



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مستشفى الأطفال الجامعي

دراسة العلاقة بين إيجابية المشعرات الالتهابية الدموية وتشخيص
التهاب السحايا عند الوليد في مستشفى الأطفال الجامعي

**Study the relationship between the positive
inflammatory indicators and the diagnosis of
meningitis in newborn at Children's Hospital**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الأطفال

برئاسة
الأستاذة الدكتورة لينا الخوري

بإشراف
الأستاذ الدكتور مطيع كرم

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. منيرة رامز ناصر

2020م

إهداء

إلى الذي إن طلبت منه نجمة عاد حاملاً " لي السماء
شجرة السنديان الشامخة التي احتمي بها وألجأ إليها
عزي وعزوتي وقدوتي في الحياة

أبي رامز

إلى التي بحبها ترعرعت وبحنانها شببت وبدعواتها نجحت
منبع الحب والعطاء الذي لا ينضب
ملاكي وحيي الباقي إلى الأبد

أمي سيده

إلى من أرفع رأسي بذكرهم افتخاراً"

من تحلو بوجودهم الحياة

شموعي المتألئة وأقمار سمائي ونجومها

إخوتي : عامر – ماسة – مايا

إلى من تساوت عندهم الأخوة والصداقة

الذين شاركوني درب الدراسة بحلوه ومره

فغدا الطريق معهم سهلاً"

رفاق دربي : أصدقائي

إلى من روى بمحبته زهور نجاحي

وملاً حياتي بعبق أريج الفواح

سر الحياة ونبض الوجود ونصف الثاني

شريك المستقبل الواعد بالأمل والفرح والسرور والنجاح وتحقيق الأمان

حسام

إهداء

كلمة شكر اتقدم بها إلى استاذي الفاضل الراقي الذي لم ييخل علي بمساعدته وتشجيعه الدائم ودعمه المستمر فكانت توجيهاته لي كمصباح أنار لي الدرب وثبت الخطى وجدد العزم حتى أنجز هذا العمل

ا.د.مطيع كرم

شكري موصول إلى أساتذتي أعضاء لجنة الحكم كل بصفته وقدره ومكانته لما بذلوه من جهد ودعم معنوي في المناقشة والتحكيم لرفع سوية الرسالة العلمية وإخراجها بأفضل صورة وتزينها بأسمائهم الكريمة

ا.د.نادر عيد

ا.د. عصام أنجق

ولم يكن ليتم هذا العمل لولا أساتذة كانوا ومازالوا نبراسا" وبوصلة للعلم والمعرفة لكم مني باقات شكر وامتنان

أساتذتي في مشفى الاطفال الجامعي

وأخيرا" أتوجه بشكري وتقديري إلى عائلتي الكبيرة من أقارب وزملاء وكل شخص في حياتي قام بدعمي وتوجيهي ومساندتي بكل محبة صادقة ونقية

فهرس المحتويات

رقم الصفحة	العنوان
6	الملخص
7	Abstract
8	<u>الفصل الأول : المقدمة النظرية</u>
9	١ - مقدمة
11	٢ - الوبائيات .
12	٣ - السببية
14	٤ - عوامل الخطر
15	٥ - الفيزيولوجيا المرضية
17	٦ - التظاهر السريري
19	٧ - الاختلاطات
21	٨ - تشخيص التهاب السحايا
25	٩ - الإنذار
26	١٠ - المعالجة
27	١١ - دور المشعرات الالتهابية الدموية بتشخيص التهاب السحايا والحمى
	<u>الفصل الثاني : الدراسة العملية</u>
30	خلفية البحث و أهميته
30	هدف البحث
31	عينة البحث
31	مواد و طرق إجراء البحث
37	النتائج .
55	المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية
59	الاستنتاجات
60	التوصيات
61	المراجع

فهرس الجداول

رقم الصفحة	رقم الجدول
٣٨	الجدول (١): توزّع أفراد البحث حسب التشخيص
٣٩	الجدول (٢): توزّع أفراد البحث حسب التشخيص التفصيلية
٤٠	الجدول (٣): مقارنة متوسط العمر الحولي بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث
٤١	الجدول (٤): مقارنة متوسط الوزن عند الولادة بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث
٤٢	الجدول (٥): مقارنة متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ١ بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث
٤٣	الجدول (٦): مقارنة متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ٥ بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث
٤٣	الجدول (٧): توزّع أفراد البحث حسب طريقة الولادة
٤٤	الجدول (٨): توزّع أفراد البحث حسب إيجابية زروعات الدم
٤٦	الجدول (٩) : مقارنة متوسط نتائج تحليل CBC بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث
٤٨	الجدول (١٠): مقارنة متوسط CRP بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث
٤٩	الجدول (١١): توزّع أفراد البحث حسب قيمة CRP
٥٠	الجدول (١٢): الدور التشخيصي لقيم CRP في الخمج عند حديثي الولادة
٥١	الجدول (١٣): الدور التشخيصي لقيم CRP في التهاب السحايا عند حديثي الولادة
٥٢	الجدول (١٤): الدور التشخيصي لقيم WBC في التهاب السحايا عند حديثي الولادة
٥٣	الجدول (١٥): الدور التشخيصي لقيم ANC في التهاب السحايا عند حديثي الولادة
٥٤	الجدول (١٦) : مقارنة AUC لكل من CRP، WBC، و ANC لتشخيص التهاب السحايا.

فهرس الأشكال

رقم الصفحة	رقم الشكل
٣٦	الشكل (١) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث
٣٨	الشكل (٢): توزّع أفراد البحث حسب التشخيص.
٤٤	الشكل (٣): توزّع أفراد البحث حسب طريقة الولادة
٤٥	الشكل (٤): توزّع أفراد البحث حسب إيجابية زروعات الدم
٥٠	الشكل (٥): منحنى ROC لدور CRP في تشخيص الخمج عند حديثي الولادة
٥٤	الشكل (٦): منحنى ROC لدور WBC،CRP و ANC في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة

جدول الاختصارات

EOS	Early – onset sepsis
LOS	Late – onset sepsis
GBS	Group B Streptococcus
CNS	Central Nervous System
EOM	Early onset meningitis
LOM	Late onset meningitis
HSV	Herpes Simplex virus
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
HIV	The human immunodeficiency viruses
BBB	The blood–brain barrier
IL–1	The Interleukin –1
TNF–a	The Tumor necrosis factor– alpha
CSF	Cerebrospinal fluid
ICP	Intracranial pressure
ADH	antidiuretic hormone
SIADH	The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone
DIC	Disseminated intravascular coagulation
PMNs	Polymorphonuclear leukocytes`
WBCs	White blood cells
PCR	Polymerase chain reaction
MRI	Magnetic resonance imaging
CT	Computed tomography
EEG	Electroencephalography
LP	Lumbar puncture
ANC	Absolute neutrophils count
CRP	C– reactive protein
PPV	Positive predictive value
NPV	Negative predictive value
ROC curve	A receiver operating characteristic curve
AUC	Area under curve

الملخص:

الخلفية : التهاب السحايا هو إنتانٌ خطيرٌ يصيب الجملة العصبية، وإذا لم يتمّ تشخيصه في الوقت المناسب فإنه يترافق مع اختلاطاتٍ هامّة .

الهدف : تقييم دور قيم قطعية (cut -off) لكلّ من البروتين الارتكاسي C- (CRP)، WBC والعدد المطلق للمعتدلات (ANC) كاختبارات مسح لالتهاب السحايا عند حديثي الولادة المشتبهين بالخمج.

المواد و الطرق : دراسة بأثر رجعيّ لسجلات وأضابير المستشفى ل ٧٥ حديث ولادة بعمر أقل من ٢٨ يوماً" المقبولين باشتباه خمج في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة ما بين ٢٠١٥ - ٢٠١٦ . وفقاً للنتائج المخبرية و الجرثومية ، تمّ تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات: خمج مثبت (٤٠ مريضاً) ، خمج محتمل (١٤ مريضاً) و غير مخموج (٢١ مريضاً) .

النتائج : في مرضى الخمج والتهاب السحايا، كانت المستويات المصلية ل CRP مرتفعةً بالمقارنة مع المرضى غير المخموجين ($P<0.05$).

أظهر CRP مساحة تحت منحنى ROC (AUC) " ممتازةً " لتشخيص الخمج عند حديثي الولادة (0.843) و AUC " مقبولةً " لتشخيص التهاب السحايا (0.716) مع حساسية ٧٣.٣%، نوعية ٥٨.٥%، PPV 30.5%، NPV ٨٩.٧% و دقة تشخيص ٦١.٣% عند نقطة قطعية < ٤ مغ/دل. امتلاك تعداد الكريات البيض (WBC) مساحة تحت المنحني (AUC) = ٠.٦١٨ مع حساسية ٥٣.٣%، نوعية 66.7%، PPV 28.6%، NPV 85.1% و دقة تشخيص ٦٤% عند نقطة قطعية $< 10 \times 10^9$ /ل.

امتلاك العدد المطلق للمعتدلات (ANC) مساحة تحت المنحني (AUC) = ٠.٤٣١ مع حساسية ٣٣.٣%، نوعية ٧٥%، PPV ٢٥%، NPV ٨١.١% و دقة تشخيص ٦٦.٧% عند نقطة قطعية $< 10 \times 10^9$ /ل.

الخلاصة : إنّ CRP يتفوق على تعداد الكريات البيض و العدد المطلق للمعتدلات في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة مع دور تشخيصي مقبول.

كلمات مفتاحية : حديثي الولادة، التهاب السحايا، الخمج، التشخيص ، المشعرات الالتهابية .

Abstract

Background: Meningitis is a serious infection that affects the nervous system, and if it cannot be timely diagnosed, is followed by serious complications.

Aim : To evaluate the utility of specific cut-off values for C- reactive protein (CRP), WBC and absolute neutrophils count (ANC) as screening tests for meningitis in neonates with suspected infection.

Materials and Methods : Retrospective analysis of hospital records of 75 patients less than 28 days of age admitted with suspected infection to University Children's Hospital at Damascus during the period between 2015 – 2016 . On the basis of laboratory and bacteriological results, newborns were classified into: confirmed sepsis (n=40) , possible sepsis (n=14) and uninfected (n=21).

Results : In sepsis and meningitis patients, serum; levels of CRP were elevated more than uninfected patients ($P < 0.05$).

CRP showed an excellent AUC for diagnosis of sepsis in neonates (0.843) and an accepted AUC for diagnosis of neonatal meningitis (0.716) with sensitivity 73.3%, specificity 58.5%, PPV 30.5%, NPV 89.7% and accuracy 61.3% at a cut-off point of $> 4 \text{ mg/dl}$.

WBC had an AUC = 0.618 with sensitivity 53.3%, specificity 66.7%, PPV 28.6%, NPV 85.1% and accuracy 64% at a cut-off point of $> 15 \times 10^9 /\text{L}$.

ANC had an AUC = 0.4371 with sensitivity 33.3%, specificity 75%, PPV 25%, NPV 81.1% and accuracy 66.7% at a cut-off point of $> 10 \times 10^9 /\text{L}$.

Conclusion : CRP was superior to WBC and ANC for diagnosis of neonatal meningitis with an accepted diagnostic role.

Keywords: neonates, sepsis, meningitis, diagnosis , inflammatory markers.

أولاً - المُقدّمة النظرية

١ - مقدمة (Introduction) :

١-١ - الخمج : [1]

سببٌ مهمٌ للمراضة والوفيات لدى الرضع حديثي الولادة. وهي كثيرة الحدوث اذ يقرب تصادفها من ٠.٥ % من مجموع الولدان و ٥% من مجموع الخدج ، فإنَّ احتمالية حدوث نتائج ضارّة خطيرة، بما في ذلك الوفاة، لها عواقب وخيمة للغاية بحيث يكون من المهم تشخيص ومعالجة الخمج المحتمل عند الرضيع. يصنّف الخمج حسب عمر الرضيع عند ظهور الأعراض إلى:

-**الخمج الباكر (Early – onset sepsis) (EOS) :** يُعرّف بأنّه ظهور الأعراض في الأيام السبعة الأولى من الحياة، بالرغم من أنّ بعض الخبراء يحصرون التعريف بالخمج الذي يحدث في غضون أول ٧٢ ساعة من الحياة. عادةً ما يتظاهر هذا الخمج أثناء فترة الاستشفاء بسبب الولادة.

-**الخمج المتأخّر (Late – onset sepsis) (LOS) :** يُعرّف عموماً بظهور الأعراض بعد ≤ 7 أيام من الولادة. على غرار EOS، هناك تباين في تعريفه يتراوح من بدء الأعراض بعد < 72 ساعة من الولادة إلى ≤ 7 أيام من الولادة . غالباً ما يراجع الأهل العيادة أو قسم الإسعاف إلا في حال وجود اضطراب مرافق أطل فترة استشفاء الولادة.

عادةً ما ينجم الخمج الباكر (EOS) عن الانتقال العمودي عبر تصاعد السائل الأمنيوسي الملوّث أو أثناء الولادة المهبليّة من الجراثيم في السبيل التناسلي السفلي للأم. إنّ التهاب المشيماء والسلى (chorioamnionitis) الولدي هو عامل خطرٍ للخمج الباكر عند الوليد. كذلك فإنّ الاستعمار الولدي بالمجموعة B من المكورات العقدية (GBS) هو عامل خطرٍ هامّ. وقد تمّ إثبات تورّط استخدام الملقط أثناء الولادة أو الأقطاب الكهربائية الموضوعة للمراقبة داخل الرحم في حدوث الخمج الباكر لأنها تخترق الحواجز الظهارية الدفاعية الوليدية.

يمكن اكتساب الخمج المتأخّر من خلال الآليتين التاليتين:

- الانتقال العمودي، مما يؤدي إلى استعمار بدئي للوليد يتطوّر إلى خمج متأخّر.
- الانتقال الأفقي من الاتصال المباشر مع مقدّمي الرعاية أو مصادر بيئية.

تؤدي الأذية في الجلد أو الغشاء المخاطي، والتي قد تنجم عن الإجراءات الغازية (كالقثطرة الوعائية)، إلى زيادة خطر الإصابة بالخمج المتأخّر. يترافق الخمج المتأخّر مع الاختلاطات التوليدية عند الأم. ومن المحتمل أن تساهم عوامل استقلابية كنقص الأكسجة، الحماض، انخفاض حرارة الجسم

والاضطرابات الاستقلابية الوراثية (مثل، الغالاكتوزيميا)، في خطر حدوث وشدة الخمج الوليدي. يعتقد أن هذه العوامل تعطلّ دفاعات الوليد (أي الاستجابة المناعية).

١-٢ - التهاب السحايا عند الوليد (neonatal meningitis) [2]

هو مرضٌ خمي حاد شديد يصيب الجملة العصبية المركزية (CNS) خلال أول ٢٨ يوماً من الحياة، وهو سبب هام للمرضة والوفيات حول العالم. هذا ويشمل الارتكاس الالتهابي كلاً من السحايا، الحيز تحت العنكبوتي وأوعية البرانشيم الدماغية ويسهم في حدوث الأذية العصبية. يُصنّف التهاب السحايا عند الوليد وفقاً لتوقيت تشخيصه إلى:

- التهاب سحايا باكر (early onset meningitis) (EOM) : تظهر الأعراض السريرية خلال الأسبوع الأول من الحياة.
- التهاب السحايا المتأخر (late onset meningitis) (LOM) : يحدث ما بين ٨ - ٢٨ يوماً من الولادة.

بالرغم من تطوير لقاحات فعّالة وتقنيات مفيدة للتعرف السريع على العوامل الممرضة وتحديد الصادات الحيوية المناسبة، ما يزال التهاب السحايا لدى حديثي الولادة يترافق مع وفيات مرتفعة ومراضة عالية ويسهم بشكل كبير في حدوث الإعاقة العصبية في جميع أنحاء العالم.

ينتج استمرار حدوث التهاب السحايا عند حديثي الولادة عن زيادة عدد الأطفال الخدج الذين يبقون على قيد الحياة وبالتالي يرتفع خطر إصابتهم بالإنتان في قسم العناية المشددة .

هذا و يجعل غياب الموجودات السريرية النوعية تشخيص التهاب السحايا لدى حديثي الولادة أكثر صعوبة منه لدى الأطفال والبالغين الأكبر سناً. بالإضافة إلى محدودية الوصول إلى الموارد الطبية في البلدان النامية.

علاوة على ذلك، يُشاهد طيف واسع من العوامل الممرضة لدى الرضع كنتيجة لعدم نضج أجهزتهم المناعية والتعرض الصمي للأخماج المحتملة لدى أمهاتهم.

لذلك ومن أجل تحسين الإنذار، يعدّ التشخيص المبكرّ والعلاج الفوري أمران ضروريان لخفض عدد الوفيات والوقاية من حدوث أذية نسيجية واسعة وما يتلوها من اختلاطات وعقاييل مزمنة تؤثر على فعالية المريض الفيزيائية والعقلية.

٢ - الوبائيات (Epidemiology)

إنّ المنطقة الجغرافية هي عاملٌ مهمٌ في حدوث التهاب السحايا لدى حديثي الولادة بالإضافة لعوامل عديدة مثل الحالة الاجتماعية والاقتصادية والعرق والحالة المناعية للام وعمرها والعناية قبل الولادة وسير المخاض والظروف البيئية في الحواضر في هذه المشافي . و نظراً لنقص الموارد الطبية وصعوبة الوصول إلى الرعاية الصحية في البلدان النامية، ما تزال معدّلات الإصابة بالتهاب السحايا عند حديثي الولادة أعلى بكثير مقارنة بالبلدان المتقدمة [3].

بسبب التقدّم الذي أحرزه الطب في البلدان المتقدمة، يُقدّر حدوث التهاب السحايا عند حديثي الولادة بمعدّل ٠.٣ حالة لكل ١٠٠٠ مولودٍ حيٍّ، كما لوحظ في الولايات المتحدة، السويد، هولندا، إنجلترا [4]. يُقدّر حدوث التهاب السحايا بفيروس الحلاّ البسيط (HSV) بمعدّل ٠.٠٢ - ٠.٥ حالة لكل ١٠٠٠ مولود حي [5].

من الصعوبة بمكانٍ تحديدُ المعدّل الدقيق لحدوث التهاب السحايا عند حديثي الولادة في جميع أنحاء العالم. ومع ذلك، أفادت دراسة عن حالات الخمج ما حول الولادة في آسيا (استناداً إلى البيانات التي تمّ جمعها من الصين، هونغ كونج، الهند، إيران، الكويت وتايلاند) أنّ معدّل حدوث التهاب السحايا عند الوليد يتراوح ما بين ٠.٤٨ حالة لكل ١٠٠٠ مولود حي في هونغ كونغ إلى ٢.٤ حالة لكل ١٠٠٠ مولود حي في الكويت [6].

أشارت دراسة أخرى منشورة تناولت الأخماج عند حديثي الولادة في إفريقيا وجنوب آسيا إلى أرقام تتراوح ما بين ٠.٨ - ٦.١ حالة لكل ١٠٠٠ مولود حي [7]. يُعتقد أنّ هذه الأرقام تقلل من المعدّل الحقيقي للإصابة بالتهاب السحايا عند الوليد في البلدان النامية، نظراً لعدم توفر مرافق الرعاية الصحية في هذه المناطق .

في تحليل منهجي (systematic analysis) لتقديرات إجمالي الوفيات في عام ٢٠١٠، تمّ الإبلاغ عن ٧.٦ مليون حالة وفاة عند الأطفال الذين تقلّ أعمارهم عن ٥ سنوات، عُزِيَّ ٦٤% منها (٤.٨٧٩ مليون) إلى الأسباب الخمجية، ووقع ٤٠.٣% من مجمل الوفيات (٣.٠٧٢ مليون) لدى حديثي الولادة. كان التهاب السحايا مسؤولاً عن ٥.٢% من وفيات حديثي الولادة (0.393 مليون) [8].

٣- السببية (Etiology)

٣-١- الأسباب الجرثومية الشائعة :

من أكثر الأسباب شيوعاً لحدوث التهاب السحايا الجرثومي عند حديثي الولادة في البلدان المتقدمة هي المجموعة B من العقديات (group B streptococci) (GBS)، وهي مسؤولة عن حوالي ٥٠% من الحالات. تمثل الإشريكية الكولونية (*Escherichia coli*) ٢٠% من الأسباب [9]. تعدّ الليستيريا المستوحدة (*Listeria monocytogenes*) ثالث أشيع العوامل الممرضة، وتمثل ٥ - ١٠% من الحالات، وما يميّزها هي أنها تبدي انتقالاً عبر المشيمية [10]. تكون بقية الجراثيم إيجابية غرام غير GBS كالمكورات المعوية (*enterococcus*)، العنقوديات سلبية الكوأغولاز، العنقوديات المذهبة والعقديات الحالة للدم - ألفا مسؤولة عما تبقى من الحالات. من النادر جداً أن تسبب النييسيريا السحائية، العقديات الرئوية أو المستدمية النزلية التهاب سحايا لدى حديثي الولادة [11].

أكثر الجراثيم المسؤولة عن التهاب السحايا الباكر (EOM) هي المجموعة B من العقديات (GBS) و *Escherichia coli* (٧٢% من الحالات) وهي تعكس الانتقال العمودي للخمج من فلورا السبيل التناسلي للأم [12].

يقترح التهاب السحايا المتأخر (LOM) خمجاً مكتسباً في المجتمع أو المشفى، ومع ذلك يبقى استعمار الفلورا الولدية للوليد مصدراً للخمج المتأخر [13].

مع الاستخدام واسع النطاق للصادات الحيوية الوقائية أثناء الولادة منذ عام ١٩٩٦ في البلدان المتقدمة، انخفض معدل الخمج الباكر (EOM) بالمجموعة B من العقديات (GBS)، في حين بقي معدل الإصابة بالخمج المتأخر (LOM) ثابتاً إلى حدٍّ ما [14]. ومع ذلك، في الفترة من ٢٠٠٣ إلى ٢٠٠٦، أبلغت مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) عن زيادة طفيفة في الخمج المبكر في الولايات المتحدة الأمريكية، وخاصة لدى السكان الأمريكيين من أصل أفريقي دون وضوح في أسباب ذلك [15].

في البلدان النامية، تُشير الدراسات إلى أنّ العصيات سلبية غرام - وتحديدًا جراثيم الكلبسيلا (*Klebsiella*) والإشريكية الكولونية (*E. coli*) - قد تكون أكثر شيوعاً من المجموعة B من العقديات (GBS). في دراسة من إفريقيا وجنوب آسيا، أشار (Tiskumara et al) إلى أن ٧٥% من حالات التهاب السحايا المتأخر (LOM) ناجمة عن العصيات سلبية غرام [16]. في مراجعة للدراسات من آسيا، أفريقيا وأمريكا اللاتينية، ذكر (Zaidi et al) أنّ أشيع العوامل الممرضة هي أنواع الكلبسيلا، *E. coli* والعنقوديات المذهبة [17].

٣ - ٢ - الأسباب الفيروسية الشائعة [18]

- الفيروسات المعوية (Enteroviruses):

تشمل فيروس شلل الأطفال والكوكساكي نمط A,B وغيرها من الفيروسات التي ترقم بالأرقام، تنتقل بالطريق الفموي البرازي وتعد السبب الأشيع لالتهاب السحايا الفيروسي (مسؤولة عن ٨٥ - ٩٥% من الحالات).

- فيروس الحلا البسيط :

بنمطه الثاني أكثر من الأول و ينتج ما يقارب (٩٥ %) من حالات التهاب السحايا الفيروسي الناجم عن الخمج بفيروس الحلا البسيط (HSV) عن الانتقال أثناء الولادة، وينتج (٥%) عن التعرض للفيروس بعد الولادة .
التهاب السحايا المتأخر (LOM) في الأسبوع الثاني بعد الولادة بشكل أكثر شيوعاً من التهاب السحايا الباكر (EOM) في الحلا البسيط المنتشر (disseminated herpes simplex).

-الفيروس الحماقي النطاقي :

ينتقل بالقطيرات المحمولة بالهواء وبالتماس المباشر مع الآفات ونادراً ما يحدث التهاب سحايا عقيم كنتيجة للإصابة البدئية (الحماق) ولكنه شائع الحدوث في الشكل الناكس للمرض (داء المنطقة) حتى بغياب الآفات الجلدية.

-الفيروس المضخم للخلايا :

ينتقل هذا الفيروس من الأم عبر المشيمة إلى الجنين وتكون الإصابة عادة غير عرضية.

-فيروس إبشتاين بار :

ينتقل عن طريق اللعاب وقد يسبب عند بعض الولدان التهاب سحايا ودماع.

-HIV:

ينتقل عبر المشيمة والدم وتظهر أعراض التهاب سحايا عقيم في ١٧% من الحالات.

-فيروسات النكاف، الحصبة والحصبة الألمانية :

تنتقل بالقطيرات المحمولة بالهواء وتنتقل فيروسات الحصبة الألمانية عبر المشيمة أيضاً.

٣ - عوامل ممرضة أخرى قد تسبب التهاب سحايا :

البسودوموناس واللولبية الشاحبة والمتفطرة السلية والميكوبلازما والمقوسات القندية بالإضافة للفطور مثل (المبيضات البيض) .

٤ - عوامل الخطر (Risk factors)

إنّ حديثي الولادة معرّضون بشكلٍ كبيرٍ للخمج والإصابة بالتهاب السحايا أكثر من بقية المجموعات العمرية بسبب العيوب التالية في المناعة الخلوية والخلطية وكذلك في وظيفة البالعات :

- يتلقّى الأطفال الذين تقلّ أعمارهم عن ٣٢ أسبوع حملي كمياتٍ من الغلوبولين المناعي الوالدي IGG أقل من تلك التي يتلقاها الولدان بتمام الحمل [19].
- إنّ عدم كفاءة المسار البديل للمتممة لدى حديثي الولادة يهدّد دفاعهم ضد الجراثيم المغلفة (capsulated) [20].
- عدم نضوج كلّ من دفاع الخلايا التائية وفعالية تواسط الخلايا البائية.
- تسهم الهجرة الناقصة وقلة البلعمة للعدلات في تعريض حديثي الولادة للعوامل الممرضة حتى بوجود فوعةٍ منخفضةٍ [21].

يُعتقَد على نطاقٍ واسعٍ أنّ تطوّر الحاجز الوعائي الدماغي (BBB) يبدأ أواخر الحمل ويستمر خلال فترة ما بعد الولادة، وقد تكون زيادة النفوذية هي التي تجعل الدماغ النامي أكثر عرضة للخطر [22]. يبدو أنّ الأوعية الدموية الدماغية النامية أكثر هشاشةً منها لدى البالغين وأكثر عرضةً للأدوية، السموم والحالات المرضية، وبالتالي تسهم في الأذية الدماغية والاضطرابات العصبية اللاحقة.

هنالك عوامل خطرٍ أخرى تسهم في حدوث التهاب السحايا لدى حديثي الولادة تشمل ما يلي [23]:

- وجود خمج والدي خلال الحمل أو عند الولادة (نمط ومدة العلاج المضاد للميكروبات):
التهاب المشيماء والسلى (Chorioamnionitis).
- خمج السبيل البولي .
- الاستعمار المستقيمي المهبلي الوالدي بالمجموعة B من العقديات (GBS) والحلأ البسيط .
- العمر الحلمي .
- الوزن عند الولادة فانخفاض الوزن عند الولادة (أقل من ١٥٠٠ غرام) عامل خطر مهم .
- تمزّق الأغشية الباكر أو المطوّل .
- الاستشفاء المطوّل للأم أثناء المخاض أو الاستشفاء المطوّل للرضيع .
- ولادة متعددة .
- ولادة عسيرة .
- مداخلات طبية (فتح وريد - تنبيب رغامي ...).
- تشوهات ولادية .

٥ - الفيزيولوجيا المرضية (Pathophysiology) [24]

قد يصاب حديثو الولادة بالإنتان في أوقات مختلفة بواسطة ثلاثة طرق مختلفة :
في الرحم (عبر المشيمة) أو أثناء الولادة (الطريق الصاعد) أو بعد الولادة (من المشفى أو من المجتمع) .

معظم حالات التهاب السحايا تنتج عن انتشار دموي و بشكل اقل عن الانتشار باللمس بسبب تلوث عيوب الأنبوب العصبي أو النواشير الجيبية الخلفية أو الجروح النافذة في الفروة .

٥-١ - الخمج الفيروسي :

تخمجُ معظمُ العوامل المرضية الفيروسية التي تصيب الجهاز العصبي المركزي (CNS) في البداية الأسطح المخاطية في الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي، يليها تكاثرٌ فيروسيٌّ في العقد اللمفاوية الناحية. يسبق هذا حدوث فيرميا (viremia) أولية التي تعلن ظهور المرض والانتقال اللاحق للأعضاء الأخرى . تصل معظم الفيروسات إلى الجهاز العصبي المركزي خلال الفيرميا (viremia) الثانوية التي تتبع التكاثر الفيروسي في الأعضاء الأخرى، خاصة الكبد والطحال.

إنّ الآليات المشاركة في النقل الفيروسي من الدوران إلى الدماغ ليست مفهومةً بوضوح. ومع ذلك، فمن الواضح أن مرور الفيروس عبر البطانة يحدث في أوعية الضفيرة المشيمية أو السحايا أو المخ بواسطة واحدةٍ أو أكثر من الآليات التالية:

- اجتسار (Bridging) البطانة داخل الكريات البيض المهاجرة.
- الاحتساء (Pinocytosis) أو النقل الغروي.
- اختراق البطانة التالفة.
- الخمج المباشر للخلايا البطانية.

قد تنتقل الانتانات الفيروسية ما بعد الولادة بالتماس المباشر مع عدة مصادر انسانية مثل الأم والعائلة وموظفي المشفى وثندي الأم مثل (CMV, HIV) و من المصادر الجامدة مثل التجهيزات الملوثة

٥-٢ - الخمج الجرثومي:

تستعمر الجراثيم من الجهاز التناسلي للأمهات الوليدَ بعد تمزق الأغشية، ويمكن لجراثيم محددة مثل المجموعة B من المكورات العقدية (GBS)، العصيات سلبية غرام المعوية، والليستيريا المستوحدة أن تصل إلى الجنين عبر المشيمة وتسبب الخمج. علاوة على ذلك، يمكن لحديثي الولادة اكتساب العوامل المرضية من المحيط، وتسهل العديد من عوامل الثوي الاستعداد للخمج الجرثومي والتهاب السحايا.

تصل الجراثيم إلى الحيز تحت العنكبوتي عبر الطريق الدموي وقد تصل مباشرة إلى السحايا لدى المرضى مع بؤرة إنتانية مجاورة للسحايا. بعد وصولها إلى الجهاز العصبي المركزي، تنتشر الجراثيم من الجيوب الطولية والجانبية إلى السحايا، الضفيرة المشيمية والبطينين الجانبيين .

يمكن للجراثيم عبور الحاجز الوعائي الدماغي بآليات مختلفة:

-اجتياز عابر للخلايا

-اجتياز مجاور للخلايا

-عن طريق البالعات المخموجة.

يحدث الاجتياز العابر للخلايا عندما تخترق الجراثيم (كالعقديات الرئوية و E. coli) الخلايا دون أي دليل على تمزق الاتصال المحكم داخل الخلوي. تعبر الليستيريا المستوحدة الحاجز الوعائي الدماغي عن طريق الانتقال ضمن البالعات المخموجة، وتعرف هذه الآلية باسم حضان طروادة.

٥-٣- الاستجابة المناعية العصبية :

بمجرد دخول العامل الممرض إلى المسافة تحت العنكبوتية، تتحرّض استجابة التهابية شديدة بواسطة حمض lipoteichoic وغيره من منتجات جدار الخلية الجرثومية التي يتم إنتاجها بفعل التحلل الجرثومي. تتم هذه الاستجابة بواسطة تحفيز خلايا الدماغ المكافئة للبالعات والتي تنتج السيتوكينات وغيرها من الوسائط الالتهابية. يؤدي تفعيل السيتوكينات إلى بدء العديد من الأحداث التي تسبب في نهاية المطاف أضراراً في المسافة تحت العنكبوتية، والتي تبلغ ذروتها بإحداث أذية عصبية وموت الخلايا المبرمج.

يلعب الإنترلوكين ٦ و ١ (IL-1+IL-6) ، عامل النخر الورمي - ألفا (TNF-a) وأكسيد النيتريك دوراً مهماً في تحفيز الاستجابة الالتهابية وما يترتب على ذلك من أذية عصبية. حيث يتوسط IL-1 و TNF-a استجابات التهابية موضعية عن طريق تحفيز نشاط الفوسفوليپاز A2 ، البدء في إنتاج عامل تنشيط الصفائح ومسار حمض الأراشيدونيك .

ينجم عن هذه الحادثة إنتاج البروستاغلاندينات، الثرومبوكسانات واللوكوترينات . ثم يقوم تنشيط المستقبلات المعززة للالتصاق على الخلايا البطانية بواسطة هذه السيتوكينات بجذب الكريات البيض، وينتج عن تحرير الإنزيمات الحالة للبروتين من الكريات البيض تغيير في نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي ، تفعيل شلال التخثر ، وذمة دماغية وتلف في الأنسجة. يؤثر الخمج والاستجابة الالتهابية لاحقاً على الأوعية القشرية النافذة، مما يؤدي إلى تورم وتكاثر الخلايا

البطانية للشرينات. يمكن أن تصيب حديثة مائلة الأوردة، مما يتسبب في خثرة جدارية وإعاقة الجريان. والنتيجة هي زيادة في الماء والصوديوم داخل الخلايا.

ينتج الالتهاب في السحايا و البطينين استجابةً متعددة النوى، زيادةً في محتوى السائل الدماغي الشوكي (CSF) من البروتين وزيادة في استهلاك الجلوكوز في CSF .

إنّ التغيرات الالتهابية والتخرب النسيجي على شكل دويلة (empyema) وخراجات أكثر وضوحاً في التهاب السحايا بسلبيات غرام. تسبب الرشاحة الالتهابية السمكة انسداداً في قناة سيلفيوس ومسارات السائل الدماغي الشوكي الأخرى، مما يؤدي إلى حدوث موه دماغي (hydrocephalus) انسدادى واتصالي.

يزيد تطوّر الوذمة الدماغية من وهط الدوران الدماغي، و يمكن أن يسبب هذا التأثير زيادةً في الضغط داخل القحف (ICP) . تحدث زيادة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) والتي ينجم عنها متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH) لدى معظم مرضى التهاب السحايا وتسبب المزيد من حبس الماء. وتساهم هذه العوامل في حدوث اختلاجاتٍ بؤريةٍ أو معممةٍ.

تسبب الوذمة الدماغية الشديدة أيضاً انحرافاً ذليلاً في بنى الخط المتوسط، وتصبح محبوسة في الثلمة الخيمية أو الثقبية العظمى. يسبب الانحراف الذيلي انفتاحاً للتلفيف جانب الحصين، المخيخ، أو كليهما. يسبب الانحراف الذيلي لجذع الدماغ شللاً في العصبين القحفيين الثالث والسادس. إذا لم يتم علاجها، فإن هذه التغيرات تؤدي إلى إزالة القشرة أو فصل المخ ويمكن أن تترقى بسرعة إلى توقف قلب و تنفس.

٦ - التظاهرات السريرية (Clinical presentations):

عادةً لا يمكن من ناحية التظاهر السريري تمييز التهاب السحايا عند الوليد عن الخمج غير المترافق مع التهاب السحايا. العلامات السريرية الأكثر شيوعاً هي عدم الاستقرار في درجة الحرارة، التهيج أو الخمول، وضعف الرضاعة والإقياءات [25] .

-عدم استقرار درجة الحرارة (temperature instability): ويشمل الحمى (fever) (الحرارة المستقيمية < ٣٨ درجة مئوية) أو انخفاض حرارة الجسم (hypothermia) (الحرارة المستقيمية > ٣٦ درجة مئوية). يكون الرضّع بتمام الحمل أكثر عرضةً للحمى، بينما يكون الخدج أكثر عرضةً لانخفاض حرارة الجسم [٢٦] .

يشاهد عدم استقرار درجة الحرارة في حوالي ٦٠% من الولدان المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي [27].

-**الموجودات العصبية:** يمكن أن تشمل العلامات العصبية لالتهاب السحايا عند الوليد ما يلي :

التهيج، الخمول، ضعف المقوية، ضعف المنعكسات الذاتية، عدم انتظام التنفس ، الارتعاشات (tremors) أو النفضان (twitching) و الاختلاجات .

إنّ التهيج شائع، ويشاهد في ما يصل إلى ٦٠% من المرضى [٢٥] . تشاهد الاختلاجات في ٢٠ - ٥٠% من الولدان المصابين بالتهاب السحايا [٢٨]. في كثير من الأحيان تكون الاختلاجات هي التظاهر الأولي لالتهاب السحايا الناجم عن سلبيات الغرام أكثر من الخمج الناجم عن إيجابيات الغرام وعادة ما تكون بؤرية أكثر من كونها معممة [25].

عند التظاهر الأولي لالتهاب السحايا عند حديثي الولادة، يعدّ اليافوخ الممتلئ وليس المتوتر والانثناء الطبيعي للعنق هي القاعدة وليس الاستثناء، يشاهد توتر اليافوخ في حوالي ٢٥% من المرضى، وصلابة النقرة في حوالي ١٥% [25].

الموجودات الأخرى: تشمل العلامات السريرية الأخرى لالتهاب السحايا عند الوليد ما يلي [25]:

- ضعف الرضاعة/الإقياءات: (٥٠%)
- الضائقة التنفسية (تسرع التنفس، رقص خنابتي الأنف، السحب، خفوت الأصوات التنفسية): (٣٣ - ٥٠%)
- انقطاع التنفس (apnea): (١٠ - ٣٠%)
- الإسهال: (٢٠%)
- بطء نبض القلب
- انخفاض ضغط الدم
- نقص سكر الدم أو فرط سكر الدم
- يرقان

تشاهد الأعراض السابقة أيضاً في الخمج الذي يحدث خلال الـ ٢٤ ساعة الأولى من ولادة الرضيع [29]. غالباً ما يكون اكتشاف وتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة متأخراً، مع وجود علامات مثل توتر اليافوخ الأمامي والاختلاجات. تنبئ هذه الأعراض بسوء الإنذار للرضيع، بما في ذلك الإعاقات العصبية الشديدة .

عند تقييم حديثي الولادة لتشخيص التهاب السحايا، يجب وضع النقاط الرئيسية الثلاثة التالية في الاعتبار:

- الانتباه لمصادر الخمج عند الأم (كتمزق الأغشية المطوّل، الحمى والتهاب المشيماء والسلى) مع تذكر إمكانية حدوث خمج والدي غير عرضي.
- في حالات الإصابة بفيروس الحلاّ البسيط (HSV)، فإن وجود آفات جلدية مرافقة لالتهاب السحايا عند الوليد هو الاستثناء وليس القاعدة.
- يملك كلّ من الخمج الجرثومي الباكر (EOM) والمتأخر (LOM) سيراً سريرياً مختلفاً.

-التهاب السحايا الجرثومي ذو البدء الباكر: تشير الأعراض التي تظهر في أول ٤٨ ساعة من الحياة في المقام الأول إلى مرضٍ جهازيّ وليس إلى التهاب السحايا. تشمل هذه الأعراض عدم الاستقرار في درجة الحرارة، نوب من انقطاع النفس أو بطء القلب، انخفاض ضغط الدم، صعوبة الإرضاع، سوء وظائف الكبد، والتهيج بالتناوب مع الخمول [٣٠]. يمكن أن تصبح الأعراض التنفسية بارزة في غضون ساعات من الولادة عند الخمج بالمجموعة B من العقديات (GBS)، ومع ذلك، تشاهد مجمل الأعراض أيضاً عند الخمج بـ E coli أو الليستيريا.

-التهاب السحايا الجرثومي ذو البدء المتأخر : أكثر ميلاً للترافق بأعراضٍ عصبية. الأكثر شيوعاً هي الدھول والتهيج، الاختلاجات، توتر اليافوخ الأمامي، وضعية التشنج الظهري، علامات دماغية بؤرية بما في ذلك انحراف البصر وشلل نصفي، شلل الأعصاب القحفية.

- التهاب السحايا الفيروسي : قد تحاكي المظاهر الباكرة لالتهاب السحايا الفيروسي تلك المرافقة لالتهاب السحايا الجرثومي، بما في ذلك الشحوب، التهيج، البكاء الشديد عالي الطبقة، الضائقة التنفسية، الحمى، اليرقان، الترقى إلى ذات رئة، الاختلاجات، سوء الوظيفة الكبدية والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC).

٧- الاختلاطات (Complications):

ان التهاب المخ والاحتشاءات الانتانية شائعة الحدوث في التهاب السحايا الجرثومي ويحدث كل من تشكل الخراجات والتهاب البطينات و الاستسقاء والانصبابات تحت الجافية بشكل شائع أكثر عند الرضع حديثي الولادة من الاطفال الاكبر عمرا .

بغض النظر عن المسببات، يمكن أن يتطور التهاب السحايا عند الولدان سريعاً إلى اختلاطات خطيرة، بما في ذلك الوذمة الدماغية، استسقاء الرأس، النزف، التهاب البطينات (خاصةً مع الخمج الجرثومي)، تشكّل الخراج والاحتشاء الدماغي.

- تنتج الوذمة الدماغية عن التغيرات الوعائية، الأذية السامة للخلايا وفي بعض الأحيان عن الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار (ADH).

- يحدث استسقاء الرأس في ما يصل إلى ٢٤ % من الولدان المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي، وينتج عن الحطام الذي يعيق تدفق السائل الدماغي الشوكي (CSF) عبر الجهاز البطيني أو عن سوء وظيفة الزغابات العنكبوتية [31].
- يحدث النزف في مناطق الاحتشاء أو النخر ويجب الشك به عند الوليد مع موجودات عصبية بؤرية جديدة أو تدهور سريري.
- يؤدي التهاب البطينات إلى احتجاز الانتان في مناطق يصعب أن تصل إليها الصادات الحيوية الجهازية. ونسبته تصل إلى ٢٠% من الولدان المصابين [32]. يُقترح التشخيص عند الفشل في الاستجابة على العلاج بالصادات الحيوية المناسبة ووجود علامات ارتفاع الضغط داخل القحف (ICP) [33].
- يحدث الخراج الدماغي في ١٣% من حديثي الولادة المصابين بالتهاب السحايا [31]. يُقترح التشخيص في حال الاختلاجات الحديثة، علامات ICP أو العلامات العصبية البؤرية الحديثة. إن تصوير الدماغ مع الحقن ضروري للتشخيص النهائي. قد يكون التدخل الجراحي مطلوباً.
- قد يعيق الاحتشاء الدماغي سواء البؤري (الشريري) أو المنتشر (الوريدي) الشفاء. وجدت دراسات تشريح الجثة دليلاً على احتشاء في ٣٠-٥٠% من العينات التي شملتها الدراسة [34]. تشير دراسات التصوير إلى أن الإصابة الفعلية بالاحتشاء قد تكون أعلى من ذلك [35].
- يمكن أن تكون الآفات النخرية الثانوية لالتهاب السحايا بفيروس الحلا البسيط ضارةً بالدماغ النامي.

تشمل الاختلاطات الأخرى على المدى الطويل التي قد تتطور ما يلي :

- الصرع، الإعاقة المعرفية، فقدان السمع، ضعف البصر، شلل جزئي تشنجي، صغر الرأس (microcephaly)، تأخر التطور، الشلل الدماغي ، العجز الحركي البؤري.
- هذا وقد يصل معدل الوفاة إلى ٢٠% و ٢٥% في حالة التهاب السحايا الجرثومي .

٨- تشخيص التهاب السحايا (Meningitis diagnosis):

٨-١- اعتبارات في المقاربة التشخيصية

غالباً ما يتم تأكيد الخمج المشتبه من خلال النتائج الإيجابية لزراع السائل الدماغي الشوكي (CSF) أو الدم. يُعتَبَرُ التأخُرُ في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة مشكلةً خطيرةً محتملةً. قد يتسبَّبُ التأخيرُ في العلاج بسبب نتائج الفحوص المخبرية المُلتبسة أو بسبب تغيُّر النتائج بفعل المعالجة السابقة غير الكاملة في حدوث ضررٍ كبيرٍ.

في استطلاعٍ أُجري عام ٢٠٠١ على أطباء الأطفال في الولايات المتحدة الأمريكية، كان " التهاب السحايا أو الأمراض الإنتانية الأخرى" و"حالات حديثي الولادة غير فقد الرؤية/السمع الخفيين" هما أكثر الحالات شيوعاً التي تمَّ الإبلاغ عنها لرفع دعاوى سوء الممارسة الطبية [36]. في هذا الاستطلاع، كانت الحالة الأكثر شيوعاً التي تمَّ فيها رفع دعاوى ضد أطباء الأطفال هي "اضطرابات الجهاز العصبي عند الرضع". وكانت ٣٠% من قيمة التعويضات المطلوب دفعها هي لهذه الحالة وحدها.

٨-٢- الدراسات المختبرية

- بزل السائل الدماغي الشوكي (CSF):

يثبت تشخيص التهاب السحايا بواسطة فحص السائل الدماغي الشوكي وتحديد هوية الجرثوم أو الفيروس أو الفطر الممرض عن طرق الزرع أو بكشف المستضد . هذا ويجب الحصول على زرع CSF لدى جميع الأطفال العرضيين، على الرغم من العلاقة الوثيقة ما بين الخمج والتهاب السحايا، فقد قدر أن ١٥-٣٠% من الأطفال المصابين بالتهاب السحايا المثبت بزرع CSF يملكون زرع دم سلبي [37]. يستطب البزل القطني لتقييم CSF لدى جميع حديثي الولادة المشتبه لديهم بإنتان دم أو التهاب سحايا، حتى في ظل غياب العلامات العصبية. يُحجم العديد من الأطباء عن إجراء البزل على الطفل ذي المرض الشديد. على الرغم من أن الاختلاطات النظرية للبزل القطني تشمل الرض، انفتاق جذع الدماغ، إدخال الخمج والشدة بنقص الأكسجين بزيادة سوء الحالة التنفسية ، لم يتم الإبلاغ عن أي من هذه الاختلاطات في تحليل تلوي لأكثر من ١٠٠٠٠ رضيع خضعوا للبزل القطني [37]. أبلغ Stoll et al عن حدوث وفيات بنسبة ٢٣% في الأطفال المصابين بالتهاب السحايا المؤكد بـ CSF، مقارنةً بوفاة قدرها ٩% في الولدان الذين كانت نتائج البزل القطني غير متوافقة مع التهاب السحايا [٣٨]. في حالات التهاب السحايا الجرثومي، يجب إعادة البزل القطني بعد ٢٤-٤٨ ساعة من بدء العلاج لضمان تعقيم السائل النخاعي. بعد كورس كامل من علاج HSV، يجب إجراء إعادة للبزل القطني. أكدت دراسة من

جامعة Duke الأمريكية العريقة أنه باستثناء زرع السائل الدماغي الشوكي، لا يمكن الاعتماد على قيمة CSF واحدة لاستبعاد التهاب السحايا عند الوليد [39].

تقع المسؤولية على الطبيب لتقرير بدء العلاج بالصادات الحيوية ومضادات الفيروسات، بغض النظر عن قيم تحليل CSF. يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار أن تفسير موجودات السائل الدماغي الشوكي أصعب عند حديثي الولادة بالمقارنة مع الأطفال الأكبر سناً، خاصةً عند الخدج حيث يكون الحاجز الوعائي الدماغي أكثر نفوذيةً ويقود إلى مستويات أعلى من السكر و البروتين.

تشاهد الموجودات الكلاسيكية من نقص السكر، ارتفاع البروتين وازدياد تعداد الكريات البيض في CSF أكثر مع التهاب السحايا الجرثومي بسليبات غرام والتهاب السحايا المتأخر بإيجابية غرام، أيضاً تقترح هذه الموجودات معاً التهاب السحايا الفيروسي، و خاصةً بفيروس الحلاّ البسيط . فقط عندما تكون جميع هذه المشعرات الثلاثة طبيعية، فإن البزل القطني يستبعد الخمج، لا يوجد مشعر واحد للسائل الدماغي الشوكي يمكنه بمفرده أن يستبعد بشكل موثوق وجود التهاب السحايا لدى حديثي الولادة [39].

البروتين: إن قيم بروتين CSF تكون متغيرة للغاية عند الولدان سواء مع أو بدون التهاب السحايا ويبلغ متوسط تركيز البروتين في السائل الدماغي الشوكي 68 مغ/دل [40].

تتوافق قيم بروتين CSF < 150 مغ/دل لدى الخدج و < 100 مغ/دل عند الرضع الناضجين مع التهاب السحايا الجرثومي [41]. تشمل الأسباب الأخرى لارتفاع بروتين CSF لدى حديثي الولادة دون ارتفاع في الكريات البيض: الأخماج حول السحائية (مثل خراج الدماغ)، الأخماج الخلقية والنزف داخل القحف [42].

الغلوكوز: يتوافق تركيز الغلوكوز (> 30 مغ/دل) لدى الوليد بتمام الحمل أو (> 20 مغ/دل) لدى الخدج مع التهاب السحايا الجرثومي.

WBC: يختلف عدد كريات الدم البيض الموجودة في CSF عند حديثي الولادة الأصحاء وفقاً لعمر الحمل. يستخدم العديد من المؤلفين قيمة حدية 20-30 كرية/ميكرو لتر. عادة ما يسبب التهاب السحايا الجرثومي كثرة خلايا CSF أكبر من 100 كرية/ميكرو لتر، مع سيطرة للكريات البيض عديدة النوى (PMNs) تتطور تدريجياً إلى سيطرة للخلايا اللمفاوية.

يمكن أن تكون الصورة متشابهة لدى حديثي الولادة المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي، ولكن مع ارتفاع أقل في عدد الكريات البيض. قد يترافق التهاب السحايا بفيروس الحلاّ البسيط بشكل خاص بعدد كبير من كريات الدم الحمراء في CSF [43].

تلوين غرام: يقترح وجود عامل ممرض بتلوين غرام على السائل الدماغي الشوكي تشخيص التهاب السحايا الجرثومي و يوفّر تشخيصاً سببياً مفترضاً قبل ظهور نتائج الزرع .

ومع ذلك، فإن عدم وجود عامل ممرض بتلوين غرام لا يستبعد التشخيص. يملك حوالي ٢٠% من حديثي الولادة المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي المثبت بالزرع نتائج تلوين غرام سلبية، خاصةً الخمج الناجم عن الليستيريا المستوحدة. كذلك، قد تكون نتائج تلوين غرام سلبية إذا كان تركيز العوامل الممرضة في السائل النخاعي منخفضاً [٤٤]. إذا كانت الأم عَرَضِيَّة، فقد يكون استقصاء الأمهات مبرراً. يمكن أن توفر الزروعات الجرثومية أو الفيروسية معلومات قيمة.

-تفاعل سلسلة البوليميراز (Polymerase chain reaction) (PCR) [45]

يعد اختبار تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) أداة تشخيص قوية ذات حساسية ونوعية ممتازة. يسمح بتحديد مستضد المجموعة B من العقديات (GBS) في البول أو CSF، وهو المعيار لتحديد فيروس الحلاّ البسيط (HSV) والفيروس المعوي في CSF .

يملك PCR لدى حديثي الولادة حساسية ما بين ٧١ - ١٠٠% لفيروس الحلاّ البسيط لكنه نوعي بنسبة ٩٨ - ٩٩%. إذا كان HSV PCR الأولي سلبياً مع اشتباه كبير بالتهاب السحايا ب HSV ، فقد يكون من المفيد إعادة البزل القطني بعد ٥-٧ أيام. قد يُعطي وجود الدم في السائل الدماغي الشوكي أيضاً نتائج سلبية كاذبة.

-اختبار تراص جسيمات اللاتكس (LGA) [45]

يتوفّر الفحص السريع باختبار تراصّ جسيمات اللاتكس (LGA) ، والذي يمكن إجراؤه من أجل المجموعة B من العقديات (GBS)، E coli والعقديات الرئوية.

لسوء الحظ، فإن وجود مستضد GBS لا يثبت أنه ممرض غازٍ.

-المسحات والزرع [45]

في حال وجود حويصلات على الجلد، يجب أن يشمل تقييم الخمج بفيروس الحلاّ البسيط زرع السائل من هذه الحويصلات. كما يتم أخذ مسحات (swabs) من البلعوم الأنفي، الملتحمة والمستقيم لتحديد العوامل الفيروسية. يمكن التعرف على الحمض النووي من HSV أو الفيروسات المعوية إما من الحويصلات أو CSF باستخدام PCR .

٨-٣ - الدراسة التصويرية والشعاعية: [46]

- التصوير بالرنين المغناطيسي

إنّ التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) هو أسلوب التصوير العصبي المفضّل لتحديد المناطق البؤرية للإنتان، الاحتشاء، النزف الثانوي، الوذمة الدماغية، الاستسقاء الدماغي أو نادراً تشكّل الخراج. يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار في سياق الشذوذات العصبية البؤرية، الخمج المعنّد أو التدهور السريري . يفيد MRI للتشخيص وكذلك لمتابعة الشفاء من الخمج.

- طرائق التصوير الأخرى

- على الرغم من أنّ التصوير المقطعي المحوسب (CT) يحمل خطر تعريض دماغ حديثي الولادة للأشعة، إلا أنّ السرعة وسهولة الحصول عليه (مقارنة مع MRI) تجعله مفيداً في اتخاذ القرارات للتدخلات الجراحية العصبية المحتملة، مثل فغر البطين لاستسقاء الرأس، أو التصريف الجراحي للخراجات الدماغية.
- يوفرّ التصوير بالأموح فوق الصوتية للجمجمة طريقة تصوير بديلة للولدان المصابين بمرضٍ شديدٍ، لكنها لا تقدّم التفاصيل المثالية في جميع الظروف. ومع ذلك، فهي طريقة منخفضة المخاطر، وبالتالي فهي مفيدة في مراقبة حجم البطين لاستسقاء الرأس أثناء المرحلة الحادة من التهاب السحايا.
- يقدّم التصوير الشعاعي للصدر معلوماتٍ مهمّةً حول برانشيم الرئة وظل القلب.

٨-٤ - تخطيط الدماغ الكهربائي (EEG)

ليس جزءاً أساسياً من عملية التشخيص الأولية. ومع ذلك، توفر مراقبة EEG لدى حديثي الولادة غير المستجيبين أو الذين لديهم اختلاجات تتظاهر كنوب من انقطاع النفس، بطء القلب ، أو الحركات البؤرية الإيقاعية معلوماتٍ مفيدةً لتوجيه العلاج بالأدوية المضادة للاختلاج . يملك EEG أيضاً دوراً مساعداً في تحديد الإنذار. في دراسة أجراها Klinger et al ، امتلك الرضع مع EEG طبيعي أو شاذٍ بشكل خفيف نتائج أفضل، في حين كان الرضع مع EEG شاذٍ بشكلٍ متوسطٍ إلى شديدٍ أكثر عرضةً للموت أو للنتائج السلبية [46].

٩ - الإنذار (Prognosis):

لا يزال التهاب السحايا عند حديثي الولادة يحمل ارتفاعاً في المراضة (morbidity). حيث يتعرّض الناجون لخطر كبير للإعاقة المتوسطة إلى الشديدة .

يعاني حوالي ٢٥-٥٠% من مشاكل كبيرة في اللغة، الوظيفة الحركية، السمع، الرؤية والوظائف المعرفية [47]، يعاني ٥-٢٠% من صرع في المستقبل [48].

من المحتمل أيضاً أن يواجه الناجون مشاكل خفيفة، تشمل العيوب البصرية، مرض الأذن الوسطى ومشاكل سلوكية [49]. قد يواجه ما يصل إلى ٢٠% من الأطفال الذين تم تحديدهم على أنهم طبيعيون في فترة متابعة لمدة ٥ سنوات صعوبات تعليمية كبيرة تستمر حتى أواخر سن المراهقة [50].

تشمل مؤشرات الإنذار السيء الوزن المنخفض عند الولادة، الخداجة، قلة الكريات البيض أو قلة العدلات، المستويات العالية من البروتين في السائل الدماغي الشوكي (CSF) ، تأخر تقييم السائل الدماغي الشوكي والسبات [51] [52]. . تتنبأ الاختلاجات التي تدوم أكثر من ٧٢ ساعة والحاجة إلى مقويات التقلص العضلي القلبي (inotropes) بحدوث إعاقة متوسطة أو شديدة أو موت بحساسية تصل إلى ٨٨% ونوعية ٩٩% [53].

أظهرت إحدى الدراسات بالأثر الراجع (retrospective) في تونس أن ٢١.٩% من الأطفال الذين شملتهم الدراسة قد عانوا من عقابيل عصبية. تضمنت المؤشرات لسوء الإنذار كلاً من الضائقة التنفسية، انخفاض الوزن عند الولادة، الصدمة وانخفاض عدد الكريات البيض عن ٥٠٠ خلية/مل. ترافقت إضافة الأوفلوكساسين (Ofloxacin) إلى نظام العلاج بالصادات الحيوية مع انخفاض العقابيل العصبية لدى الناجين [54].

٩-١ - إنذار التهاب السحايا الجرثومي:

في البلدان المتقدمة، انخفضت الوفيات الناجمة عن التهاب السحايا الجرثومي عند حديثي الولادة من حوالي ٥٠% في سبعينيات القرن الماضي إلى أقل من ١٠% في أواخر التسعينيات من نفس القرن. ومع ذلك، لم يحدث انخفاض مماثل في معدل المراضة [55].

في دراسة استقبلية (prospective) شملت أكثر من ١٥٠٠ طفل حديث الولادة ناج من التهاب السحايا الجرثومي تمت متابعتهم حتى عمر ٥ سنوات، كان معدل انتشار الإعاقة الحركية (بما في ذلك الشلل الدماغي) ٨.١%، صعوبات التعلم ٧.٥%، الاختلاجات ٧.٣%، مشاكل السمع ٢٥.٨% [49]. لم يتم الإبلاغ عن أي مشاكل لدى ٦٥% من الأطفال الذين نجوا من التهاب السحايا بالمجموعة B من العقديات (GBS) و لدى ٤١.٥% من الذين نجوا من التهاب السحايا الناجم عن E coli .

٩-٢- إنذار التهاب السحايا بفيروس الحلاّ البسيط (HSV)

يبلغُ معدّل الوفيات بين حديثي الولادة المصابين بـخمج الجملة العصبية المركزية (CNS) بفيروس الحلاّ البسيط ١٥%. من بين هؤلاء، سوف يملك ٢٥-٤٠ % خمج CNS مثبت بالزرع. يحمل النمطان المصليان (HSV-1 ، HSV-2) نفس خطر الوفاة. ومع ذلك، يرتبط HSV-2 بشكل أكثر شيوعًا مع المراضة، بما في ذلك الشلل الدماغي، التخلف العقلي، الاختلاجات، صغر حجم الرأس (microcephaly) وعيوبٍ بصرية [56].

على الرغم من أنّ استخدام الأسكلوفير (acyclovir) قد قلّل من المراضة والوفيات المرتبطة بالخمج بفيروس الحلاّ البسيط (HSV)، إلا أنّ العقابيل العصبية قد تحدث لدى ٥٠% من حديثي الولادة المصابين بالتهاب السحايا ناجم عن HSV [56].

١٠ - المعالجة : [57]

تنقسم معالجة الخمج السحائي الى معالجة بغية القضاء على العامل الممرض المشتبه به او المعروف وأخرى داعمة (اوكسجين ،مناطرة حجوم السوائل ومعايرة مستويات الكهارل ، الغلوكوز والصوديوم والكلس في الدم ،مضادات اختلاج في حال حدوث الاختلاجات ،تدبير الوذمة الدماغية ،موه الرأس في حال حدوثهم)

ينبغي ان يتضمن العلاج المضاد للجراثيم الافتراضي في حالة التهاب السحايا لجرثومي الصادات التالية عن طريق الوريد :

الأمبيسلين بالجرعات القصوى والسيفوتاكسيم أو الأمبيسلين مع الجنتاميسين إلا عند احتمال وجود العنقوديات التي تشكل استطباب للعلاج بالفانكوميسين . ومن المهم اجراء اختبار الحساسية عند المتعضيات المعوية سلبية الغرام نتيجة لوجود مقاومة لتأثير السيفالوسبورينات والأمينوغلوكوزيدات .

يستجيب التهاب السحايا الناجم عن العقديات المجموعة B عادة للعلاج خلال (٢٤-٤٨) ساعة وينبغي أن يعالج لمدة (١٤-٢١) يوم .

يجب الاستمرار بمعالجة التهاب السحايا بسلبيات الغرام لمدة ٢١ او على الأقل لمدة ١٤ يوم بعد تعقيم ال CSF .

ينبغي معالجة التهاب السحايا بالزائفة الزنجارية بواسطة السيفتازيديم .

الميترونيدازول هو المعالجة المختارة للخمج الناجم عن العصوانيات الهشة .

يستخدم الأسكيلوفير لمعالجة التهاب السحايا والدماغ الحثي عند الوليد ويقوم البعض باستخدام الغلوبولين المناعي عبر الوريد IVIG لعلاج التهاب السحايا والدماغ بالحمات المعوية .

١١ - دور المشعرات الالتهابية الدموية في تشخيص التهاب السحايا والانتان عند الوليد :

عند حديثي الولادة، يُعتبر الخمج سبباً هاماً للمراضة والوفيات على الرغم من التطورات المذهلة في طب حديثي الولادة. حيث يترافق مع استجابة التهابية جهازية وإنتاج وتحرير العديد من الوسائط الالتهابية في الدوران. يتظاهر بأعراضٍ وعلاماتٍ غير نوعية، ما يجعل تشخيصه صعباً.

إنَّ غيابَ الموجودات السريرية النوعية، يجعل تشخيص التهاب السحايا لدى حديثي الولادة أكثر صعوبةً منه لدى الأطفال والبالغين الأكبر سناً. عادةً لا يمكن من ناحية التظاهر السريري تمييز التهاب السحايا عند الوليد عن الخمج غير المترافق مع التهاب سحايا، كذلك قد يكون من الصعوبة بمكان تمييز الأعراض ذات البدء الباكر عن المشاكل العابرة المتعلقة بالتكيف مع المحيط خارج الرحم.

علاوةً على ذلك، يُشاهد طيفٌ واسعٌ من العوامل الممرضة لدى الرُّضّع كنتيجة لعدم نضج أجهزتهم المناعية والتعرض الصميكي للأخماج المحتملة لدى أمهاتهم.

من أجل تحسين الإنذار، يعدُّ التشخيص المبكر لالتهاب السحايا والعلاج الفوري أمران ضروريان لمنع الوفيات والوقاية من حدوث أذية نسيجية واسعةٍ وما يتلوها من اختلاطاتٍ وعقاييلٍ مزمنةٍ تؤثر على فعالية المريض الفيزيائية والعقلية. لذلك، فإنَّ تحديد أدوات للكشف السريع عن التهاب السحايا المبكر هو هدفٌ مهمٌ للغاية في طب الأطفال حديثي الولادة.

يعتبر البزل القطني (LP) طريقةً صعبةً و إجراءً راضاً وضرورياً لتشخيص التهاب السحايا لدى حديثي الولادة الذين يتظاهرون بأعراضٍ غير نوعيةٍ (قد تكون ناجمةً عن الخمج أو عن التهاب السحايا)، حيث لا يمكن تأكيد تشخيص التهاب السحايا إلا بإجراء البزل القطني.

لكن المشاكل التقنية والطبيعة الراضة للبزل بالإضافة إلى أننا قد نضطرُّ في بعض الحالات لتأجيل البزل القطني في حال القصور التنفسي أو الصدمة القلبية والدورانية خوفاً من سوء الحالة العامة للمريض، الأمر الذي يدفع للبحث عن وسائل أخرى لتوجيه البزل والمساعدة في التشخيص

بسبب الطبيعة المتقلبة للخمج الوليدي وقلة إيجابية زروعات الدم [57] [58]، ونظراً لإمكانية حدوث التهاب سحايا لدى حديثي الولادة بدون تجرثم دم (bacteremia) [59]، أُجريت عدّة دراسات كان الهدف منها تقييم دور المشعرات الالتهابية الدموية في تشخيص التهاب السحايا لدى حديثي الولادة الذين يتظاهرون بأعراض الخمج.

عادةً ما يتم استخدام المشعرات البيولوجية التالية لتقييم حديثي الولادة المعرضين لخطر الخمج: تعداد كريات الدم البيضاء (WBC)، العدد المطلق للمعتدلات (ANC)، نسبة المعتدلات غير الناضجة إلى إجمالي عدد المعتدلات (I/T) والبروتين التفاعلي - C (CRP).

أشارت دراسة (Jalali et al) [60]، إلى أنّ قياسات كلٍّ من CRP عالي الحساسية واللاكتات في الدم هي أدوات مفيدة لتمييز حديثي الولادة المصابين بالتهاب سحايا عن حديثي الولادة الذين يتظاهرون بأعراض تماثل التهاب السحايا. ومع ذلك، فإن عجز هذه الاختبارات الماسحة عن توفير مبادئ توجيهية محدّدة، قد أجبر الأطباء على البحث عن مشعرات أخرى. إنّ العديد من السيتوكينات التي تنتجها وحيدات الخلية، البالعات، والخلايا البطانية استجابة للمنبهات الخمجية هي وسائط ما قبل التهابية هامة في المراحل المبكرة من الخمج. من بين السيتوكينات، يُحفّز IL-6، IL-8، وعامل النخر الورمي-ألفا (TNF- α) الاستجابة على عدة مستويات.

هنالك قلة في الدراسات التي بحثت دور هذه السيتوكينات في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة وتمييزه عن الخمج .

ثانياً – الدراسة العمليّة

خلفية البحث و أهميته:

إنّ التهاب السحايا عند حديثي الولادة هو مرضٌ خمجي حادٌ شديدٌ يصيب الجملة العصبية المركزية (CNS) خلال أول ٢٨ يوم من الحياة ويترافقُ مع وفياتٍ مرتفعةٍ ومراضةٍ عاليةٍ ويسهمُ بشكلٍ كبيرٍ في حدوث الإعاقة العصبية في جميع أنحاء العالم.

بالرغم من التطوّر الكبير في العناية بالوليد، ما يزالُ الخمج سبباً هاماً للمراضة والوفيات. يتمّ تقييم الخمج عند حديثي الولادة بناءً على الأعراض أو عوامل الخطر للخمج . عادةً لا يمكن من ناحية التظاهر السريري تمييزُ التهاب السحايا عند الوليد عن الخمج غير المترافق مع التهاب سحايا، يترافق البزل القطني (المشخص لالتهاب السحايا) مع مشاكل تقنية، يملك طبيعة غازية، موجوداته قد تكون غير نوعية، بالإضافة إلى أننا قد نضطر في بعض الحالات لتأجيل البزل القطني في حال القصور التنفسي أو الصدمة القلبية والدورانية خوفاً من سوء الحالة العامة للمريض، الأمر الذي يدفع للبحث عن وسائل أخرى لتوجيه البزل والمساعدة في التشخيص . انطلاقاً من أهمية التشخيص المبكرّ والعلاج الفوري لتحسين الإنذار في التهاب السحايا ومنع الوفيات والوقاية من حدوث أذية نسيجية واسعةٍ وما يتلوها من اختلاطاتٍ وعقاييلٍ مزمنةٍ تؤثر على فعالية المريض الفيزيائية والعقلية، كان بحثنا هذا لدراسة دور المشعرات الالتهابية الدموية في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة وتمييزه عن الخمج غير المترافق بالتهاب سحايا في قسم الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

هدف البحث :

دراسة القيمة التشخيصية (حساسية ، نوعية ، قيمة تنبؤية إيجابية ، قيمة تنبؤية سلبية ، دقة تشخيص) لعددٍ من المشعرات الالتهابية الدموية في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة وتمييزه عن الخمج غير المترافق بالتهاب سحايا.

حيث سيتم دراسة المشعرات الالتهابية التالية :

- CRP
- تعداد الكريات البيض (WBCs)
- العدد المطلق للعدلات (ANC)

عينة البحث :

شمل هذا البحث الرضع حديثي الولادة المقبولين في قسم الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق والذين تمّ تقييمهم سريرياً ومخبرياً للاشتباه سريرياً بوجود انتان (sepsis) في الفترة الزمنية الممتدة ما بين ٢٠١٥ - ٢٠١٦.

معايير الإدخال في الدراسة :

- حديثي الولادة بعمر أقل من ٢٨ يوماً والمولودين بتمام الحمل (≤ 37 أسبوع حملي)، المقبولين بأعراض وعلامات تقترح الانتان كالترفع الحروري (≤ 38 درجة مئوية).
- الذين تمّ إجراء CBC، CRP، وخضعوا لإجراء زرع دم وبزل قطني كجزءٍ روتينيٍّ من تقييم الانتان .

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- حديثي الولادة مع حالات مستبطنة دموية، مناعية، تنفسية أو غيرها التي تتطلب إعطاء الستيروئيدات القشرية أو الصادات الحيوية خلال ٧٢ ساعة السابقة .
- المرضى الذين لم يخضعوا لإجراء بزل قطني وتحليل CSF .
- حالات الوفيات خلال أول ٧٢ ساعة من الحياة .
- باعتبار الدراسة بأثر راجع، فقد تم استبعاد حالات عدم توفر كامل المعلومات المتعلقة بتفاصيل الحالة المرضية من حيث قيم التحاليل المخبرية للمشعرات الالتهابية المدروسة، عمر المريض، العلامات الحيوية، نتائج CSF، التشخيص النهائي الأكيد.
- فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من (٧٥) رضيع محقق للمعايير السابقة .

مواد وطرق البحث :

- تصميم البحث : دراسة وصفية راجعة (retrospective descriptive study).
- مكان البحث : قسم الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق.
- مدة البحث : سنة كاملة (٢٠١٩ - ٢٠٢٠).

تمّت العودة إلى أرشيف وأصابير المرضى حديثي الولادة الذين تمّ تقييمهم للاشتباه السريري بوجود خمج لديهم وحققوا معايير الإدخال في الدراسة، في قسم الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة ما بين عامي ٢٠١٥ و ٢٠١٦.

تم جمع وتوثيق المعلومات المتعلقة بالخصائص الديموغرافية، السريرية والعوامل الإنذارية كما يلي :

- عمر الوليد
- العمر الحملي
- الوزن عند الولادة
- طريقة الولادة
- نتائج مشعرات أبغار (الدقيقة ١ والدقيقة ٥)
- العلامات الحيوية :
 - معدّل التنفس
 - معدّل ضربات القلب
 - الحرارة الشرجية
 - الضغط الشرياني
 - الحاجة من الأكسجين
 - إشباع الأكسجين
- نتائج بزل السائل الدماغي الشوكي :
 - تعداد وصيغة
 - سكر
 - بروتين
 - LDH
 - نتيجة الزرع الجرثومي ل CSF

• نتائج التحاليل الدموية التالية (عند القبول):

CRP -

- تعداد الكريات الحمراء
- تعداد الصفائح
- تعداد الكريات البيض
- العدد المطلق للعدلات
- العدد المطلق للمفاويات

• نتائج الزروع الجرثومية التالية :

- نتيجة زرع الدم
- نتيجة زرع البول

تمّ تقسيم مرضى البحث إلى ثلاث مجموعات [61] :

- **مرضى الخمج المثبت:** حديثي الولادة مع أعراضٍ وعلاماتٍ سريريةٍ، نتائج تحاليل مخبرية تقترح الانتان ونتيجة زروع إيجابية (دم، بول، سائل دماغي شوكي) .

- لم يتمّ تضمين فحص البول في هذه الدراسة.

تمّ تشخيص التهاب السحايا الجرثومي بوجود أعراض وعلامات تقترح التهاب السحايا (حمى، انتباج اليافوخ، بكاء عالي الطبقة أو تغير في الحالة العقلية) موجودات CSF مع ارتفاع البروتين (< 100 مغ/دل)، انخفاض الغلوكوز (> 40 مغ/دل) أو تعداد كريات بيض في CSF (< 100 /مم³) مع $< 80\%$ منها معتدلات. نتيجة زرع جرثومي ل CSF إيجابية.

- **مرضى الخمج المحتمل:** حديثي الولادة مع أعراضٍ وعلاماتٍ سريريةٍ مع نتائج تحاليل مخبرية تقترح الانتان كارتفاع تعداد الكريات البيض ($< 25 \times 10^3$ /مم³) أو انخفاض تعداد الكريات البيض ($> 5 \times 10^3$ /مم³) ، أو ارتفاع CRP و/أو موجودات شعاعية على CXR تقترح ذات رئة، لكن مع نتيجة زروع سلبية (دم، بول، سائل دماغي شوكي).

- **المرضى غير المخبوجين:** حديثي الولادة مع أعراضٍ وعلاماتٍ سريريةٍ أولية تقترح الخمج، لكن مع تطور سريري لاحق غير متوافق مع الخمج مع ونتيجة زروع سلبية (دم، بول، سائل دماغي شوكي).

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة ٢٠) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من ٠.٠٥ ($P \text{ value} < 0.05$) هامة إحصائياً .

الإحصاء الوصفي (Description Statistical) :

• المتغيرات الكيفية:

قمنا بالاعتماد على الأرقام، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart) .

• المتغيرات الكمية:

تم استخدام المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، الوسيط والمجال .

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكيفية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi – square test) و التعبير عنه ب " X^2 ". تم اختبار الفروق والمقارنة في المتغيرات الكمية باستخدام اختبار ت – ستودنت (t-student) و التعبير عنه ب "t".

شمل تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات المشعرات الدموية التي تمت دراستها، وكان الاحتمال المحسوب أساساً لتحليل منحنى خصائص تشغيل المستقبل (ROC) .

تمّت ملاحظة القدرة التمييزية لكل مشعر التهابي مدروس باستخدام المنطقة تحت منحنى ROC (AUC) .

تم استخدام Chi-squared Automatic Interaction Detection and Classification and Regression Trees لتحديد القيم العتبية للمشعرات الالتهابية الدموية لتشخيص التهاب السحايا.

تم حساب الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية، والدقة لكل مشعر التهابي دموي لتشخيص التهاب السحايا.

- الحساسية (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلاً، وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على كشف الحالات المرضية في العينة المدروسة.
 - النوعية (specificity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات السلبية إلى عدد الحالات السلبية فعلاً، وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على استبعاد الحالات المرضية في العينة المدروسة.
 - القيمة التنبؤية السلبية (negative predictive value) (NPV): تعبر عن احتمالية أن شخص خالي من المرض ونتيجة الاختبار عنده سلبية.
 - القيمة التنبؤية الإيجابية (positive predictive value) (PPV): تعبر عن احتمالية أن شخص مصاب حقيقي بالمرض ونتيجة الاختبار عنده إيجابية
 - الدقة (Accuracy): مجموع الحالات الإيجابية الحقيقية والسلبية الحقيقية نسبة للمجموع.
- نعرض فيما يلي نموذجاً للاستمارة التي استُخدمت في البحث.

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مستشفى الأطفال
استمارة بحث علمي

دراسة العلاقة بين إيجابية المشعرات الالتهابية الدموية وتشخيص التهاب السحايا عند الوليد في
مستشفى الأطفال الجامعي

د. منيرة ناصر

الاسم :	عمر الوليد:	الجنس :
مكان الإقامة:	رقم الهاتف :	تاريخ القبول:
رقم الإضبارة :		
العمر الحملي عند الولادة:		
الوزن عند الولادة:		
مشعر أبغار في الدقيقة ١ :		
مشعر أبغار في الدقيقة ٥ :		
نتيجة الفحص السريري و العلامات الحيوية :		
نتيجة بزل CSF:		
نتيجة التحاليل الدموية :		
- CRP :		
- RBC :		
- WBC:		
- تعداد الصفيحات:		
- تعداد اللمفاويات :		
- تعداد المعتدلات :		
- زرع الدم :		
- زرع البول :		
التشخيص بعد التقييم		
التهاب سحايا	خمج مثبت	خمج محتمل
		غير مخموج

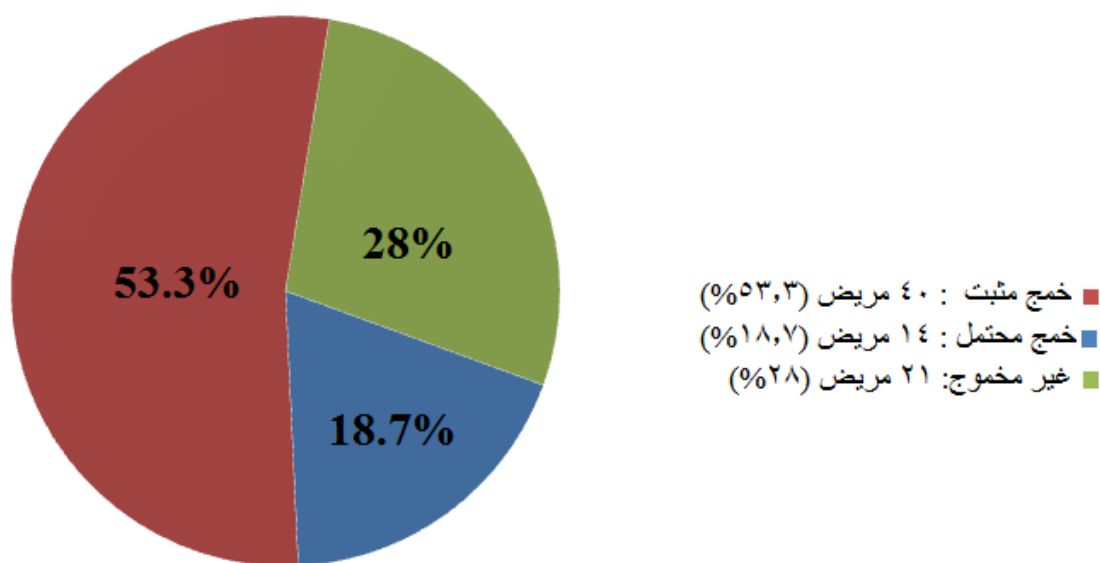
الشكل (١) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

النتائج

❖ توزع أفراد البحث حسب التشخيص:

من بين حديثي الولادة الذين تمّ تقييمهم للاشتباه السريري بوجود الخمج البالغ عددهم ٧٥ رضيعاً في بحثنا، كانت نتائج الزروعات الجرثومية إيجابية لدى ٤٠ مريضاً، أي عانى ٥٣.٣% من عينة البحث من خمج مثبت. فيما تمّ تشخيص ١٤ مريضاً (١٨.٧%) كخمج محتملٍ و أظهرت المتابعة أنّ ٢١ طفلاً لم يعان من الخمج (الجدول ١) (الشكل ٢).

الجدول (١): توزع أفراد البحث حسب التشخيص :		
التشخيص	العدد	النسبة المئوية
خمج مثبت	40	53.3%
خمج محتمل	14	18.7%
غير مخموج	21	28%



الشكل (٢): توزع أفراد البحث حسب التشخيص

تمّ تشخيص التهاب السحايا الجرثومي لدى ١٥ مريضاً (٢٠%) اعتماداً على إيجابية زرع CSF. يلخّص الجدول (٢) التشخيص التفصيلية لمرضى البحث :

الجدول (٢): توزّع أفراد البحث حسب التشخيص التفصيلية:			
التشخيص	العدد	النسبة المئوية	
الخمج المثبت (٤٠ مريضاً)	١٥	٢٠%	التهاب سحايا
	٩	١٢%	إنتان دم
	٨	١٠.٧%	ذات رئة
	٥	٦.٧%	انتان بولي
	٣	٤%	التهاب أمعاء وكولون نخري
الخمج المحتمل	14	18.7%	
غير مخموج (٢١ مريضاً)	٦	٨%	عيب قلبي خلقي
	٦	٨%	متلازمة استنشاق العقي
	٥	٦.٧%	اختناق ما حول الولادة
	٢	٢.٦%	نزف دماغي
	٢	٢.٦%	رتق مري خلقي

❖ متوسط العمر الحولي لأفراد البحث :

بلغ متوسط العمر الحولي عند الولادة لجميع أفراد البحث 38.1 ± 1 أسبوع حولي .

يوضح الجدول (٣) مقارنة لمتوسط العمر الحولي بين مرضى التهاب السحايا وبقيّة أفراد البحث:

الجدول (٣): مقارنة متوسط العمر الحولي بين مرضى التهاب السحايا وبقيّة أفراد البحث :					
المجموعة	العدد	المتوسط (أسبوع حولي)	الانحراف المعياري	t- student	p-value
التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	37.8	1.1	-	-
الخمج (المثبت و المحتمل)	39	38.1	1	0.2452	0.807
حديثي الولادة غير المخموجين	21	38.3	1	0.366	0.716

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط العمر الحولي بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحمّل) ($p=0.807$) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($p=0.716$).

❖ متوسط الوزن عند الولادة:

بلغ متوسط الوزن عند الولادة لجميع أفراد البحث 2.87 ± 0.8 كغ.

يوضح الجدول (٤) مقارنة لمتوسط الوزن عند الولادة بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث:

الجدول (٤): مقارنة متوسط الوزن عند الولادة بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث :					
المجموعة	العدد	المتوسط (كغ)	الانحراف المعياري	t- student	p-value
التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٢.٦٨	٠.٧٦	-	-
الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	٢.٩٨	٠.٨١	١.٢٣٩٢	0.2209
حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	٢.٨٩	٠.٨٣	٠.٧٧٤	0.44

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط الوزن عند الولادة بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحمّل) ($p=0.2209$) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($p=0.44$).

❖ متوسط مشعر أبغار:

بلغ متوسط مشعر أبغار في الدقيقة الأولى لجميع أفراد البحث (7 ± 1) ، و في الدقيقة الخامسة (8 ± 1.8)

يوضح الجدولين (٥) و (٦) مقارنة لمشعر أبغار في الدقيقة ١ والدقيقة ٥، على الترتيب، بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث :

الجدول (٥): مقارنة متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ١ بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث:					
المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	t- student	p-value
التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٦.٥	١	-	-
الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	٧.١	١.٢	1.717	0.0918
حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	٧	١.٥	1.1228	0.269

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ١ بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحمّل) ($p=0.0918$) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($p=0.269$).

الجدول (٦): مقارنة متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ٥ بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث:					
المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	t- student	p-value
التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٧.٥	١.٢	-	-
الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	٨	١.٥	1.154	0.253
حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	٨.٢	٢	١.٢	0.236

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ٥ بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحمّل) ($p=0.253$) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($p=0.236$).

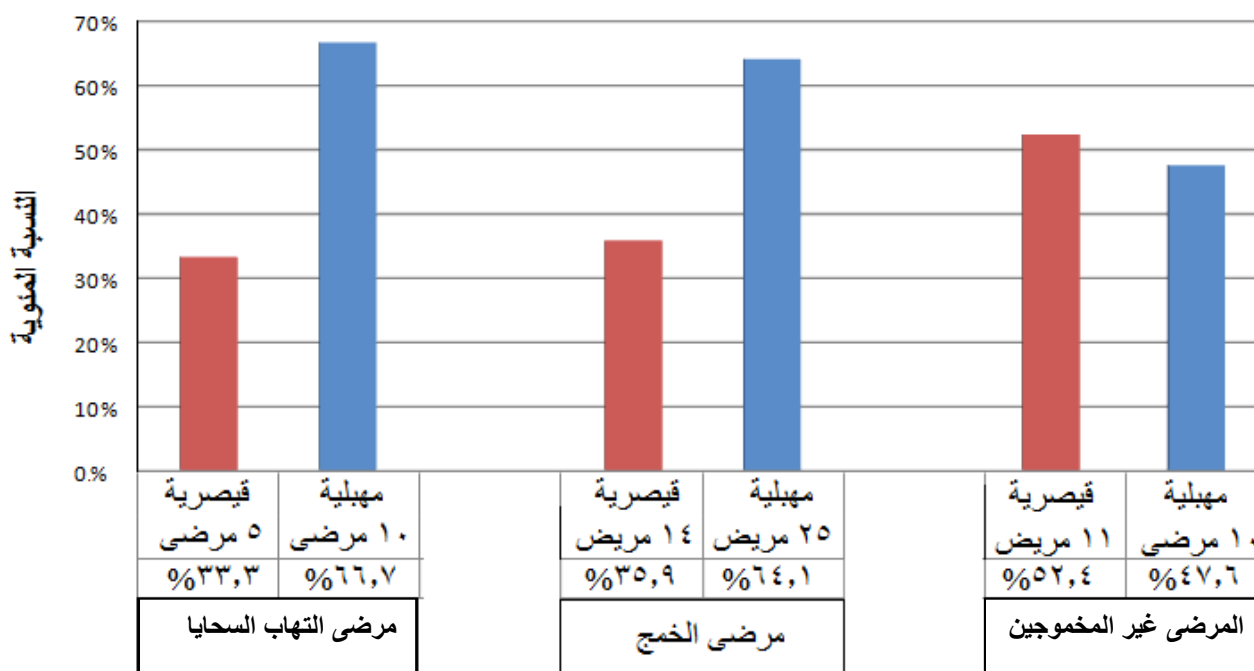
❖ توزّع أفراد البحث حسب طريقة الولادة :

بلغ عدد أفراد البحث الذين ولدوا ولادة مهبلية ٤٥ وليداً (٦٠%)، في حين ولد بقية أفراد البحث ٣٠ وليداً (٤٠%) ولادة قيصرية.

يوضح الجدول (٧) والشكل (٣) توزّع أفراد البحث حسب طريقة الولادة:

الجدول (٧): توزّع أفراد البحث حسب طريقة الولادة :				
p-value	X ² - test	ولادة قيصرية ٣٠ رضيع	ولادة مهبلية ٤٥ رضيع	طريقة الولادة المجموعة
0.3882	١.٨٩٢٥	٥ (٣٣.٣%)	١٠ (٦٦.٧%)	التهاب السحايا الجرثومي المثبت
		١٤ (٣٥.٩%)	٢٥ (٦٤.١%)	الخمج (المثبت و المحتمل)
		١١ (٥٢.٤%)	١٠ (٤٧.٦%)	حديثي الولادة غير المخموجين

لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائية فيما يتعلّق بطريقة الولادة و الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي أو الخمج (p=0.3882).



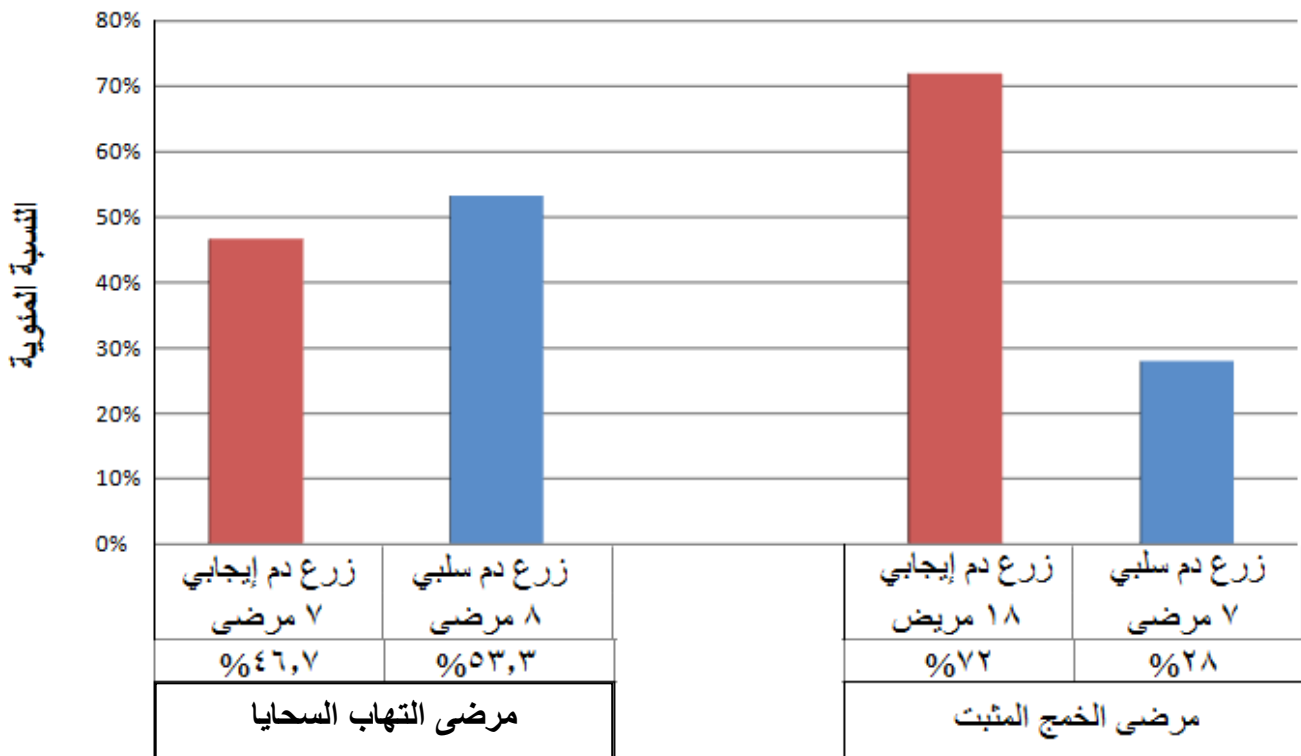
الشكل (٣): توزّع أفراد البحث حسب طريقة الولادة.

❖ توزّع أفراد البحث حسب إيجابية زروعات الدم :

يوضّح الجدول (٨) والشكل (٤) توزّع أفراد البحث حسب إيجابية زروعات الدم:

الجدول (٨): توزّع أفراد البحث حسب إيجابية زروعات الدم				
نتيجة زرع الدم	زرع دم إيجابي عدد (%)	زرع دم سلبي عدد (%)	X ² - test	p-value
التهاب السحايا الجرثومي المثبت (١٥ مريض)	٧ (٤٦.٧%)	٨ (٥٣.٣%)	2.567	0.109
الخمج المثبت (٢٥ مريض)	١٨ (٧٢%)	٧ (٢٨%)		

لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً فيما يتعلّق بإيجابية زروعات الدم و الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي أو الخمج المثبت ($p=0.3882$).



الشكل (٤): توزّع أفراد البحث حسب إيجابية زروعات الدم.

❖ متوسط نتائج تحليل CBC لأفراد البحث :

يوضح الجدول (٩) مقارنةً لمتوسط نتائج تحليل CBC بين مرضى التهاب السحايا المثبت وبقية أفراد البحث:

الجدول (٩) : مقارنةً متوسط نتائج تحليل CBC بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث :						
التحليل	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	t- test	p-value
تعداد الكريات الحمر (RBCs) (X مليون/ميكرو لتر) المجال الطبيعي (٤ - ٥.٥)	التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٤.٣٢	٠.٨٦	-	-
	الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	٤.١٣	٠.٨١	0.759	0.45
	حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	٤.١	٠.٨	0.788	0.43
الصفائح (X ١٠ ^٩ /لتر) المجال الطبيعي (٤٥٠ - ١٥٠)	التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٤٠٤.٣	١٥١	-	-
	الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	327.9	١٣٧.٢	1.782	0.08
	حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	٣٧٨	١٠٦	0.615	0.54
تعداد الكريات البيض (WBCs) (X ١٠ ^٩ /لتر) المجال الطبيعي (٥.٥ - ١٥.٥)	التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	١٣.٥٦	٢.٥١	-	-
	الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	١٥.١٢	3.45	1.59	0.1172
	حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	١٠.٨	٢.٦٦	0.864	0.393
المعدلات (X ١٠ ^٩ /لتر) المجال الطبيعي (١ - ٨.٥)	التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٧.٧٢	٢.٣١	-	-
	الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	٨.٦٤	٣.١٣	1.558	0.125
	حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	٦.٨٣	٢.١	0.273	0.78
اللمفاويات (X ١٠ ^٩ /لتر) المجال الطبيعي (٢ - ٨)	التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٥.٨	١.١٧	-	-
	الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	٥.٠٥	٢.٨١	0.996	0.323
	حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	5.56	٢.٦	0.33	0.741

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسطّ تعداد الكريات الحمر بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($P>0.05$).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسطّ تعداد الصفيحات بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($P>0.05$).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسطّ تعداد الكريات البيض بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($P>0.05$).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسطّ تعداد المعتدلات بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($P>0.05$).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسطّ تعداد اللمفاويات بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) من جهةٍ وحديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى ($P>0.05$).

❖ متوسط نتائج تحليل CRP لأفراد البحث :

يوضح الجدول (١٠) مقارنةً لمتوسط قيم CRP بين مرضى التهاب السحايا المثبت وبقية أفراد البحث:

الجدول (١٠): مقارنةً متوسط CRP بين مرضى التهاب السحايا وبقية أفراد البحث :						
المجموعة	العدد	المجال (مغ/دل)	المتوسط (مغ/دل)	الانحراف المعياري	t- student	p-value
التهاب السحايا الجرثومي المثبت	15	٢.١ - ١٤	٦.١٢	٤.٤٣	-	-
الخمج (المثبت و المحتمل)	٣٩	٢ - ٣٠.٦	٩.٨٦	٧.٤٦	١.٨٩٣	0.0638
حديثي الولادة غير المخموجين	٢١	٠.١٤ - ٥.٩	٢.٤٣	١.٢٥	٧.٥٧٩	< 0.0001

عند مقارنة متوسط تركيز CRP بين مرضى الخمج وحديثي الولادة غير المخموجين كانت النتيجة :
P<0.0001 ، t=5.12 .

أي يمتلك مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) متوسط تركيز CRP أعلى مقارنةً بحديثي الولادة مع أعراضٍ مشتبهةٍ ولكن دون إصابةٍ خمجيةٍ وبفارقٍ هامٍ من الناحية الإحصائية (P<0.0001)(P<0.0001) على الترتيب.
لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط CRP بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) (P=0.0638).

يوضّح الجدول (١١) توزّع أفراد البحث وفقاً لفئات قيم CRP :

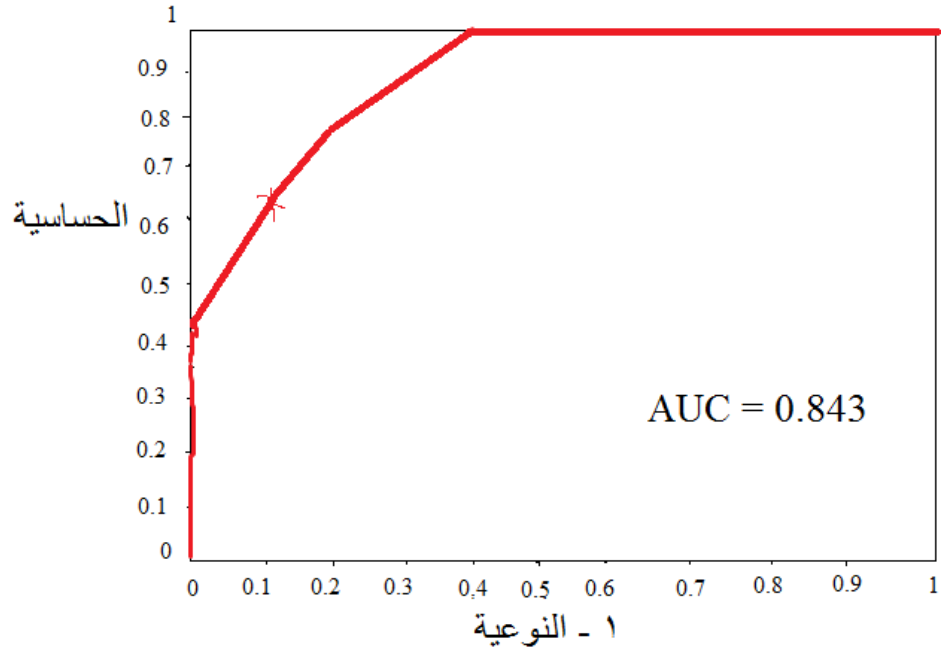
الجدول (١١): توزّع أفراد البحث حسب قيمة CRP:			
مجال CRP (مغ/دل)	مرضى التهاب السحايا (١٥ مريضاً)	مرضى الخمج المثبت والمحتمل (٣٩ مريضاً)	حديثي الولادة غير المخموجين (٢١ مريضاً)
≥ 2	٠	٠	١٣
$2 < 3$	١	١٣	٤
$3 < 4$	٣	٤	١
$4 < 5$	٢	٢	٢
$5 < 6$	٢	٢	١
< 6	٧	١٨	٠

❖ دور CRP في تشخيص الخمج عند حديثي الولادة :

تمّت دراسة دور CRP التشخيصي للخمج عند حديثي الولادة عند عدّة قيم قطعية (cut-off points) كما هو موضّح في الجدول (١٢) :

الجدول (١٢): الدور التشخيصي لقيم CRP في الخمج عند حديثي الولادة:							
قيمة CRP مغ/دل	مرضى الخمج (٥٤ مريضاً)	حديثي الولادة غير المخبوجين (٢١ مريضاً)	الحساسية	النوعية	PPV	NPV	الدقة
< ٢	٥٤	٨	١٠٠%	٦٢%	٨٧.١%	١٠٠%	٨٩.٣%
< ٣	٤٠	٤	٧٤.١%	٨١%	٩٠.١%	٥٤.٨%	٧٦%
< ٤	٣٣	٣	٦١.١%	٨٥.٧%	٩١.٦%	٤٦.١%	٦٨%
< ٥	٢٩	١	٥٣.٧%	٩٥.٢%	٩٦.٧%	٤٤.٤%	٦٥.٣%
< ٦	٢٥	٠	٤٦.٣%	١٠٠%	١٠٠%	٤٢%	٦١.٣%

إنّ أفضل نقطة قطعية لتشخيص الخمج عند حديثي الولادة وفقاً لمنحنى ROC (الشكل ٥) هي عند قيمة CRP < ٤ مغ/دل حيث تترافق مع حساسية ٦١.١%، نوعية ٨٥.٧%، قيمة تنبؤية إيجابية ٩١.٦%، قيمة تنبؤية سلبية ٤٦.١%، ودقة تشخيص ٦٨%.



الشكل (٥): منحنى ROC لدور CRP في تشخيص الخمج عند حديثي الولادة .

❖ دور CRP في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الوليد:

تمت دراسة دور CRP التشخيصي لالتهاب السحايا عند حديثي الولادة عند عدّة قيم قطعية (cut-off points) كما هو موضّح في الجدول (١٣):

الجدول (١٣): الدور التشخيصي لقيم CRP في التهاب السحايا عند حديثي الولادة :							
قيمة CRP مغ/دل	مرضى التهاب السحايا (١٥ مريضاً)	مرضى الخمج + حديثي الولادة غير المخموجين (٦٠ مريضاً)	الحساسية	النوعية	PPV	NPV	الدقة
< ٢	١٥	٤٧	%١٠٠	%٢١.٧	%٢٤.٢	%١٠٠	%٣٧.٣
< ٣	١٤	٣٠	%٩٣.٣	%٥٠	%٣١.٨	%٩٦.٧	%٥٨.٧
< ٤	١١	٢٥	%٧٣.٣	%٥٨.٣	%٣٠.٥	%٨٩.٧	%٦١.٣
< ٥	٩	٢١	%٦٠	%٦٥	%٣٠	%٨٦.٦	%٦٤
< ٦	٧	١٨	%٤٦.٧	%٧٠	%٢٨	%٨٤	%٦٥.٣

إنّ أفضل نقطة قطعية لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة وفقاً لمنحنى ROC (الشكل ٦) هي عند قيمة CRP < ٤ مغ/دل حيث تتوافق مع حساسية %٧٣.٣، نوعية %٥٨.٣، قيمة تنبؤية إيجابية %٣٠.٥، قيمة تنبؤية سلبية %٨٩.٧، ودقة تشخيص %٦١.٣.

❖ دور تعداد الكريات البيض في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة:

تمت دراسة دور WBC التشخيصي لالتهاب السحايا عند حديثي الولادة عند عدّة قيم قطعية (cut-off points) كما هو موضّح في الجدول (١٤):

الجدول (١٤): الدور التشخيصي لقيم WBC في التهاب السحايا عند حديثي الولادة :							
الدقة	NPV	PPV	النوعية	الحساسية	مرضى الخمج + حديثي الولادة غير المخموجين (٦٠ مريضاً)	مرضى التهاب السحايا (١٥ مريضاً)	WBC (١٠ ^٩ /لتر)
%٤٨	%٨٨.٨	%٢٥	%٤٠	%٨٠	٣٦	١٢	١٠ <
%٦٤	%٨٥.١	%٢٨.٦	%٦٦.٧	%٥٣.٣	٢٠	٨	١٥ <
%٧٢	%٨٢	%٢٨.٦	%٨٣.٣	%٢٦.٧	١٠	٤	٢٠ <
%٧٤.٧	%٨٠.٣	%٢٢.٢	%٨٨.٣	%١٣.٣	٧	٢	٢٥ <

إنّ أفضل نقطة قطعية لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة وفقاً لمنحنى ROC (الشكل ٦) هي عند قيمة $WBC < 15 \times 10^9$ /لتر حيث تتوافق مع حساسية %٥٣.٣، نوعية %٦٦.٧، قيمة تنبؤية إيجابية %٢٨.٦، قيمة تنبؤية سلبية %٨٥.١، ودقة تشخيص %٦٤.

❖ دور العدد المطلق للمعتدلات في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة:

تمت دراسة دور ANC التشخيصي لالتهاب السحايا عند حديثي الولادة عند عدّة قيم قطعية (cut-off points) كما هو موضّح في الجدول (١٥).

الجدول (١٥): الدور التشخيصي لقيم ANC في التهاب السحايا عند حديثي الولادة :							
العدد	NPV	PPV	النوعية	الحساسية	مرضى الخمج + حديثي الولادة غير المخموجين (٦٠ مريضاً)	مرضى التهاب السحايا (١٥ مريضاً)	ANC (١٠ ^٩ /لتر)
% ٤١.٣	% ٨٣.٣	% ٢١.٦	% ٣٣.٣	% ٧٣.٣	٤٠	١١	٥ <
% ٤٤	% ٧٨.١	% ٢٢.٤	% ٤١.٦	% ٥٣.٣	٣٥	٨	٧ <
% ٦٦.٧	% ٨١.٨	% ٢٥	% ٧٥	% ٣٣.٣	١٥	٥	١٠ <
% ٧٤.٧	% ٨١.٥	% ٣٠	% ٨٨.٣	% ٢٠	٧	٣	١٥ <

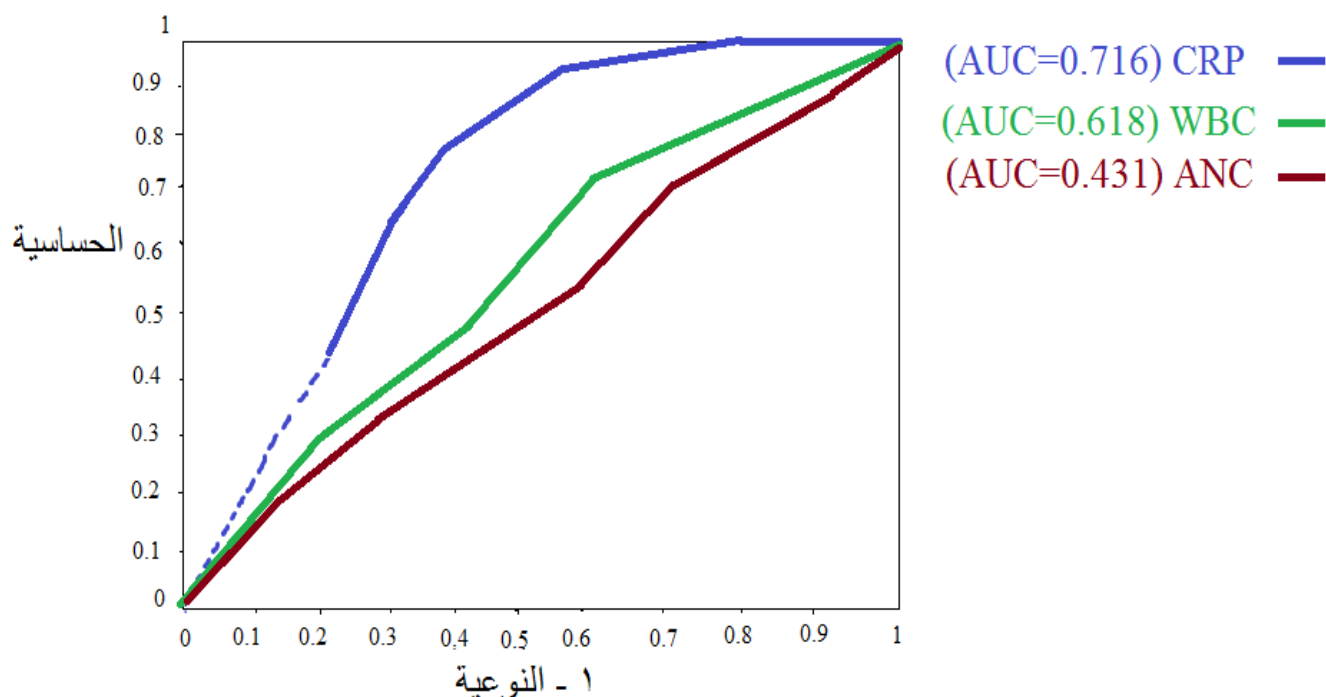
إنّ أفضل نقطة قطعية لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة وفقاً لمنحنى ROC (الشكل ٦) هي عند قيمة $ANC < 10 \times 10^9$ /لتر حيث تتوافق مع حساسية ٣٣.٣%، نوعية ٧٥%، قيمة تنبؤية إيجابية ٢٥%، قيمة تنبؤية سلبية ٨١.٨% ، ودقة تشخيص ٦٦.٧%.

❖ مقارنة المشعرات الدموية في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة:

قمنا بمقارنة الدور التشخيصي لكل من WBC، CRP، و ANC في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة الذين يتظاهرون بصورة سريرية تتماشى مع الخمج وذلك بمقارنة المساحة تحت منحنى ROC الجدول (١٦)، الشكل (٦) :

الجدول (١٦) : مقارنة AUC لكل من WBC، CRP، و ANC لتشخيص التهاب السحايا:				
المقارنة	CRP	WBC	ACN	P-value
WBC مع CRP	0.716	٠.٦١٨	٠.٤٣١	< 0.05
ANC مع CRP	0.716	٠.٦١٨	٠.٤٣١	< 0.05
WBC مع ANC	0.716	٠.٦١٨	٠.٤٣١	> 0.05

أي يملك CRP دوراً تشخيصياً أكثر أهمية مقارنةً مع WBC و ANC بفارق هام إحصائياً. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين WBC و ANC .



الشكل (٦): منحنى ROC لدور WBC، CRP و ANC في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة.

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية :

يمكنُ للتشخيصِ المبكرِ لالتهاب السحايا عند حديثي الولادة والعلاجِ بالصادات الحيوية المناسبة أن يكونَ منقذاً للحياة، واقياً من الاختلاطات والعقائل العصبية، موجهاً للقبول في المستشفى وموفرّاً للتكلفة المادية.

في البداية المبكرة، تكونُ الأعراضُ السريريةُ غيرَ نوعيةٍ ويصعبُ تمييز التهاب السحايا عن الخمج، الحالات الطبية الأخرى غير الخمجية وكذلك المشاكل العابرة المتعلقة بالتكيف خارج الرحم.

أجري هذا البحث لقياس تعداد الكريات البيض (CBC) و CRP لتحديد مجموعة من الاختبارات، والتي يمكنها بشكلٍ موثوقٍ أن تؤكد أو تنفي تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة.

شملت الدراسة ٧٥ طفلاً حديث ولادة بعمر أصغر من ٢٨ يوم ممّن تمّ تقييمهم للاشتباه السريري بالخمج.

تمّ تشخيص الخمج المثبت بالاعتماد على المعطيات السريرية، المخبرية وإيجابية نتائج الزروعات الجرثومية (دم، بول، سائل دماغي شوكي) لدى ٤٠ مريضاً (٥٣.٣%)، تمّ تشخيص ١٤ مريضاً (١٨.٧%) كخمج محتملٍ وهم من تظاهروا بأعراضٍ وعلاماتٍ سريرية، نتائج تحاليل مخبرية تقترح الخمج أو موجودات شعاعية على CXR تقترح ذات رئّة، لكن مع نتيجة زروعاتٍ سلبية. أظهر ٢١ حديث ولادة في دراستنا (٢٨%) أنهم تظاهروا بأعراضٍ وعلاماتٍ سريريةٍ أوليةٍ تقترح الخمج، لكن مع تطورٍ سريريٍّ لاحقٍ غير متوافقٍ معه و نتائج تحاليل مخبرية (CRP،WBC) طبيعية ونتيجة زروعاتٍ سلبية (دم، بول، سائل دماغي شوكي).

تمّ تشخيص التهاب السحايا الجرثومي بوجود أعراض وعلامات تقترح التهاب السحايا (حمى، بكاء عالي الطبقة، انتفاخ اليافوخ، أو تغير في الحالة العقلية)، موجودات CSF مع ارتفاع البروتين (< 100 مغ/دل)، انخفاض الغلوكوز (> 40 مغ/دل) أو تعداد كريات بيض في CSF (< 1000 /مم^٣) مع $< 80\%$ منها معتدلات ونتيجة زرع جرثومي إيجابي ل CSF، وبلغ عددهم ١٥ طفلاً (٢٠%) من عينة البحث).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين حديثي الولادة المشخص لهم التهاب سحايا من جهةٍ وحديثي الولادة المشخص لهم خمج (مثبت ومحتمل) أو حديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى من ناحية متوسط العمر الحولي، متوسط الوزن عند الولادة، متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ١ و الدقيقة ٥، أو طريقة الولادة (مهبلية أو قيصرية).

كانت نتيجة زرع الدم إيجابية لدى ٤٦.٧% من مرضى التهاب السحايا المثبت بإيجابية زروعات CSF (٧ مرضى). و كانت نتيجة زرع الدم إيجابية لدى ٧٢% (١٨ مريضاً) من مرضى الخمج المثبت دون وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين ($p=0.109$).

في دراسة (Caldas JP et al) [62] في البرازيل عام ٢٠٠٨، شملت ٨٢ حديث ولادة مشتبه بالخمج، تم تأكيد الخمج لدى ٤٢ (٥١.٢%)، كان الخمج محتملاً لدى ١٦ (١٨.٥%) وتم نفي الإصابة الخمجية لدى ٢٤ (٢٩.٣%). كانت نتيجة زرع الدم إيجابية لدى ٩٠% لدى مرضى الخمج المثبت (٤٢/٣٨). تم تشخيص التهاب السحايا لدى ٣ مرضى وكانت نتيجة زرع الدم إيجابية لديهم جميعاً.

في دراسة (Dapaah-Siakwan et al) [63] في الولايات المتحدة الأمريكية عام ٢٠١٦، شملت ٩٧ حديث ولادة مع خمج سلبي زرع الدم ، وُجد التهاب السحايا لدى ١١ مريضاً (١١.٣%).

امتلك مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) متوسط تركيز CRP أعلى مقارنةً بحديثي الولادة مع أعراضٍ مشتبهة ولكن دون إصابةٍ خمجية وبفارقٍ هامٍ من الناحية الإحصائية ($P<0.0001$) ($P<0.0001$) على الترتيب. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط CRP بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي المثبت ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) ($P=0.0638$).

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (Fida et al) [64] في السعودية عام ٢٠٠٦ التي شملت ٥١ حديث ولادة مشتبه بإصابته بالخمج، تم تشخيص التهاب السحايا لدى ٧ مرضى (١٣.٧%). كان متوسط تركيز CRP لدى مرضى التهاب السحايا (٥.٤٨ مغ/دل) ومرضى الخمج (١١.٥ مغ/دل) أعلى مقارنةً بحديثي الولادة مع أعراضٍ مشتبهة ولكن دون إصابةٍ خمجية (١.٥٣ مغ/دل) وبفارقٍ هامٍ من الناحية الإحصائية، لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط CRP بين مرضى التهاب السحايا ومرضى الخمج .

كذلك، في دراسة (Dapaah-Siakwan et al) [63]، لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط CRP بين مرضى التهاب السحايا سلبي زرع الدم (٣.٩٨ مغ/دل) ومرضى الخمج سلبي زرع الدم (٥.٧٨ مغ/دل).

قمنا بدراسة دور CRP في تشخيص الخمج عند حديثي الولادة عند عدّة نقاطٍ قطعيةٍ (cut –off points): امتلكت قيمة CRP < 4 مغ/دل حساسيةً ٦١.١%، نوعيةً ٨٥.٧%، قيمة تنبؤية إيجابية ٩١.٦%، قيمة تنبؤية سلبية ٤٦.١%، ودقة تشخيص ٦٨%. مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.843) .

في دراسة (Fida et al) [64]، أظهر CRP عند نقطة قطعية (< 4.02 مغ/دل) أنه يملك من أجل تشخيص الخمج عند المرضى المشتبهين به حساسيةً ٦١%، نوعيةً ٨٨%، قيمة تنبؤية إيجابية 89%، قيمة تنبؤية سلبية ٥٦%.

في دراسة (Hamiel et al) [65]، أظهر CRP عند نقطة قطعية (< 4 مغ/دل) أنه يملك من أجل تشخيص الخمج عند المرضى المشتبهين به حساسيةً ٤٥.٥%، نوعيةً ٩٧%، قيمة تنبؤية إيجابية ٨٠.٢%، قيمة تنبؤية سلبية ٨٦.٩%.

قمنا بدراسة دور CRP في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة عند عدّة نقاطٍ قطعيةٍ (cut –off points)، امتلكت قيمة CRP < 4 مغ/دل حساسيةً ٧٣.٣%، نوعيةً ٥٨.٣%، قيمة تنبؤية إيجابية ٣٠.٥%، قيمة تنبؤية سلبية ٨٩.٧%، ودقة تشخيص ٦١.٣%. مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.716) .

في دراسة (Dapaah-Siakwan et al) [63]، أظهر CRP بعد ٢٤ ساعة من التظاهر عند نقطة قطعية (< 4 مغ/دل) أنه يملك من أجل تشخيص التهاب السحايا عند المرضى المشتبهين بالخمج مع زرع دم سلبي حساسيةً ٧٢.٧%، نوعيةً ٢٨%، قيمة تنبؤية إيجابية ١٢.٩%، قيمة تنبؤية سلبية ٨٧.٥%. مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.68) .

في دراسة (Fida et al) [64]، أظهر CRP عند نقطة قطعية (< 4.02 مغ/دل) أنه يملك من أجل تشخيص التهاب السحايا عند المرضى المشتبهين بالخمج حساسيةً 86%، نوعيةً ٨٨%، قيمة تنبؤية إيجابية ٧٥%، قيمة تنبؤية سلبية ٩٣%.

إنّ البروتين التفاعلي - C (CRP) هو بروتين من بروتينات الطور الحاد يُصطنع في الكبد يرتفع بعد تحرير إنترلوكين -٦ من البالعات والخلايا التائية [٦٦] .

يبدأ اصطناع CRP كاستجابة للالتهاب بسرعة كبيرة، ويبلغ تركيزه المصلي ٠.٥ مغ/دل بعد ٦ ساعات ويبلغ ذروته بعد ٤٨ ساعة [٦٧]. تتراوح القيم المرجعية لـ CRP عند حديثي الولادة المبلغ عنها في الأدب الطبي ما بين ٠.١٥ - ٢ مغ/دل وتملك طيفاً واسعاً من الحساسيات والنوعيات.

على الرغم من أن بعض الدراسات قد أظهرت أن هناك حاجة لقيمتي CRP على الأقل، كل منهما ≤ 1 مغ/دل ويتم الحصول عليهما بفارق ٢٤ ساعة، لنفي إصابة حديث الولادة بالخمج [67] [68]، ما تزال القيم القطعية المترافقة مع الخمج الجرثومي عند حديثي الولادة غير مؤكدة بعد. على العكس، تملك نسبة صغيرة من مرضى تجرثم الدم مستويات CRP ضمن المعدل الطبيعي . في دراسة (Lai et al) [69] التي أجريت في تايوان عام ٢٠١٥، لم يكن مستوى CRP مرتفعاً عند بدء الخمج سريرياً في ما يقرب من ربع حالات حديثي الولادة مع خمج إيجابي زرع الدم.

قد تكون الحساسية المنخفضة لـ CRP لتشخيص كل من الخمج والتهاب السحايا ناجمة عن التأخر في ارتفاعه. هناك حاجة إلى ما يقدر بـ ٦ - ١٢ ساعة لحدوث ارتفاع ملحوظ . وهذا مهم بشكل خاص عند حديثي الولادة المحمومين الذين يصلون عادة إلى الإسعاف بعد وقت قصير من بدء الحمى. وبالتالي، من المهم تحديد مشعرات تنبؤية أخرى للخمج عند حديثي الولادة.

قمنا بدراسة دور WBC في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة عند عدة نقاطٍ قطعية (cut off points)، امتلكت قيمة WBC $< 10 \times 10^9$ /لتر حساسية ٥٣.٣%، نوعية ٦٦.٧%، قيمة تنبؤية إيجابية ٢٨.٦%، قيمة تنبؤية سلبية ٨٥.١%، ودقة تشخيص ٦٤%. مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.618)

قمنا بدراسة دور العدد المطلق للمعتدلات (ANC) في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة عند عدة نقاطٍ قطعية (cut off points)، امتلكت قيمة ANC $< 10 \times 10^9$ /لتر حساسية ٣٣.٣%، نوعية ٧٥%، قيمة تنبؤية إيجابية ٢٥%، قيمة تنبؤية سلبية ٨١.١%، ودقة تشخيص ٦٦.٧%. مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.431)

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في القيمة التشخيصية لكل من WBC و ANC لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة. في حين كانت القيمة التشخيصية لـ CRP أعلى من WBC و ANC وفقاً لتصنيف Hosmer و Lemeshow تعتبر المساحة تحت منحنى ROC (AUC) التي تتراوح ما بين ٠.٧ - ٠.٨ "مقبولة"، و ما بين ٠.٨ - ٠.٩ "ممتازة" [70].

أي أن CRP هو أكثر المشعرات الالتهابية الدموية قدرةً على تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة متفوقاً على WBC و ANC ويمكن اعتبار القيمة القطعية (< 4 مغ/دل) مؤشراً "ممتازاً" لتشخيص الخمج ومؤشراً "مقبولاً" لإجراء البزل القطني وتشخيص التهاب السحايا.

الاستنتاجات:

- ١- شكّل حديثي الولادة مع التهاب سحايا نسبة ٢٠% من المرضى المشتبهين بالانتان .
- ٢- لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين حديثي الولادة المشخص لهم التهاب سحايا من جهةٍ وحديثي الولادة المشخص لهم خمج (مثبت ومحتمل) أو حديثي الولادة غير المخموجين من جهةٍ أخرى من ناحية متوسط العمر الحولي، متوسط الوزن عند الولادة، متوسط مشعر أبغار في الدقيقة ١ و الدقيقة ٥، أو طريقة الولادة (مهبلية أو قيصرية).
- ٣- كانت نتيجة زرع الدم إيجابية لدى ٤٦.٧% من مرضى التهاب السحايا المثبت بإيجابية زروعات CSF .
- ٤- امتلك مرضى التهاب السحايا ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) متوسط تركيز CRP أعلى مقارنةً بحديثي الولادة مع أعراضٍ مشتبهةٍ ولكن دون إصابةٍ خمجيةٍ وبفارقٍ هامٍ من الناحية الإحصائية دون وجود فرق هام إحصائياً في متوسط CRP بين مرضى التهاب السحايا ومرضى الخمج (المثبت والمحتمل) .
- ٥- امتلكت قيمة CRP < ٤ مغ/دل حساسيةً ٦١.١%، نوعيةً ٨٥.٧%، قيمة تنبؤية إيجابية ٩١.٦%، قيمة تنبؤية سلبية ٤٦.١%، ودقة تشخيص ٦٨% لتشخيص الخمج عند حديثي الولادة.
- ٦- امتلكت قيمة CRP < ٤ مغ/دل حساسيةً ٧٣.٣%، نوعيةً ٥٨.٣%، قيمة تنبؤية إيجابية ٣٠.٥%، قيمة تنبؤية سلبية ٨٩.٧%، ودقة تشخيص ٦١.٣% لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.716) .
- ٧- امتلكت قيمة WBC < ١٥ (X $١٠^٩$ /لتر) حساسيةً ٥٣.٣%، نوعيةً ٦٦.٧%، قيمة تنبؤية إيجابية ٢٨.٦%، قيمة تنبؤية سلبية ٨٥.١%، ودقة تشخيص ٦٤% لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.618) .
- ٨- امتلكت قيمة ANC < ١٠ (X $١٠^٩$ /لتر) حساسيةً ٣٣.٣%، نوعيةً ٧٥%، قيمة تنبؤية إيجابية ٢٥%، قيمة تنبؤية سلبية ٨١.١%، ودقة تشخيص ٦٦.٧% لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة مع مساحة تحت منحنى ROC (AUC = 0.431) .
- ٩- لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في القيمة التشخيصية لكلٍّ من WBC و ANC لتشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة. في حين كانت القيمة التشخيصية ل CRP أعلى من WBC و ANC . وفقاً لتصنيف Hosmer و Lemeshow تعتبر المساحة تحت منحنى ROC (AUC) التي تتراوح ما بين (٠.٧ - ٠.٨) "مقبولة" و ما بين (٠.٨ - ٠.٩) "ممتازة" . أي أنّ CRP هو أكثر المشعرات الالتهابية الدموية قدرةً على تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة متفوقاً على WBC و ANC ويمكن اعتبار القيمة القطعية (< ٤ مغ/دل) مؤشراً "ممتازاً" لتشخيص الانتان ومؤشراً "مقبولاً" لإجراء البزل القطني وتشخيص التهاب السحايا.

التوصيات:

- ١- يعتبر CRP عند القيمة القطعية (< ٤ مغ/دل) مؤشراً "ممتازاً" في دراستنا لتشخيص الخمج ومؤشراً "مقبولاً" لإجراء البزل القطني وتشخيص التهاب السحايا. لذلك ينبغي طلبه دائماً عند الشك السريري بالخمج والتهاب السحايا مع الانتباه إلى الفترة الزمنية الفاصلة ما بين بدء الأعراض وتحليل CRP .
- ٢- ضرورة إجراء بزل قطني لكل وليد يستشفى في قسم الحواضن في حال أثبت لديه انتان دم من أجل التشخيص والعلاج الباكرين .
- ٣- إجراء دراسات استهلاكية (prospective) في المستقبل كون الدراسة بأثر راجع قد تعيق من الوصول إلى كامل المعلومات المطلوبة.
- ٤- قمنا في بحثنا هذا بدراسة المشعرات الالتهابية الأكثر استخداماً، نوصي بإجراء دراسات تتناول دور المشعرات الالتهابية الدموية الأكثر نوعيةً مثل عامل النخر الورمي - ألفا، الإنترلوكينات و البروكالسيتونين في تشخيص التهاب السحايا عند حديثي الولادة.
- ٥- على صعيد الأم والطفل : يمكن الوقاية من عدد من الأخماج المكتسبة في الحياة الرحمية وذلك عن طريق تمنيع الأم ، العناية الخاصة بالحبل السري ، التدبير الهجومي لالتهاب المشيمة والسلى الوالدي بالصادات الحيوية قبل الولادة ، الوقاية من الخمج الوليدي المتعلق بالمشفى .

1. Nizet, V. & Klein, J. O. (2011). Chapter 6 – Bacterial sepsis and meningitis. In *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*, 7th edn, pp. 222–275. Edited by J. S. Remington, J. O. Klein, C. B. Wilson, V. Nizet & Y. A. Maldonado. Philadelphia: W. B. Saunders.
2. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. In: *Neurology of the Newborn*. 5th. Edition. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.2008. Pp:916–56.
3. Ku LC, Boggess KA, Cohen–Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clinics in perinatology*. 2014 Dec 6. 42(1):29–45
4. Davies PA, Rudd PT. Incidence; The Developing Brain. *Neonatal Meningitis*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 1994. Ch 1.
5. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis, and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004. 11 Supp 2:65A–76A.
6. Tiskumara R, Fakharee SH, Liu C–Q, Nuntnarumit P, Lui K–M, Hammoud M, et al. Neonatal infections in Asia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. March 2009. 94:F144–8
7. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community–based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan. 28(1 Suppl):S3–9.
8. Liu, L., Johnson, H. L., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., Lawn, J. E., Rudan, I., Campbell, H., Cibulskis, R. & other authors (2012). Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 379, 2151–2161.
9. Klinger G, Chin CN, Beyene J, et al. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000 Sep. 106(3):477–82
10. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 May. 88(3):F173–8

11. Shepard CW, Rosenstein NE, Fischer M, Active Bacterial Core Surveillance Team. Neonatal meningococcal disease in the United States, 1990 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:418.
12. Stoll BJ, Hansen N, et al. Early onset neonatal sepsis : the burden of group B Streptococcal and E.coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127:817.
13. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F173.
14. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005 May. 115(5):1240–6.
15. CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease – United States 2000–2006. *Morb Mortal Wkly Rep*. February 2009. 58:109–112
16. Tiskumara R, Fakharee SH, Liu C–Q, Nuntnarumit P, Lui K–M, Hammoud M, et al. Neonatal infections in Asia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. March 2009. 94:F144–8.
17. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan. 28(1 Suppl):S10–8.
18. Furyk, J. S.; Swann, O.; Molyneux, E. (2011). "Systematic review: neonatal meningitis in the developing world". *Tropical Medicine & International Health*. **16** (6): 672–9
19. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. *Neurology of the Newborn*. 5th. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008. 916–56
20. Krebs VLJ, Costa GAM. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight. *Arq*. December 2007. 65:1149–1153.
21. Davies PA, Rudd PT. Incidence; The Developing Brain. *Neonatal Meningitis*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 1994. Ch 1.

22. Zeng, H. C., Zhang, L., Li, Y. Y., Wang, Y. J., Xia, W., Lin, Y., Wei, J. & Xu, S. Q. (2011). Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure. *Neurotoxicology* 32, 130–139.
23. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clinics in perinatology*. 2014 Dec 6. 42(1):29–45
24. Tatiana Barichello, Glauco D. Fagundes, Jaqueline S. Generoso, Samuel Galvao Elias, Lutiana R. Simoes and Antonio Lucio Teixeira. Pathophysiology of neonatal acute bacterial Meningitis. *Journal of Medical Microbiology* (2013), 62, 1781–1789
25. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:711.
26. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr* 1992; 121:428.
27. Nizet, V, Klein, JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.222.
28. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clinics in perinatology*. 2014 Dec 6. 42(1):29–45.
29. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. *Neurology of the Newborn*. 5th. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008. 916–56.
30. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis, and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004. 11 Supp 2:65A–76A
31. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am*. 1999 Sep. 13(3):711–33, viii.
32. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken Gh, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one year experience. *J Pediatr*. January 1993. 122:15–21.
33. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. *Neurology of the Newborn*. 5th. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008. 916–56.

34. Miyairi I, Causey KT, DeVincenzo JP, Buckingham SC. Group B streptococcal ventriculitis: a report of three cases and literature review. *Pediatr Neurol.* May 2006. 34:395–399.
35. Ment LR, Ehrenkranz RA, Duncan CC. Bacterial meningitis as an etiology of perinatal cerebral infarction. *Pediatr Neurol.* September/October 1986. 2:276–279.
36. Committee on Medical Liability, American Academy of Pediatrics. Berger JE ed, Deitschel CH Jr ed. *Medical Liability for Pediatricians.* 6th ed. 2004. 163, 169.
37. Malbon K, Mohan R, Nicholl R. Should a neonate with possible late onset infection always have a lumbar puncture?. *Arch Dis Child.* 2006 Jan. 91(1):75–6
38. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without infection in very low birthweight infants. *Pediatrics.* 2004. 113:1181–6
39. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters?. *Pediatrics.* 2006 Apr. 117(4):1094–100
40. Rodriguez AF, Kaplan SL, Mason EO Jr. Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1990; 116:971.
41. Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:298.
42. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785.
43. Smith PB, Cotten CM, Garges HP, et al. A comparison of neonatal Gram-negative rod and Gram-positive cocci meningitis. *J Perinatol* 2006; 26:111.
44. Kessler SL, Dajani AS. *Listeria* meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:61.

45. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis, and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004. 11 Supp 2:65A–76A
46. Klinger G, Chin CN, Otsubo H, et al. Prognostic value of EEG in neonatal bacterial meningitis. *Pediatr Neurol*. 2001 Jan. 24(1):28–31
47. Levorson RE, Jantusch BA, Wiedermann BL, Spiegel HM, Campos JM. Human parechovirus–3 infection: emerging pathogen in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jun. 28(6):545–7.
48. Stevens JP, Eames M, Kent A, et al. Long term outcome of neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003. 88:F179–184
49. Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ*. 2001 Sep 8. 323(7312):533–6
50. de Louvois J, Halket S, Harvey D. Effect of meningitis in infancy on school-leaving examination results. *Arch Dis Child*. 2007 Nov. 92(11):959–62.
51. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. *Neurology of the Newborn*. 5th. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008. 916–56.
52. Volpe JJ. Viral, protozoal, and related intracranial infections. *Neurology of the Newborn*. 5th. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008. 851–915
53. Klinger G, Chin CN, Beyene J, et al. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000 Sep. 106(3):477–82.
54. Norris CM, Danis PG, Gardner TD. Aseptic meningitis in the newborn and young infant. *Am Fam Physician*. 1999 May 15;59(10):2761–70.
55. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005 May. 115(5):1240–6
56. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis, and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004. 11 Supp 2:65A–76A
57. Jackson GL, Engle WD, Sendelbach DM, Vedro DA, Josey S, Vinson J, et al. Are Complete Blood Cell Counts Useful in the Evaluation of

- Asymptomatic Neonates Exposed to Suspected Chorioamnionitis? *Pediatrics* 2004;113(5):1173–80.
58. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Pediatrics* 2014;133(6):992–8.
 59. Ansong AK, Smith PB, Benjamin DK, Clark RH, Li JS, Cotten CM, et al. Group B streptococcal meningitis: cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Early Hum Dev* 2009;85(10 Suppl):S5–7.
 60. Samaneh Abyaz, Mohammad Taha Jalali, Alireza Ekrami, Gholamabbas Kaydani, Yousef Bashiri. Investigate and Comparison of Serum Level Markers Lactate, hsCRP and CDT for Differentiating Bacterial Meningitis from Non-meningitis Patients with Similar Clinical Symptoms. *Res Med Dent Sci*, 2018, 6 (3):393–399
 61. 10. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497–508.
 62. Jamil P. S. Caldas, Sérgio T. M. Marba, Maria H. S. L. Blotta, Roseli Calil, Sirlei S. Morais, Rômulo T. D. Oliveira. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin–6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(6):536–542.
 63. Fredrick Dapaah-Siakwan, Sonia Mehra , Shaina Lodhi , Anastasia Mikhno , Gail Cameron. White Cell Indices and C-reactive protein: Predictors of Meningitis in Neonatal Sepsis? *Int J Pediatr* 2016; 4(2): 1355–64.
 64. Nadia M. Fida, Jamil A. Al-Mughales, Mohamed F. Fadelallah. Serum concentrations of interleukin–1 alpha, interleukin–6 and tumor necrosis factor–alpha in neonatal sepsis and meningitis. *Saudi Med J* 2006; Vol. 27 (10): 1508–1514.

65. Uri Hamiel, Hilla Bahat, Eran Kozer, Yotam Hamiel, Tomer Ziv-Baran, Michael Goldman . Diagnostic markers of acute infections in infants aged 1 week to 3 months: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e018092
66. Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation*. 2015;12:13
67. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102:25–36.
68. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem*. 2004;50:279–87.
69. Lai MY, Tsai MH, Lee CW, *et al*. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L). *BMC Infect Dis* 2015;15:320.
70. Hosmer DW, Lemeshow S, Hoboken NJ. *Applied logistic regression*. USA: John Wiley & Sons, Inc., 2000.