب السحايا الفيروسي لا يحتاجون عادةً إلى دخول المستشفى، إلا أنه يجب توفير العلاج لهم، مثل خافضات الحرارة ومضادات الإقياء والمسكنات، والتي يمكن تناولها في المنزل، ومع ذلك يحتاج بعض المرضى، مثل أولئك الذين يتطور لديهم نوبات اختلاج إلى الخضوع لإشراف طبي[٧]، وعلى الرغم من أن الستيروئيدات القشرية تُعطى عادةً في حالات التهاب السحايا الجرثومي المشتبه به لتقليل الفعالية الالتهابية المصاحبة للمرض، إلا أن هناك نقصاً في الأدلة على فعاليتها ضد التهاب السحايا الفيروسي، ولا تزال هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات[42].

يعتبر (Pleconaril) دواءً مضاداً للفيروسات يعمل كمثبط لتكاثر الفيروسات المعوية من خلال استهداف بنية الغلاف الفيروسي[٤٣]، وتم ترخيصه كعلاج أنفي لنزلات البرد الشائعة ولكنه يصل إلى تركيزات أعلى بعدة أضعاف في الجهاز العصبي المركزي، مما يجعله علاجاً محتملاً لأمراض مرتبطة بالدماغ مثل التهاب السحايا[٤٤]، وقد أظهرت العديد من الدراسات أن (Pleconaril) يلعب دوراً مهماً في تقصير مسار الأعراض، وخاصة الصداع[٤٤]، ومع ذلك أظهرت دراسات أخرى عدم وجود فرق كبير بين مجموعات العلاج والعلاج الوهمي[٤٥]، فيما لم توافق إدارة الغذاء والدواء على الاستخدام الفموي للدواء لأنه يحفز نشاط إنزيم CYP3A، مما يؤدي إلى تفاعل دوائي، وخاصة مع موانع الحمل الفموية[٤٦].

في دراسة أجريت في المملكة المتحدة وجد الباحثون أن متوسط مدة الإقامة في المستشفى كان 4 أيام للمرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي وتسعة أيام لأولئك الذين يتلقون علاجاً مضاداً للفيروسات، كما خلصوا إلى أن

التأخير في إجراء البزل القطني والعلاجات غير الضرورية كانت مرتبطة بإطالة مدة الإقامة في المستشفى وزيادة الإمراضية على المدى الطويل[١٠].

عموماً لا يتم وصف علاج محدد لحالات التهاب السحايا العقيم، وعادة ما يتم إعطاء الأدوية الداعمة لتقليل مضاعفات المرض مثل الحمى والصداع، ويستغرق الشفاء التام من 5 إلى 14 يوماً في غالبية الحالات[٧].

وفيما يتعلق بعلاج فيروس الحلأ البسيط، أظهرت إحدى الدراسات أن العلاج المضاد للفيروسات في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة بسبب التهاب السحايا الناجم عن فيروس الحلأ البسيط يجب أن يبدأ على الفور وأن أي تأخير في إعطاء العلاج يمكن أن يؤدي إلى تطور مضاعفات سلبية[٤٧]، كما تم تقييم استخدام الأسيكلوفير ضد التهاب السحايا الناجم عن فيروس الحلأ البسيط من النوع 2، حيث لوحظت نتائج أفضل لدى المرضى الذين عولجوا، ومع ذلك عانى أحد المرضى من صعوبات في التركيز كأحد أعراض التهاب السحايا واستمرت لمدة ثلاثة أشهر تقريباً[٤٨].

في الآونة الأخيرة تم اكتشاف دواء واعد يسمى حمض (psoromic) يثبط تكاثر فيروس الحلأ البسيط من النوع الأول والثاني عن طريق تثبيط البروتياز و بوليميرازات الحمض النووي، مما يجعله دواءً محتملاً لعلاج التهاب السحايا الناجم عن فيروس الحلأ البسيط[٤٩]، كذلك تم تطوير بعض اللقاحات لبعض الفيروسات مثل EV-71[٥٠].

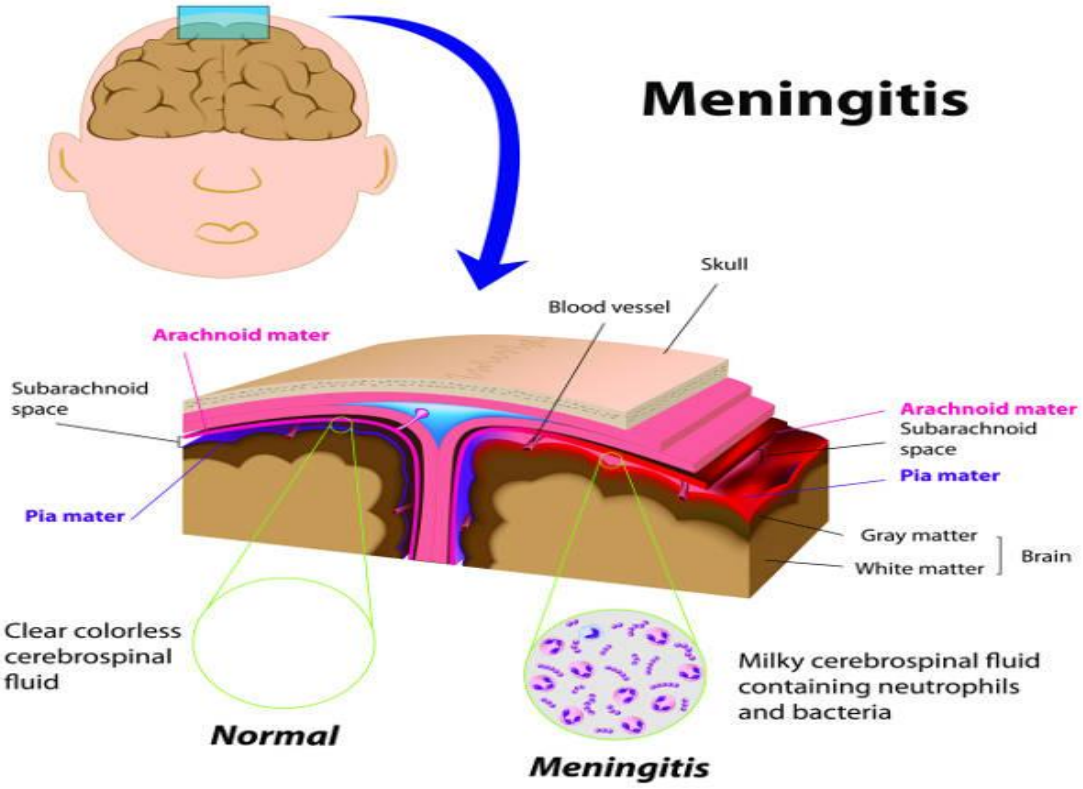
وأخيراً أظهر تحليل منهجي حديث أن معظم حالات التهاب السحايا الفيروسي لها نتائج سريرية جيدة على المدى الطويل وأن المرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي لديهم نتائج أفضل بعد خروجهم من المستشفى مقارنة بالمرضى المصابين بالتهاب الدماغ الفيروسي[٥١].

الفصل الثالث

التهاب السحايا الجرثومي

تمهيد:

التهاب السحايا الجرثومي الحاد (ABM) هو مرض ذو بداية سريعة، وانتشار وإمكانية وبائية، ومعدلات إمراضية ووفيات عالية، لقد تم تحقيق تقدم كبير خلال السنوات الثلاثين الماضية في مجال تدبير الأوبئة والسيطرة على الأمراض من خلال التطعيم، وفهم مساهمات كل من المضيف والعامل الممرض في النتائج السريرية.



الشكل (٣): السحايا بين الحالة الالتهابية والطبيعية

الوبائية:

ينجم التهاب السحايا الجرثومي المكتسب من المجتمع في الغالب عن ثلاثة أنواع من العضويات المسببة هي: العقدية الرئوية، النيسرية السحائية والمستدمية النزلية من النوع ب، بالإضافة إلى ذلك، العقدية الخنزيرية في جنوب شرق آسيا، الليستيريا المستوحدة، العقديات من المجموعة ب، والبكتيريا سلبية الجرام مثل الإشريكية القولونية والكلبسيلا الرئوية، والتي يمكن أن تسبب التهاب السحايا في مجموعات محددة بما في ذلك الأطفال حديثي الولادة والنساء الحوامل ومرضى زرع الأعضاء وكبار السن[٥٢].

على مستوى العالم، ارتفع عدد حالات التهاب السحايا الجرثومي المبلغ عنها في مواقع المراقبة العالمية بين عامي 2006 و2016، وكان معدل الإصابة مرتبطاً ارتباطاً وثيقاً بالفقر[٥٢]، ومع ذلك يختلف معدل الإصابة الجغرافي بشكل كبير ففي البيئات ذات الموارد الجيدة، انخفض معدل الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي إلى أقل من 0.5-1.5/ 100000 من السكان[53,54,55]، وعلى النقيض من ذلك في بلدان منطقة الساحل الأفريقي، حيث يستمر انتشار التهاب السحايا الوبائي بسبب النيسرية السحائية والنيسرية الرئوية يصل معدل الإصابة إلى 100000/1000حالة[56,57,58].

يرتبط التهاب السحايا الجرثومي عالمياً بالمواسم الأكثر برودة وجفافاً[٥٨]، ومن المرجح أن يؤثر تغير المناخ على حالات التهاب السحايا[٥٩]، ومن المتوقع أيضاً أن تؤدي تدابير التباعد الاجتماعي التي تم تقديمها للتخفيف من انتشار فيروس سارس-كوف-2 أثناء جائحة فيروس كورونا والأمراض المعدية 2019 إلى انخفاض بنسبة 20-30% في حالات التهاب السحايا[60,61].

إن علم الأوبئة العالمي لالتهاب السحايا ديناميكي للغاية؛ وقد تأثرت التغييرات في السنوات الخمس والعشرين الماضية بين البالغين والأطفال بالاستخدام الواسع النطاق للقاحات المترافقة[٦٢]، ووباء فيروس نقص المناعة البشرية من النوع 1[٦٣]، وإطلاق العلاج المضاد للفيروسات القهقرية والمضاد للبكتيريا بما في ذلك منع انتقال العدوى من الأم إلى الطفل، والتقدم الكبير في استراتيجيات التنمية والحد من الفقر بما في ذلك تحسين رعاية الأم والوليد.

يظل التطعيم الركيزة الأكثر أهمية في خارطة الطريق التي تقودها منظمة الصحة العالمية للقضاء على التهاب السحايا بحلول عام 2030.

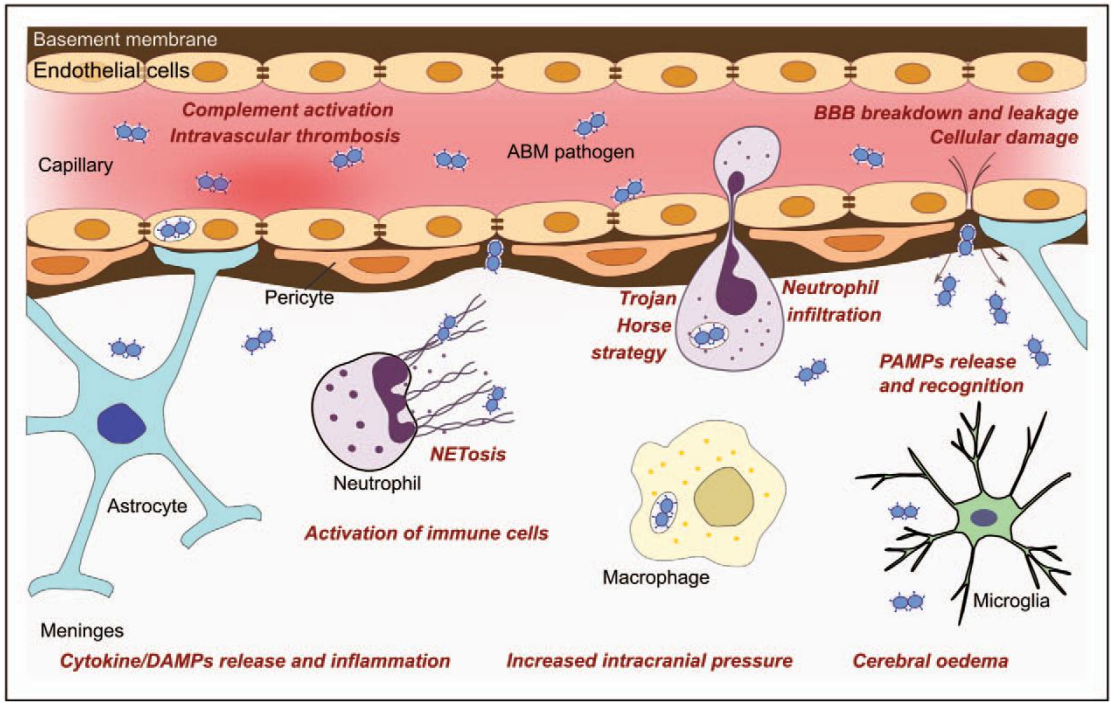
العوامل الممرضة:

يتبع تطور معظم حالات التهاب السحايا الجرثومي نمطًا متسلسلًا: استعمار البلعوم الأنفي، وغزو مجرى الدم عبر الغشاء المخاطي، ودورة الجراثيم إلى الجهاز العصبي المركزي، والدخول اللاحق إلى الجهاز العصبي المركزي[64,65] ، و يُلاحظ الطفح الجلدي أيضاً مع أنواع معينة من التهاب السحايا ويعتبر علامة متأخرة على التهاب السحايا الجرثومي، حيث يستهدف العامل الممرض في الدم الخلايا الشعرية، مما يؤدي إلى تلفها[٢٣]، وعادةً ما يكون الأطفال أقل عرضة للإصابة بمضاعفات التهاب السحايا وعادةً ما يعانون من مرض غير محدد، مما يجعل التهاب السحايا أكثر عرضة للتشخيص الخاطئ عند الأطفال[٢٤].

في التهاب السحايا الجرثومي الحاد الناتج عن L. monocytogenes وGBS و S. suis، يكون مصدر البكتيريا في الدم هو الجهاز الهضمي أو الجهاز البولي التناسلي[66,67]، في بعض الأحيان، يتم اكتساب السحايا الجرثومي الحاد من خلال الغزو المباشر للجهاز العصبي المركزي من خلال الصفيحة الغربالية، وفي أغلب الأفراد ذوي المناعة الكافية يتم القضاء على استعمار البلعوم الأنفي المسبب بكل من المكورات الرئوية والنيسيريا السحائية بواسطة المناعة المخاطية على الرغم من الغزو الظهاري[٦٤].

تؤدي العدوى المشتركة بالمكورات العقدية الرئوية والفيروسات التنفسية مثل الأنفلونزا إلى حالة التهابية متزايدة مرتبطة بغزو كل من المكورات الرئوية والسحائية، في الواقع، ترتبط الأنفلونزا السابقة بالتهاب السحايا البكتيري الموسمي[٦٨].

يسبق تجرثم الدم عادةً الانتقال عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB) و/أو حاجز الدم- السائل النخاعي إلى الجهاز العصبي المركزي، وفي ظل الظروف الفيزيولوجية تكون بيئة الجهاز العصبي المركزي تحت المراقبة المناعية المستمرة ، إذ يتم تحقيق ذلك من خلال معقد الحاجز الدموي الدماغي حيث تعمل الخلايا المحيطة بالأوعية الدموية والخلايا النجمية والخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا البطانية المتخصصة في تآزر لمقاومة غزو مسببات الأمراض وقتل البكتيريا عند الدخول، فيما تخترق البكتيريا الحاجز الدموي الدماغي من خلال التفاعل مع مستقبلات اللامينين واستغلال مسارات البلعمة، على سبيل المثال عبر إشارات مستقبل عامل تنشيط الصفيحات الدموية[69,70]، ومع ذلك فإن الآليات التي تستخدمها البكتيريا المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد لتقويض حواجز الجهاز العصبي المركزي وإحداث التهاب السحايا لم يتم وصفها بالكامل.



الشكل (٤): نموذج لبيئة الحاجز الدموي الدماغي أثناء التهاب السحايا الجرثومي

في 10-30% من حالات التهاب السحايا الجرثومي غير المترافقة مع تجرثم الدم، قد تتفاعل البكتيريا مع gangliosides وتلتصق بالبصلة الشمية، وتغزو الظهارة الشمية وتنتقل مباشرة إلى الدماغ، وتميل سلالات المكورات الرئوية المسببة لالتهاب السحايا غير الدموي إلى أن تكون أقل دراسة باستخدام نماذج حيوانية تعتمد على تجرثم الدم[71,72]. عادةً ما يُلاحظ ارتفاع عدد خلايا الدم البيضاء (≤ 500 خلية/ميكرو لتر) مع نسبة كبيرة من العدلات (>80%) في التهاب السحايا الجرثومي، علاوة على ذلك في التهاب السحايا الجرثومي لا يتجاوز مستوى الجلوكوز في السائل الدماغي الشوكي عادةً (300 ملغ/دل)، ولكن انخفاض نسبة الجلوكوز في السائل الدماغي الشوكي/الدم (<0.4)، وارتفاع مستوى البروتين (1 غ/ل) هي مؤشرات على التهاب السحايا الجرثومي[٤]، بالإضافة إلى ذلك يمكن استخدام تركيز حمض اللاكتيك (≤ 4.2 ملمول/ل) للتمييز بين التهاب السحايا الفيروسي والبكتيري بدقة 100%[٢٧].

يعد إجراء صبغة غرام والزرع الجرثومي من الأدوات التشخيصية الرئيسية لتحديد العدوى البكتيرية[٤].

الفعالية الالتهابية وتفاقم تلف الأنسجة في التهاب السحايا الجرثومي الحاد:

تتكاثر البكتيريا بسرعة في حجرة الجهاز العصبي المركزي ذات المناعة المتميزة نسبيًا، وتطلق أنماطاً جزيئية مرتبطة بالعامل الممرض ترتبط بمستقبلات Toll–Like 2 و3 و4 و9 مما يؤدي إلى إطلاق إشارات أنماط جزيئية مرتبطة بالضرر عبر معزز سلسلة كابا الضوئية للعامل النووي لتنشيط الخلايا البائية المنشطة (NF-kB)[٧٣].

يؤدي الإطلاق اللاحق للسيتوكينات والكيموكينات خارج الخلية بما في ذلك رابطة عائلة الكيموكين 8 والسائل الدماغي الشوكي 3 إلى تدفق سريع للعدلات إلى حجرة السائل الدماغي الشوكي.

تمارس البروتينات الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض وبروتينات الضراوة ضرراً مباشراً على الهياكل الدقيقة للجهاز العصبي المركزي، وتعمل عوامل الضراوة الرئوية، بما في ذلك الكبسولة وpneumolysin على تقليل حركة الخلايا الدبقية الصغيرة وحركتها الكيميائية[٧٤].

إن Pneumolysin، وهو منشط للسيتوليزين ومستقبلات Toll 4، متورط في التأثيرات السامة المباشرة على الخلايا المضيفة، وخاصة داخل الحاجز الدموي الدماغي والحُصين، كما يحفز البعض الآخر بروتين ربط CERB (CBP) ومستقبلات المنتجات النهائية المتقدمة لـ glycation (RAGE)، مما يزيد من مستويات عامل نخر الورم ألفا (TNF-a) ويعزز تعطيل الحاجز الدموي الدماغي[75,76].

يؤدي اكتشاف البكتيريا داخل الجهاز العصبي المركزي لدى المضيف إلى استجابة التهابية شديدة وغير فعالة في الغالب لدى المضيف، وترتبط بالمزيد من تلف الأنسجة ويؤدي الالتهاب المستمر إلى تفاقم تلف الأنسجة، مما يؤدي إلى الوفاة أو تلف الأعصاب غير القابل للإصلاح.

يعتبر تسلل العدلات مهماً للتخلص من البكتيريا، ومع ذلك يمكن للعدلات أن تُلحق الضرر المباشر بالجهاز العصبي المركزي، حيث أضعفت مصائد العدلات خارج الخلية (NETs) بشكل غير متوقع تصفية المكورات الرئوية في الجهاز العصبي المركزي وزادت من الضرر الالتهابي في نموذج تجريبي، وتشمل البروتينات الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض الضارة التي يتم إطلاقها كل من إزالة التحبب وإشارات NF-kB التي تتضمن (TNF-a، matrix-metalloproteinases،myeloperoxidase) والبروستاجلاندين، ويرتبط الالتهاب الناجم عن العدلات ارتباطاً وثيقاً بالتخثر غير الطبيعي وتسلسل التحلل الفبريني في الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك زيادة مكمل الأنفيلاتوكسين C5[٧٧].

يُظهِر التحسن السريري باستخدام العلاج الإضافي بالديكساميثازون في كل من التهاب السحايا الناتج عن المستدمية النزلية من النوع B والتهاب السحايا الناتج عن المكورات الرئوية أهمية الفعالية الالتهابية التي يسببها المضيف في

التهاب السحايا الناتج عن المستدمية النزلية من النوع ب حيث قد يقلل الديكساميثازون من إشارات NF-kB وإطلاق السيتوكين[٧٨].

اتجاهات جديدة في التشخيص والتدبير السريري:

يعتبر التعرف المبكر على التهاب السحايا والبدء في تناول المضادات الحيوية المناسبة أمراً ضرورياً لتقليل الوفيات والمضاعفات الناجمة عنه، هذا وإن التشخيص التفريقي للمرضى الذين يعانون من الصداع والحمى وتيبس الرقبة أو تغير الحالة العقلية واسع النطاق: حيث إن ثالوث التهاب السحايا الكلاسيكي له حساسية تشخيصية محدودة، وبالتالي فإن مؤشر الشك السريري المرتفع مطلوب لتشخيص التهاب السحايا، ويعتبر البزل القطني ضرورياً ويجب إجراؤه على الفور قبل تعقيم السائل الدماغي الشوكي بالمضادات الحيوية واسعة الطيف[٧٩].

يعاني العديد من مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد من تغير مستوى الوعي، مما يدفع الأطباء إلى طلب التصوير القحفي بشكل متكرر قبل إجراء البزل القطني التشخيصي، إذ يرتبط البزل القطني المبكر ارتباطاً وثيقاً بعائد تشخيصي أعلى؛ كما يؤدي التأخير في إجراء البزل القطني لصالح التصوير القحفي إلى انخفاض كبير في العائد من المزرعة الجرثومية في السائل الدماغي الشوكي أو تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR)[٧٩].

ويرتبط التأخير في التشخيص بنتائج سريرية أسوأ، لذا لا يُنصح بإجراء تصوير للجمجمة (إما التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي) للمرضى الذين يعانون من علامات وأعراض سريرية واضحة لالتهاب السحايا دون وجود علامات عصبية بؤرية في غالبية المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا الجرثومي[٨٠].

إن التصوير المقطعي المحوسب يفتقر إلى موثوقية التقارير المتبادلة للتنبؤ بخطر الانفتاق الدماغي في حالات التهاب السحايا الجرثومي الحاد، وتوصي إرشادات الجمعيات الأمريكية والبريطانية والأوروبية للعدوى بالبزل القطني فوراً في حالات الاشتباه في التهاب السحايا الجرثومي الحاد دون تأخير لصالح إجراء التصوير المقطعي المحوسب/التصوير بالرنين المغناطيسي للبالغين الأصحاء الذين يُشتبه بإصابتهم بالتهاب السحايا الجرثومي الحاد والذين لديهم مشعر غلاسكو مستقر 15/12≤ ودون نوبات، وتشمل مضادات الاستطباب المهمة للبزل القطني كلاً من الصدمة أو ضعف الجهاز التنفسي أو اعتلالات التخثر.

يعتمد تشخيص التهاب السحايا الجرثومي الحاد على تحليل السائل الدماغي الشوكي، ويظل عدد الكريات البيضاء هو القيمة التنبؤية الأقوى لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد، تُظهر النماذج التشخيصية التي تتضمن البيانات السريرية وبيانات السائل الدماغي الشوكي والدم القليل من الفوائد الإضافية بخلاف الحكم السريري[٨١].

إن إعطاء المضادات الحيوية قبل البزل القطني عادة ما يجعل السائل الدماغي الشوكي معقماً وبالتالي يعتمد الأطباء بشكل متزايد على تفاعل البوليميراز المتسلسل للتشخيص PCR.

في الآونة الأخيرة تم اقتراح التسلسل المباشر للجيل التالي (NGS) والتحليل الجينومي للسائل الدماغي الشوكي للكشف عن مسببات الأمراض في الحالات التي تعاني من مؤشر شكل سريري مرتفع للإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي مع اختبارات تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) سلبية، في حين أن هذا النهج واعد، فإن القيود المحيطة بالتكلفة وخبرة المعلومات الحيوية وأوقات الاستجابة ذات الصلة السريرية حدت من الاستخدام السريري لـ NGS حتى الآن[٨٢].

وتوصي جميع الإرشادات بضرورة حصول المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا الجرثومي الحاد على المضادات الحيوية عن طريق الحقن خلال ساعة واحدة، ومع ذلك تم الإبلاغ عن أن 46% فقط من المرضى في دراسة بحثية سريرية قد حققوا هذا الهدف، وهو ما يحدث نتيجة التأخير في قسم الطوارئ[٨٣].

يجب تحديد اختيار المضادات الحيوية حسب مجموعة المخاطر لدى المريض، والحالة التحسسية لدى المريض، والمبادئ التوجيهية المحلية التي تستند إلى علم الأوبئة، بما في ذلك مقاومة المضادات الحيوية، غالبًا ما يؤدي عدم اليقين التشخيصي في التهاب السحايا سلبي الزرع إلى إطالة العلاج المزدوج بالمضادات الحيوية ومضادات الفيروسات، وهو ما قد يرتبط بمضاعفات المستشفيات.

العلاجات المساعدة:

تم تصميم العلاجات الإضافية لتقليل الالتهاب الثانوي في التهاب السحايا الجرثومي الحاد وتقليل الاعتلال المرتبط بتلف أنسجة الجهاز العصبي المركزي، وتترافق الحالة الالتهابية بالمضاعفات الثانوية لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد، بما في ذلك الوفاة والصمم والسكتة الدماغية والصرع وصعوبات التعلم، ويعد الخثار الدماغي المتأخر كأحد المضاعفات النادرة لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد والذي يمكن أن يحدث حتى بعد أسبوعين من القبول في المستشفى[٨٤].

يجب أن يتلقى المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا بالمكورات الرئوية المشتبه به دواء ديكساميثازون إضافياً لتقليل الوفيات، في حين في البيئات ذات الدخل المنخفض، يُشار إلى ديكساميثازون فقط في حالات التهاب السحايا المشتبه به بالمكورات الرئوية في جنوب شرق آسيا لتقليل الصمم، في البيئات الأخرى، وخاصة في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل في أفريقيا، يكون ديكساميثازون غير فعال ولا ينبغي إعطاؤه، وقد ثبت أن العلاجات المساعدة الأخرى التي تم اختبارها سابقاً بما في ذلك خفض حرارة الجسم وglycerol قد تكون ضارة ولا ينبغي إعطاؤها.

الأهداف العلاجية الناشئة (Emerging therapeutic targets):

إن العلاج بالمضادات الحيوية التجريبية المستخدم في أغلب المراكز للاشتباه في الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي الحاد هو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات، سيفترياكسون، ومع ذلك، فإن تحلل البكتيريا بواسطة سيفترياكسون يطلق البروتينات الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض PAMPs والتي قد تطيل الفعالية الالتهابية الضارة حتى مع قتل البكتيريا.

أشارت الأبحاث التي أجريت على نماذج الحيوانات بقوة إلى أن المضادات الحيوية المثبطة للبكتيريا ترتبط بفعالية التهابية أقل في الجهاز العصبي المركزي وتحسن النتائج، في الممارسة السريرية، هناك القليل من البيانات التي تشير إلى حدوث نتائج سريرية مختلفة بين المضادات الحيوية المثبطة للبكتيريا والمضادات الحيوية القاتلة للبكتيريا[٨٥]، وعلى هذا النحو هناك جهود مستمرة لتطوير بدائل تقلل من العواقب التي قد تترتب على الإصابة بالمرض لدى الناجين، وتجري حالياً تجربة سريرية من المرحلة الثانية لتقييم الاستخدام الإضافي لمضاد حيوي غير تحللي، وهو دابتوميسين، لعلاج التهاب السحايا بالمكورات الرئوية، حيث قد يؤدي الإعطاء الإضافي للدابتوميسين إلى تخفيف التأثيرات الالتهابية لسيفترياكسون من خلال آليات غير معروفة حالياً[٨٦].

يتم تحفيز التخثر المنتشر وشلال التحلل الفبريني في السائل الدماغي الشوكي جزئياً سبب زيادة المتممة C5، وإن تثبيط C5 يؤدي إلى تحسن النتائج في نموذج الفئران، وتجري حالياً تجارب سريرية على مضادات C5، ويتضمن العلاج المساعد المقترح لمضادات المكورات الرئوية استهداف pneumolysin وP4، وهو ببتيد للمكورات الرئوية قد يثبط التكاثر[٨٧].

دور البروكالسيتونين في التفريق بين نوعي التهاب السحايا:

على الرغم من التقدم في تشخيص وعلاج الأمراض المعدية، لا يزال التهاب السحايا والتهاب الدماغ يعتبران من الأسباب المهمة للوفاة والمرض، هذا ويعتبر التشخيص المبكر والبدء الفوري بالعلاج التجريبي العاملان الرئيسيان للحد من الاعتلال والوفيات المرتبطة بالتهاب السحايا الجرثومي، وتضمن توصيات الإدخال المبكر للعلاج بالمضادات الحيوية العلاج السريع للأطفال المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي ولكنها تؤدي إلى الاستشفاء المنهجي وإعطاء المضادات الحيوية للأطفال المصابين بالتهاب السحايا العقيم، مع الاعتلال والعبء الاقتصادي المرتبطين بذلك، لذلك فإن التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا العقيم في قسم الطوارئ قد يساعد في الحد من الاستخدام غير الضروري للمضادات الحيوية وحالات الدخول إلى المستشفى، ولأن عواقب التأخر في

تشخيص التهاب السحايا الجرثومي قد تكون وخيمة فإن أي أداة تشخيص مقترحة لابد أن تحقق حساسية تقترب من 100%[٨٨].

المعايير السريرية، وصبغة غرام، واختبار مستضد البكتيريا في السائل الدماغي الشوكي، وكذلك العلامات البيولوجية الكلاسيكية في الدم (مستوى البروتين الارتكاسي-C، وعدد خلايا الدم البيضاء [WBC]، وعدد العدلات) أو السائل الدماغي الشوكي (مستوى البروتين، ومستوى الغلوكوز، وعدد خلايا الدم البيضاء، وعدد العدلات) المستخدمة وحدها لا تقدم حساسية بنسبة 100% مع خصوصية عالية للتمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا العقيم، ويوصى بالانتظار لمدة يومين على الأقل لتحديد نمو البكتيريا في زرع السائل الدماغي الشوكي، في حين أن هذه الفترة تتراوح من 3 إلى 8 أيام للزروعات الفيروسية، علاوة على ذلك فإن تحديد العوامل الفيروسية التي يتم مواجهتها بشكل متكرر من خلال تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) ليس ممكناً دائماً في كل مؤسسة، لذلك تم إجراء أبحاث مكثفة لإيجاد طرق تشخيصية جديدة وسريعة للتشخيص التفريقي لالتهاب السحايا الجرثومي عن الفيروسي[٨٨].

البروكالسيتونين (PCT)، وهو أحد ببتيدات الكالسيتونين، يتم تصنيعه في الخلايا C للغدة الدرقية ويتم إفرازه من كريات الدم البيضاء في الدم المحيطي، وقد وجد أن إفراز البروكالسيتونين يزداد في وجود عديدات السكاريد الشحمية (lipopolysaccharides) الجرثومية السيتوكينات المرتبطة بالإنتان، وقد تبين سابقاً أن مستويات PCT في المصل ترتفع أثناء مسار العدوى البكتيرية أو الطفيلية أو الفطرية، ولكنها تظل طبيعية أو تزيد قليلاً في العدوى الفيروسية والتفاعلات الالتهابية غير المعدية[٨٨].

وبعد بحث مكثف عن طرق تشخيصية جديدة وسريعة للتشخيص التفريقي لالتهاب السحايا، وجد أن البروكالسيتونين في المصل هو أفضل علامة لتشخيص الإنتان ويظهر علاقة مع شدة الغزو الميكروبي، وكذلك مدى المرض، ويعتبر الباحثون الآن أن البروكالسيتونين (PCT) أكثر فائدة وتفوقاً سريرياً على البروتين الارتكاسي سي (CRP) نظراً لدقته التشخيصية في الأمراض المعدية، والإنتان، والتهاب الشغاف المعدي الحاد، والتهاب البنكرياس، وقد أظهرت الدراسات أيضًا أن PCT هو اختبار تشخيصي قوي لتقييم التهاب السحايا المشتبه به، مما يسمح بالتمييز السريع بين الأسباب البكتيرية وغير البكتيرية، والبدء المبكر في العلاجات المناسبة والضرورية[٨٩].

وتشير الأدلة إلى أنه في حين أن اختبار PCT في المصل يوفر خصوصية مماثلة أو حتى أفضل من علامات CSF المستخدمة تقليدياً لالتهاب السحايا، فإنه يمنح أيضاً حساسية أعلى تسمح بتشخيص أكثر دقة بشكل عام في المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا، وعلى الرغم من أن اختبارات PCT المصلي قد تم التوصية بها للمرضى البالغين الذين يشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا، إلا أنها لم تكن موصى بها للأطفال[٨٩].

لذا يعتبر إجراء مزيد من الدراسات أمراً مطلوباً لتأكيد الدور الذي يلعبه البروكالسيتونين في التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي عن الفيروسي ومدى دقته في ذلك.

الباب الثاني: القسم

العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ المقدمة:

يعتبر التهاب السحايا بنوعيه الجرثومي والفيروسي من أهم الأمراض الانتانية وأشيعها وما ينجم عنه من اختلاطات ومشاكل لا يحمد عقباها بالإضافة للقبولات المشفوية المتكررة للمعالجة الانتانية. ومع ازدياد الحالات الانتانية ظهرت العديد من الدراسات العالمية التي تتحدث عن ضرورة التفريق بينهما لوضع البروتوكول العلاجي الأمثل أبكر ما يمكن تفادياً لحدوث اختلاطات لاحقاً.

والتهاب السحايا Meningitis هو التهاب يصيب طبقات السحايا، علماً أن العنكبوتية والأم الحنون عادة ما تكون ملتهبة، ويقسم حسب المسببات إلى جرثومي وفيروسي وفطري.

البروكالسيتونين هو بروتين مؤلف من 116 حمض أميني وجد أنه ذو علاقة ايجابية بينه وبين الانتان الجرثومي لدى الأطفال (مثبت بزرع الدم) ولا علاقة له بالإنتان الفيروسي حيث حساسيته للاستجابة الالتهابية أعلى من باقي المشعرات الالتهابية الأخرى في التفريق بين الانتان الجرثومي والفيروسي.

❖ هدف البحث:

القدرة على تحديد نوع التهاب السحايا المسبب للمرض من خلال تحليل البروكالسيتونين لمعرفة العلاج المناسب وتفادي حدوث الاختلاطات لاحقاً و الحد من استهلاك الصادات .

❖ أهمية البحث:

تقييم حالة التهاب السحايا عند الأطفال كمرض خطير لابد من تشخيصه باكراً ومعرفة النوع المسبب له وعلاجه بالطرق المناسبة، بالإضافة لتسليط الضوء على البروكالسيتونين واثبات دوره الفعال في التوجيه نحو العامل الممرض المسبب للمشكلة.

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة حشديه مستقبلية، وذلك على الأطفال المشخص لديهم التهاب سحايا غير معالج سابقاً والمراجعين لأقسام العيادات الخارجية والإسعاف المركزي والذين تتراوح أعمارهم بين 10-1 سنوات، في الفترة الواقعة بين 2023/2/1 -2024/1/31.

طريقة البحث:

تم فحص الأطفال المصابين بالتهاب السحايا المراجعين لأقسام العيادات والإسعاف في مشفى الأطفال للتأكد من أهليتهم للدخول في الدراسة، بالإضافة لملء الاستبيان الخاص لاستخلاص المعلومات أهمها: (العمر، الجنس، الأعراض السريرية، تعداد الكريات البيض، عيار البروكالسيتونين، بزل CSF)، وذلك وفقاً لما يلي:

تم إجراء بزل قطني لدى المشكوك لديهم بوجود التهاب سحايا بعد إجراء استشارة عينية وأخذ موافقة الأهل على البزل وتم ارسال تحليل تعداد الدم (CBC) بالإضافة لعيار البروكالسيتونين الدموي (PCT) ضمن مخابر مشفى الأطفال الجامعي خلال أول ثلاثة أيام من مراجعة الطفل للمشفى وتشخيص المرض لديه ومتابعة نتيجة البزل والزرع وربط النتائج بالمعلومات السريرية لكل طفل وتمثيلها احصائياً لاستخلاص النتائج المرجوة.

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير القبول والاستبعاد:

شملت معايير القبول:

الأطفال المشخص لديهم التهاب سحايا وغير المعالجين سابقاً.

وشملت معايير الاستبعاد:

- الأطفال الذين تلقوا علاجات سابقاً.
- الا يتجاوز عمر الطفل طرفي العمر المحدد للإجراء الدراسة.
- الحالات الإيجابية الكاذبة .

الفصل الثالث: استبيان البحث

البيانات الشخصية				
الاسم:	العمر:	الجنس:		
تاريخ القبول:	رقم الإضبارة:			
الاستشارة العينية				
الموجودات السريرية				
الترفع الحروري	الغثيان	الإقياء		
الصداع	الهياج	الاختلاج		
العلامات السريرية				
صلابة النقرة	كيرينغ	برودزنسكي		
الموجودات المخبرية				
PLT:	HB:	Lymphocytes:	Neutrophils:	WBC:
البروكالسيتونين PCT (نانوغرام/مل):		زرع السائل القطني:		
البزل القطني:	Neutrophils	Lymphocytes	أحين	

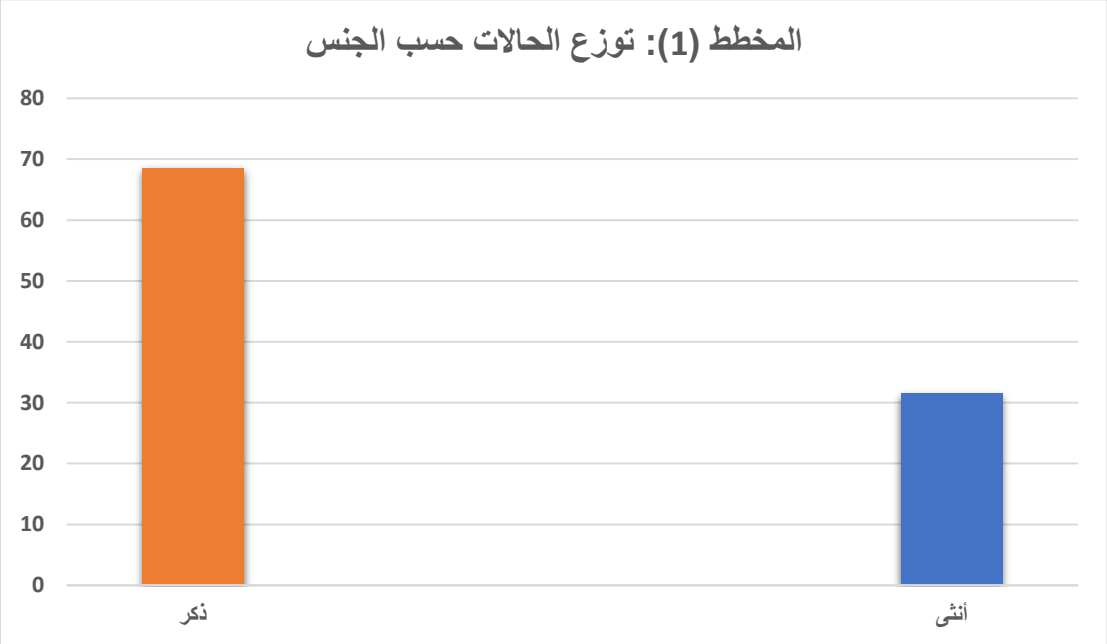
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد حالات الدراسة 108 حالات من الأطفال المشخص لديهم التهاب سحايا وغير معالج سابقاً.

1- توزع الحالات حسب الجنس:

كانت نسبة الأطفال الذكور المصابين بالتهاب السحايا أعلى حيث بلغت 68.5% مقابل 31.5% للإناث من مجمل الحالات.

الجدول (1): توزع الحالات حسب الجنس	
الجنس	العدد والنسبة
ذكر	74 (68.5%)
أنثى	34 (31.5%)
المجموع	108 (100%)

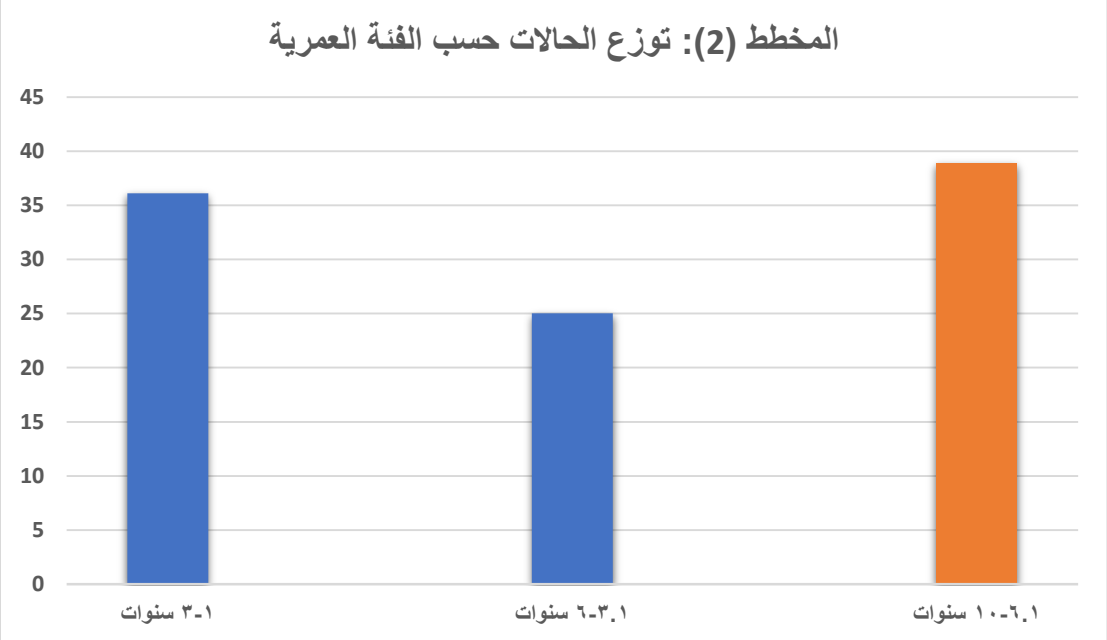


2- توزع الحالات حسب الفئة العمرية:

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 1-10 سنوات، وبلغ المتوسط 5.3 سنة، وكانت الفئة العمرية (6.1-10 سنوات) هي الأشيع حيث بلغت النسبة 38.9% تلاها الفئة العمرية (1-3 سنوات) بنسبة 36.1%، فيما كانت الفئة العمرية (3.1-6 سنوات) الأقل شيوعاً بنسبة 25% وذلك من مجمل الحالات.

الجدول (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	
الفئة العمرية	العدد والنسبة
6.1-10 سنوات	42 (38.9%)
1-3 سنوات	39 (36.1%)
3.1-6 سنوات	27 (25%)
المجموع	108 (100%)
المتوسط (سنة)\SD	5.3±3.1

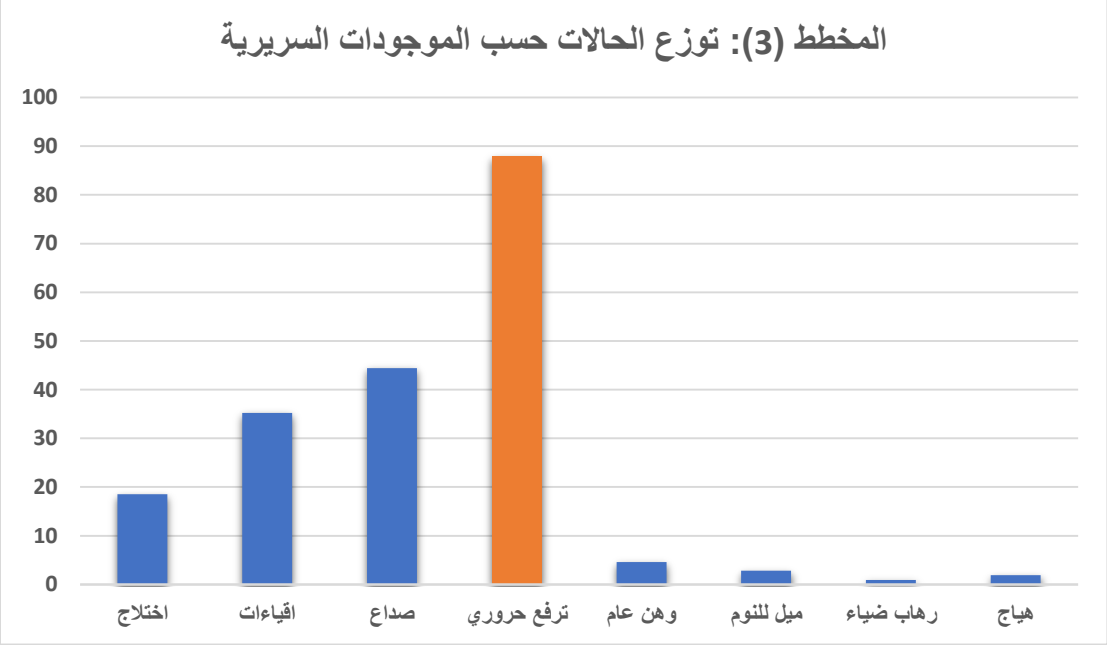
الانحراف المعياري:SD



3- توزع الحالات حسب الموجودات السريرية:

تنوعت الموجودات السريرية لدى المرضى، وكان الترفع الحروري أشيعها حيث وُجد بنسبة 87.9% من الحالات، تلاه الصداع (للمرضى بعمر أكبر من 2 سنة) بنسبة 36.1%، ثم الإقياءات بنسبة 35.2%، فيما رهاب الضياء الأقل شيوعاً بنسبة 0.9% من مجمل الحالات.

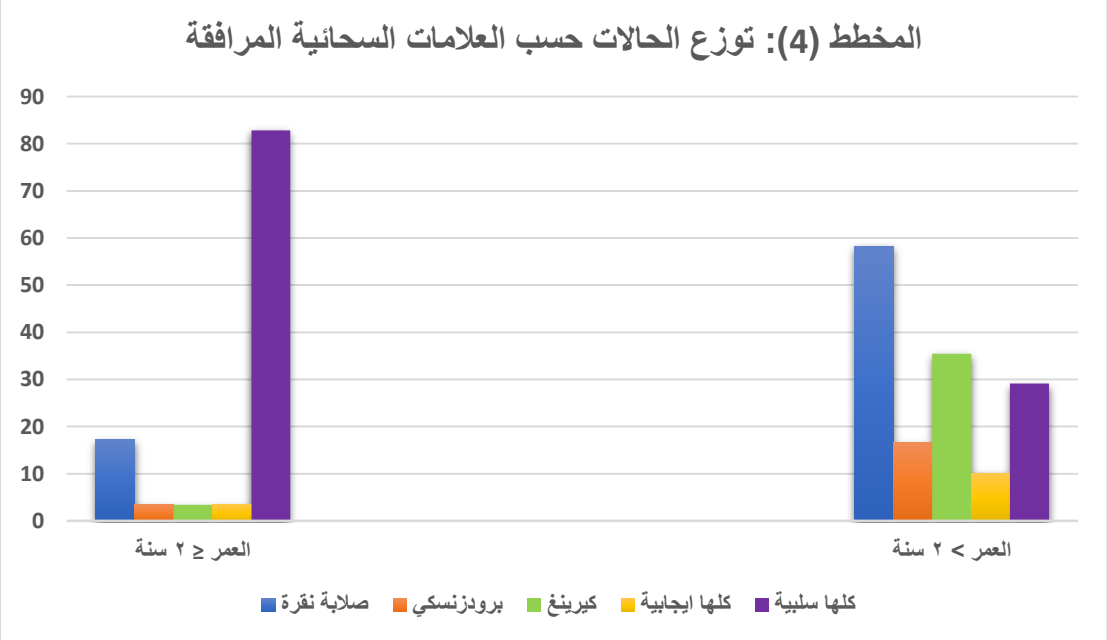
الجدول (3): توزع الحالات حسب الموجودات السريرية	
الموجودات السريرية	العدد والنسبة
ترفع حروري	95 (87.9%)
صداع	39 (36.1%)
اقياءات	38 (35.2%)
اختلاج	20 (18.5%)
وهن عام	5 (4.6%)
ميل للنوم	3 (2.8%)
رهاب ضياء	1 (0.9%)
هياج	2 (1.9%)



4-توزع الحالات حسب العلامات السحائية المرافقة:

تم تحري العلامات السحائية لدى المرضى بعد تقسيمهم لمجموعتين تبعاً للعمر وذلك للاختلافات التطورية والتشريحية المشاهدة بين الرضع (سنتين وأقل) والأكبر سناً كبقاء أو انغلاق اليوافيخ، وبناء على ذلك كان غياب جميع هذه العلامات هو الشائع بين المرضى بعمر (سنتين وأقل) بنسبة 82.8% مقابل 17.2% لوجود صلابة النقرة لديهم، أما المرضى الأكبر سناً فكانت صلابة النقرة أشيع العلامات تواجداً لديهم بنسب 58.2% مقابل 35.4% لعلامة كيرنغ، وغابت كامل العلامات بنسبة 29.1% من المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (4): توزع الحالات حسب العلامات السحائية المرافقة		
العلامات السحائية	العمر ≥ 2 سنة (N=29)	العمر > 2 سنة (N=79)
صلابة نقرة	5 (17.2%)	46 (58.2%)
برودزنسكي	1 (3.4%)	13 (16.5%)
كيرينغ	1 (3.4%)	28 (35.4%)
كلها ايجابية	1 (3.4%)	8 (10.1%)
كلها سلبية	24 (82.8%)	**23 (29.1%)**
P-Value	< 0.00001	



5- متوسط القيم المخبرية لدى المرضى:

لوحظ ارتفاع قيم المشعرات الالتهابية لدى المرضى، حيث بلغ متوسط تعداد الكريات البيضاء 14900 كريةامم^3، وارتفاع متوسط البروكالسيتونين الذي بلغ 4.7 نانوغرامامل (علماً أن القيمة الطبيعية المرجعية لمخبرنا 0.5 نانوغرامامل)، والبروتين الارتكاسي سي حيث بلغ المتوسط 12.1 ملغادل (علماً أن القيمة الطبيعية المرجعية لمخبرنا 0.5 ملغال)، فيما كانت قيم المخبريات الأخرى وفق الجدول التالي:

الجدول (5): متوسط القيم المخبرية لدى المرضى

المخبريات	مجال القيم لدى المرضى	المتوسط (واحدات دولية)\SD
WBC ($\times 10^3$)	(1,250-40,000)	14.9±7.3
العدلات %	(3-97)	72.9±16.8
اللمفاويات %	(1-93)	23.5±17.2
HB	(7-14)	11.1±1.3
PLT ($\times 10^3$)	(108,000-789,000)	308.1±136.8
PCT	(0.04-65)	4.7±9.1
CRP	(0.2-120)	12.1±15.5

الانحراف المعياري:SD

6-الموجودات المخبرية للبزل القطني:

توزعت قيم موجودات البزل القطني وفق الجدول التالي:

الجدول (6): الموجودات المخبرية للبزل القطني

موجودات البزل القطني	أقل قيمة	أعلى قيمة	المتوسط (واحدات دولية)\SD
الخلايا	4	31600	1263±3837
العدلات %	2	95	39.7±30.4
اللمفاويات %	5	100	61.4±34.9
الآحين	0.04	3.9	0.75±0.87
السكر	8	98	54.5±31.3

الانحراف المعياري:SD

7-توزع الحالات حسب نوع الانتان السحائي:

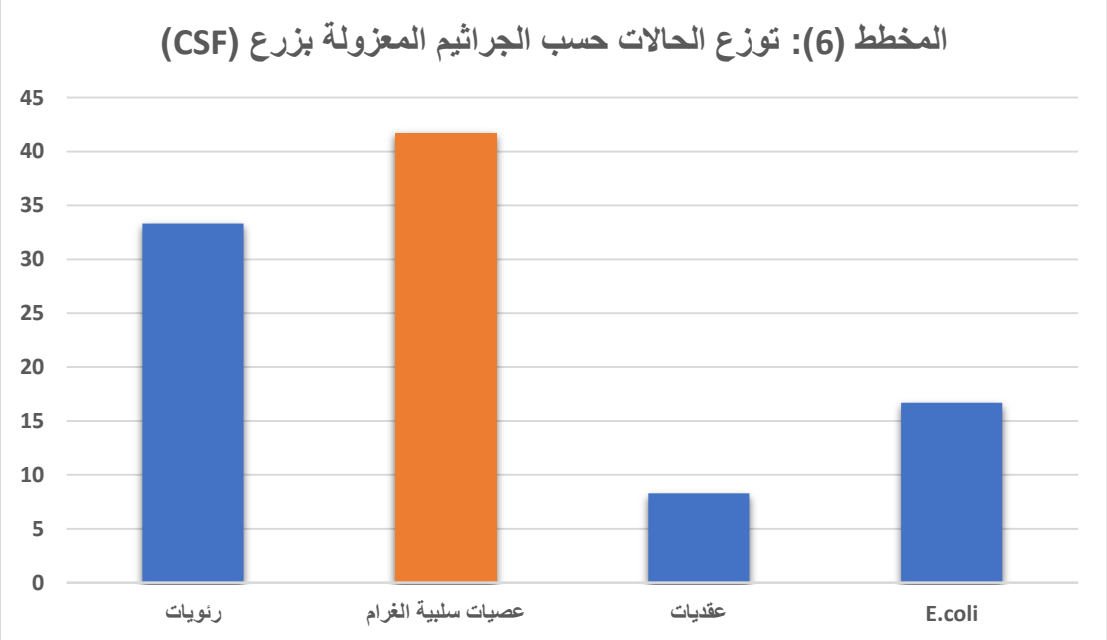
تم إجراء الزرع الجرثومي لجميع الحالات، وكانت نتيجة الزرع الجرثومي للسائل الدماغي الشوكي سلبية في معظم الحالات بنسبة 88.9% مقابل 11.1% لإيجابية الزرع الجرثومي، وتم الاعتماد على مختلف المعطيات المخبرية (لاسيما الفحص المخبري الكيميائي والخلوي للسائل الدماغي الشوكي) والفحص الدموي للواسمات الالتهابية إضافة لنتائج زرع السائل الدماغي الشوكي وبمقاطعة هذه النتائج تبين أن عدد حالات انتان السحايا الجرثومي بلغ 40 حالة بنسبة 37.1% مقابل 68 حالة للإنتان الفيروسي بنسبة 62.9% (ويمكن أن تُعزا سلبية نتيجة الزرع رغم الانتان الجرثومي لعدة مسببات كتناول المضادات الحيوية قبل أخذ العينة، عدم استيفاء شروط الزرع، أوساط غير مناسبة.... الخ).

الجدول (7): توزع الحالات حسب نوع الانتان السحائي	
نوع الانتان السحائي	العدد والنسبة
فيروسي	68 (62.9%)
جرثومي	40 (37.1%)
المجموع	108 (100%)

8- توزع الحالات حسب الجراثيم المعزولة بزرع (CSF):

كانت العصيات سلبية الغرام أشيع الجراثيم المعزولة بزرع السائل الدماغي الشوكي لدى المرضى وذلك بنسبة 41.7% مقابل 33.3% للرئويات ونسبة 16.7% لجراثيم (E.coli)، فيما كانت العقديات الأقل شيوعاً بنسبة 8.3% من الحالات إيجابية الزرع.

الجدول (8): توزع الحالات حسب الجراثيم المعزولة بزرع (CSF)	
الجراثيم المعزولة	العدد والنسبة
عصيات سلبية الغرام	5 (41.7%)
رئويات	4 (33.3%)
E.coli	2 (16.7%)
عقديات	1 (8.3%)
المجموع	12 (100%)



9-علاقة نوع التهاب السحايا بجنس المريض:

كان التهاب السحايا الجرثومي أشيع لدى الأطفال الذكور حيث بلغت النسبة 72.5% مقابل 66.2% لالتهاب السحايا الفيروسي لدى الذكور، في حين كان التهاب السحايا الفيروسي أشيع لدى الإناث وذلك بنسبة 33.8% مقابل 27.5% لالتهاب السحايا الجرثومي لدى الإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (9): علاقة نوع التهاب السحايا بجنس المريض		
الجنس	التهاب جرثومي (N=40)	التهاب فيروسي (N=68)
ذكر	29 (72.5%)	45 (66.2%)
أنثى	11 (27.5%)	23 (33.8%)
المجموع	40 (100%)	68 (100%)
P-Value	0.49	

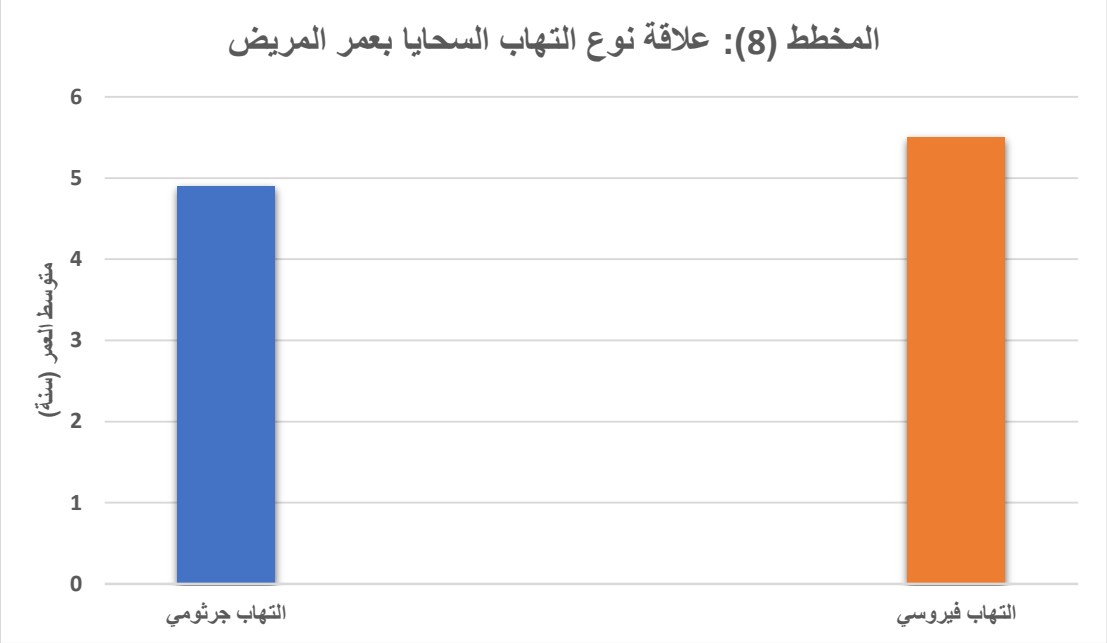
المخطط (7): علاقة نوع التهاب السحايا بجنس المريض

10-علاقة نوع التهاب السحايا بعمر المريض:

كان متوسط عمر المرضى المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي أخفض قليلاً حيث بلغ 4.9 سنة مقابل 5.5 سنة للمرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (10): علاقة نوع التهاب السحايا بعمر المريض	
نوع التهاب السحايا	المتوسط (سنة)\SD
التهاب فيروسي (N=68)	5.5±3.1
التهاب جرثومي (N=40)	4.9±3.3
P-Value	0.15

الانحراف المعياري:SD

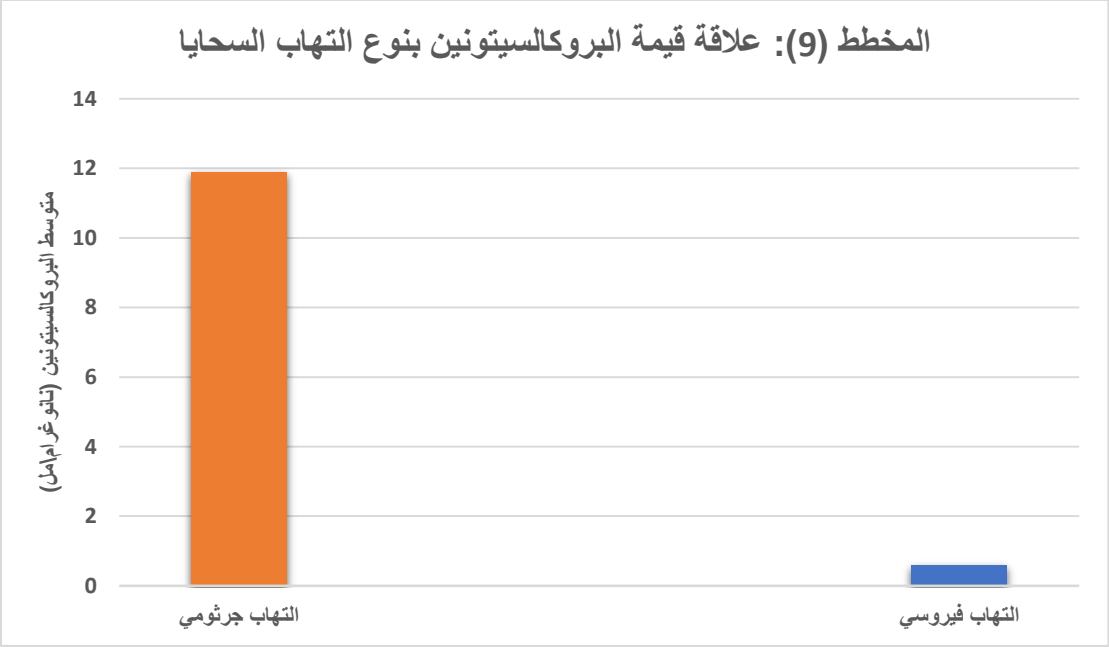


11-علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع التهاب السحايا:

كان متوسط قيمة البروكالسيتونين أعلى وبشكل واضح لدى مرضى التهاب السحايا الجرثومي حيث بلغ 11.9نانوغرام\مل مقابل 0.59 نانوغرام\مل لمرضى التهاب السحايا الفيروسي، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (11): علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع التهاب السحايا	
نوع التهاب السحايا	المتوسط (نانوغرام\مل)\SD
التهاب جرثومي (N=40)	11.9±12.2
التهاب فيروسي (N=68)	0.59±0.4
P-Value	< 0.0001

الانحراف المعياري:SD

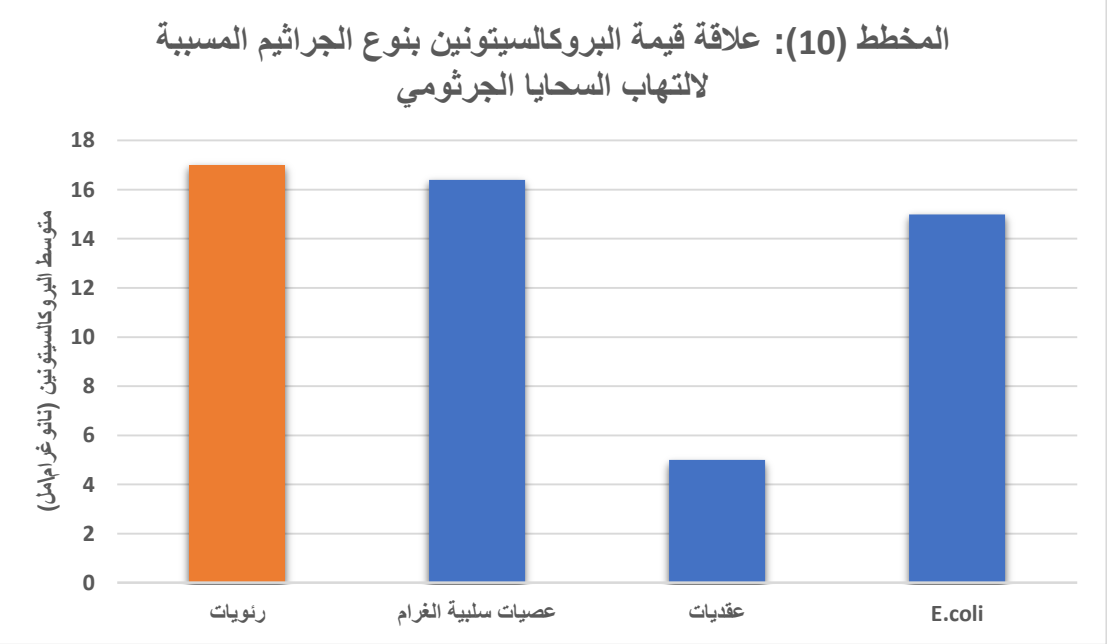


12- علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع الجراثيم المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي:

كان متوسط قيمة البروكالسيتونين أعلى وبشكل واضح لدى مرضى التهاب السحايا الجرثومي الناجم عن الجراثيم الرئوية حيث بلغ 17 نانوغرام\مل مقابل 16.4 نانوغرام\مل في جراثيم العصيات سلبية الغرام و15 نانوغرام\مل في جراثيم (E.coli) و5 نانوغرام\مل في جراثيم العقديات، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (12): علاقة قيمة البروكالسيتونين بنوع الجراثيم المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي	
النوع الجرثومي	المتوسط (نانوغرام\مل) SD
رئويات	17±14.6
عصيات سلبية الغرام	16.4±10.6
E.coli	15±14.1
عقديات	5±0
P-Value	0.44

الانحراف المعياري:SD



13-تحري الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين في تمييز نوع التهاب السحايا:

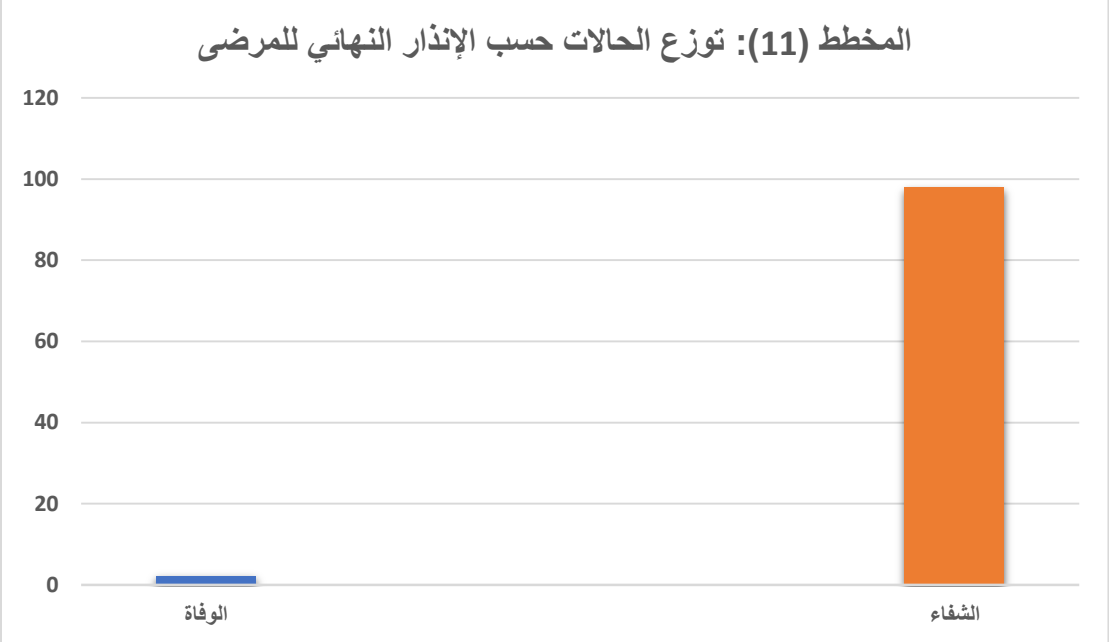
لدى تحري الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين عند قيم حدية مختلفة كانت أفضل نتيجة (لتمييز التهاب السحايا الجرثومي) عند قيمة (5 نانوغرام\مل وأكبر) حيث بلغت الحساسية 34.38% والنوعية 98.68%، أما عند قيمة حدية للبروكالسيتونين (أكبر من 0.5 نانوغرام\مل) فكانت الحساسية منخفضة حيث بلغت 15.19% في حين بلغت النوعية 100%.

الجدول (13): تحري الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين في تمييز نوع التهاب السحايا	
الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين	قيمة البروكالسيتونين > 0.5 (نانوغرام/مل)
الحساسية	15.19%
النوعية	100%
القيمة التنبؤية الإيجابية	100%
القيمة التنبؤية السلبية	90.42%
الدقة	90.59%
الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين	قيمة البروكالسيتونين > 1 (نانوغرام/مل)
الحساسية	26.09%
النوعية	100%
القيمة التنبؤية الإيجابية	100%
القيمة التنبؤية السلبية	91.55%
الدقة	91.80%
الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين	قيمة البروكالسيتونين > 2 (نانوغرام/مل)
الحساسية	30.56%
النوعية	98.61%
القيمة التنبؤية الإيجابية	73.31%
القيمة التنبؤية السلبية	91.92%
الدقة	91.06%
الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين	قيمة البروكالسيتونين ≤ 5(نانوغرام/مل)
الحساسية	34.38%
النوعية	98.68%
القيمة التنبؤية الإيجابية	76.54%
القيمة التنبؤية السلبية	92.33%
الدقة	91.55%

14-توزع الحالات حسب الإنذار النهائي للمرضى:

كان الشفاء هو الغالب على المرضى المتابعين حيث بلغت النسبة 97.9% مقابل حدوث حالتي وفاة تالية لالتهاب السحايا الجرثومي لتطور صدمة انتانية بنسبة 2.1% من الحالات المتابعة دون حدوث حالات وفاة تالية لالتهاب السحايا الفيروسي، فيما تخرجت باقي الحالات (9 حالات) على مسؤولية الأهل وبالتالي تعذر متابعة النتائج لديها.

الجدول (14): توزع الحالات حسب الإنذار النهائي للمرضى	
الإنذار النهائي	العدد والنسبة
الشفاء	97 (97.9%)
الوفاة	2 (2.1%)
المجموع	99 (100%)



الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج

- بلغ عدد حالات الدراسة 108 حالات من الأطفال المشخص لديهم التهاب سحايا وغير معالج سابقاً، وكانت نسبة الأطفال الذكور المصابين بالتهاب السحايا أعلى حيث بلغت 68.5% مقابل 31.5% للإناث من مجمل الحالات.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 10-1 سنوات، وبلغ المتوسط 5.3 سنة، وكانت الفئة العمرية (6.1-10 سنوات) هي الأشيع حيث بلغت النسبة 38.9% تلاها الفئة العمرية (3-1 سنوات) بنسبة 36.1%، فيما كانت الفئة العمرية (6-3.1 سنوات) الأقل شيوعاً بنسبة 25% وذلك من مجمل الحالات.
- تنوعت الموجودات السريرية لدى المرضى، وكان الترفع الحروري أشيعها حيث وُجد بنسبة 87.9% من الحالات، تلاه الصداع (للمرضى بعمر أكبر من 2 سنة) بنسبة 36.1%، ثم الإقياءات بنسبة 35.2%، فيما رهاب الضياء الأقل شيوعاً بنسبة 0.9% من مجمل الحالات.
- تم تحري العلامات السحائية لدى المرضى بعد تقسيمهم لمجموعتين تبعاً للعمر وذلك للاختلافات التطورية والتشريحية المشاهدة بين الرضع (سنتين وأقل) والأكبر سناً كبقاء أو انغلاق اليوافيخ، وبناء على ذلك كان غياب جميع هذه العلامات هو الشائع بين المرضى بعمر (سنتين وأقل) بنسبة 82.8% مقابل 17.2% لوجود صلابة النقرة لديهم، أما المرضى الأكبر سناً فكانت صلابة النقرة أشيع العلامات تواجداً لديهم بنسبة 58.2% مقابل 35.4% لعلامة كيرنغ، وغابت كامل العلامات بنسبة 29.1% من المرضى، مع وجود فارق إحصائي هام.
- لوحظ ارتفاع قيم المشعرات الالتهابية لدى المرضى، حيث بلغ متوسط تعداد الكريات البيضاء 14900 كرية\مم٣، وارتفاع متوسط البروكالسيتونين الذي بلغ 4.7 نانوغرام\مل، والبروتين الارتكاسي سي حيث بلغ المتوسط 12.1 ملغ\ل.
- تم إجراء الزرع الجرثومي لجميع الحالات، وكانت نتيجة الزرع الجرثومي للسائل الدماغي الشوكي سلبية في معظم الحالات بنسبة 88.9% مقابل 11.1% لإيجابية الزرع الجرثومي، وتم الاعتماد على مختلف المعطيات المخبرية (لاسيما الفحص المخبري الكيميائي والخلوي للسائل الدماغي الشوكي) والفحص الدموي للواسمات الالتهابية إضافة لنتائج زرع السائل الدماغي الشوكي وبمقاطعة هذه النتائج تبين أن عدد حالات انتان السحايا الجرثومي بلغ 40 حالة بنسبة 37.1% مقابل 68 حالة للانتان الفيروسي بنسبة 62.9%.

- كانت العصيات سلبية الغرام أشيع الجراثيم المعزولة بزرع السائل الدماغي الشوكي لدى المرضى وذلك بنسبة 41.7% مقابل 33.3% للرئويات ونسبة 16.7% لجراثيم (E.coli)، فيما كانت العقديات الأقل شيوعاً بنسبة 8.3% من الحالات إيجابية الزرع.
- كان التهاب السحايا الجرثومي أشيع لدى الأطفال الذكور حيث بلغت النسبة 72.5% مقابل 66.2% لالتهاب السحايا الفيروسي لدى الذكور، في حين كان التهاب السحايا الفيروسي أشيع لدى الإناث وذلك بنسبة 33.8% مقابل 27.5% لالتهاب السحايا الجرثومي لدى الإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط عمر المرضى المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي أخفض قليلاً حيث بلغ 4.9 سنة مقابل 5.5 سنة للمرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- من خلال تحري العلامات السحائية لدى المرضى تبعاً لنوع التهاب السحايا، كانت نسبة حدوث كل من (صلابة النقرة، علامة كيرينغ، علامة برودزنسكي، تواجد جميع الحالات معاً) أعلى في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع التهاب السحايا الفيروسي، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة لصلابة النقرة وعلامة برودزنسكي فقط، في حين كان غياب جميع العلامات معاً أشيع في التهاب السحايا الفيروسي مقارنة مع التهاب السحايا الجرثومي، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط قيمة البروكالسيتونين أعلى وبشكل واضح لدى مرضى التهاب السحايا الجرثومي حيث بلغ 11.9نانوغرام\مل مقابل 0.59 نانوغرام\مل لمرضى التهاب السحايا الفيروسي، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كان متوسط قيمة البروكالسيتونين أعلى وبشكل واضح لدى مرضى التهاب السحايا الجرثومي الناجم عن الجراثيم الرئوية حيث بلغ 17 نانوغرام\مل مقابل 16.4 نانوغرام\مل في جراثيم العصيات سلبية الغرام و15 نانوغرام\مل في جراثيم (E.coli) و5 نانوغرام\مل في جراثيم العقديات، دون وجود فارق إحصائي هام.
- لدى تحري الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين عند قيم حدية مختلفة كانت أفضل نتيجة (لتمييز التهاب السحايا الجرثومي) عند قيمة (5 نانوغرام\مل وأكبر) حيث بلغت الحساسية 34.38% والنوعية 98.68%، أما عند قيمة حدية للبروكالسيتونين (أكبر من 0.5 نانوغرام\مل) فكانت الحساسية منخفضة حيث بلغت 15.19% في حين بلغت النوعية 100%.
- كان الشفاء هو الغالب على المرضى المتابعين حيث بلغت النسبة 97.9% مقابل حدوث حالتي وفاة تالية لتطور صدمة انتانية بنسبة 2.1% من الحالات المتابعة، فيما تخرجت باقي الحالات (9 حالات) على مسؤولية الأهل وبالتالي تعذر متابعة النتائج لديها.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج 3 دراسات عالمية.

الدراسة الأولى: وهي دراسة مصرية قام بها Usama M Alkholi[90] وزملاؤه في مصر، ونشرت في مجلة Journal of Global Infectious Diseases عام 2011 بعنوان:

Serum Procalcitonin in Viral and Bacterial Meningitis

الدراسة الثانية: وهي دراسة هندية قام بها Nipun Saproo[91] وزملاؤه في الهند، ونشرت في مجلة International Journal of Advances in Medicine عام 2021 بعنوان:

Role of Procalcitonin in viral and bacterial meningitis

الدراسة الثالثة: وهي دراسة فرنسية قام بها Dominique Gendrel[92] وزملاؤه في فرنسا، ونشرت في مجلة Clinical Infectious Diseases بعنوان:

Measurement of Procalcitonin Levels in Children with Bacterial or Viral Meningitis

1-المقارنة حسب عدد حالات الدراسة:

ضمت دراستنا عدد أكبر من الحالات حيث اشتملت على 108 أطفال مصابين بالتهاب السحايا (منهم 40 طفل مصاب بالتهاب السحايا الجرثومي بنسبة 37.1%، والباقي 68 طفلاً مصاباً بالتهاب السحايا الفيروسي بنسبة 62.9%)، مقابل 100 حالة في دراسة Nipun (منهم 36 طفل مصاب بالتهاب السحايا الجرثومي بنسبة 36%، والباقي 64 طفلاً مصاباً بالتهاب السحايا الفيروسي بنسبة 64%) و59 حالة في دراسة Dominique (منهم 18 طفل مصاب بالتهاب السحايا الجرثومي بنسبة 30.5%، والباقي 41 طفلاً مصاباً بالتهاب السحايا الفيروسي بنسبة 69.5%)، فيما كانت دراسة Usama تضم أقل عدد من الحالات حيث اشتملت على 40 حالة (منهم 20 طفل مصاب بالتهاب السحايا الجرثومي بنسبة 50%، والباقي 20 طفلاً مصاباً بالتهاب السحايا الفيروسي بنسبة 50%).

الجدول (16): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة				
عدد الحالات الإجمالي	دراستنا	Usama	Nipun	Dominique
	108	40	100	59
التهاب سحايا جرثومي	40 (37.1%)	20 (50%)	36 (36%)	18 (30.5%)
التهاب سحايا فيروسي	68 (62.9)	20 (50%)	64 (64%)	41 (69.5%)

2-المقارنة حسب العمر والجنس:

تشابهت دراستنا مع دراسة Usama ودراسة Nipun من حيث أن متوسط عمر مرضى التهاب السحايا الجرثومي كان أخفض مما هو عليه في التهاب السحايا الفيروسي، على عكس دراسة Dominique حيث كان متوسط عمر مرضى التهاب السحايا الجرثومي أعلى مما هو عليه في التهاب السحايا الفيروسي، دون وجود فارق إحصائي هام.

في دراستنا كانت نسبة إصابة الذكور بالتهاب السحايا الجرثومي أعلى مقارنة مع إصابة الذكور بالتهاب السحايا الفيروسي، على عكس كل من دراسة Usama ودراسة Nipun حيث كانت نسبة إصابة الذكور بالتهاب السحايا الفيروسي أعلى مقارنة مع إصابة الذكور بالتهاب السحايا الجرثومي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (17): المقارنة حسب العمر والجنس					
المقارنة حسب		دراستنا		Usama	
		جرثومي	فيروسي	جرثومي	فيروسي
متوسط العمر (سنة)		4.9±3.3	5.5±3.1	5.05±2.1	5.87±2.5
P-Value		0.15		> 0.05	
الجنس	ذكر	29 (72.5%)	45 (66.2%)	10 (50%)	13 (65%)
	أنثى	11 (27.5%)	23 (33.8%)	10 (50%)	7 (35%)
P-Value		0.49		> 0.05	
المقارنة حسب		Nipun		Dominique	
		جرثومي	فيروسي	جرثومي	فيروسي
متوسط العمر (سنة)		2	2.3	3.6	2.6
P-Value		> 0.05		-	
الجنس	ذكر	19 (52.8%)	35 (54.7%)	-	-
	أنثى	17 (47.2%)	29 (45.3%)	-	-
P-Value		> 0.05		-	

3-المقارنة حسب التظاهرات السريرية:

تشابهت دراستنا مع دراسة Usama من حيث أن كلاً من (الإقياءات، الصداع، الترفع الحروري) كانت موجودة بشكل أشيع في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع التهاب السحايا الفيروسي في حين أن الاختلاجات كانت أشيع في التهاب السحايا الفيروسي، دون وجود فارق إحصائي هام، كما تشابهت دراستنا مع دراسة Nipun من حيث أن كلاً من (الترفع الحروري، تدني الوعي، علامة كيرنغ) كانت موجودة بشكل أشيع في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع التهاب السحايا الفيروسي، مع وجود فارق إحصائي هام في دراسة Nipun بالنسبة لتدني الوعي فقط، أما بالنسبة لعلامة برودزنسكي فكانت في دراستنا موجودة بشكل أشيع في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع التهاب السحايا الفيروسي، وفي دراسة Nipun كانت موجودة بشكل أشيع في التهاب السحايا الفيروسي مقارنة مع التهاب السحايا الجرثومي، مع وجود فارق إحصائي هام في كليهما.

الجدول (18): المقارنة حسب التظاهرات السريرية				
التظاهرات السريرية	دراستنا		Usama	
	جرثومي	فيروسي	جرثومي	فيروسي
اختلاج	6 (15%)	14 (20.6%)	9 (45%)	10 (50%)
P-Value	0.47		> 0.05	
اقياءات	15 (37.5%)	23 (33.8%)	12 (60%)	11 (55%)
P-Value	0.69		> 0.05	
صداع	20 (50%)	28 (41.2%)	9 (45%)	5 (25%)
P-Value	0.37		> 0.05	
ترفع حروري	38 (95%)	57 (83.8%)	20 (100%)	16 (80%)
P-Value	0.084		> 0.05	
تدني الوعي|اميل للنوم	2 (5%)	1 (1.5%)	-	-
P-Value	0.28		-	
علامة برودزنسكي	9 (22.5%)	5 (7.4%)	-	-
P-Value	0.023		-	
علامة كيرينغ	13 (32.5%)	16 (23.5%)	-	-
P-Value	0.3		-	
التظاهرات السريرية	Nipun		Dominique	
	جرثومي	فيروسي	جرثومي	فيروسي
اختلاج	21 (58.3%)	29 (45.3%)	-	-
P-Value	> 0.05		-	
اقياءات	9 (25%)	28 (43.8%)	-	-
P-Value	> 0.05		-	
صداع	6 (16.7%)	16 (25%)	-	-
P-Value	> 0.05		-	
ترفع حروري	36 (100%)	62 (96.9%)	-	-
P-Value	> 0.05		-	
تدني الوعي|اميل للنوم	8 (22.2%)	4 (6.3%)	-	-

P-Value	< 0.05		–	
علامة برودزنسكي	1 (2.8%)	5 (7.8%)	–	–
P-Value	< 0.05		–	
علامة كيرينغ	2 (5.6%)	3 (4.7%)	–	–
P-Value	> 0.05		–	

4-المقارنة حسب قيمة البروكالسيتونين:

تشابهت دراستنا مع جميع دراسات من حيث أن متوسط البروكالسيتونين كان أعلى وبشكل واضح في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع التهاب السحايا الفيروسي، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (19): المقارنة حسب قيمة البروكالسيتونين

المقارنة حسب	دراستنا		Usama	
	جرثومي	فيروسي	جرثومي	فيروسي
متوسط البروكالسيتونين (نانوغرام\مل)	11.9±12.2	0.59±0.4	26.8±12	0.4±0.2
P-Value	< 0.0001		< 0.001	
المقارنة حسب	Nipun		Dominique (ميكروغرام\ل)	
	جرثومي	فيروسي	جرثومي	فيروسي
متوسط البروكالسيتونين (نانوغرام\مل)	2.7±2.3	0.5±0.2	54.5±35.1	0.32±0.35
P-Value	< 0.001		< 0.0001	

5-المقارنة حسب الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين:

في دراستنا كانت أفضل قيمة حدية للبروكالسيتونين لتمييز التهاب السحايا الجرثومي عن الفيروسي هي (5 نانوغرام\مل أو أكبر) حيث حققت حساسية 34.38% ونوعية 98.68%، في حين في دراسة Usama كانت عند قيمة (أكبر من 10 نانوغرام) حيث حققت حساسية 88% ونوعية 84%، وفي دراسة Nipun عند قيمة (أكبر من 2 نانوغرام\مل) حيث حققت حساسية 97% ونوعية 84%، وفي دراسة Dominique عند قيمة (أكبر من 5 ميكروغرام\ل) حيث حققت حساسية 94% ونوعية 100%.

الجدول (20): المقارنة حسب الحساسية والنوعية للبروكالسيتونين				
دراستنا				
	البروكالسيتونين < 0.5 (نانوغرام/مل)	البروكالسيتونين < 1 (نانوغرام/مل)	البروكالسيتونين < 2 (نانوغرام/مل)	البروكالسيتونين ≤ 5 (نانوغرام/مل)
الحساسية	15.19%	26.09%	30.56%	34.38%
النوعية	100%	100%	98.61%	98.68%
القيمة التنبؤية الإيجابية	100%	100%	73.31%	76.54%
القيمة التنبؤية السلبية	90.42%	91.55%	91.92%	92.33%
	Usama		Nipun	Dominique
	البروكالسيتونين < 2 (نانوغرام/مل)	البروكالسيتونين < 10 (نانوغرام/مل)	البروكالسيتونين < 2 (نانوغرام/مل)	البروكالسيتونين < 5 (ميكروغرام/ل)
الحساسية	100%	88%	97%	94%
النوعية	66%	84%	84%	100%
القيمة التنبؤية الإيجابية	68%	82%	–	–
القيمة التنبؤية السلبية	100%	90%	–	–

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- ملاحظة شيوع العلامات السحائية لاسيما (صلابة النقرة، علامة كيرينغ، علامة برودزنسكي) بشكل أكبر في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع الفيروسي.
- ارتفاع قيمة البروكالسيتونين بشكل أعلى في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع الفيروسي ما يجعله مشعر التهابي جيد للتمييز بينهما.
- لا علاقة لقيمة البروكالسيتونين بنوع العامل الجرثومي المسبب لالتهاب السحايا الجرثومي.

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- اجراء PCT أبكر ما يمكن.
- الاعتماد على البروكالسيتونين وربطه مع الموجودات الأخرى للتمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي.
- إجراء مزيد من الدراسات بحثاً عن مشعرات أخرى تُساهم بالتمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي بشكل أكثر دقة.

Abstract

Introduction:

Meningitis is an inflammation that affects the layers of the meninges, noting that the arachnoid and pia mater are usually inflamed, it is divided according to the etiology into bacterial, viral, and fungal. Procalcitonin is a protein composed of 116 amino acids that has been found to have a positive relationship between it and bacterial infection in children (proven by blood culture) and has no relationship with viral infection, as its sensitivity to the inflammatory response is higher than the rest of the other inflammatory parameters in differentiating between bacterial and viral infections.

Aim:

The ability to determine the type of meningitis causing the disease through procalcitonin analysis as a competitor to lumbar puncture to determine the appropriate treatment and avoid complications later.

Importance:

Evaluating the case of meningitis in children as a serious disease that must be diagnosed early, knowing the type that causes it and treating it with appropriate methods, in addition to highlighting procalcitonin and proving its effective role in directing towards the pathogen causing the problem.

Patients and methods:

Patient data was collected through medical history and clinical examination, in addition to performing a lumbar puncture for those suspected of having meningitis, performing a blood count (CBC) test, and procalcitonin blood titer (PCT) during the first three days of the child's visit to the hospital, diagnosing his illness, following up on the results of the puncture and culture, and linking the results to the clinical information for each child.

Results:

- ✓ The mean value of Procalcitonin was significantly higher in patients with bacterial meningitis, reaching 11.9 ng/ml compared to 0.59 ng/ml in patients with viral meningitis, with statistical significant.
- ✓ When examining the sensitivity and specificity of procalcitonin at different cut-off values, the best result (for distinguishing bacterial meningitis) was at a value of (5 ng/ml and greater), where the sensitivity reached 34.38% and the specificity was 98.68%, at a cut-off (more than 0.5 ng/ml), the sensitivity was low, reaching 15.19%, while the specificity was 100%.

Conclusion:

In general, a high Procalcitonin value exceeding normal limits plays an important role in distinguishing bacterial meningitis from viral meningitis.

Key words: Procalcitonin, role, differentiate, bacterial, viral, meningitis, children.

REFERENCES

المراجع

1. Sharland Mike.2011.Manual of childhood infection_the blue book 3th edition.Oxford university.

2. Abd El-Azeem Amal, Hamdy Gehan, Saraya Mohamed, Fawzy Esmat, Anwar Enas, Abdulattif Sherif.et al. 31 august 2013. The role of procalcitonin as a guide for the diagnosis, prognosis, and decision of antibiotic therapy for lower respiratory tract infections.Elsevier.

3. Logan SA, MacMahon E (2008a) Viral meningitis. BMJ 336(7634):36–40.

4. Hoffman O, Weber JR (2009) Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. Ther Adv Neurol Disord 2(6):401–412

5. Booss J, Tselis AC (2014) Chapter 1—a history of viral infections of the central nervous system: foundations, milestones, and patterns. In: Tselis AC, Booss J (eds) Handbook of clinical neurology, vol 123. Elsevier, pp 3–44. https ://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488 -0.00001 -8

6. Hersi K, Gonzalez FJ, Kondamudi NP. Meningitis. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https ://www. ncbi.nlm.nih.gov/books /NBK45 9360

7. Kumar R (2005) Aseptic meningitis: diagnosis and management. Indian J Pediatr 72(1):57–63

8. Desmond R et al (2006) Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. Antimicrob Agents Chemother 50(7):2409–2414

9. Logan SAE, MacMahon E (2008b) Viral meningitis. BMJ (Clinical research ed.) 336(7634):36–40

10. McGill F et al (2018) Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis 18(9):992–1003

11. Kadambari S et al (2019) Enterovirus and parechovirus meningitis in infants younger than 90 days old in the UK and Republic of Ireland: a British Paediatric Surveillance Unit study. Arch Dis Child 104(6):552–557

12. Hviid A, Melbye M (2007) The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. Epidemiology 18(6):695–701

13. Hu Y, Jiang L, Peng H-L (2015) Clinical analysis of 134 children with nervous system damage caused by enterovirus 71 infection. Pediatr Infect Dis J 34(7):718–723

14. Smuts H et al (2018) Molecular characterization of an outbreak of enterovirus-associated meningitis in Mossel Bay, South Africa, December 2015-January 2016. BMC Infect Dis 18(1):709–709

15. Ortner B et al (2009) Epidemiology of enterovirus types causing neurological disease in Austria 1999–2007: detection of clusters of echovirus 30 and enterovirus 71 and analysis of prevalent genotypes. J Med Virol 81 (2):317–324

16. Moriguchi T et al (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis 94:55–58

17. Dash N et al (2007) Epidemiology of meningitis in Al-Ain, United Arab Emirates, 2000–2005. Int J Infect Dis 11(4):309–312

18. Visintin C et al (2010) Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. BMJ 340:c3209

19. Mehndiratta M et al (2012) Appraisal of Kernig's and Brudzinski's sign in meningitis. Ann Indian Acad Neurol 15(4):287

20. Waghdhare S et al (2010) Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study. Clin Neurol Neurosurg 112(9):752–757

21. Parikh V, Tucci V, Galwankar S (2012) Infections of the nervous system. Int J Crit Illn Inj Sci 2(2):82

22. Irani DN (2008) Aseptic meningitis and viral myelitis. Neurol Clin 26(3):635

23. Tsai J, Nagel MA, Gilden D (2013) Skin rash in meningitis and meningoencephalitis. Neurology 80(19):1808–1811

24. Shukla B et al (2017) Aseptic meningitis in adults and children: diagnostic and management challenges. J Clin Virol 94:110–114

25. Iguchi M et al (2020) Diagnostic test accuracy of jolt accentuation for headache in acute meningitis in the emergency setting. Cochrane Database Syst Rev. https ://doi.org/10.1002/14651 858.CD012 824

26. Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds) (1990) Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd edn. Butterworths, Boston.PMID: 21250045

27. Buch K et al (2018) Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis/encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study. Infect Dis (Lond) 50(7):514–521

28. Seehusen DA, Reeves M, Fomin D (2003) Cerebrospinal fluid analysis. Am Fam Physician 68(6):1103–1108

29. de Crom SC et al (2012) Characteristics of pediatric patients with enterovirus meningitis and no cerebral fluid pleocytosis. Eur J Pediatr 171(5):795–800

30. Alhazmi A et al (2019) Paediatric enterovirus meningitis without cerebrospinal fluid pleocytosis. J Infect 79(6):612–625

31. Seiden JA et al (2010) Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system. Pediatr Emerg Care 26(2):77–81

32. Jaijakul S et al (2017) The clinical significance of neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with viral central nervous system infections. Int J Infect Dis 59:77–81

33. Méchaï F et al (2010) Caractéristiques clinicobiologiques des méningites à Enterovirus de l'adulte : étude de 59 cas. La Revue de Médecine Interne 31(9):596–599

34. Verstrepen WA et al (2001) Rapid detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid specimens with a novel single-tube real-time reverse transcription-PCR assay. J Clin Microbiol 39(11):4093–4096

35. De Crom S et al (2013) Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPCR and viral culture in different pediatric specimens. J Clin Virol 58(2):449–454

36. Alhazmi A et al (2020) Repeated viral meningitis in a newborn. J NeuroVirol 1–3

37. Kupila L et al (2005) Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. Clin Infect Dis 40(7):982–987

38. Poplin V, Boulware DR, Bahr NC (2020) Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. Biomark Med 14(6):459– 479. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0333

39. Kim JV et al (2009) Myelomonocytic cell recruitment causes fatal CNS vascular injury during acute viral meningitis. Nature 457(7226):191–195

40. Frei K et al (1988) Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients. J Exp Med 168(1):449–453

41. Ramilo O et al (1990) Detection of interleukin 1β but not tumor necrosis factor—α in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis. Am J Dis Child 144(3):349–352

42. Bookstaver PB et al (2017) Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. J Cent Nerv Syst Dis 9:1179573517703342–1179573517703342

43. Pevear DC et al (1999) Activity of pleconaril against enteroviruses. Antimicrob Agents Chemother 43(9):2109

44. Romero JR (2001) Pleconaril: a novel antipicornaviral drug. Expert Opin Investig Drugs 10(2):369–379

45. Abzug MJ et al (2003) Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. Pediatr Infect Dis J 22(4):335–341

46. Paintsil E, Cheng Y-C (2009) Antiviral agents. In: Schaechter M (ed) Encyclopedia of microbiology (Third Edition). Academic Press, Oxford, pp 223–257

47. Momméja-Marin H et al (2003) Herpes simplex virus type 2 as a cause of severe meningitis in immunocompromised adults. Clin Infect Dis 37(11):1527–1533

48. Bergström T, Alestig K (1990) Treatment of primary and recurrent herpes simplex virus type 2 induced meningitis with acyclovir. Scand J Infect Dis 22(2):239–240

49. Hassan STS et al (2019) Psoromic acid, a lichen-derived molecule, inhibits the replication of HSV-1 and HSV-2, and inactivates HSV-1 DNA polymerase: shedding light on antiherpetic properties. Molecules (Basel, Switzerland) 24(16):2912

50. Yi E-J et al (2017) Enterovirus 71 infection and vaccines. Clin Exp Vaccine Res 6(1):4–14

51. Hudson JA et al (2020) Outcomes beyond hospital discharge in infants and children with viral meningitis: a systematic review. Rev Med Virol 30(2):e2083

52. Collaborators GBDM. Global, regional, and national burden of meningitis, 1999–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Neurol 2018; 17:1061–1082.

53. Erdem H, Inan A,Guven E, et al. The burden and epidemiology of communityacquired central nervous system infections: a multinational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:1595–1611.

54. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011–2014. Clin Infect Dis 2017; 65:359–363.

55. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, et al. Changing epidemiology of bacterial meningitis since introduction of conjugate vaccines: three decades of national neningitis surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis 2020.

56. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. Lancet 2014; 383:40–47.

57. Gessner BD, Mueller JE, Yaro S. African meningitis belt pneumococcal disease epidemiology indicates a need for an effective serotype 1 containing vaccine, including for older children and adults. BMC Infect Dis 2010; 10:22.

58. Paireau J, Chen A, Broutin H, et al. Seasonal dynamics of bacterial meningitis: a time-series analysis. Lancet Glob Health 2016; 4: e370–e377.

59. Mazamay S, Broutin H, Bompangue D. The environmental drivers of bacterial meningitis epidemics in the Democratic Republic of Congo, central Africa. PLoS Negl Trop Dis 2020; 14:e0008634. doi: 10.1371/journal. pntd.0008634.

60. Amin-Chowdhury Z, Collins S, Sheppard C, et al. Characteristics of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by emerging serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in England; prospective observational cohort study, 2014–18. Clin Infect Dis 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa043. Online ahead of print.

61. Luciani L, Ninove L, Zandotti C, Nougairede A. COVID-19 pandemic and its consequences disrupt epidemiology of enterovirus meningitis, South-East France. J Med Virol 2021; 93:1929–1931.

62. Oligbu G, Collins S, Djennad A, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000– June 30, 2016. Emerg Infect Dis 2019; 25:1708–1718.

63. Ganiem AR, Parwati I,Wisaksana R, et al. The effect of HIV infection on adult meningitis in Indonesia: a prospective cohort study. AIDS 2009; 23:2309–2316.

64. Weight CM, Venturini C, Pojar S, et al. Microinvasion by Streptococcus pneumoniae induces epithelial innate immunity during colonisation at the human mucosal surface. Nat Commun 2019; 10:3060. doi: 10.1038/s41467-019-11005-2.

65. Tuomanen EI. Perspective of a pediatrician: shared pathogenesis of the three most successful pathogens of children. Front Cell Infect Microbiol 2020; 10:585791. doi: 10.3389/fcimb.2020.585791.

66. Kremer PH, Lees JA, Koopmans MM, et al. Benzalkonium tolerance genes and outcome in Listeria monocytogenes meningitis. Clin Microbiol Infect 2017; 23:265.e1–265.e7.

67. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, et al. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. J Infect 2020; 80:255–260.

68. Salomon A, Berry I, Tuite AR, et al. Influenza increases invasive meningococcal disease risk in temperate countries. Clin Microbiol Infect 2020; 26:1257.e1–1257.e7.

69. Rustenhoven J, Kipnis J. Bypassing the blood–brain barrier. Science 2019; 366:1448–1449.

70. Anil A, Banerjee A. Pneumococcal encounter with the blood–brain barrier endothelium. Front Cell Infect Microbiol 2020; 10:590682. doi: 10.3389/fcimb.2020.590682.

71. Macedo-Ramos H, Ruiz-Mendoza S, Mariante RM, et al. Streptococcus pneumoniae resists intracellular killing by olfactory ensheathing cells but not by microglia. Scientific Rep 2016; 6:36813.

72. Hatcher BL, Hale JY, Briles DE. Free sialic acid acts as a signal that promotes Streptococcus pneumoniae invasion of nasal tissue and nonhematogenous invasion of the central nervous system. Infect Immun 2016; 84:2607–2615.

73. van Well GT, Sanders MS, Ouburg S, et al. Polymorphisms in Toll-like receptors 2, 4, and 9 are highly associated with hearing loss in survivors of bacterial meningitis. PLoS One 2012; 7:e35837. doi: 10.1371/journal.-pone.0035837.

74. Hupp S, Grandgirard D, Mitchell TJ, et al. Pneumolysin and the bacterial capsule of Streptococcus pneumoniae cooperatively inhibit taxis and motility of microglia. J Neuroinflamm 2019; 16:105. doi: 10.1186/s12974-019- 1491-7.

75. Giridharan VV, Generoso JS, Collodel A, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) mediates cognitive impairment triggered by pneumococcal meningitis. Neurotherapeutics 2020. doi: 10.1007/s13311-020-00917-3.

76. Chen JQ, Li NN, Wang BW, et al. Upregulation of CBP by PLY can cause permeability of blood-brain barrier to increase meningitis. J Biochem Mol Toxicol 2019; 33:e22333.

77. Mook-Kanamori BB, Brouwer MC, Geldhoff M, et al. Cerebrospinal fluid complement activation in patients with pneumococcal and meningococcal meningitis. J Infect 2014; 68:542–547.

78. Mogensen TH, Berg RS, Paludan SR, Ostergaard L. Mechanisms of dexamethasone-mediated inhibition of Toll-like receptor signaling induced by Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae. Infect Immun 2008;76:189–197.

79. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis 2018; 18:992–1003.

80. Salazar L, Hasbun R. Cranial imaging before lumbar puncture in adults with community-acquired meningitis: clinical utility and adherence to the Infectious Diseases Society of America Guidelines. Clin Infect Dis 2017; 64:1657–1662.

81. Azad AK, Chakrabarti S, Xu Z, et al. Coiled-coil domain containing 3 CCDC3) represses tumor necrosis factor-alpha/nuclear factor kappaBinduced endothelial inflammation. Cell Signal 2014; 26:2793–2800.

82. Houlihan CF, Bharucha T, Breuer J. Advances in molecular diagnostic testing for central nervous system infections. Curr Opin Infect Dis 2019; 32:244–250.

83. Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, et al. Impact of an evidence-based guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2016; 22:928–933.

84. Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis in bacterial meningitis: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2013; 39:866–871.

85. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the myth of ‘static vs cidal’: a systemic literature review. Clin Infect Dis 2018; 66:1470–1474.

86. Grandgirard D, Schurch C, Cottagnoud P, Leib SL. Prevention of brain injury by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2173–2178.

87. Jim KK, Engelen-Lee J, van der Sar AM, et al. Infection of zebrafish embryos with live fluorescent Streptococcus pneumoniae as a real-time pneumococcal meningitis model. J Neuroinflamm 2016; 13:188.

88. Usama M Alkholi, Nermin Abd Al-monem, Ayman A Abd El-Azim, Mohamed H Sultan. 2011-Serum Procalcitonin in Viral and Bacterial Meningitis. Journal of Global Infectious Diseases, 3 (1), P: 14-15.

89. Nipun Saproo, Roma Singh. 2021-Role of procalcitonin in viral and bacterial meningitis. International Journal of Advances in Medicine, 8 (7), P: 947-948.

90. Usama M Alkholi, Nermin Abd Al-monem, Ayman A Abd El-Azim, Mohamed H Sultan. 2011-Serum Procalcitonin in Viral and Bacterial Meningitis. Journal of Global Infectious Diseases, 3 (1), P: 14-17.

91. Nipun Saproo, Roma Singh. 2021-Role of procalcitonin in viral and bacterial meningitis. International Journal of Advances in Medicine, 8 (7), P: 947-950.

92. Dominique Gendrel, Josette Raymond, Marcel Assicot, Florence Moulin, Jean-Luc Iniguez, Pierre Lebon, and Claude Bohuon. 1997-Measurement of Procalcitonin Levels in Children with Bacterial or Viral Meningitis. 24, P; 1240-1242.

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Pediatric

Study of Procalcitonin Role to Differentiate between Bacterial & Viral Meningitis in Children 1-10 Years Old in Children's University Hospital

Thesis for Master Degree in Pediatric Medicine

Submitted by:

Dr. Mikhael Ehsan Wardeh

Supervisor:

Prof. Dr. Issam Angq

Professor in Department of Pediatric Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University

2025