الجمهوريّة العربيّة السوريّة

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كليّة الطب البشري

قسم الطّب المخبري

دراسة مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز للسائل الدماغي الشوكي في تشخيص التهاب السحايا الحاد لدى البالغين في مشفى المواساة الجامعي.

Study of cerebrospinal fluid levels of Lactate and Lactate Dehydrogenase in the diagnosis of Acute Meningitis in adults at Al-Mowasat University Hospital.

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري

إعداد طالب الدراسات العُليا:

د.عدنان سراج

بإشراف

م.د. أحمد سحار

2023-2024

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان **(دراسة مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز للسائل الدماغي الشوكي في تشخيص التهاب السحايا الحاد لدى البالغين في مشفى المواساة الجامعي)** لا يوجد أي جزء منه قد تم أخذه بالكامل من عمل آخر، أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى، وأنَّ كافّة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف، وأنَّ أيّة معلومات أو نتائج أخرى ذُكرت قد نُسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النصّ وفي قائمة المراجع.

المُرشَّح

شهادة المشرف

نشهد بأن البحث الموصوف في هذه الرسالة نتيجة عمل قام به المرشّح: عدنان سراج.

تحت إشراف **م. الدكتور أحمد سحار**– جامعة دمشق، كلية الطب البشري– قسم الطب المخبري.

المشرف

قرار لجنة الحكم

شكر وتقدير

أتوجه بأسمى كلمات الشكر والامتنان إلى أستاذي المشرف **م.د أحمد السحار** على رعايته العلمية الكريمة ولقبوله الاشراف على هذا البحث, وتذليل الصعوبات العلمية والإدارية, وتصويب خطواتي المنهجية, والدعم المستمر في مراحل إجراء البحث كاملاً

كماأتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى السادة أعضاء لجنة التحكيم الموقرين الأساتذة الفاضلين أ.د.عبير الكفري أ.م.د نزار الضاهر م.د أحمد السحار لتفضلهم بقبول تحكيم هذا البحث.

وأشكر الأطباء المقيمين والفنيين والممرضين في مخبر الكيمياء والمناعة ومخبر الزرع الجرثومي.

فهرس المحتويات:

المحتوى **رقم الصفحة**

فهرس الجداول:.....IX
فهرس المخططات X
فهرس الأشكال التوضيحية: XI
قائمة الاختصارات: XII
الملخص: XIII
الفصل الأول : الجزء التمهيدي: 1
1. المقدمة : 2
2. مشكلة البحث: 3
3. تساؤلات البحث: 3
4. أهمية البحث: 3
5. الهدف من البحث: 3
6. مبررات البحث: 4
7. محدوديات البحث: 4
8. الدراسات المرجعية: 4
9. خلاصة الدراسات المرجعية.....6
الفصل الثاني الدراسة النظرية:.....7
1. السحايا 8
1-1 تعريف السحايا.....8
2-1 البنية النسيجية للسحايا.....10
1-2-1 الأم الجافية 10
2-2-1 الغشاء العنكبوتي.....10
3-2-1 الأم الحنون 10
3-1 الأهمية السريرية للسحايا 11

2. التهاب السحايا 12
2-1 الوبائيات 12
3. المظاهر السريرية والتشخيص.....15
4. مسببات التهاب السحايا 19
4-1 التهاب السحايا الفطري.....19
4-2 التهاب السحايا السلي 20
4-3 التهاب السحايا الفيروسي.....22
4-3-1 المسببات وفق الشيوع 22
4-3-2 موجودات السائل الدماغي الشوكي.....24
4-4 التهاب السحايا الجرثومي.....25
4-4-1 عوامل الخطر لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد.....26
4-4-2 موجودات السائل الدماغي الشوكي 27
5. علاج التهاب السحايا.....27
6. اللاكتات 28
6-1 أسباب ارتفاع لاكتات السائل الدماغي الشوكي 30
7. اللاكتات ديهيدروجيناز.....31

الفصل الثالث الدراسة العملية: 33
1- المواد والطرائق 34
1-1 تصميم الدراسة ومكانها وزمانها 34
1-2 مجموعة الدراسة 34
1-3 معايير الادخال في الدراسة 34
1-4 معايير الاستبعاد في الدراسة 34
2- الاعتبارات الأخلاقية (الموافقة المستنيرة):.....35
3- الأجهزة والمواد المستخدمة في الدراسة.....36

4- طريقة العمل 37
4-1 استمارة الاستبيان 38
4-2 نوع العينة وطريقة جمعها..... 39
4-3 الدراسة الخلوية للسائل 39
4-4 تلوين رسابة السائل بصبغة رايت 40
4-5 إجراء دراسة كيميائية للسائل.....40
4-6 زرع السائل على الأوساط الخاصة 43
4-7 تلوين غرام لبعض المستعمرات 44
الفصل الرابع النتائج والمناقشة:..... 45
1- مجموعة الدراسة 46
1-1 المجموعة الأولى BM 46
2-1 المجموعة الثانية AM 46
2- الدراسة الإحصائية 47
أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية لعينة البحث.....48
ثانياً: الدراسة الإحصائية الاستدلالية لعينة البحث 57
ثالثاً: دراسة القدرة التنبؤية لمشعري اللاكتات وLDH في تشخيص التهاب السحايا الحاد 59
3- مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات المرجعية 62
الاستنتاجات 72
التوصيات.....74
المقترحات 75

فهرس الجداول:

الجدول (1) القيم المرجعية لمشعرات السائل الدماغي الشوكي 41

الجدول (2) توزع الأعراض السريرية 48

الجدول (3) توزع عينة الدراسة حسب الجنس 49

الجدول (4) توزع المرضى حسب الفئة العمرية 50

الجدول (5) نتائج الزروعات الجرثومية 51

الجدول (6) عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي 52

الجدول (7) قيم البروتين في السائل الدماغي الشوكي 53

الجدول (8) قيم السكر في السائل الدماغي الشوكي 54

الجدول (9) قيم اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي 55

الجدول(10) قيم LDH في السائل الدماغي الشوكي 56

الجدول (11) مقارنة النتائج بين مرضى BM و AM 58

الجدول (12) نتائج اللاكتات على منحى ROC.....60

الجدول (13) نتائج LDH على منحى ROC.....62

الجدول (14) مقارنة عدد المرضى في الدراسة مع الدراسات العالمية 64

الجدول (15) مقارنة العرض الأشيع في الدراسة مع الدراسات العالمية 65

الجدول (16) مقارنة المسببات الجرثومية الأشيع في الدراسة مع الدراسات العالمية 68

الجدول (17) مقارنة نتائج اللاكتات على منحى Roc مع الدراسات العالمية 69

الجدول (18) مقارنة نتائج اللاكتات ديهيدروجيناز على منحى Roc مع الدراسات العالمية.....70

فهرس المخططات:

المخطط (1) توزع الأعراض السريرية 48

المخطط (2) توزع عينة الدراسة حسب الجنس 49

المخطط (3) توزع المرضى حسب الشعبة 50

المخطط (4) نتائج الزروعات الجرثومية 51

المخطط (5) عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي 52

المخطط (6) قيم البروتين في السائل الدماغي الشوكي 53

المخطط (7) قيم السكر في السائل الدماغي الشوكي 54

المخطط (8) قيم اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي 55

المخطط (9) قيم LDH في السائل الدماغي الشوكي 56

المخطط (10) قدرة مشعر اللاكتات على تشخيص التهاب السحايا وتحديد نمط الإصابة بدراسة المنطقة تحت المنحنى.....60

المخطط (11) قدرة مشعر LDH على تشخيص التهاب السحايا وتحديد نمط الإصابة بدراسة المنطقة تحت المنحنى.....61

المخطط (12) مقارنة عدد المرضى في الدراسة مع الدراسات العالمية 64

المخطط (13) مقارنة العرض الأشيع في الدراسة مع الدراسات العالمية 65

المخطط (14) مقارنة الكريات البيضاء في الدراسة مع الدراسات العالمية 66

المخطط (15) مقارنة البروتين في الدراسة مع الدراسات العالمية.....67

المخطط (16) مقارنة الغلوكوز في الدراسة مع الدراسات العالمية.....67

المخطط (17) الحساسية والنوعية للاكتات في السائل الدماغي الشوكي للتمييز بين AM و BM 70

المخطط (18) الحساسية والنوعية ل LDH في السائل الدماغي الشوكي للتمييز بين AM و BM.....71

فهرس الأشكال التوضيحية:

الشكل (1) الأغشية السحائية 8

الشكل (2) الطبقات السحائية والجيوب الوريدية الجافية.....9

الشكل (3) تغليف الأغشية السحائية للدماغ والنخاع الشوكي والتوعية الدموية.....11

الشكل (4) معدل انتشار المسببات الجرثومية لالتهاب السحايا وفق العمر والحالة المناعية.....14

الشكل (5) علامة برودزينسكي وعلامة كيرينغ.....17

الشكل (6) تصوير الجمجمة بالرنين المغناطيسي.....21

الشكل (7) عرض تخطيطي للسمات العامة المسببة لالتهاب السحايا الفيروسي.....23

الشكل (8) صورة تظهر متلازمة اليد والقدم والفم نتيجة الإصابة الفيروسية.....24

الشكل (9) الميكروبات الأكثر شيوعا لالتهاب السحايا.....25

الشكل (10) تحول البيروفات إلى لاكتات بواسطة أنزيم LDH.....29

الشكل (11) تزامن ارتفاع معدل تدفق اللاكتات والأكسدة وتكوين الجلوكوز 29

الشكل (12) مصير الأكسدة اللاهوائية للغلوكوز.....32

الشكل (13) كريات بيضاء في لسائل الدماغي الشوكي بتكبير 40x 39

الشكل (14) كريات بيضاء في لسائل الدماغي الشوكي بتكبير 10x 40

الشكل (15) تلوين رايت يظهر الكريات البيضاء الليمفاوية والكريات البيضاء العدلة 40

الشكل (16) الكيت المستخدم في قياس اللاكتات في دراستنا 41

الشكل (17) الكيت المستخدم في قياس LDH في دراستنا.....42

الشكل (18) جهاز Respons 920 لقياس اللاكتات و LDH.....42

الشكل (19) بعض نتائج الزرع الجرثومية.....43

الشكل (20) بعض نتائج الزرع الجرثومية.....43

الشكل (21) تلوين غرام لبعض االمستعمرات.....44

قائمة الاختصارات:

CNS	**C**entral **n**ervous **s**ystem
CSF	**C**erebrospinal **f**luid
LDH	**L**actate **d**ehydrogenase
PCR	**P**olymerase **c**hain **r**eaction
RT–PCR	**R**everse **t**ranscription **p**olymerase **c**hain **r**eaction
CRP	**C**-**r**eactive **p**rotein
PCT	**P**rocalcitonin
BM	**B**acterial **m**eningitis
AM	**A**septic **m**eningitis
FM	**F**ungal **m**eningitis
TBM	**T**uberculous **m**eningitis
EVs	**E**nteroviroses
EBV	**E**bstein **B**arr **V**irus
CMV	**C**ytomegalovirus
HIV	**H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus
HSV	**H**erpes **S**implex **V**irus
VZV	**V**aricella **Z**oster **V**irus
AACC	**A**merican **A**ssociation of **C**linical **C**hemistry

الملخص:

الخلفية: التهاب السحايا هو حالة سريرية تهدد الحياة وترتبط بارتفاع معدل الوفيات والمراضة. قد يؤدي التشخيص المبكر والعلاج المحدد إلى تحسين النتائج, وإن عدم وجود علامات أو اختبارات سريرية محددة يجعل التشخيص صعباً، خاصة في المرضى المصابين بأمراض خطيرة.

من الممكن أن تترافق هذه الإصابة مع التهاب في الجهاز العصبي المركزي والذي قد يقود إلى تدني في مستوى الوعي بالإضافة إلى ارتفاع التوتر داخل القحف.

الهدف: يهدف هذا البحث إلى دراسة فائدة اللاكتات ونازعة هيدروجين اللاكتات كعلامات تشخيصية في التهاب السحايا الحاد والتمييز بين المسببات المتنوعة لالتهاب السحايا الحاد ونتائجها.

المواد والطرائق: أُجريت دراسة مقطعية مستعرضة في مشفى المواساة الجامعي على 100 مريض راجعوا الشعبة العصبية و الانتانية, تم إدخال المرضى البالغين الذين كانت لديهم أعراض وعلامات سريرية توجه لالتهاب السحايا في الفترة بين شهري نيسان **2023** و آذار **2024** , تم استبعاد بعض المرضى ممن لديهم مانع لبزل السائل أو الذين تناولوا الصادات الحيوية خلال 48 ساعة من قبولهم في المشفى أو الذين تعرضوا للجراحات العصبية أو من لديهم عجز حسي عصبي محيطي, و تم الحصول على بيانات المرضى من خلال استبيان خاص بكل مريض. تم إجراء بزل قطني وجمع عينة من السائل الدماغي الشوكي وإجراء دراسة خلوية للسائل وقياس مستويات السكر , البروتين, اللاكتات, نازعة هيدروجين اللاكتات, والزرع الجرثومي للسائل على وسطي Blood Agar و EMB.

النتائج: من بين 100 مريض تم تشخيص التهاب سحايا جرثومي لدى 38 منهم وفق نتائج الزرع الجرثومي. كان المسبب الجرثومي الأكثر شيوعاً هو العقديات الرئوية (34%). بينما كانت نتائج الزرع الجرثومي سلبية عند بقية المرضى المقبولين في الدراسة.

اختلفت قيم مشعرات السائل الدماغي الشوكي الأخرى حيث ارتفعت أعداد الكريات البيضاء في التهاب السحايا الحاد مع غلبة العدلات في التهاب السحايا الجرثومي بينما كان الارتفاع على حساب اللمفاويات في التهاب السحايا العقيم. كانت قيم البروتين مرتفعة بشكل ملحوظ في التهاب السحايا الجرثومي بينما انخفضت قيم

الغلوكوز عن ثلثي قيمته في الدم في التهاب السحايا الجرثومي, بينما لم تتأثر قيم البروتين والسكر في التهاب السحايا العقيم.

كان لاكتات السائل الدماغي الشوكي مرتفعاً قليلاً عن السوي في التهاب السحايا العقيم ومرتفعاً بشكل ملحوظ في التهاب السحايا الجرثومي مع حساسية (95%) ونوعية (79%) مقارنة بالقيم السوية, ويمكن استخدامه كمشعر هام في التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والعقيم عند نقطة قطع 4.8 ملمول/ل.

تم العثور على قيم مرتفعة للاكتات ديهيدروجيناز في التهاب السحايا الجرثومي و العقيم, وعند نقطة قطع 258 U/L يمكن التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والعقيم بحساسية (90%) ونوعية (79%)

الخلاصة: يعد تقدير مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز في السائل الدماغي الشوكي إجراءً سريعاً وبسيط وغير مكلف ويمكن أن يلعب دوراً رئيسياً في التمييز المبكر بين التهاب السحايا الجرثومي والعقيم حيث أظهر لاكتات السائل الدماغي الشوكي (> 4.8 مليمول / لتر) دقة وحساسية ونوعية جيدة في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي, بينما أظهر LDH السائل دقة وحساسية ونوعية جيدة في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي عند (258 U/L)

كلمات مفتاحية: التهاب سحايا, لاكتات , لاكتات ديهيدروجيناز , سائل دماغي شوكي

الفصل الأول (الجزء التمهيدي)

1. المقدمة:

يُعرف التهاب السحايا كمتلازمة سريرية تتضمن عدوى في الأنسجة الواقية التي تُغلف الدماغ والنخاع الشوكي [1]. معظم حالات التهاب السحايا الحاد معدية وتنجم عن مجموعة كبيرة محتملة من مسببات الأمراض الجرثومية والفيروسية وعومل إمراضية أخرى [2].

على مدى العقود العديدة الماضية، انخفض معدل الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي لدى الأطفال، ولكن لا يزال هناك عبء كبير للمرض لدى البالغين، مع معدل وفيات يصل إلى 30%[3]. وعلى الرغم من إدخال عوامل جديدة مضادة للميكروبات، لا يزال التهاب السحايا الجرثومي مرتبطًا بمراضة ووفيات كبيرة حيث تشير الدلائل المستمدة من الدراسات المخبرية والدراسات السريرية إلى أن الاستجابة الالتهابية مسؤولة عن الكثير من العواقب الوخيمة لهذا المرض [4].

يعتبر التهاب السحايا الجرثومي حالة عصبية اسعافية ويجب الشك به عند توفر الثالوث الكلاسيكي لالتهاب السحايا من الحمى، صلابة النقرة، والصداع [5].

يجب تقديم الرعاية الطبية للمريض المشتبه في إصابته بالتهاب السحايا خلال الساعات الأولى، وتشمل إجراء بزل قطني والبدء في العلاج التجريبي مباشرة بعد البزل مع تجنب التأخيرات مثل التصوير الشعاعي للجهاز العصبي أو انتظار نتيجة الزرع [6]، فعلى الرغم من التوافر المتزايد لتقنيات التشخيص الأحدث، فإن تفسير مشعرات السائل الدماغي الشوكي (CSF) مهم جداً في توجيه المعالجة [7].

يكون للفحص الخلوي لالتهاب السحايا خلال الساعة الأولى تأثير أساسي على تشخيص المرض، ويمكن وضع التشخيص التفريقي بشكل بدئي من خلال الصورة الخلوية للسائل حيث يتم التوجه لنمط الالتهاب فيما اذا كان جرثومياً أم لا [8]، وتبدي الفحوص الكيميائية للسائل (كالسكر والبروتين) وتحليل CRP وPCT الدم دلالة مهمة في تحديد نوع الالتهاب [9].

تفيد دراسة مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز (LDH) في التوجه نحو العلاج التجريبي الباكر أيضاً، حيث أثبت الدراسات ارتفاع قيمهما عند وجود التهاب جرثومي في السحايا [10].

في هذا البحث، سنقوم بدراسة خلوية للسائل الدماغي الشوكي (CSF) وقياس مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز لمن لديه أعراض التهاب سحايا في مشفى المواساة الجامعي، حيث لا توجد أية دراسات محلية سابقة تستقصي هذه الحالة.

2. مشكلة البحث:

على الرغم من أن عدوى الجهاز العصبي المركزي CNS تمثل 2.9٪ فقط من الإصابات في وحدة العناية المركزة إلا أنها ترتبط بارتفاع معدلات المراضة والوفيات والتي تتراوح بين 17٪ –40٪ [11]. تعتمد نتائج هؤلاء المرضى على الكائن المسبب للمرض ونوع الرعاية المقدمة [12] وبالتالي ، فإن إجراء التشخيص المبكر والبدء في تدابير علاجية محددة أمر مهم.

3. تساؤلات البحث:

1) هل هناك ارتفاع ذو أهمية في قيم اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز في التهاب السحايا الحاد؟
2) ما مدى ارتفاع اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز في التهاب السحايا الحاد الجرثومي وغير الجرثومي؟
3) هل هذه القيم تساعد في التشخيص التفريقي بين أنواع التهاب السحايا الحاد؟

4. أهمية البحث:

تبرز أهمية البحث من كون التهاب السحايا الحاد من أكثر الأمراض المسببة للوفيات والعقابيل العصبية في حال لم يتم تدبيرها باكراً، لذا يهتم هذا البحث بالتوجه لنوع التهاب السحايا الحاد وفق دراسة خلوية وكيميائية للسائل المبزول، وتحديد الحالة فيما إذا كانت تحتاج للتغطية المباشرة بالصادات الحيوية قبل الحصول على نتائج الزرع الجرثومي كما توصي الدراسات الحديثة.

5. الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى معرفة مقدار التغير في مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز عند مرضى التهاب السحايا والتوجه باكراً ما أمكن لنوعه و الاستفادة من هذه المشعرات في التمييز بين الالتهاب الجرثومي والعقيم من خلال دراسة مقطعية مستعرضة تستهدف أقسام الانتانية، والعصبية في مشفى المواساة الجامعي، وذلك عبر أخذ عينات للسائل الدماغي الشوكي (CSF)، وإجراء دراسة خلوية وكيميائية لها.

6. مبررات البحث:

يعتبر التهاب السحايا الحاد عند البالغين مرضاً مهدداً للحياة بشكل مباشر[3-4]، كما أنه يترك عقابيل عصبية دائمة عند حدوث الاختلاطات العصبية المتعلقة بشدته وبسوء التدبير الباكر[13] .

حيث تزداد خطورة الوذمة الدماغية وما يرافقها من تورم ونزوف مجهرية ناجمة عن الالتهاب الحاصل في الأغشية السحائية والحيز تحت العنكبوتي، كما أنها قد تترافق مع ارتفاع التوتر داخل القحف والذي بدوره قد يكون سبباً في فتق الدماغ [14-15] .

يمكننا أيضا تأكيد خطورة التهاب السحايا الحاد على الأعصاب القحفية عند انتشاره إليها , وخطورة تطور الخراج تحت الجافية [16].

7. محدوديات البحث:

- هناك بعض المعايير الطبية التي يكون عندها بزل السائل الدماغي الشوكي مضاداً للاستطباب
- صعوبة الحصول على مجموعة شاهد للدراسة.
- هناك بعض الحالات التي يتطلب تشخيصها الاستعانة بتقنيات مكلفة مثل pcr والتي لم يتم إجراءها
- الدراسة محلية اقتصرت على بعض الشعب في مشفى المواساة الجامعي في دمشق في عام 2023.

8. الدراسات المرجعية:

1- **دراسة أجريت في الهند عام 2022**[4] لدى 30 مريض يشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا، ومقارنتهم مع 30 من الشواهد الصحية ممن خضعوا لبزل قطني, كان الهدف منها هو تحديد مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز.

كان لاكتات السائل الدماغي الشوكي مرتفعا بشكل ملحوظ في التهاب السحايا الجرثومي ، مع حساسية 95% مقارنة بالشواهد. كان LDH مرتفع فقط في التهاب السحايا الجرثومي.

2- دراسة أجريت في الدنمارك عام 2018[6] خضع فيها 176 مريض من مجموعة البالغين المحتمل إصابتهم بالتهاب السحايا تم تشخيص التهاب السحايا الجرثومي الحاد لدى 51 فرد منهم بينما كانت هناك 125 حالة التهاب سحايا فيروسي.

في السائل الدماغي الشوكي ، كانت اللاكتات ، الكريات البيضاء، نسبة البروتين والجلوكوز ، مختلفة بشكل كبير بين المجموعتين السابقتين و كان للاكتات السائل الدماغي الشوكي أفضل قيمة تشخيصية مع حساسية 96 % ونوعية 85 % و لم يكن للعلاج بالمضادات الحيوية قبل البزل القطني تأثير كبير على قيمة لاكتات السائل الدماغي الشوكي.

3- دراسة أجريت في سويسرا عام 2015 [55] أوصت هذه الدراسة على أهمية قياس مستويات اللاكتات عند الشك بالتهاب السحايا, حيث قامت بإجراء دراسة خلوية وكيميائية على السائل الدماغي الشوكي وزرعه على الأوساط الخاصة.

18 مريضاً من أصل 61 مريض لديهم زرع جرثومي إيجابي وقياسات السائل الأخرى أبدت اختلافاً كبيرا في التهاب السحايا الجرثومي مقابل التهاب السحايا الفيروسي, أظهر التحليل الاحصائي أن لاكتات CSF لديه أعلى دقة للتمييز بين الالتهاب البكتيري والتهاب السحايا الفيروسي ، عند تعيين القطع عند 3.5 مليمول/لتر فإن الحساسية تكون بنسبة 100%.

4- دراسة أجريت في كندا عام 2009 [10] تم قياس مستوى نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) لدى 157 مريض يشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا وتم تقسيمهم لمجموعتين وفقاً للتشخيص المثبت بفحص المستضد البكتيري أو الزرع أو موجودات السائل الدماغي الشوكي إلى التهاب السحايا الجرثومي والعقيم.

تمت مقارنة النتائج مع مجموعة من الشواهد الصحية . أظهرت كل مجموعة نمطا مميزا لقيم LDH، مع وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين المجموعات. وبالمقارنة مع المجموعة غير المصابة بالتهاب السحايا، كان النشاط الكلي ل LDH في السائل الدماغي الشوكي مرتفعا في مجموعة التهاب السحايا العقيم (149.82 ± 65.59 وحدة / لتر $P < 0.001$) ومبالغ فيه في مجموعة التهاب السحايا الجرثومي (944.53 ± 112.3 وحدة/ليتر $P < 0.001$)

9. خلاصة الدراسات المرجعية:

أهمية قياس كلاً من اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز عند الشك بالتهاب السحايا حيث كانت قيم لاكتات السائل الدماغي الشوكي مرتفعة بشكل ملحوظ في التهاب السحايا الجرثومي مع حساسية 100% في حال مقارنتها مع الشواهد الصحية، كان (LDH) مرتفعاً فقط في التهاب السحايا الجرثومي (BM) وبالتالي فإن مستويات (LDH) المرتفعة تشير إلى المسببات البكتيرية.

خلاصة القول إن قياس مستويات اللاكتات و (LDH) في السائل الدماغي الشوكي هو إجراء سريع وغير مكلف وبسيط ويمكن أن يلعب دوراً رئيسياً في التمييز المبكر بين التهاب السحايا الجرثومي و الفيروسي ، هذا من شأنه أن يسهل بدء العلاج المناسب في أقرب وقت ممكن، وبالتالي تقليل المضاعفات والوفيات.

الفصل الثاني

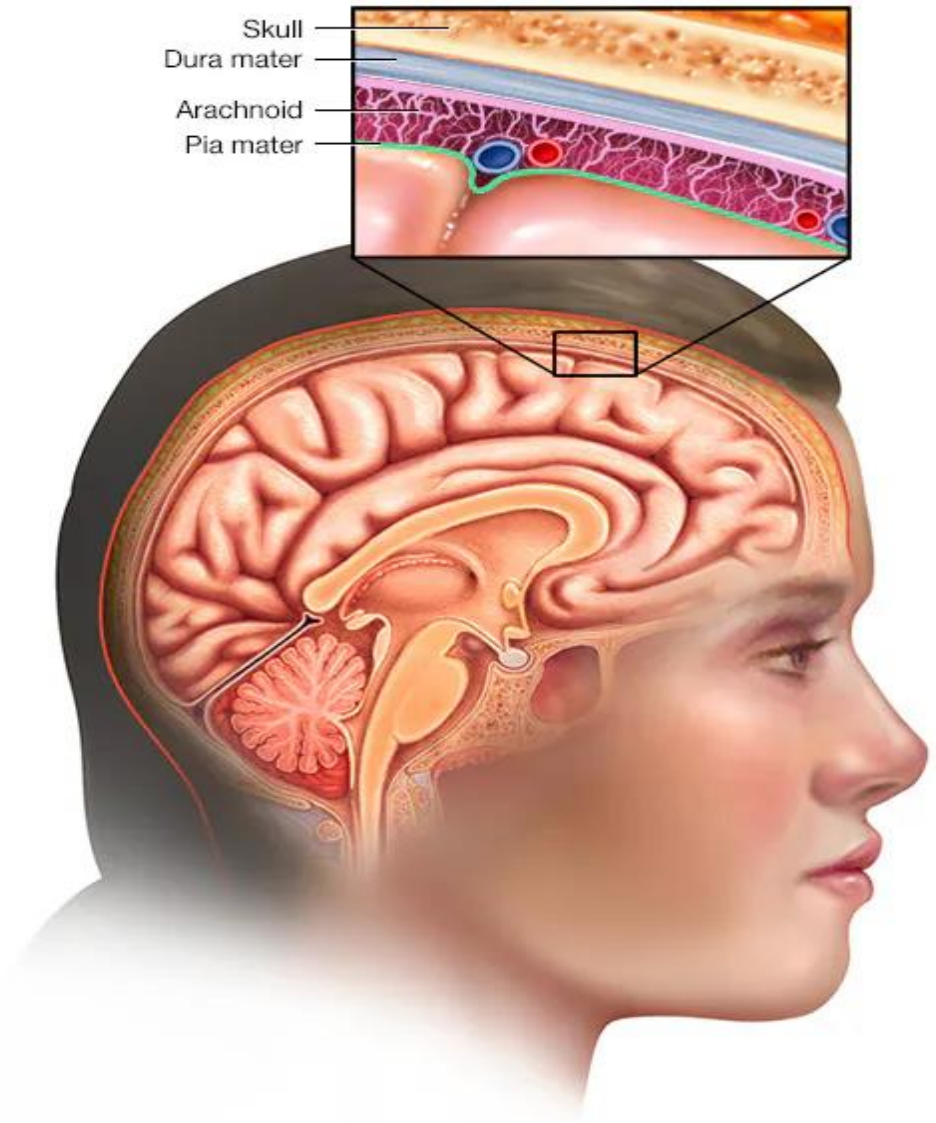
الدراسة النظرية

1- السحايا:

1-1 تعريف السحايا:

هي طبقات من الأغشية التي تحمي الدماغ والحبل الشوكي, وهي ثلاث طبقات :

الطبقة الداخلية هي الأم الحنون, والطبقة الوسطى هي الغشاء العنكبوتي، بنية تشبه الشبكة ممتلئة بالسائل الذي يبطن الدماغ, وتسمى الطبقة الخارجية بالأم الجافية [2] .



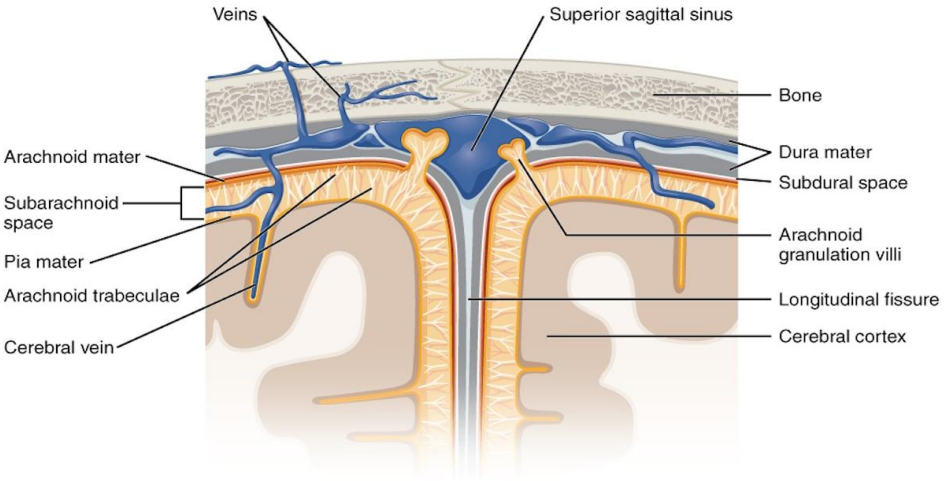
الشكل (1) الأغشية السحائية

الطبقة الخارجية هي طبقة صلبة بينما الطبقة الداخلية تكون رقيقة. تغلف الأم الجافية الدماغ وتبطن الجمجمة وتبرز منها حواجز تسمى الغشاء العنكبوتي [17]. الأم الحنون تحيط بالدماغ وتلتصق به وتتبع انحناءاته، ويكون بين الأم الحنون وبين الطبقة العنكبوتية مسافة، تسمى هذه المسافة بـ: الحيز تحت العنكبوتية ، ويتواجد فيه السائل الدماغي الشوكي (cerebrospinal fluid (CSF)). والطبقات تحيط بالدماغ وتستمر حول الحبل الشوكي فلذلك فإن الحبل الشوكي محاط بنفس الطبقات ويحيط به السائل الدماغي الشوكي أيضاً [18].

الحيز تحت العنكبوتية مهم جداً، لأن النزيف من أحد الشرايين المغذية للدماغ قد ينتقل إلى هذا الحيز مما يؤدي للشعور بصداع مفاجئ شديد جداً، وإذا أخذنا قليلاً من السائل الشوكي فسنراه محمر اللون لوجود الدم فيه [19].

تخترق الأوعية الدموية الأم الحنون لتصل إلى الدماغ والحبل الشوكي حيث تقوم الشعيرات الدموية المتفرعه منها بتغذيه الدماغ. بينما تحتوي الأم الجافية على الأوعية الدموية الكبيرة والتي تتفرع حتى تعطي الشعيرات الدموية في الأم الحنون [20].

من وظائف الأم الجافية هي إحاطة وتدعيم الجيوب الوريدية الجافية والتي تنقل الدم الوريدي من الدماغ إلى القلب [21].



الشكل (2)

الطبقات السحائية والجيوب الوريدية الجافية

2-1 البنية النسيجية للسحايا :

1-2-1 الأم الجافية:

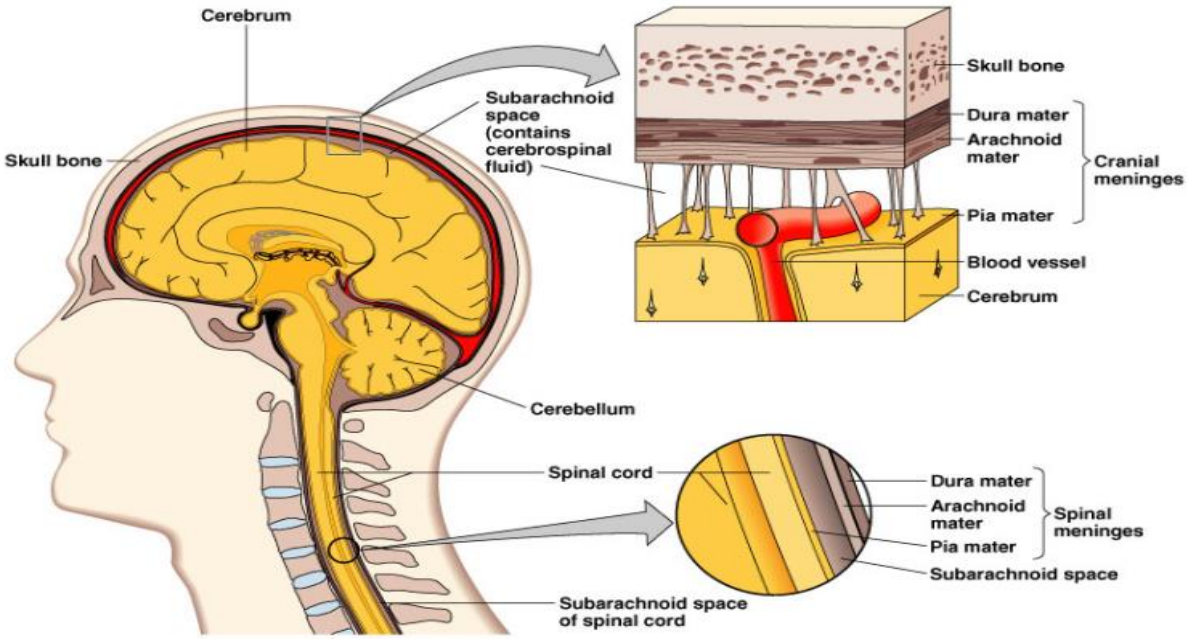
هي غشاء سميك والأقرب إلى الجمجمة والفقرات. وهي الجزء الأبعد عن الدماغ والحبل الشوكي، و هي عبارة عن طبقة من الخلايا الليفية مرتبة بشكل فضفاض، تتميز بزوائد متعددة متداخلة، لا يوجد كولاجين خارج الخلية، والمساحات خارج الخلية كبيرة. المنطقة الوسطى هي جزء ليفي في الغالب. ويتكون من طبقتين: الطبقة الداخلية، التي تقع أقرب إلى الجمجمة , والطبقة السحائية الداخلية، التي تقع أقرب إلى الدماغ. و تحتوي على الأوعية الدموية الكبيرة التي تنقسم إلى الشعيرات الدموية في الأم الحنون. و تتألف من نسيج ليفي كثيف، سطحها الداخلي مغطى بالخلايا المسطحة مثل تلك الموجودة على سطح الأم الحنون والأم العنكبوتية. إن الأم الجافية هي كيس يحتوي الأم العنكبوتية ويحيط ويدعم الجيوب الوريدية الجافية الكبيرة. [17-18].

2-2-1 الغشاء العنكبوتي :

العنصر الأوسط من الأغشية السحائية هو الأم العنكبوتية، لذلك سميت بسبب مظهرها بالغشاء الشبكي العنكبوتي, وهي تكون الوسائد في الجهاز العصبي المركزي. يتألف هذا الغشاء الرقيق الشفاف من نسيج ليفي، ومثله مثل الأم الحنون، يتم تغطيته بالخلايا المسطحة التي يعتقد أنها غير منفذة للسائل [19].

3-2-1 الأم الحنون :

هو غشاء دقيق جدا وهو المغلف السحائي الذي يلتصق بشدة بسطح الدماغ والحبل الشوكي، وهو عبارة عن غشاء رقيق للغاية يتكون من نسيج ليفي مغطى على سطحه الخارجي بواسطة طبقة من الخلايا المسطحة وهو غير نفوذ للسائل. يتم اختراق الأم الحنون بواسطة الأوعية الدموية في الدماغ والحبل الشوكي، وتغذي الشعيرات الدموية الدماغ [20-21].



الشكل(3)تغليف الأغشية السحائية للدماغ والتخاع الشوكي والتوعية الدموية

1 – 3 الأهمية السريرية للسحايا :

الإصابات التي تنطوي على السحايا، يمكن أن تؤدي إلى نزيف ونوعين من التجمعات الدموية. الأول هو النزيف تحت العنكبوتية وهو نزيف حاد تحت الغشاء العنكبوتي وقد يحدث بشكل عفوي أو نتيجة لصدمة. الثاني هو تجمع دموي فوق الجافية، وهو نزيف بين الأم الجافية والجمجمة، بعد وقوع حادث أو بشكل عفوي [22].

الحالات الطبية الأخرى التي تؤثر على السحايا تشمل التهاب السحايا (عادة من عدوى فطرية، جرثومية، أو فيروسية) وأورام سحائية تنشأ من السحايا، أو من سرطانات سرطانية سحائية (أورام) تتشكل في مكان آخر في الجسم وتنتقل إلى السحايا [8-22].

2- التهاب السحايا :

2 – 1 الوبائيات :

يختلف توزيع مسببات الأمراض حسب عمر المريض وحالة الجهاز المناعي, عادة ما يحدث التهاب السحايا الوليدي بسبب العقديات الرئوية والإشريكية القولونية [23]. بالنسبة للأطفال بعد فترة حديثي الولادة و البالغين، تحدث غالبية حالات التهاب السحايا بسبب العقدية الرئوية (المكورات الرئوية) والنيسريا السحائية (المكورات السحائية) [24]. أصبحت لقاحات المكورات الرئوية متاحة منذ عام 2000، وشملت أولاً سبعة أنماط مصلية شائعة. في وقت لاحق في عامي 2009 و 2010، أصبح لقاح 10 و 13 التكافؤ متاحا [25]. أدى إدخال هذه اللقاحات إلى تقليل حدوث التهاب السحايا بالمكورات الرئوية لدى كل من الأطفال والبالغين [26]. تبين أن انخفاض معدل الإصابة لدى كبار السن يرجع إلى انخفاض العدوى لدى الأطفال الذين تم تطعيمهم، مما قلل من انتقال العدوى إلى السكان غير الملقحين [27]. بعد إدخال اللقاحات ذات 7 تكافؤات، لوحظ تحول في السلالات المسببة للمرض نحو الأنماط المصلية غير اللقاحية [28]. هذه الظاهرة من تحول النمط المصلي هي مصدر قلق كبير للمستقبل لأنها قد تحد في نهاية المطاف من تأثير التطعيم باللقاحات المتاحة حاليا [28].

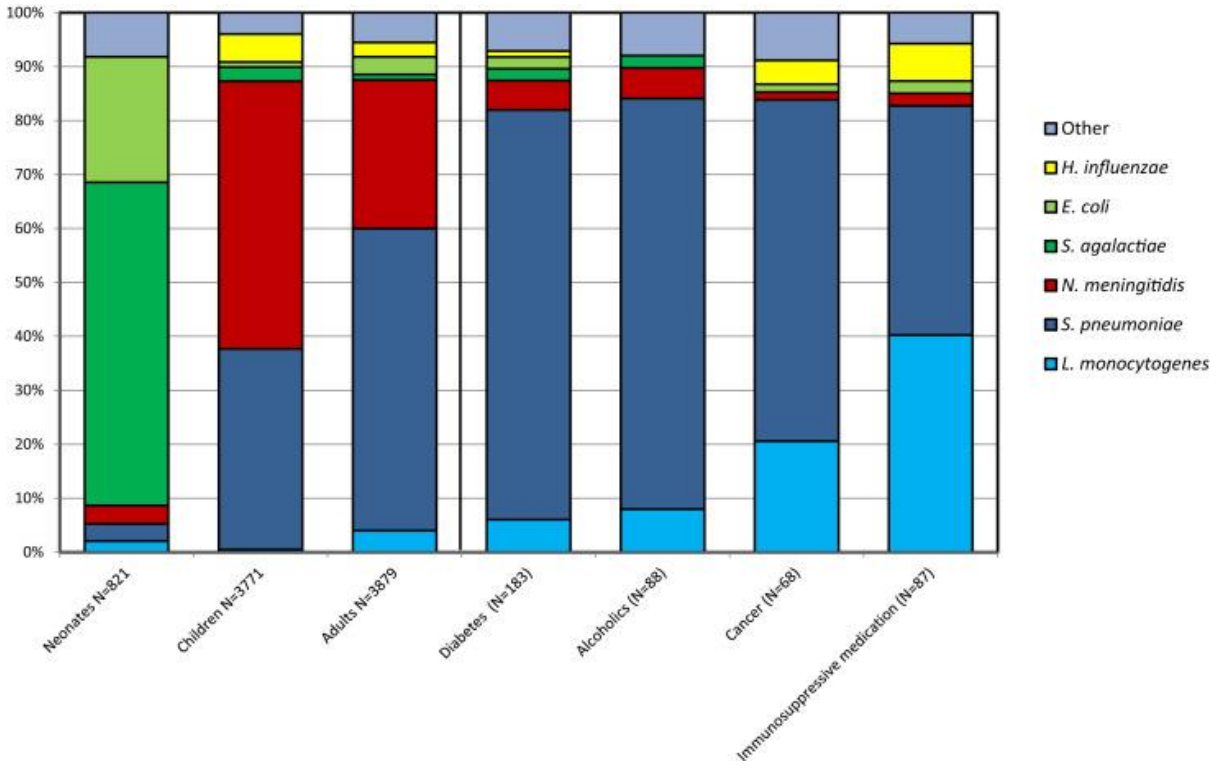
تختلف وبائيات التهاب السحايا بالمكورات السحائية حسب منطقة العالم, فالزمرة المصلية B هي الأكثر شيوعا في البلدان الأوروبية، في حين أن المجموعة المصلية A هي السبب الرئيسي للأوبئة في أسيا و أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى [23]. بعد زيادة مرض المكورات السحائية من المجموعة المصلية C في مطلع الألفية في أوروبا، أدى إدخال اللقاح المترافق إلى اختفاء فعلي لمرض المجموعة المصلية C [25]. تبين أن الانخفاض في مرض المكورات السحائية من المجموعة المصلية C يحدث في كل من السكان الذين تم تطعيمهم وغير الملقحين ، مما يشير إلى أن فعالية اللقاح قد تم التوسط فيها أيضا من خلال تقليل النقل والانتقال [25].

لطالما كان تطوير لقاح المكورات السحائية من المجموعة المصلية B مزعجاً بسبب أوجه التشابه بين السكريات السحائية في المكورات السحائية والبروتينات السكرية البشرية. تم تطوير لقاح لأربعة مستضدات

من المجموعة المصلية B للمكورات السحائية والتي تبين أنها مناعية وتقلل من نقل البلعوم الأنفي في تجربة ذات شواهد في عام 2014 [26].

على الرغم من أن الفعالية في الحد من حالات مرض المكورات السحائية ظلت غير مثبتة في تلك المرحلة، فقد تم إدخالها في برنامج اللقاح في أوروبا. أفادت دراسة مراقبة حديثة عن انخفاض نسبة الإصابة بمعدل 50% منذ إدخال اللقاح ، مما يشير إلى تأثير كبير لحملة التطعيم [27]. ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من المراقبة لتقييم التأثير طويل المدى لهذا اللقاح [28].

الليستيريا المستوحدة هي السبب الثالث الأكثر شيوعا لالتهاب السحايا الجرثومي فهي مسؤولة عن 5% من الحالات بشكل عام. في مجموعات محددة من المخاطر، تكون نسبة الإصابة بالتهاب السحايا بسبب الليستيريا أعلى بكثير عند كبار السن والمرضى الذين يعانون من نقص المناعة ومرضى السرطان والمرضى الذين يستخدمون العلاج المثبط للمناعة أو مرضى السكري [29 – 30].



الشكل (4) معدل انتشار المسببات الجرثومية لالتهاب السحايا وفق العمر والحالة المناعية

أما بالنسبة للمسببات الأخرى فقد احتل التهاب السحايا الفيروسي مساحة كبيرة في بداية خمسينيات القرن العشرين، حيث كان يعتبر نموذجاً محتملاً لأمراض الجهاز العصبي, البكتيريا هي العوامل المسببة الأكثر شيوعا لالتهاب السحايا. ومع ذلك, يمكن للفيروسات والفطريات والعوامل غير المعدية كالأدوية أن تحفز أيضا التهاب السحايا [31].

يستخدم مصطلح التهاب السحايا العقيم لوصف التهاب السحايا الناجم عن مسببات الأمراض بخلاف البكتيريا المنتجة للقيح, ويشكل التهاب السحايا الفيروسي النوع الأكثر شيوعاً من التهاب السحايا العقيم [32] . الفيروسات المعوية (EVs) هي العوامل المسببة الأكثر شيوعا لالتهاب السحايا الفيروسي ، مع ما يقدر بنحو 75000 حالة جديدة سنويا في الولايات المتحدة [33].

يحدث التهاب السحايا الفيروسي على مدار العام، ولكنه أكثر شيوعا في الخريف والشتاء [34]. أظهرت دراسة أجريت في إنجلترا بين عامي 2011 و 2014 أن معدل الإصابة بالتهاب السحايا الفيروسي كان 2.73 لكل 100000 ، مع أكبر عدد من الحالات الناجمة عن الفيروسات المعوية [35] , بالإضافة إلى ذلك ، أظهرت دراسة أجريت في الدنمارك نتائج مماثلة ، مع كون الفيروسات المعوية هي العامل المسبب الأكثر شيوعا[36].

أُجري عدد من الدراسات لتقييم وبائيات التهاب السحايا الفيروسي في منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا استناداً إلى دراسات سابقة في منطقة الخليج بين عامي 2000 و 2005 ، فإن 37% من حالات التهاب السحايا في الإمارات العربية المتحدة كانت ناجمة عن عدوى فيروسية ، بمعدل وفيات يبلغ 3%. وأظهرت الدراسة نفسها أيضا أن الأطفال والشباب هم الفئة العمرية الأكثر تضرراً [37]. في قطر، تشير التقديرات إلى أن معدل الإصابة بالتهاب السحايا الفيروسي من عام 2011 إلى عام 2015 كان 6.4 لكل 100000 [38].

بالإضافة إلى ذلك، أشارت دراسة مدتها ثلاث سنوات (2013–2015) في مصر إلى أن 573 من أصل 1337 حالة التهاب السحايا (42.86%) كانت بسبب الالتهابات الفيروسية [39]. علاوة على ذلك، تم الإبلاغ عن نسب أعلى من التهاب السحايا الفيروسي في الأردن ، حيث وصلت إلى 83% من جميع حالات التهاب السحايا بين عامي 2001 و 2004 ، و 81% في عام 2014 [40]. علاوة على ذلك، أظهرت دراسة في لبنان أن 82.7% من الأشخاص الخاضعين للدراسة تم تشخيصهم بالتهاب السحايا الفيروسي ، بينما تم تشخيص 17.3% فقط بالتهاب السحايا الجرثومي[41].

3- المظاهر السريرية والتشخيص:

على الرغم من أن مسببات التهاب السحايا يمكن أن تختلف، إلا أن الأعراض عادة ما تكون متشابهة. في الواقع ، يمكن أن تكون علامات وأعراض التهاب السحايا مشابهة لتلك الخاصة بأمراض أخرى مثل التهاب الدماغ أو خراجات الدماغ ، وبالتالي ، يمكن تشخيص التهاب السحايا بشكل خاطئ [42].هناك عدد من عوامل الخطر المعروفة بزيادة قابلية الفرد للإصابة بالتهاب السحايا الحاد، بما في ذلك المناعة الضعيفة والعمر وتاريخ السفر وعدوى فيروس نقص المناعة البشرية [31].

لأكثر من مئة عام، تم تقييم التهاب السحايا من خلال وجود علامة Brudzinski ، أو علامة Kering ، أو الصلابة القفوية ، وهي أشهر الاختبارات السريرية التي يستخدمها الأطباء لتقييم ما إذا كان يجب أن يخضع المريض للبزل القطني. يتم تحديد علامة Brudzinski عندما يؤدي تصلب الرقبة الشديد إلى ثني الركبتين والوركين عند ثني الرقبة [43]. يتم تحديد علامة Kering عندما تكون هناك مقاومة أو ألم عندما يتم ثني ركبة المريض بزاوية 90 درجة ويتم تقويم الساق ببطء من قبل الطبيب [44]. على الرغم من أن هذه العلامات تستخدم على نطاق واسع، فقد أظهرت الدراسات أن الدقة التشخيصية لهذه التقييمات الجسدية لا تختلف اختلافا كبيرا بين حالات التهاب السحايا والحالات العادية [43].

لذلك، ينصح بأن يخضع المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا المشتبه به لبزل السائل الدماغي الشوكي بغض النظر عن وجود أو عدم وجود هذه العلامات الجسدية [43-44]. المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا عادة ما يعانون من الحمى والقشعريرة وآلام في البطن والغثيان والصداع [32].

تشمل المظاهر الأخرى للمرض التنفس القصير والسريع، وفقدان الشهية، وتصلب الرقبة والألم، والحساسية للضوء الساطع [45]. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضاً أن ترتبط صعوبة التركيز, وكذلك الرؤية المزدوجة بالتهاب السحايا وقد تستمر بعد الشفاء [46].

يبدأ تشخيص التهاب السحايا بالفحص البدني ومراجعة التاريخ الصحي للمريض بحثا عن أي من العلامات المذكورة أعلاه. لاختبار العوامل المسببة، هناك حاجة إلى البزل القطني وجمع السائل الدماغي الشوكي. يتم تنفيذ الإجراء بينما يكون المريض في وضع الاستلقاء أو الجلوس، ويتم حقن إبرة مجوفة في الحيز تحت العنكبوتية بين الفقرات L3 أو L4 أو L5 ، حيث يتم بزل السائل الدماغي النخاعي [47].

يتم اختبار السائل الدماغي النخاعي لتحديد عدد خلايا الدم الحمراء وعدد كريات الدم البيضاء وكذلك مستويات الغلوكوز والبروتين. يساعد عدد الخلايا عادة في التمييز بين الأنواع المختلفة من التهاب السحايا. على سبيل المثال، عادة ما يُلاحَظ ارتفاع عدد كرات الدم البيضاء قد يصل إلى 500 خلية / ميكرولتر مع نسبة كبيرة من العدلات (>80%) في التهاب السحايا الجرثومي. علاوة على ذلك، في التهاب السحايا الجرثومي تنخفض نسبة الجلوكوز CSF / الدم (< 0.4) ، ومستوى البروتين المرتفع (1 جم / لتر) هي مؤشرات على التهاب السحايا الجرثومي [48]. بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام تركيز اللاكتات (≤ 3.4 مليمول / لتر) للتمييز بين التهاب السحايا الفيروسي والبكتيري بنوعية 100%[39]. تلوين جرام والرسابة البكتيرية هي الأدوات التشخيصية الرئيسية لتحديد الالتهابات البكتيرية [48].

ويشتبه في التهاب السحايا الفيروسي عندما يكون تلوين غرام وخلوية السائل الدماغي الشوكي سلبية. في التهاب السحايا الفيروسي ، يتجاوز عدد كرات الدم البيضاء الحد السوي (5 كريات) ويكون عادة بين 80 و 200 خلية / ميكرولتر (كثرة الكريات البيضاء) ، مع نسبة كبيرة من الخلايا الليمفاوية (>80%) [34].

أيضا ، عادة ما تظل مستويات الجلوكوز والبروتين طبيعية [49]. تعتبر كثرة الكريات بشكل عام معياراً مهماً لتشخيص التهاب السحايا الفيروسي. عادة ما يكون وجود كثرة الكريات البيضاء العدلة مؤشراً على التهاب السحايا الجرثومي بدلاً من التهاب السحايا الفيروسي. ومع ذلك ، فقد وجد أن 25% من المرضى الذين يعانون من تشوهات الجهاز العصبي المركزي الناجمة عن العوامل الفيروسية لديهم كثرة العدلات [50] .

الشكل(5)

A. Kering sign



B. Brudzinski sign



المعيار الذهبي لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي الحاد هو الكشف عن البكتيريا القابلة للحياة من السائل النخاعي (CSF) عن طريق الزرع [51]. غالبا ما يستخدم الدليل غير المباشر على الالتهاب في السائل الدماغي الشوكي، مثل كثرة الكريات البيضاء مع العدلات السائدة، والبروتين المرتفع، ونقص السكر، كبديل لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد لتوجيه العلاج التجريبي [48].

أصبح استخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل للكشف عن الحمض النووي البكتيري من السائل الدماغي الشوكي منتشراً بسرعة. على الرغم من أن هذا النهج أكثر حساسية من الزرع، إلا أنه صعب ومكلف وغير متواجد في معظم المشافي والمراكز الصحية [52].

تستند جميع الأعراض السريرية الأساسية وعلامات التهاب السحايا الجرثومي الحاد مع تغيرات السائل الدماغي الشوكي الموصوفة تقليديا في الأدبيات إلى استخدام الزرع كمعيار ذهبي [51-52]. وجدت العديد من الدراسات التي قارنت نتائج الزرع البكتيرية مع تفاعل البوليميراز المتسلسل أن 30 – 50 % من عينات السائل الدماغي الشوكي سلبية الزرع تكون إيجابية وفقا لتفاعل البوليميراز المتسلسل, هذه النتيجة لها آثار على جودة رعاية المرضى في المواقع التي لا يوجد فيها تشخيص تفاعل البوليميراز المتسلسل, لأن معظم هؤلاء المرضى في أحسن الأحوال، لن يتم تقديم أنظمة علاجية للإنتان المفترض ، وهو دون المستوى الأمثل لعلاج التهاب السحايا الجرثومي الحاد من حيث جرعة المضادات الحيوية ومدة العلاج [53-54].

وبالتالي يمكن القول أنه في بعض الحالات التي تظهر زرعاً جرثومياً سلبياً يكون السبب الحقيقي هو جرثومي, وبالنظر في الأمر نرى عدة أسباب أهمها تلقي هؤلاء المرضى الصادات الحيوية قبل بزل السائل وزرعه على الأوساط الخاصة [55], ما بين ثلث ونصف المرضى المقبولين إلى المستشفيات في بريطانيا بسبب التهاب السحايا الجرثومي يكونون قد تلقوا بالفعل شكل من أشكال المضادات الحيوية قبل التشخيص القطني الأصلي ومثل هذه المعالجة المسبقة قد تغير في نتائج السائل الدماغي الشوكي بما فيه الكفاية لتسبب الارتباك

التشخيصي و قد تصبح نتائج الزرع الجرثومية سلبية و قد لا يكون من الممكن التعرف على التهاب السحايا في وقت التشخيص على أنه بكتيري بطبيعته [56]. حيث أن الزروع الجرثومية تقل إيجابيتها بعد ساعات من تناول الصادات لتتناقص إيجابيتها من 88% إلى 55% بعد 4 ساعات فقط من تناول الصادات [57].

وبالتالي فإن الأداة القياسية الذهبية لتشخيص التهاب السحايا هي تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) ، فهو يتميز بحساسية وخصوصية عالية ، ويمكن استخدامه لتشخيص أو استبعاد التهاب السحايا الجرثومي إذا كانت نتائج صبغة غرام والزرع الجرثومي سلبية ويحدد أيضاً الحمض النووي الفيروسي أو الحمض النووي الريبي في السائل الدماغي الشوكي للمريض [58].

4- مسببات التهاب السحايا:

4-1 التهاب السحايا الفطري:

تنتشر الفطريات إلى حد كبير في البيئة ويتم التعرف على أكثر من 100 ألف نوع حالياً. فقط 300 منها يمكن أن تسبب مرضاً بشرياً ويمكن لأقلية منها أن تؤدي لإصابة الجهاز العصبي المركزي [59]. إن تزايد معدل الإصابة بالتهابات الجهاز العصبي المركزي الفطرية سببه حالياً العديد من العوامل بما في ذلك النسبة المتزايدة من المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، مثل أولئك الذين يخضعون لتثبيط المناعة الدوائية والعلاج الكيميائي، والعدد الكبير من المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية والإيدز.

من الصعب تشخيص التهاب السحايا الفطري (FM) لأن أعراضه غير محددة وعلامات تخريش السحايا يمكن أن تكون غائبة, هذه الصعوبة في تشخيص (FM) يسبب تأخير في العلاج المحدد وزيادة من حيث المراضة ومعدل الوفيات [60-61].

تواتر التهاب السحايا الفطري في البلدان المتقدمة منخفض بالمقارنة مع التهاب السحايا الجرثومي، كما تم تقييمه بواسطة دراسة تقييم سجلات الزرع الإيجابية من السائل الدماغي الشوكي في إنجلترا وويلز [62].

سلطت الدراسة المجراة في إنجلترا وويلز الضوء على تواتر التهاب السحايا الفطري وتبين أنه يقترب من تسع حالات لكل 100000 نسمة خلال فترة الدراسة التي استمرت 8 سنوات وتم تحديد المبيضات البيض باعتبارها الممرض الفطري الرئيسي [63]. إذا نظرنا إلى الالتهابات الفطرية الغازية، نجد حدوث 27.2 حالة من أصل 100000 مريض سنوياً في عينة من سكان الولايات المتحدة الأمريكية [64].

الغالبية العظمى من المرضى يعانون من نقص المناعة ومرض السكري، والأمراض الرئوية المزمنة وكان السرطان وتناول الأدوية المثبطة للمناعة من الأسباب الرئيسية لنقص المناعة. كانت المبيضات هي المسؤولة عن أعلى تواتر، ولكن 0.5% فقط من الحالات شملت الجهاز العصبي المركزي، مما يجعل التهاب السحايا من المبيضات غير شائع إلى حد ما [63-64].

هناك صعوبة في تشخيص التهاب السحايا الفطري لأن الاشتباه بالعدوى الفطرية منخفض عند تشخيص التهاب السحايا كما أن حساسية الزرع الفطري للسائل الدماغي الشوكي منخفضة [65].

4-2 التهاب السحايا السلي:

التهاب السحايا السلي هو مرض مدمر للجهاز العصبي المركزي. يؤثر في المقام الأول على السحايا في الدماغ والنخاع الشوكي , المرضى المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية لديهم نسبة عالية من التهاب السحايا السلي وبالتالي فإن التشخيص المبكر مهم لنجاح العلاج[66]. غالبا ما يظل التشخيص مشكلة على الرغم من العديد من التطورات المهمة في تقنيات التشخيص[67] .

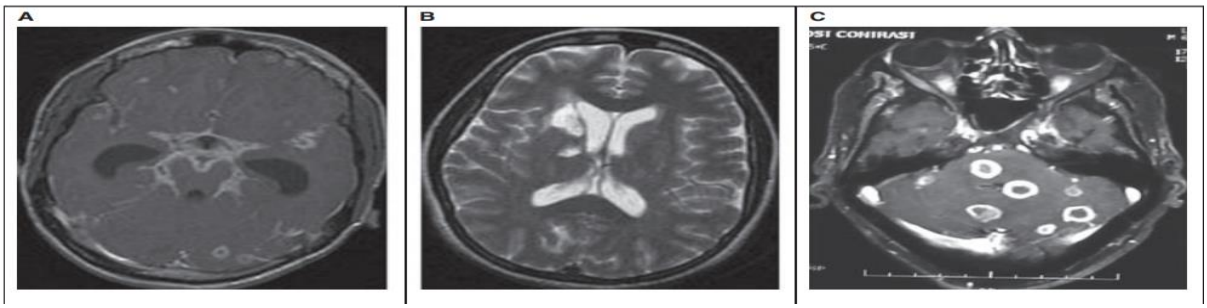
وفيات ومراضة التهاب السحايا السلي مرتفع بشكل استثنائي , معدل الإصابة الدقيق وانتشار التهاب السحايا السلي في معظم أنحاء العالم غير معروف بالضبط. في البلدان المتقدمة وعلى الرغم من الانخفاض العام في أعداد حالات السل، فإن نسبة حالات السل خارج الرئة والتهاب السحايا السلي يزداد.

في ألمانيا، 26302 حالة سل تم تسجيلها خلال الفترة 2000-2005. النسبة من المرضى الذين يعانون من مرض السل خارج الرئة بما في ذلك التهاب السحايا السلي كان 21.6% [68].

يحدث التهاب السحايا السلي بسبب المتفطرة السلية و هي عصية ، هوائية ، غير متحركة وهي بكتيريا محبة للحمض حيث يتم تلوينها بصبغة تسيل نيلسون. ويتم زرعها على وسط لوفن شتاين–جنسن [69].

فحص السائل الدماغي الشوكي أمر بالغ الأهمية لتأكيد التشخيص. تساعد التغيرات المميزة في السائل في التمييز بين الأسباب الأخرى لالتهاب السحايا المزمن. التغيرات النموذجية في السائل النخاعي هي كثرة الكريات البيضاء وانخفاض مستويات الجلوكوز وارتفاع البروتين. ومع ذلك، فإن المعيار الذهبي للتشخيص هو تحري عصيات السل في السائل الدماغي الشوكي. لسوء الحظ، فإن تحري عصية كوخ في السائل إيجابي فقط في5–30 % من المرضى. وزرع المتفطرة السلية ليس إيجابي دائما ويستغرق الأمر عدة أسابيع للحصول على نتيجة إيجابية [70] .

يعتبر كل من التصوير المقطعي المحوسب والرنين المغناطيسي قيمين في التهاب السحايا السلي لتشخيص وتقييم المضاعفات. التغييرات المقطعية المحوسبة المميزة تشمل تعزيز القاعدية، وجود الافرازات، استسقاء الرأس والاحتشاء حول البطين. تعزيز السحايا القاعدي واستسقاء الرأس هي تشوهات التصوير الأكثر شيوعاً. تم اعتبار التصوير المقطعي المحوسب علامة تصوير حساسة ومحددة [71].



الشكل (6)

(A) تصوير الجمجمة بالرنين المغناطيسي المعزز بالجادولينيوم الذي يظهر إفرازات قاعدية سميكة في منطقة الجمجمة وتوسع البطين السلي الصغير المتعدد.

(B) صورة الرنين المغناطيسي T2 تظهر العقدة القاعدية اليمنى والمهاد.

(C) تصوير الجمجمة بالرنين المغناطيسي المعزز بالجادولينيوم الذي يظهر الورم السلي المتعدد في مريض مصاب بالتهاب السحايا السلي.

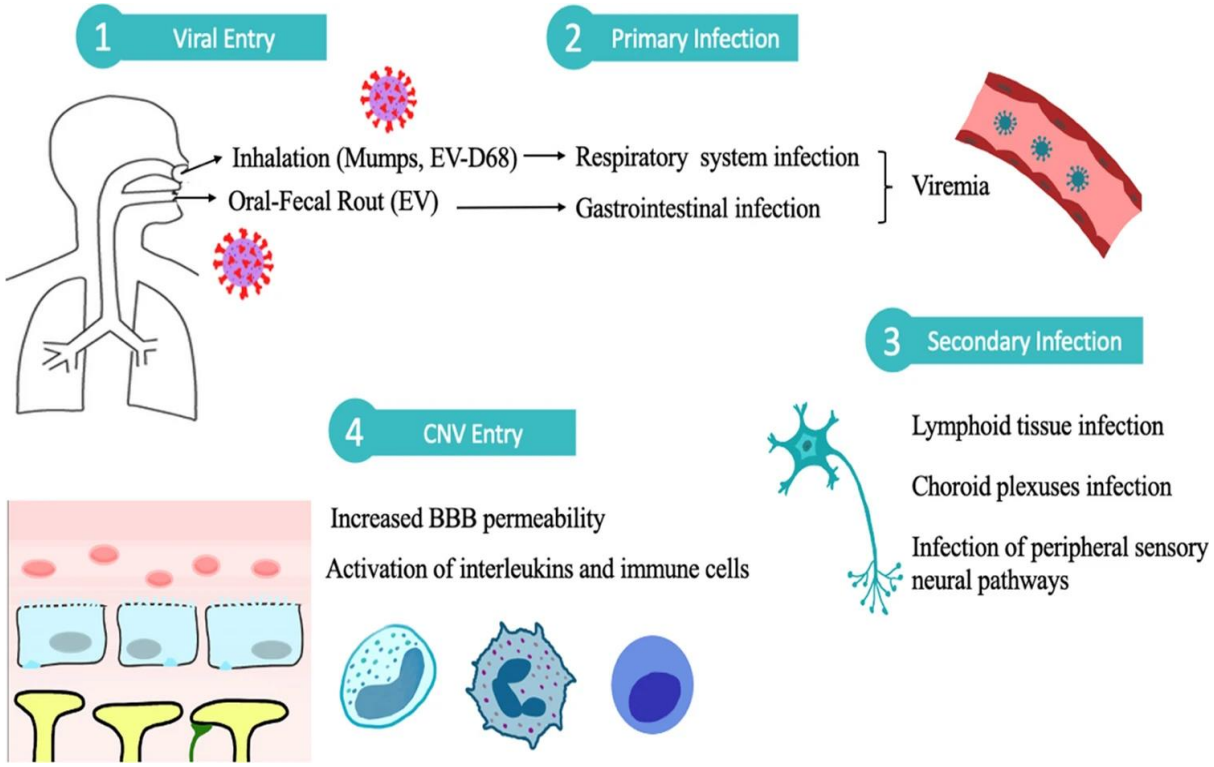
4-3 التهاب السحايا الفيروسي:

نتيجة للقاحات النكاف والحصبة والحصبة الألمانية، حلت الفيروسات المعوية محل النكاف كالسبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا الفيروسي عند الأطفال ,كما تشكل الفيروسات المعوية 80% من نسبة الإصابة بالتهاب السحايا الفيروسي لدى البالغين [72]. ذكرت مقالة بحثية في لندن عام 2008 أن من بين 144 بالغاً يعانون من التهاب السحايا العقيم ،72 فقط لديهم تشخيص مؤكد. كانت الفيروسات المعوية هي الأكثر شيوعاً و تمثل 46% ، تليها الهربس البسيط النمط الثاني 31%، فيروس الحماق النطاقي 11% وفيروس الهربس البسيط من النمط 1 4% [73].

4 – 3 – 1 التهاب السحايا الفيروسي: المسببات وفق الشيوع [72-73-74-75] :

- الفيروسات المعوية
- فيروسات الهربس البسيط (HSV-2 و HSV-1)
- فيروس الحماق النطاقي (VZV)
- فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)
- فيروس إبشتاين بار (EBV)
- فيروس النكاف
- الفيروس المضخم للخلايا (CMV)
- فيروس التهاب المشيمة اللمفاوي (LCMV)

كما أسلفنا, تحتل الفيروسات المعوية السبب الأكثر شيوعا لالتهاب السحايا الفيروسي ,فهي تمثل معظم الحالات في جميع الأعمار التي تم تحديد السبب فيها [72].يشير مصطلح الفيروسات المعوية إلى طريق الانتقال بدلا من أعراض العدوى. تكون العدوى بهذه الفيروسات في الغالب بدون أعراض ومع ذلك ، يمكن أن تسبب التهابات جهازية ، ولها ميل إلى أن تكون غازية للأعصاب[74].



الشكل (7) عرض تخطيطي للسمات العامة المسببة لالتهاب السحايا الفيروسي

قد يصاحب التهاب السحايا مظاهر عدوى أخرى للفيروس المعوي ، بما في ذلك الحويصلات الموضعية مثل اليد والقدم والفم , وبقع حطاطية معممة و طفح [76]. معظم الحالات التي تترافق مع التهاب السحايا بأعراض سريرية أخرى تكون محدودة ذاتياً وتحمل تشخيصاً جيداً. ومع ذلك ، فإن التهاب السحايا بالفيروس المعوي قد يسبب أعراضاً شديدة ، مع حمى معتدلة أو عالية, وعدة أيام من الصداع الشديد الذي يستدعي تسكين المواد الأفيونية و قد يحدث تدهور مفاجئ في الحالة العقلية ناتجة عن تقدم التهاب السحايا إلى التهاب السحايا والدماغ [77].

لا يمكن التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي سريرياً بشكل موثوق ، وكلها مشتبه بها و يجب إحالة الحالات إلى المستشفى. التهاب السحايا الفيروسي هو الأكثر شيوعاً في الأطفال الصغار و يتناقص معدل الإصابة الفيروسية مع تقدم العمر [78].



الشكل (8) متلازمة اليد والقدم والفم وهي بقع حطاطية وطفح بسبب الإصابة الفيروسية

4-3-2 موجودات السائل الدماغي الشوكي :

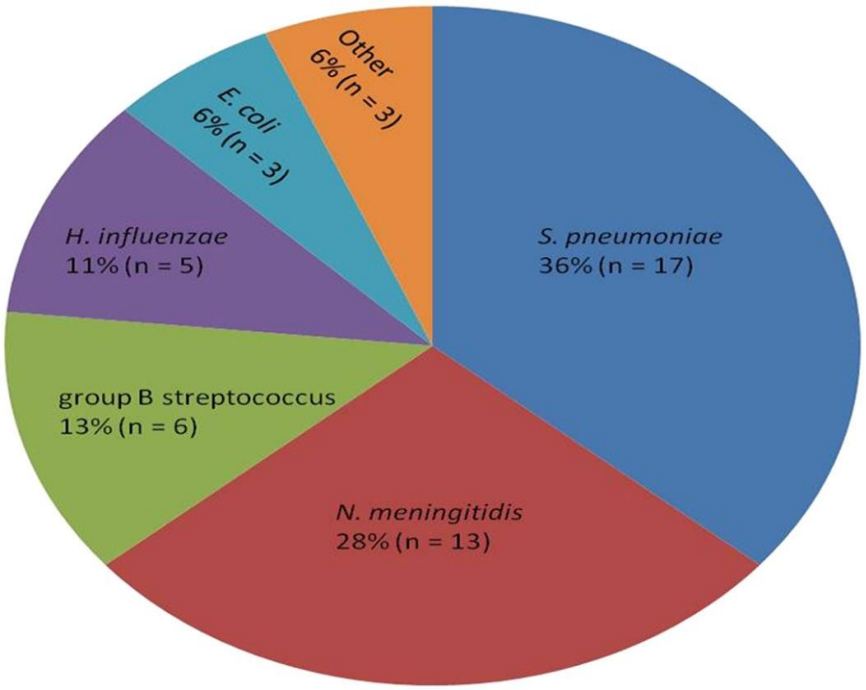
في التحليل الخلوي والكيميائي الحيوي للسائل الدماغي الشوكي، تظهر كثرة الكريات اللمفاوية 5-200 /ملم^3 وقد تصل أحيانا إلى 1000/ملم^3 تكون مستويات الجلوكوز ضمن السوي ومستوى البروتين سوي إلى المرتفع قليلا. بعض المقايسات الأخرى التي يمكن إجراءها هي قياس مستوى اللاكتات و LDH للسائل وتكون عادة ضمن المجال السوي أو ترتفع قليلا في حالة الالتهاب بالمسبب الفيروسي [79-80-81] .

زرع الفيروسات من السائل الدماغي الشوكي أو الدم أو البول كان يعتبر المعيار الذهبي لتشخيص العديد من مسببات الأمراض الفيروسية التي تسبب التهاب السحايا؛ ولكنه إجراء بطيء ومكلف وغير حساس دائما. لذلك كان التطور الأكثر قيمة في السنوات الأخيرة هو إنشاء تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) كطريقة سريعة وحساسة ومحددة للتشخيص [82].

تقدم العديد من المختبرات المرجعية الآن خدمة CSF PCR التي تغطي الفيروسات المعوية وHSV مع خيار الاختبار أيضا ل CMV أو VZV أو EBV. ثبت أن فحوصات تفاعل البوليميراز المتسلسل العكسي (RT–PCR) للفيروسات المعوية تكون أكثر حساسية وسرعة من زرع السائل الدماغي الشوكي[83]. وأثبتت مقايسات فيروسات الهربس فعاليتها بنفس القدر في تحسين دقة وسرعة التشخيص [84].

4 – 4 التهاب السحايا الجرثومي :

في حين أن التهاب السحايا الجرثومي الحاد أصبح أقل شيوعاً في البلدان المتقدمة بسبب الاستخدام واسع النطاق للقاحات ضد العقدية الرئوية ، النيسرية السحائية ، والمستدمية النزلية ، لكنه لا يزال يحدث في جميع أنحاء العالم , ففي عام 2013 ما يقدر بنحو 16 مليون حالة من التهاب السحايا الجرثومي الحاد حدثت , وهو عادة ما يكون قاتلاً ما لم يتم استخدام المضادات الحيوية المناسبة التي لها القدرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي [85] .



الشكل (9) الميكروبات الأكثر شيوعا لالتهاب السحايا

4-4-1 عوامل الخطر لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد لدى البالغين وكبار السن [86-87-88] :

❖ الأمراض الرئوية:

- الالتهاب الرئوي المزمن
- مرض الانسداد الرئوي المزمن
- الربو
- التدخين

❖ الخباثات:

- سرطان الجلد
- سرطان الدم الليمفاوي المزمن
- السرطانات المتقدمة
- العلاج الكيميائي
- الانتقالات السرطانية

❖ أمراض المناعة الذاتية:

- التهاب المفاصل الروماتويدي
- الذئبة الحمامية الجهازية

❖ نقص المناعة:

- عدوى فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)
- نقص المناعة الأولية
- زرع الأعضاء
- فقر الدم الوخيم
- إدمان الكحول

❖ أخرى:

- مرض كلوي مزمن, غسيل الكلى أو عدوى المسالك البولية أو عدوى الكلى ، بما في ذلك المصابين بحصوات الكلى
- أمراض الكبد المزمنة وتليف الكبد
- صدمة أو انخفاض ضغط الدم
- جراحة الأعصاب القحفية الأخيرة
- الداء السكري

4 – 4 – 2 موجودات السائل الدماغي الشوكي :

عادة ، يُظهر السائل الدماغي النخاعي ارتفاع في الكريات البيضاء وقد يتجاوز 500 كرية /ملم^3 مع غلبة العدلات >80% ، ارتفاع البروتين عن القيم السوية > 0.5 غ/ل ، انخفاض الغلوكوز أقل من ثلثي قيمته في الدم ، صبغة غرام الإيجابية ، ونمو البكتيريا على وسائط الزرع المناسبة [34–89–90].

من المميز في التهاب السحايا الجرثومي عن باقي الأنواع الأخرى (العقيم , الفطري , السلي) هو ارتفاع قيم كلاً من اللاكتات و نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) , حيث أن ارتفاع قيمة اللاكتات أكثر من 3.4 مل مول/ل يدل على إصابة جرثومية وبحساسية 100% بينما قد تصل قيم (LDH) إلى 4 أضعاف قيمته السوية في السائل في التهاب السحايا الجرثومي [91–92] .

5 – علاج التهاب السحايا :

يعتمد اختيار المضادات الحيوية على الكائن الحي المعزول , في معظم الحالات ، يجب أن يكون العلاج الأولي تجريبياً و يجب أن يحتوي المضاد الحيوي المختار على نشاط مبيد للجراثيم في CSF, أظهرت الدراسات التي أجريت على أن تأثير مبيد الجراثيم ضروري لتعقيم السائل الدماغي النخاعي والبقاء على قيد الحياة [94].

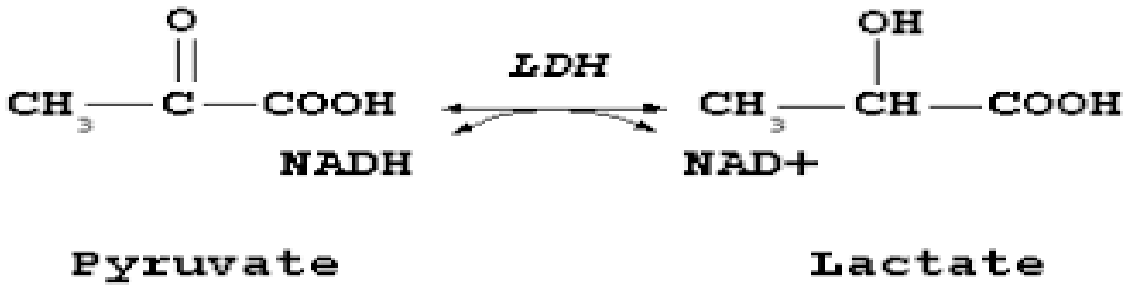
مدة العلاج بالمضادات الحيوية تعتمد على الكائن الحي المعزول. بالنسبة للمكورات الرئوية والمستدمية النزلية 10– 14 يوما بينما تكون المدة 7 أيام اذا تم تشخيص الإصابة بالنيسيريا السحائية. بينما تكون المدة من 14–21 يوم اذا تم تشخيص الالتهاب بالمكورات العقدية المجموعة B [95].

في معظم حالات التهاب السحايا الجرثومي يكون السيفالوسبورين (سيفوتاكسيم أو سيفترياكسون) هو الخيار التجريبي الأنسب عند تشخيص النيسيريا السحائية والمكورات العقدية الرئوية والمستدمية النزلية وهي تخترق السائل الدماغي الشوكي بشكل جيد. تستخدم الأمينوغليكوزيدات في بعض الأحيان بالإضافة إلى ذلك ولكن ليس وحدها لأنها في كثير من الأحيان لا تتجاوز الحد الأدنى المثبط للبكتيريا سلبية الجرام وقد لا تكون ناجحة في القضاء على مسببات الأمراض [96].

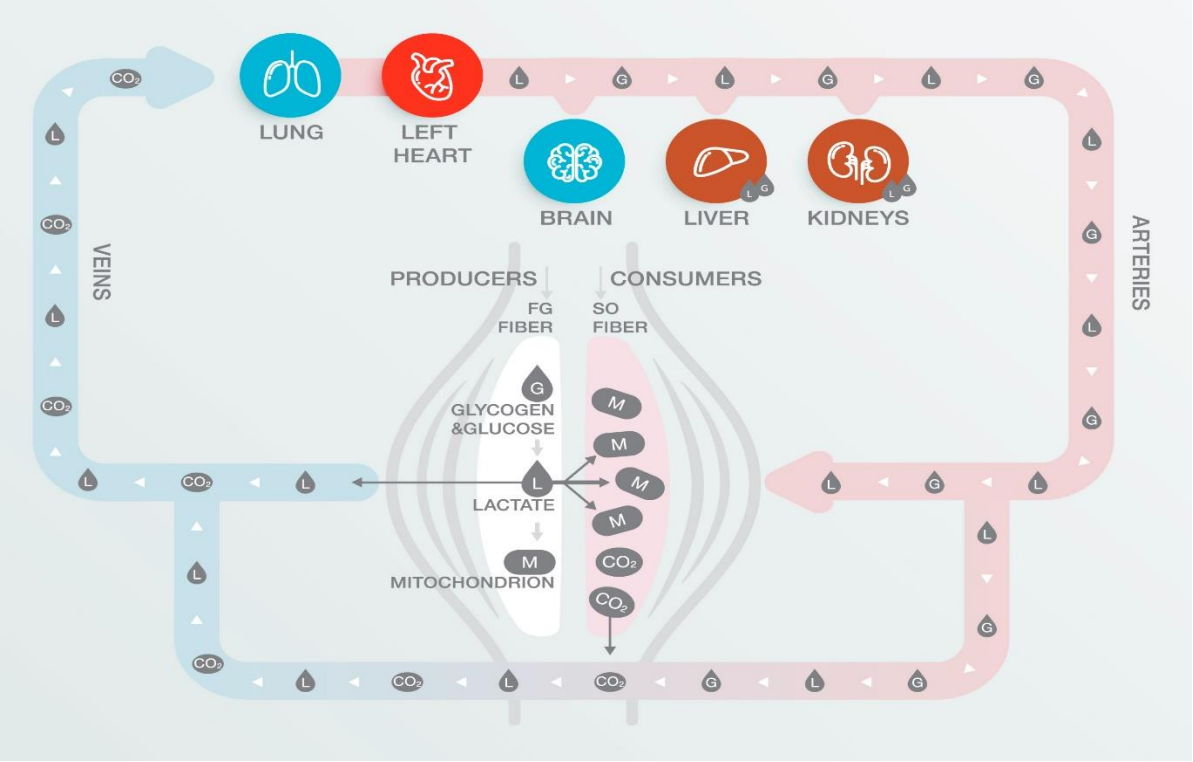
في التهاب السحايا العقيم يكون العلاج بشكل رئيسي هو تحسين الحالة العامة وتعويض السوائل والشوارد وتخفيض الحرارة , ويمكن في الحالات الشديدة إعطاء الأسيكلوفير ، الذي يعطى عن طريق الوريد (10 ملغ/ كغ كل 8 ساعات) , أدوية الخط الثاني الأخرى المضادة للفيروسات هي فوسكارنت و سيدوفوفير وكذلك غانسيكلوفير مع المراقبة الدقيقة للوظائف الكلوية [97].

6 – اللاكتات:

اللاكتات هو مصدر رئيسي للطاقة , وهو جزيء إشارة له تأثيرات شبيهة بالغدد الصماء ؛ حيث أن للاكتات دور في توصيل الركائز المؤكسدة والغلوكونية و في إيصال إشارات الخلية. تتضمن الأمثلة الأخرى تبادل اللاكتات بين الألياف المحللة للسكر والألياف المؤكسدة الحمراء داخل العضلات الهيكلية والقلب والدماغ والكبد والكلى [98] , يتم إنتاج اللاكتات من قبل معظم الأنسجة في الجسم , وهو المنتج النهائي لتحلل السكر اللاهوائي حيث تتحول البيروفات إلى لاكتات بواسطة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز , وهناك العديد من الاضطرابات التي تؤدي إلى تراكم اللاكتات في الأنسجة [99].



الشكل (10) تحول البيروفات إلى لاكتات بواسطة أنزيم LDH



الشكل (11) تزامن ارتفاع معدل تدفق اللاكتات والأكسدة وتكوين الجلوكوز

يتم إنتاج اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي (CSF) عن طريق الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز وهو لا يتأثر بتركيز اللاكتات في الدم ، ويمكن الاستفادة من ذلك في التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا العقيم [39]. عينة السائل الدماغي الشوكي المطلوبة لقياس اللاكتات يجب أن تكون غير مدماة لأن الكريات الحمراء تحوي نسبة كبيرة من اللاكتات [100] , المجال المرجعي للاكتات في السائل الدماغي الشوكي هو 1.1 – 2.4 مل مول/ليتر [101].

6 – 1 أسباب ارتفاع لاكتات السائل الدماغي الشوكي [102] :

- ◄ الانتان داخل الجمجمة والنخاع الشوكي (البكتيرية والفطرية)
- ◄ النوبات (خاصة حالة الصرع البؤري)
- ► السكتة الدماغية
- ► الورم الخبيث
- ► اضطرابات الميتوكوندريا
- ◄ الاضطرابات الاستقلابية الوراثية
- ◄ نزيف تحت العنكبوتية
- ◄ إصابات الدماغ الرضية
- ► إصابة الدماغ بنقص الأكسجين

يمكن القول أن أي شيء يؤدي إلى تحول الاستقلاب إلى لاهوائي سيؤدي بالمقابل إلى زيادة انتاج اللاكتات.

العديد من الدراسات أظهرت أن ارتفاع لاكتات السائل الدماغي الشوكي أكثر من ≤ 3.5 مليمول / لتر لديه حساسية عالية (96–99 ٪) والنوعية (88–94 ٪) لتمييز التهاب السحايا الجرثومي الحاد عن التهاب السحايا الفيروسي الحاد. اللاكتات في CSF هو من أفضل القياسات المستخدمة لتوجيه القرارات لدى الأشخاص المشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا الحاد [103].

علامات السائل الدماغي الشوكي التقليدية، مثل عدد الكريات البيضاء , نسبة الجلوكوز في السائل إلى الدم وقيمة البروتين , كلها لديها حساسية ونوعية منخفضة في تشخيص التهاب السحايا بالرغم من استخدامها بشكل كلاسيكي, بينما يبدي اللاكتات نوعية وحساسية جيدة في التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والعقيم فعلى سبيل المثال ، المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا الفيروسي المعوي يبدي اللاكتات قيمة تنبؤية سلبية عالية تساعد في تأكيد الاشتباه في الإصابة مما يسمح بالتوقف المبكر للمضادات الحيوية [104]. وقياس اللاكتات في السائل هو إجراء غير مكلف ومتوافر مع وقت استجابة سريع ولا يتطلب ارسال عينة دم مرافقة ويساعد في تحديد السياق السريري للمرض بشكل كبير [103].

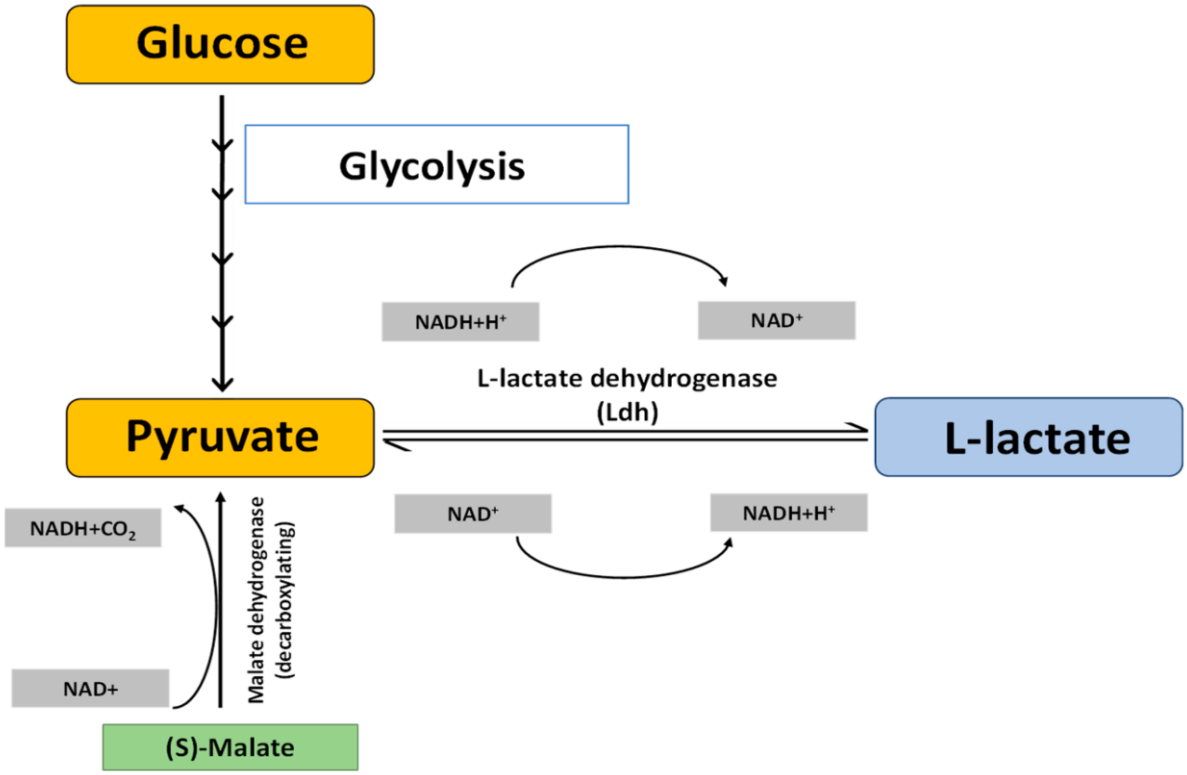
عادة ما يكون اللاكتات مرتفعا إلى الحد الأدنى فقط (< 2.4 ملليمول/لتر) في التهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط. لذلك يشير لاكتات السائل المرتفعة بشكل ملحوظ إلى عدوى بكتيرية في الجهاز العصبي المركزي، وبالمثل ، فإن الأشخاص الذين يعانون من التهاب الدماغ المناعي الذاتي عادة ما يكون لديهم لاكتات السائل سوية لذلك يشير لاكتات CSF المرتفعة بشكل ملحوظ إلى سبب آخر [105].

7 – اللاكتات ديهيدروجيناز LDH:

له دور مهم في العمليات الاستقلابية الحيوية في الجسم وفي عملية انتاج الطاقة وهو يتواجد تقريباً في جميع أنسجة الجسم وبتركيز عالٍ في عضلة القلب والعضلات الهيكلية وخلايا الدم الحمراء والدماغ , يتم إطلاق هذا الأنزيم من الخلايا عندما تتعرض الأنسجة للضرر، مثل احتشاء في العضلة القلبية أو نخر رئوي أو في التهاب السحايا الحاد [106].

تم تحديد القيمة المرجعية لأنزيم لاكتات ديهيدروجيناز من **5 – 38** وحدة / ليتر [107], ولوحظ ارتفاع طفيف في أنشطة CSF LDH في المرضى الذين يعانون من الاضطرابات التالية: ورم خبيث في الدماغ، ورم خبيث فوق الجافية، أورام الجهاز العصبي المركزي الأولية، الحوادث الدماغية الوعائية واعتلال الأعصاب المتعدد

وإصابة الرأس , كما لوحظت ارتفاعات ملحوظة بشكل عرضي في عدد كبير من المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا الجرثومي [108].



الشكل (12)

مصير الأكسدة اللاهوائية للغلوكوز حيث يتم تأكسد التميم NADH بواسطة LDH وتحول البيروفات إلى لاكتات

الفصل الثالث

الدراسة العملية

1-المواد والطرائق:

1-1- تصميم الدراسة ومكانها وزمانها:

تم إجراء هذه الدراسة المقطعية المستعرضة cross-sectional study في مخبر السوائل والكيمياء في مشفى المواساة الجامعي في دمشق خلال الفترة الممتدة بين شهري نيسان **2023** و آذار **2024** على المرضى المشكوك بإصابتهم بالتهاب السحايا وأجري لديهم بزل للسائل الدماغي الشوكي في شعبتي الأمراض العصبية والانتانية في المشفى.

1-2- مجموعة الدراسة:

شملت الدراسة المرضى المقبولين في شعبتي العصبية والأمراض الانتانية تم أخذ موافقة مستنيرة من جميع المرضى (أو من ذويهم في حال تعذر الحصول على موافقتهم).

1-3- معايير الإدخال في الدراسة:

- المرضى الذين تزيد أعمارهم عن **18** سنة
- المرضى المراجعين لمشفى المواساة بأعراض اشتباه التهاب سحايا.
- المرضى الذين تم إجراء البزل القطني لديهم

1-4- معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين لديهم أعراض عصبية بؤرية بسبب إصابة **CNS** في سياق أورام أو التهابات الأوعية
- نتناول الصادات الحيوية خلال **48** ساعة من القبول في المشفى
- المرضى المضعفين مناعيا أو أمراض المناعة الذاتية
- وجود شنت دماغي بريتواني
- المرضى المعرضين للجراحة العصبية التي تضمن فتح السحايا

2- الاعتبارات الأخلاقية (الموافقة المستنيرة):

أنا الطبيب عدنان سراج أقوم بإجراء بحث بعنوان:

دراسة مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز للسائل الدماغي الشوكي في تشخيص التهاب السحايا الحاد لدى البالغين في مشفى المواساة الجامعي.

وصف البحث: سنقوم بجمع عينات سائل دماغي شوكي للمرضى المشكوك بإصابتهم بالتهاب السحايا وأجري بزل السائل لديهم من الشعبتين العصبية والانتانية في مشفى المواساة الجامعي والقيام بدراسة خلوية وكيميائية.

هدف مشروع البحث: قياس مستويات اللاكتات واللاكتات ديهيدروجيناز للسائل الدماغي الشوكي

-المشاركة في البحث طواعية لا إكراه فيها.

- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.

- لا يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج

- سيتم أخذ عينة سائل دماغي شوكي من المشارك

- سيتم أخذ معلومات عن المريض من ملف المشارك.

- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

يملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك.....

أقر بأنني قرأت هذه المعلومات الواردة أعلاه, وشرحت لي بلغة مفهومة وفهمتها وقد أتيح لي أن اسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة وتلقيت إجابة شافية, وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي يجريه الطبيب عدنان سراج في مشفى المواساة الجامعي وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

في: / / توقيع المشارك:.....

3- الأجهزة والمواد المستخدمة في الدراسة:

- أنابيب زجاجية
- أنابيب شعرية
- عدادة نيوبور
- شرائح زجاجية للفحص المجهري
- سواتر
- أنابيب EDTA
- أنابيب جافة
- قطن وكحول
- قفازات لاتكس
- مصل فيزيولوجي
- وسط زرع دموي
- وسط زرع EMB
- بنفسجية الجانسيان
- فوكسين ممدد
- كيت لقياس اللاكتات بالطريقة اللونية الأنزيمية (Biorex Ltd)
- كيت لقياس LDH بالطريقة الأنزيمية (Mindray Bio-Midical Electronics Ltd)
- ماسحات قطنية.
- مجهر ضوئي.
- مثقلة.
- حاضنة

4- طريقة العمل:

- تم أخذ عينة سائل دماغي شوكي من كل مريض لديه أعراض التهاب سحايا حاد بشكل عقيم.
- تم البدء بأخذ **2** مل على أنبوب جاف ثم **4** مل تم توزيعها على أنبوبين **EDTA 2** مل في كل منها.
- تم إجراء دراسة خلوية ل 2 مل المسحوبة في أنبوب **EDTA** تحت المجهر باستخدام عدادة نيوبور وتحديد وجود (كريات بيضاء – كريات حمراء) و تحديد عددها
- تم إجراء تلوين بصبغة رايت لرسابة السائل لتحديد أنواع الكريات البيضاء الموجودة.
- تم إجراء دراسة كيميائية للسائل ل 2 مل المسحوبة في أنبوب زجاجي جاف لتحديد مستويات السكر، البروتين،**CRP**, اللاكتات، واللاكتات ديهيدروجيناز
- تم إجراء تلوين غرام و الزرع الجرثومي لرسابة السائل المبزول بعد تثفيل العينة في أنبوب **EDTA** الثاني.

تم ملء استمارة المريض الي تحتوي معلومات المريض ، وذلك بعد شرح آلية الدراسة وأهميتها للمريض (أو مرافقيه) واطلاعهم على أهدافها، وأخذ موافقتهم المستنيرة على المشاركة في الدراسة.

4-1- استمارة الاستبيان:

البيانات الشخصية:			
الاسم:		**رقم الهاتف:**	
العمر:		**رقم الإضبارة:**	
الجنس:		**رقم استمارة البحث:**	
الموجودات السريرية:			
حرارة :		**غثيان وإقياء:**	
صلابة نقرة:		**تغيم وعي:**	
صداع:		**أعراض أخرى:**	
عوامل الخطورة:			
اضطرابات عصبية:	**أورام دماغية:**	**سوابق جراحية:**	**أمراض أخرى:**
النتائج المخبرية:			
التحليل الخلوي للسائل الدماغي الشوكي		**التحليل الكيميائي للسائل الدماغي الشوكي**	
عدد الكريات البيضاء الإجمالي		**سكر**	
عد تفريقي للكريات البيضاء		**بروتين**	
زرع السائل الدماغي الشوكي		**لاكتات**	
ملاحظات:		**LDH**	
		ملاحظات:	

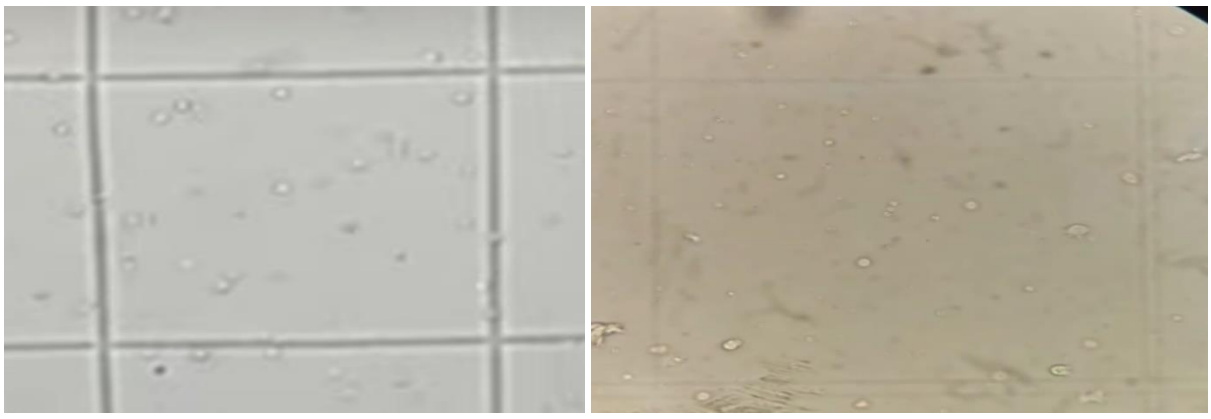
4-2- نوع العينة وطريقة جمعها:

بعد الانتهاء من أخذ قصة المريض وملء الاستمارة قمنا بأخذ عينة سائل دماغي شوكي وزعت على ثلاثة أنابيب وتم والعمل على العينة وذلك حسب شروط الاعتيان المتضمنة : أن لا تكون العينة مدماة – أن يكون السحب أولا على الأنبوب الجاف لأنه قد يتضمن بعض جراثيم الجلد وهو لا يستخدم للزرع الجرثومي – أن يبدأ العمل على العينة خلال ساعتين من البزل – عدم تبريد العينة المخصصة للزرع الجرثومي لأن بعض المكروبات (النيسيريا السحائية) تموت بالتبريد – أن لا يتجاوز مقدار السائل المبزول **10** مل.

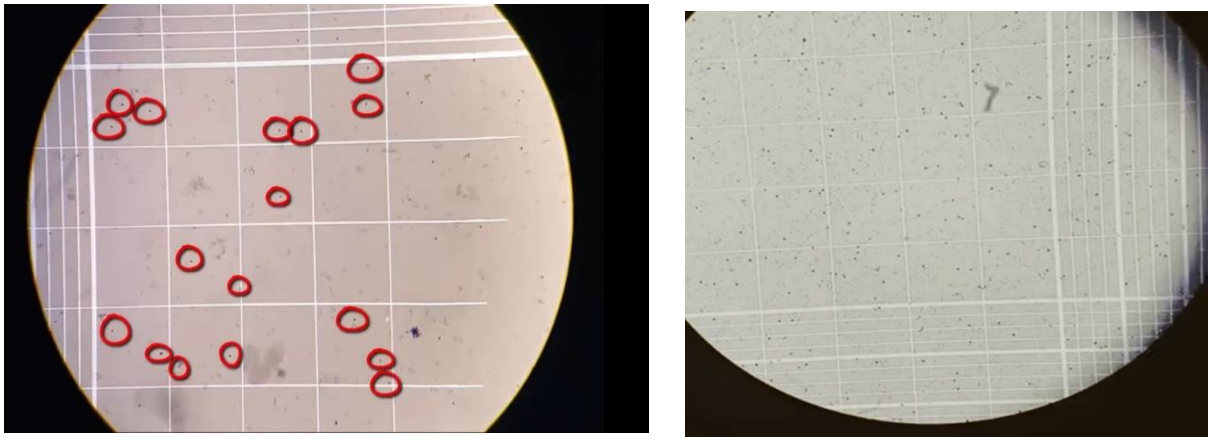
4-3- الدراسة الخلوية للسائل:

تم بدايةً غسل عدادة نيوبور وتركها تجف ثم وضع الساترة المخصصة في المكان المناسب ثم وباستخدام أنبوب شعري تم أخذ بضع قطرات من السائل الدماغي الشوكي من أنبوب EDTA وتمريره إلى حجرة العد تحت الساترة وذلك بلمس رأسه بنقطة التقاء المنصة المرتفعة في العدادة مع الساترة وتم أجراء هذه العملية في طرفي العدادة. تم كشف الساحة المجهرية على تكبير X10 ثم الانتقال إلى تكبير X40 وعد الكريات الحمراء في المربع المركزي وعد الكريات البيضاء في المربعات الأربع المحيطية.

تمت إعادة المزج لعينة السائل في حال كان عدد الكريات البيضاء في أحد المربعات أكثر ب9 كريات من مربع أخر حيث تم اعتباره توزع غير متساو للخلايا وسببه مزج غير كافي أو ملئ غير مناسب للعدادة.



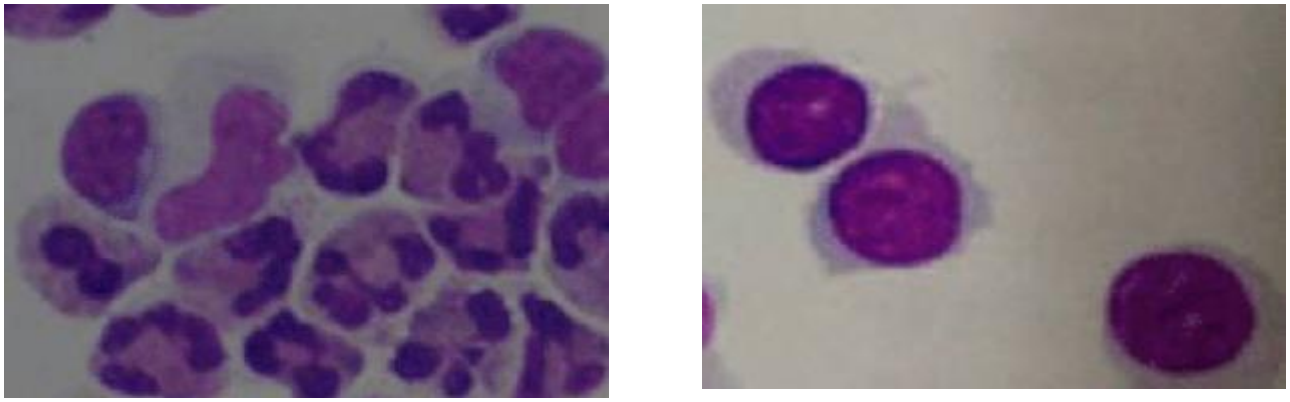
الشكل (13) كريات بيضاء في لسائل الدماغي الشوكي بتكبير 40x



الشكل (14) كريات بيضاء في السائل الدماغي الشوكي بتكبير 10x

4-4- تلوين رسابة السائل بصبغة رايت:

تم تثفيل السائل المتبقي في أنبوب EDTA الأول ورمي الطافي واستخدام الرسابة لإجراء التلوين بصبغة رايت لتحديد نوع الكريات البيضاء المشاهدة



الشكل (15) صبغة رايت تظهر كريات بيضاء ليمفاوية وكريات بيضاء عدلة

4-5- إجراء دراسة كيميائية للسائل :

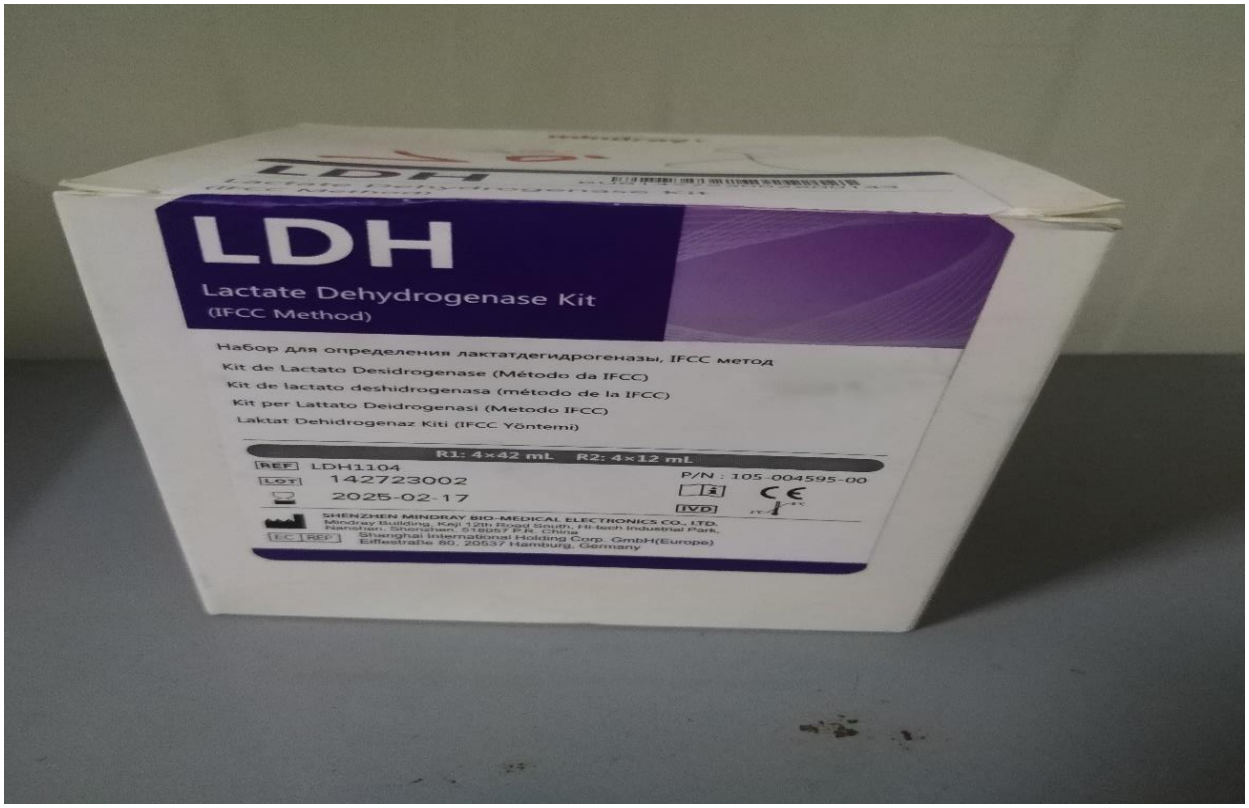
تم إجراء دراسة كيميائية للسائل تتضمن قياس مستويات السكر , البروتين , اللاكتات , اللاكتات ديهيدروجيناز , CRP. وفيما يلي الجدول (1) [8].يظهر المستويات السوية لدى البالغين في السائل الدماغي الشوكي :

الجدول (1) القيم المرجعية لبعض مشعرات السائل الدماغي الشوكي لدى البالغين :

يظهر هذا الجدول المستويات السوية لدى البالغين في السائل الدماغي الشوكي حسب AACC: American Association of Clinical Chemistry		
0		RBCs
5>		WBCs
2.8 – 4.4 mmol/l	60 – 80 mg/dl	Glucose
0.15 – 0.45 g/l	15 – 45 mg/dl	Protein
1.1 – 2.4 mmol/l	10 – 22 mg/dl	Lactate
5 – 38 U/L		LDH



الشكل (16) الكيت المستخدم لقياس اللاكتات في دراستنا



الشكل (17) الكيت المستخدم في قياس LDH في دراستنا



الشكل (18) جهاز Respons 920 لقياس اللاكتات و LDH

4 – 6 زرع السائل على الأوساط الخاصة

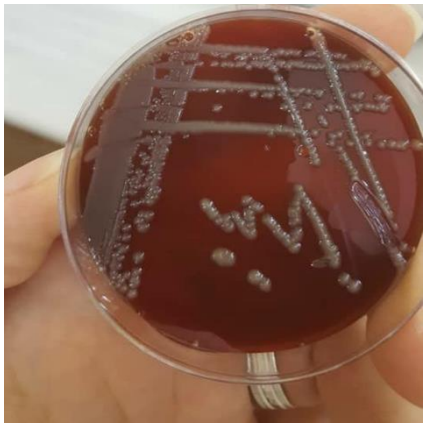
تم تحضير عينات السائل الدماغي الشوكي للزرع عن طريق الطرد المركزي الخلوي من السائل الدماغي الشوكي عند 2000 دورة في الدقيقة لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة , تم مزج العينة ثم أخذنا من العينة قطرة صغيرة بواسطة غانة معدنية معقمة بالتلهيب ومعايرة بحم 1 ميكروليتر وتم زرعها على وسط الأغار الدموي ووسط EMB ثم إغلاق الطبق ووضعه في الحاضنة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة.



عنقوديات مذهبة



عقديات رئوية

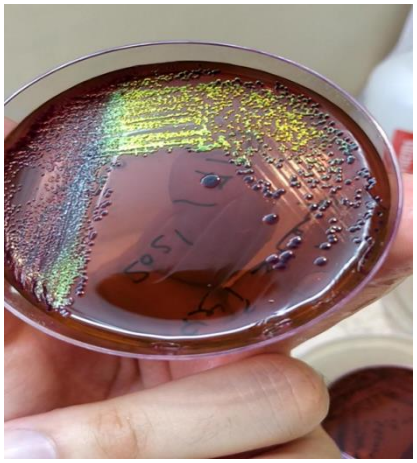


كليبسيلا على الأغار الدموي

الشكل (19) بعض نتائج الزرع الجرثومية



كليبسيلا



ايشريشيا كولي

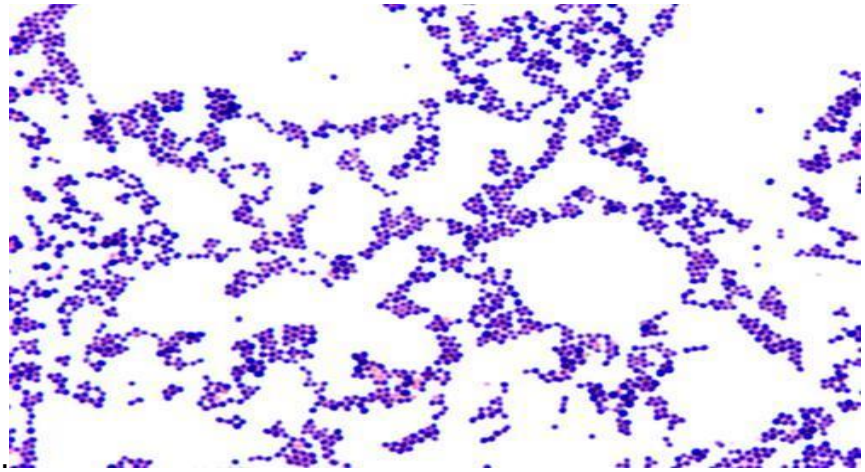


انتيروباكتر

الشكل (20) بعض نتائج الزرع الجرثومية

4-7 : تلوين غرام:

تم إجراء محضرات بتلوين غرام لبعض المستعمرات



الشكل(21) تلوين غرام لبعض االمستعمرات

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

1- مجموعة الدراسة:

كان مجموع عدد المرضى الذين حققوا معايير الادخال للدراسة 100 مريضاً في شعبة الأمراض العصبية وشعبة الأمراض الخمجية وتم تصنيف المرضى حسب نمط الإصابة في مجموعتين:

المجموعة الأولى : التهاب السحايا الجرثومي Bacterial meningitis (BM) وكان عدد المرضى n=38

المجموعة الثانية : التهاب السحايا العقيم Aseptic meningitis (AM) وكان عدد المرضى n=62

1-1 المجموعة الأولى (BM):

- سريرياً: بدء حاد لترفع حروري أكثر من 38.5 مع أحد المظاهر التالية : صلابة نقرة أو تدني مستوى الوعي أو علامات تخريش سحائي أخرى
- مخبرياً: خلايا أكثر من 400/مم3 مع غلبة العدلات – ارتفاع البروتين أكثر من 60 مغ/دل – انخفاض السكر لأقل من 40 مغ/دل بالإضافة لكشف العامل الممرض بالزرع الجرثومي

1-2 المجموعة الثانية (AM) :

- مظاهر سريرية للتخريش السحائي مع أو بدون حرارة
- تعداد كريات بيضاء مرتفع في معظم العينات مع غلبة اللمفاويات
- الغلوكوز ضمن المجال المرجعي
- البروتين ضمن المجال المرجعي
- سلبية تلوين غرام و سلبية الزرع الجرثومي للسائل

أُفرغت المعلومات المجموعة على ملف بيانات أكسل وقمنا بدراستها باستخدام الحاسوب عبر البرنامج الإحصائي IBM SPSS Statistics ووصلنا للنتائج وتم إجراء مايلي:

2-الدراسة الأحصائية

أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية لعينة البحث:

حساب التوزع بالأرقام والنسب المئوية لبعض متغيرات الدراسة :

- الأعراض السريرية
- الجنس
- العمر
- الشعبة
- الزرع الجرثومي

إيجاد بعض المعايير الإحصائية الخاصة بالمتغيرات الرقمية (المتوسط الحسابي – الانحراف المعياري – أدنى قيمة – أعلى قيمة) وذلك للمتغيرات :

- WBCs
- السكر
- البروتين
- اللاكتات
- اللاكتات ديهيدروجيناز

ثانياً :الدراسة الإحصائية الاستدلالية لعينة البحث:

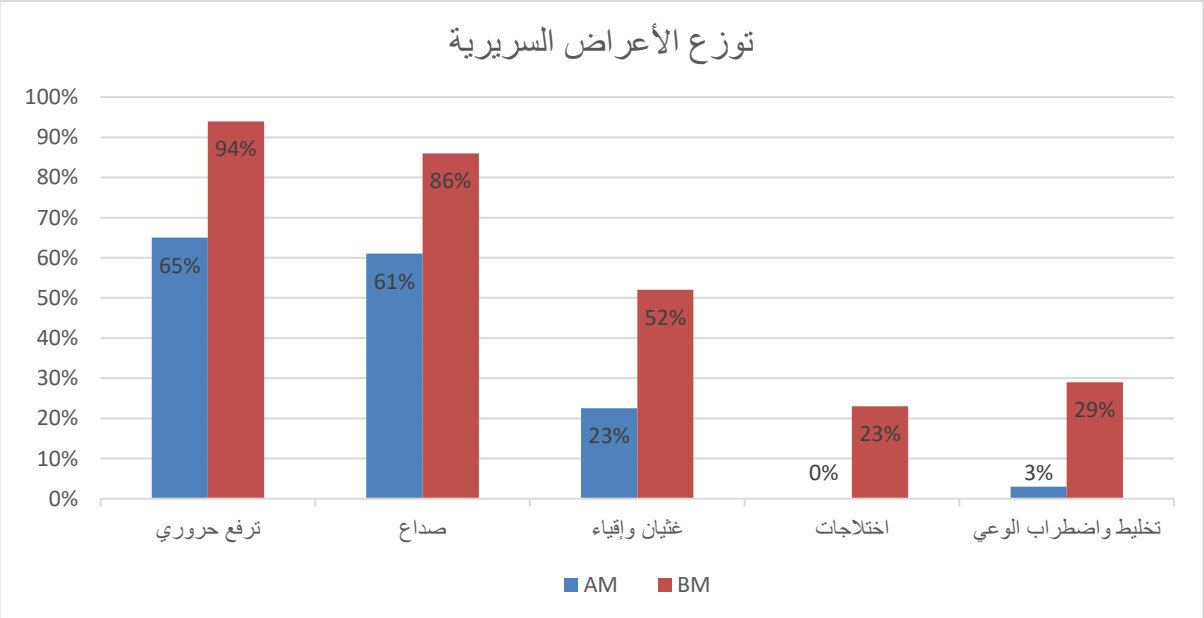
- البحث في احتمال وجود علاقة ما بين المتغيرات السابقة والتهاب السحايا الحاد
- مقارنة النتائج بين المجموعتين (AM , BM)

ثالثاً: دراسة القدرة التنبؤية لمشعري اللاكتات و LDH في تشخيص التهاب السحايا الحاد.

أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية لعينة البحث:

1. الأعراض السريرية للمرضى :

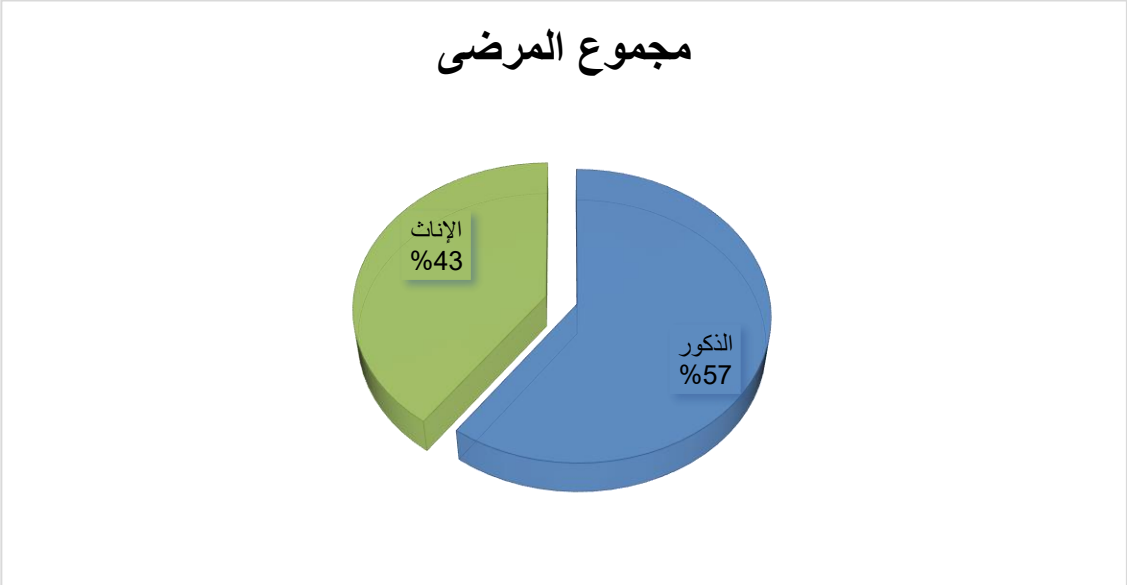
الجدول (2) توزع الأعراض السريرية			
توزع الأعراض السريرية عند المرضى في دراستنا			P-value
الأعراض	BM	AM	
ترفع حروري	36 (94.7%)	40 (64.5%)	0.164
صداع	33 (86.8%)	38 (61.2%)	0.132
غثيان وإقياء	20 (52.6%)	37 (59.6%)	0.085
اختلاجات	9(23.6%)	0	0.000
تخليط واضطراب الوعي	11(28.9%)	2 (3%)	0.002



المخطط (1) توزع الأعراض السريرية

2. توزع المرضى بحسب الجنس

الجدول (3) توزع عينة الدراسة حسب الجنس		
الجنس	BM	AM
ذكر	25	32
أنثى	13	30
المجموع	38	62



المخطط (2) توزع عينة الدراسة حسب الجنس

كانت نسبة الإصابة بالتهاب السحايا متقاربة لدى الجنسين و بدراسة العلاقة بين الجنس والإصابة قمنا بإجراء اختبار chi-square x^2=1.9319 عند معامل ثقة Cnfedince interval = 95% فلم نجد فارق إحصائي هام حيث كانت قيمة P=0.164 (أكبر من 0.05)

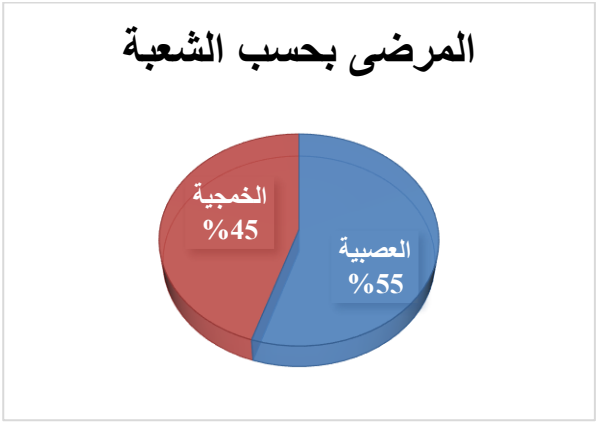
3. توزع المرضى بحسب العمر

كان متوسط أعمار المقبولين في الدراسة 44.13 عاماً كان أكبر عدد من المرضى (49%) ضمن الفئة العمرية [41-60] و بدراسة العلاقة بين العمر والإصابة كانت قيمة chi-square x^2=6.4917 وقيمة P=0.165 فلا يوجد ارتباط بين العمر والإصابة

الجدول (4) : توزع المرضى بحسب الفئات العمرية:		
الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
18-40	32	%32
41-60	49	%49
≤ 61	19	%19
المجموع	100	%100

4. توزع المرضى حسب الشعبة:

كان عدد المقبولين في الشعبة العصبية (55- 55%) بينما عدد المقبولين في الشعبة الانتانية (45 – 45%) وبحساب العلاقة بين الشعبة والإصابة كانت قيمة Chi-square تساوي 1.135 و قيمة p=0.288 أي لا يوجد أي ارتباط بين شعبة القبول والإصابة

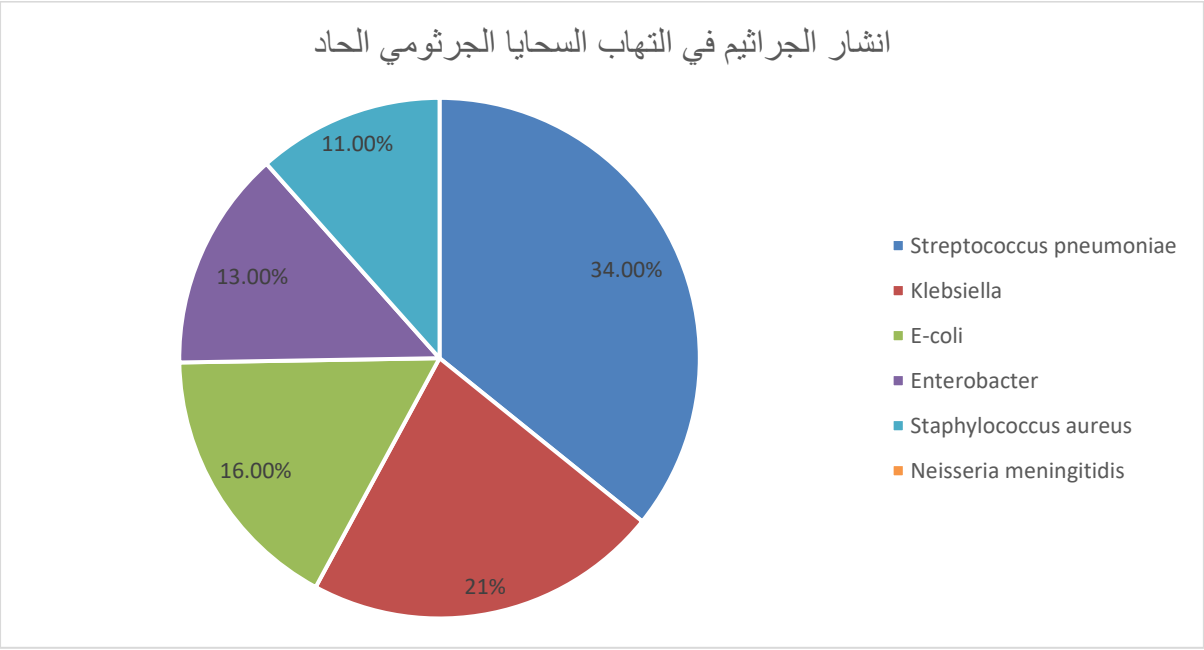


المخطط (3) توزع عينة المرضى حسب الشعبة

5. نتائج الزرع الجرثومي لعينات السائل الدماغي الشوكي:

كانت إيجابية الزرع الجرثومي في دراستنا 38 عينة من 100 بنسبة 38% حيث أظهرت العينات نمواً جرثوميا على وسطي الأغار الدموي وال EMB لدى 38 مريض

الجدول (5) نتائج الزروعات الجرثومية		
الجرثوم المعزول	التواتر	النسبة المئوية
Streptococcus pneumoniae	13	34%
Klebsiella	8	21%
E–coli	6	16%
Enterobacter	5	13%
Staphylococcus aureus	4	11%
Neisseria meningitidis	2	5%



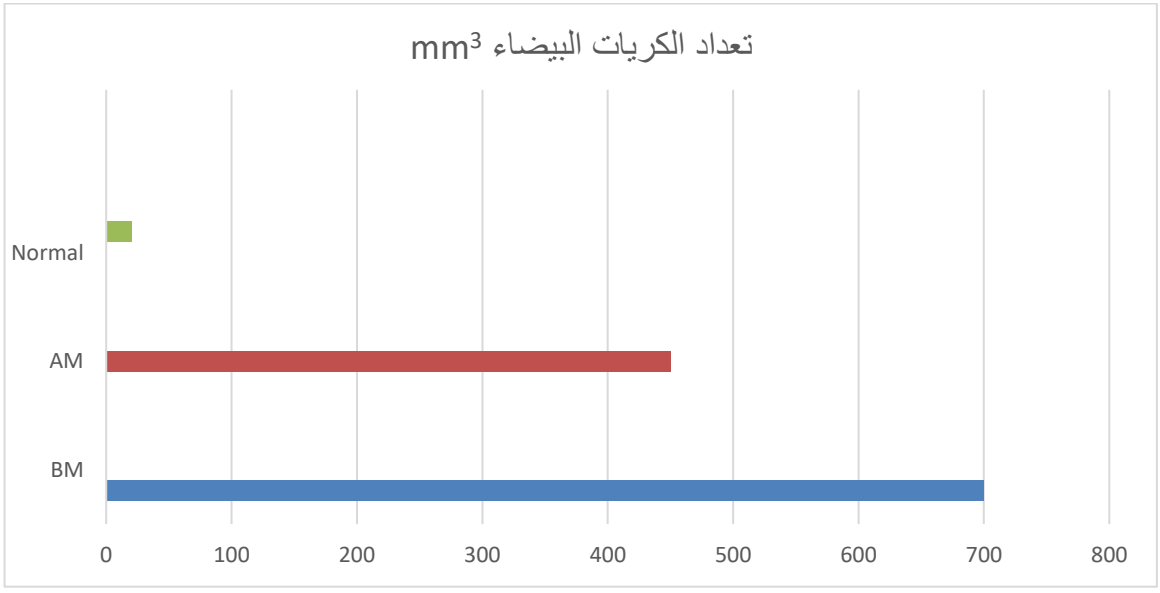
المخطط (4) النسب المئوية للزروعات الجرثومية

6.الكريات البيضاء لدى المرضى في دراستنا

الجدول(6) : عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي		
WBCs /mm^3	BM	AM
Mean ± SD	688.42 ± 250.74	435.58 ± 211.24
(أكبر قيمة – أصغر قيمة)	(340 – 1350)	(120 – 830)
T student	5.4073	
P value	0.0001	

تجاوزت نسبة العدلات في BM 80% بينما كانت نسبة الليمفاويات في AM أكثر من 60%

تمت مقارنة النتائج السابقة في المجموعتين باجراء اختبار independent sample t test عند معامل ثقة 95% لمقارنة قيم الكريات البيضاء بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد والتهاب السحايا العقيم الحاد فكان هناك ارتفاع في الكريات البيضاء لدى المرضى في المجموعتين مع فارق إحصائي هام ($p < 0.05$)

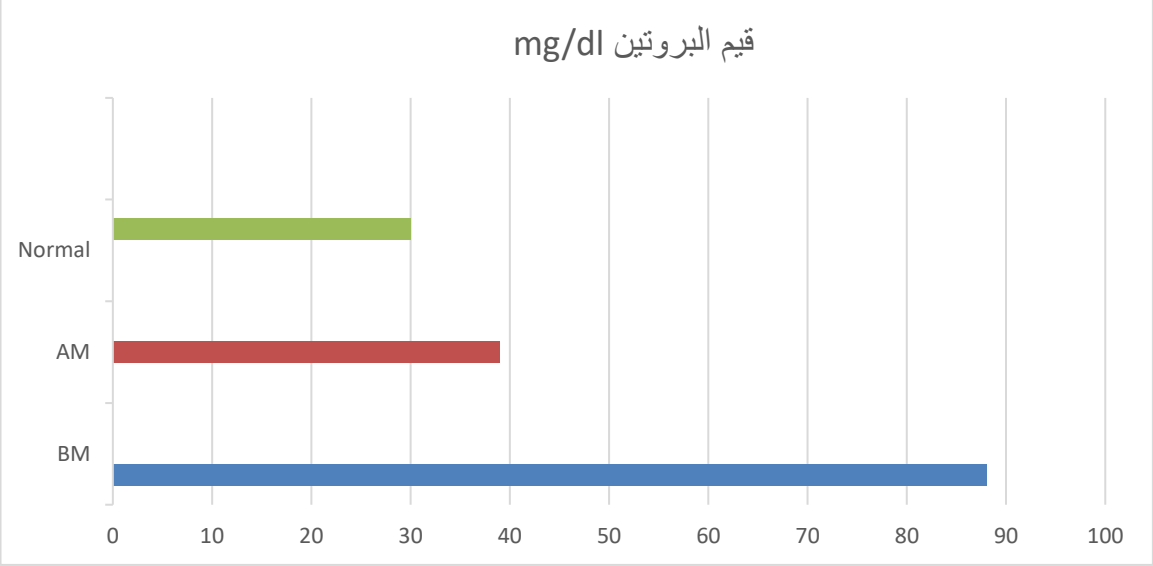


المخطط (5) عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي

7. قيم البروتين في دراستنا

الجدول (7) قيم البروتين في السائل الدماغي الشوكي		
Protein mg/dl	BM	AM
Mean ± SD	87.75 ± 20.40	38.96 ± 4.10
(أكبر قيمة – أصغر قيمة)	(61 – 136)	(30 – 47)
T student	18.3630	
P value	p<0.00001	

تمت مقارنة النتائج السابقة في المجموعتين باجراء اختبار independent sample t test عند معامل ثقة 95% لمقارنة قيم البروتين بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد والتهاب السحايا العقيم الحاد فكان هناك ارتفاع في البروتين عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد فقط بينما كان ضمن المجال السوي لدى مرضى التهاب السحايا العقيم مع فارق إحصائي هام ($p < 0.05$)

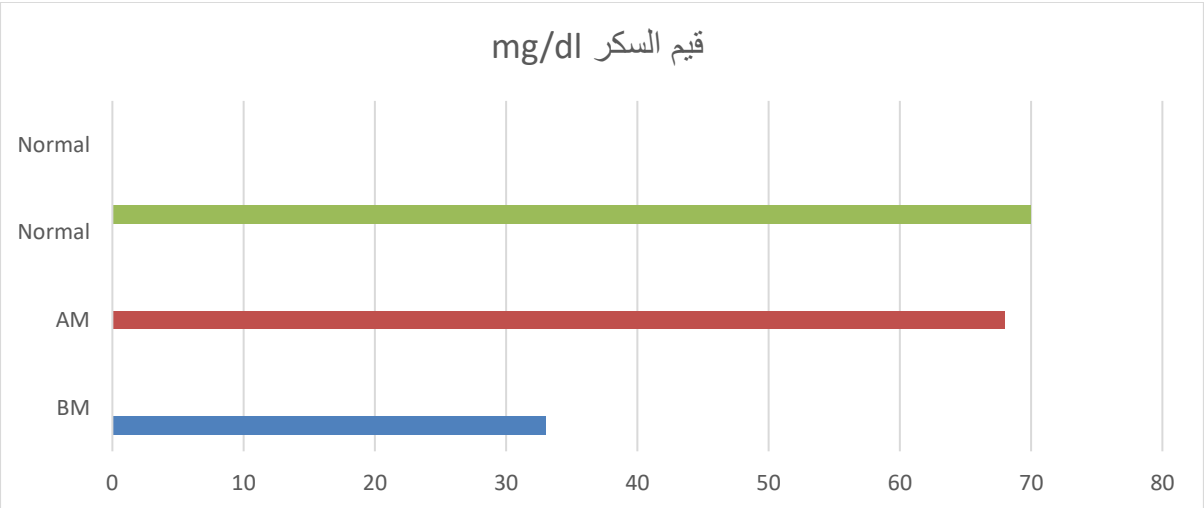


المخطط (6) قيم البروتين في السائل الدماغي الشوكي

8. قيم السكر في دراستنا

الجدول (8) :قيم السكر للسائل عند المرضى في دراستنا		
Glucose mg/dl	BM	AM
Mean ± SD	33.36 ± 6.18	69.62 ± 7.68
(أكبر قيمة – أصغر قيمة)	(20 – 45.4)	(58 – 98)
T student	25.7603	
P value	p<0.00001	

تمت مقارنة النتائج السابقة في المجموعتين باجراء اختبار independent sample t test عند معامل ثقة 95% لمقارنة قيم الغلوكوز بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد والتهاب السحايا العقيم الحاد فكان هناك انخفاض في الغلوكوز عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد فقط بينما كان ضمن المجال السوي لدى مرضى التهاب السحايا العقيم مع فارق إحصائي هام ($p < 0.05$)

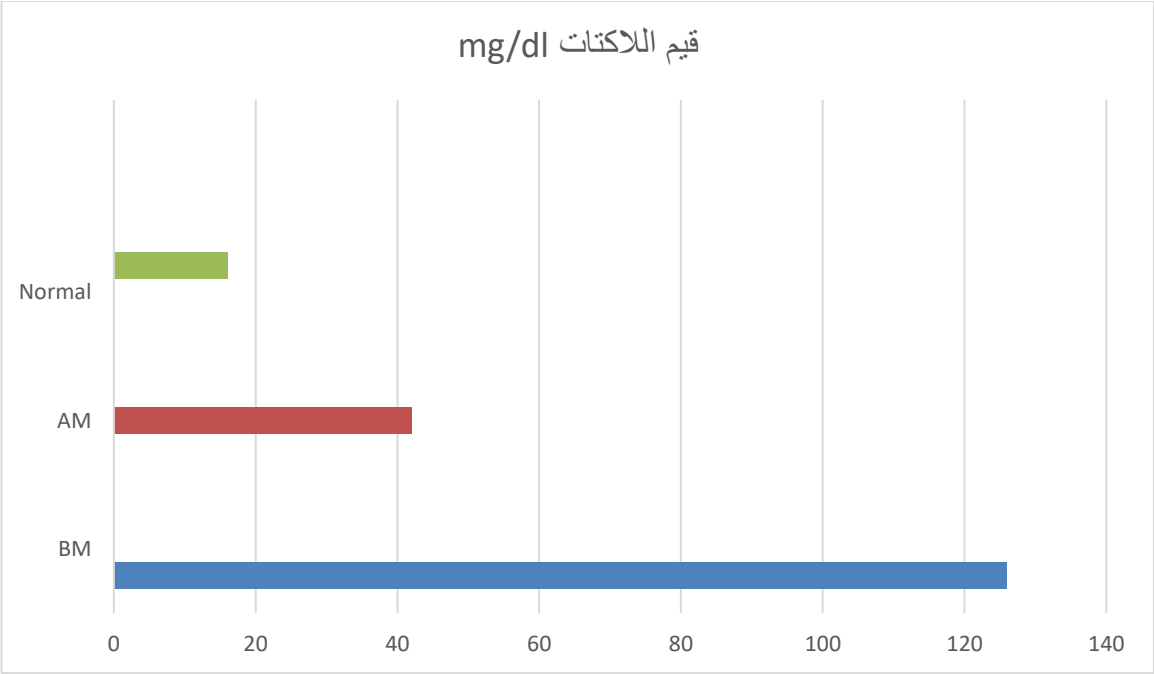


المخطط (7) قيم السكر في السائل الدماغي الشوكي

9. قيم اللاكتات في دراستنا

الجدول (9) :قيم اللاكتات للسائل عند المرضى في دراستنا		
Lactate mg/dl	BM	AM
Mean ± SD	79.42 ± 28.75	36.08 ± 8.08
(أكبر قيمة – أصغر قيمة)	(38.2 – 153.6)	(24.8 – 51.4)
T student	11.2220	
P value	P = 0.001	

تمت مقارنة النتائج السابقة في المجموعتين باجراء اختبار independent sample t test عند معامل ثقة 95% لمقارنة قيم اللاكتات بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد والتهاب السحايا العقيم الحاد فكان هناك ارتفاع في اللاكتات عند المرضى في المجموعتين مع فارق إحصائي هام ($p < 0.05$)

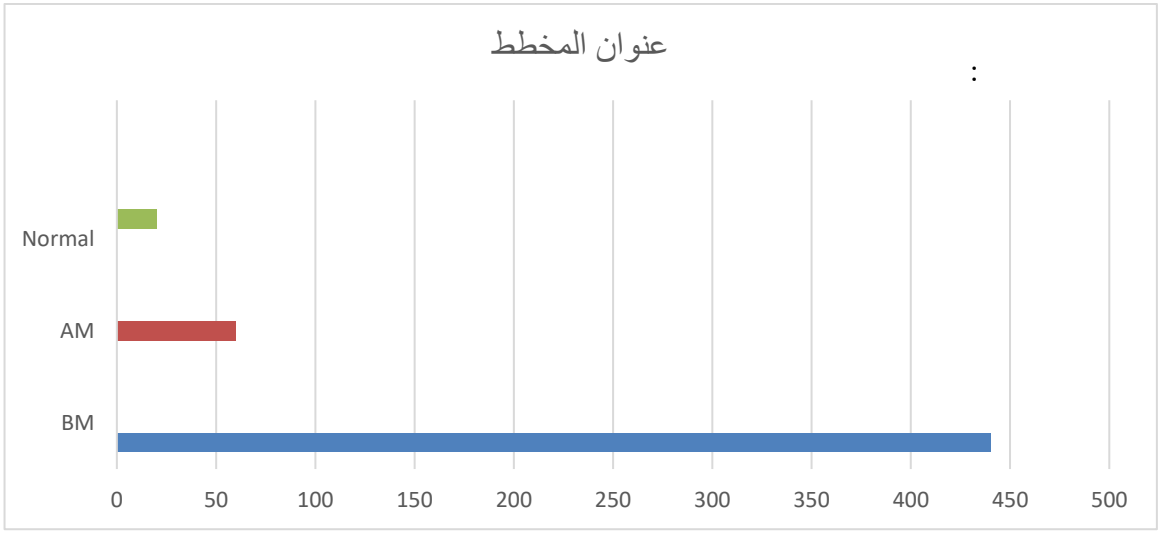


المخطط (8) قيم اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي

10. قيم اللاكتات ديهيدروجيناز في دراستنا

الجدول (10) :قيم اللاكتات ديهيدروجيناز للسائل عند المرضى في دراستنا		
LDH U/L	BM	AM
Mean ± SD	405.51 ± 87.19	167.70 ± 83.30
(أكبر قيمة – أصغر قيمة)	(260.6 – 573.9)	(33 – 306)
T student	6.6908	
P value	0.001	

تمت مقارنة النتائج السابقة في المجموعتين باجراء اختبار independent sample t test عند معامل ثقة 95% لمقارنة قيم اللاكتات ديهيدروجيناز بين مرضى التهاب السحايا الجرثومي الحاد والتهاب السحايا العقيم الحاد فكان هناك ارتفاع في اللاكتات ديهيدروجيناز عند المرضى في المجموعتين مع فارق إحصائي هام (0.05 > p)



المخطط (9) قيم LDH في السائل الدماغي الشوكي

ثانياً :الدراسة الإحصائية الاستدلالية لعينة البحث:

1- لا يوجد علاقة ما بين الجنس والإصابة بالتهاب السحايا الحاد وذلك بحسب نتيجة الاختبار المطبق (كاي مربع) المتمثلة بقيمة احتمالية P-value = 0.164 أكبر من مستوى الدلالة P=0.05.

2- لا يوجد علاقة ما بين العمر والإصابة بالتهاب السحايا الحاد P-value = 0.165.

3- لا يوجد علاقة ما بين شعبة القبول والإصابة بالتهاب السحايا الحاد P-value = 0.288.

4- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي حيث كانت قيمة p<0.00001.

5- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا العقيم حيث كانت قيمة p<0.00001.

6- لا يوجد علاقة ما بين قيم البروتين في السائل الدماغي الشوكي و الإصابة بالتهاب السحايا العقيم حيث كانت P-value = 0.1042.

7- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم البروتين في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي حيث كانت قيمة p<0.00001.

8- لا يوجد علاقة ما بين قيم السكر في السائل الدماغي الشوكي و الإصابة بالتهاب السحايا العقيم حيث كانت P-value = 0.7279.

9- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم السكر في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي حيث كانت قيمة p<0.00001.

10- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا العقيم حيث كانت قيمة p<0.00001.

11- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي حيث كانت قيمة p<0.00001.

12- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم LDH في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي حيث كانت قيمة p<0.00001.

13- **يوجد علاقة هامة إحصائياً** بين قيم LDH في السائل الدماغي الشوكي والإصابة بالتهاب السحايا العقيم حيث كانت قيمة p<0.00001.

تلخيص النتائج السابقة :

الجدول (11) : مقارنة النتائج بين مرضى BM و AM

	BM (n=38)	AM (n=62)	*P*-value
WBCs \ MM^3	688.42 ± 250.74	435.58 ± 211.24	.001
CSF Protein mg/dl	87.75 ± 20.40	38.96 ± 4.10	<.000
CSF glucose mg/dl	33.36 ± 6.18	69.62 ± 7.68	<.000
CSF Lactate mg/dl	126.28 ± 42.08	31.24 ± 18.43	<.001
CSF LDH U/L	440.51 ± 71.00	52.25± 13.63	<.001

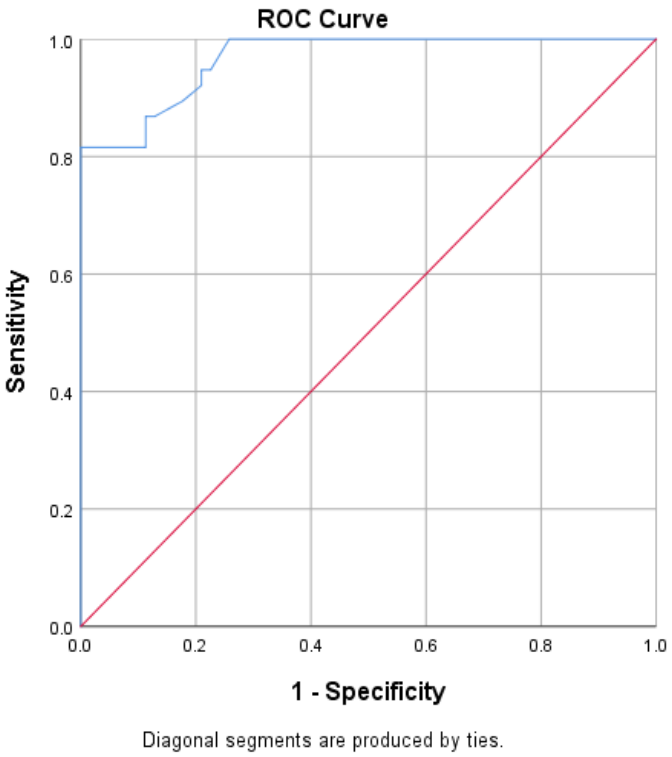
كان لدى المرضى الذين يعانون من التهاب السحايا الجرثومي تعداد كريات بيضاء (± 688.42 250.74) مقابل (435.58 ± 211.24) في التهاب السحايا العقيم (P=0.001) , بروتين CSF مرتفع في التهاب السحايا الجرثومي (20.40 ± 87.75) مقابل (4.10 ± 38.96) في التهاب السحايا العقيم (0.000> P) , لاكتات CSF في التهاب السحايا الجرثومي (79.42 ± 28.75) مقابل (36.08 ± 8.08) في التهاب السحايا العقيم (0.000> P) , LDH CSF في التهاب السحايا الجرثومي (405.51 ± 87.19) مقابل (167.70 ± 83.30) في التهاب السحايا العقيم (0.000> P) , بالإضافة إلى انخفاض مستويات CSF glucose في التهاب السحايا الجرثومي (6.18 ± 33.36) مقابل (7.68 ± 69.62) في التهاب السحايا العقيم (0.000> P).

ثالثا : دراسة القدرة التنبؤية لمشعري اللاكتات و LDH في تشخيص التهاب السحايا الحاد :

- حساب Cut-off Value لقيمة اللاكتات:

قمنا بإجراء منحنى ROC لتقييم مستوى اللاكتات كمشعر حيوي في تشخيص التهاب السحايا وذلك من خلال معرفة المساحة تحت المنحنى AUC (Area Under Curve) والتي تشير كلما اقتربت من القيمة 1 إلى زيادة في حساسية ونوعية الاختبار.

كما قمنا بتحديد القيمة الفاصلة Cut-off Value للاكتات التي تمثل القيمة الحدية حيث يلاحظ ارتباط كبير بين اللاكتات و نمط الإصابة عند تجاوز هذه القيمة.



المخطط (10)

قدرة مشعر اللاكتات على تشخيص التهاب السحايا وتحديد نمط الإصابة بدراسة المنطقة تحت المنحنى.

كانت النتيجة كالتالي:

المساحة تحت المنحنى AUC = 0.967 وهي تشير إلى وجود ارتباط قوي بين قيمة اللاكتات ونمط الإصابة وقمنا باختيار Cut–off Value للاكتات عند 46.5 مغ/دل (4.8 ملمول/ليتر) لتمييز BM عن AM حيث يعطي قيمة حساسية Sensitivity 95% ونوعية Specificity 79% مع قيمة تنبؤية إيجابية 73.5% وقيمة تنبؤية سلبية 96%.

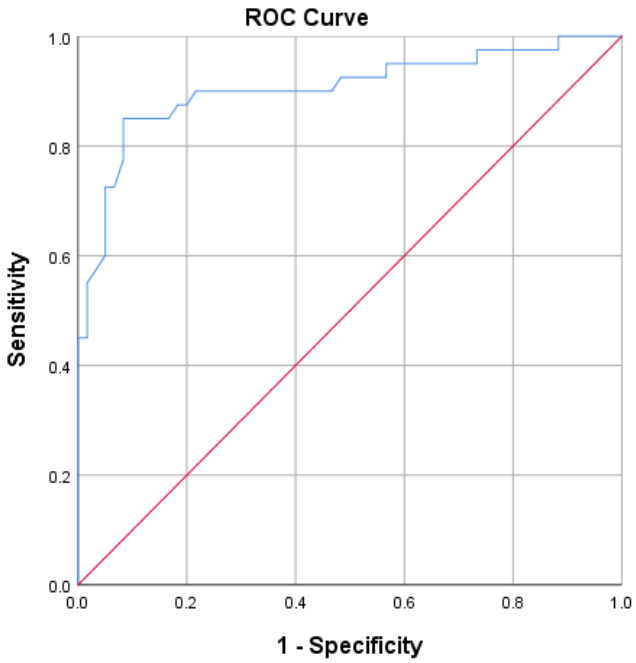
الجدول (12) نتائج اللاكتات على منحى ROC

	Area Under Curve						
	Area	Cut-off	P-value	Sensitivity	Specificity	Ppv	Npv
lactate	0.967	4.8	0.000	95%	79%	73.5%	96%

- حساب Cut-off Value لقيمة LDH :

قمنا بإجراء منحنى ROC لتقييم مستوى LDH كمشعر حيوي في تشخيص التهاب السحايا وذلك من خلال معرفة المساحة تحت المنحنى AUC (Area Under Curve) والتي تشير كلما اقتربت من القيمة 1 إلى زيادة في حساسية ونوعية الاختبار.

كما قمنا بتحديد القيمة الفاصلة Cut-off Value ل LDH التي تمثل القيمة الحدية حيث يلاحظ ارتباط كبير بين LDH و نمط الإصابة عند تجاوز هذه القيمة.



المخطط (11)

قدرة مشعر LDH على تشخيص التهاب السحايا وتحديد نمط الإصابة بدراسة المنطقة تحت المنحنى.

كانت النتيجة كالتالي:

المساحة تحت المنحنى AUC = 0.904 وهي تشير إلى وجود ارتباط قوي بين قيمة LDH ونمط الإصابة

وقمنا باختيار Cut–off Value ل LDH عند 258 وحدة دولية لتمييز BM عن AM حيث يعطي قيمة حساسية Sensitivity 90% ونوعية Specificity 79% مع قيمة تنبؤية إيجابية 72.3% وقيمة تنبؤية سلبية 92.4%.

الجدول (13) نتائج LDH على منحى ROC

	Area Under Curve						
	Area	Cut-off	P-value	Sensitivity	Specificity	Ppv	Npv
LDH	0.904	258	0.000	90%	79%	72.3%	92.4%

3–مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات المرجعية :

على الرغم من أن عدوى الجهاز العصبي المركزي (CNS) تمثل 2.9٪ فقط من الإصابات في وحدة العناية المركزة ، إلا أنها ترتبط بارتفاع معدلات المراضة والوفيات ، والتي تتراوح بين 17 – 40 % [3].

لا تزال زراعة السائل الدماغي الشوكي هي المعيار الذهبي لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي ، مع حساسية تصل إلى 80٪. ومع ذلك ، فإن فعاليته في تشخيص الأسباب الأخرى لالتهاب السحايا الحاد محدودة كما أن تطبيقه السريري محدود بمدة طويلة تبلغ 48 ساعة ، مما يؤخر بدء العلاج المبكر المناسب [51].

التحليل الخلوي والكيميائي للسائل الدماغي الشوكي قد لا يكون كافياً لوضع التشخيص و تعتمد نتائج المرضى على الكائن المسبب للمرض ونوع الرعاية المقدمة وإن إجراء تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR مكلف وغير متوافر دائماً بالرغم من حساسيته ودقته العالية [58].

وبالتالي فإن إجراء التشخيص المبكر والبدء في تدابير علاجية محددة أمر ضروري. في دراستنا الحالية وجدنا أن اللاكتات و LDH في السائل الدماغي الشوكي كانت تتمتع بدقة وحساسية ونوعية جيدة في تشخيص التهاب السحايا وأظهرت ارتباطا جيدا مع مزارع CSF. بالإضافة إلى ذلك ، قد يساعد أيضا في التمييز بين الأسباب الجرثومية وغير الجرثومية لالتهاب السحايا الحاد.

في دراسة أجريت في **الهند عام 2022** على 30 مريض لديهم شك الإصابة بالتهاب السحايا وتم مقارنة النتائج لديهم مع 30 عينة مأخوذة من الشواهد الصحية, كان نصف المرضى في الدراسة الهندية ضمن الفئة العمرية (20 – 40) بينما كانت الفئة العمرية الأعلى في دراستنا هي (40 – 60) , كانت الحرارة أشيع الأعراض في مرضى الBM وهو ما يتفق مع دراستنا , كان الصداع أشيع الأعراض في مرضى AM بينما كانت الحرارة أيضاً هي الأشيع في دراستنا مع تفاوت هام في النسب حيث بلغت نسبة الصداع في الدراسة الهندية (100%) بينما بلغت في دراستنا 61% وقد يكون سبب الاختلاف هو صغر حجم العينة في الدراسة الهندية.

دراسة أخرى أجريت في **الدانمارك سنة 2018** تضمنت 176 مريض من مجموعة البالغين المحتمل إصابتهم بعدوى عصبية , كان منهم 51 مريض التهاب سحايا جرثومي حاد و 125 مريض التهاب سحايا بمسببات أخرى غير جرثومية وفق نتائج PCR وهذا يختلف عن دراستنا التي تم الاعتماد فيها على نتائج الزرع الجرثومي وكان العرض الأشيع لدى المرضى هو الترفع الحروري كما في دراستنا وتوزعت الفئة العمرية الأكبر في الفئة (40 – 60) كما في دراستنا.

دراسة أخرى أجريت في **سويسرا سنة 2015** أجريت على 61 مريض بالغ لديهم شك التهاب سحايا, كان منهم 18 مريض التهاب سحايا جرثومي حاد و 43 مريض التهاب سحايا بمسببات أخرى غير جرثومية.

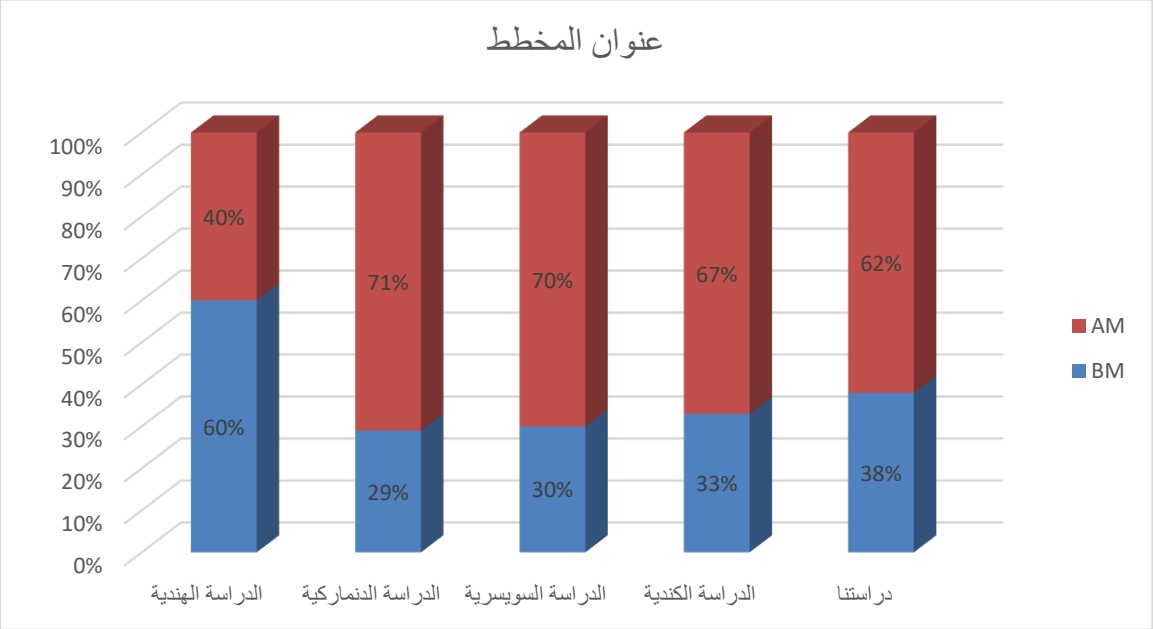
العرض الأشيع لدى المرضى هو الترفع الحروري كما في دراستنا وتوزعت الفئة العمرية الأكبر في الفئة (20 – 40) بينما كانت الفئة العمرية (40 – 60) هي الأكبر في دراستنا.

في **كندا سنة 2009** تم قياس مستوى LDH لدى 157 مريض بالغ ممن يحتمل إصابتهم بالتهاب السحايا الحاد وفقاً للأعراض السريرية وكان العرض الأشيع لديهم هو الترفع الحروري كما في دراستنا.

تم تشخيص المسبب بتقنية PCR التي أكدت الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي في 31 مريض , 61 مريض مصاب بالتهاب سحايا فيروسي و 65 لم يكن لديهم مرض وتمت المقارنة معهم.

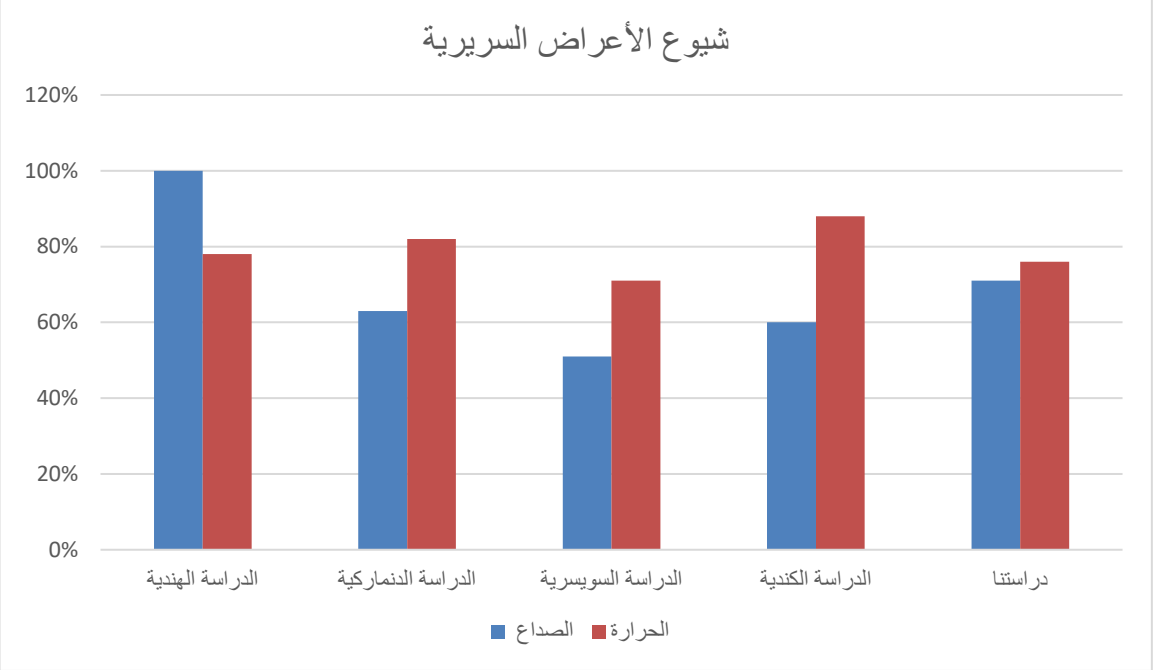
الجدول (14) مقارنة عدد المرضى في الدراسة مع الدراسات العالمية

عدد المرضى	الدراسة الهندية	الدراسة الدنماركية	الدراسة السويسرية	الدراسة الكندية	دراستنا
مرضى BM	18 (60%)	51 (29%)	18 (30%)	31 (33%)	38 (38%)
مرضى AM	12 (40%)	125 (71%)	43 (70%)	61 (67%)	62 (62%)
المجموع	30	176	61	92	100



المخطط (12) مقارنة عدد المرضى في الدراسة مع الدراسات العالمية

الجدول (15) مقارنة العرض الأشيع في الدراسة مع الدراسات العالمية					
	الدراسة الهندية	الدراسة الدنماركية	الدراسة السويسرية	الدراسة الكندية	دراستنا
العرض الأشيع	الصداع (100%)	الحرارة (82%)	الحرارة (71%)	الحرارة (88%)	الحرارة (76%)
الفئة العمرية الأكبر	40 – 20	60 – 40	40 – 20	40 – 20	60 – 40



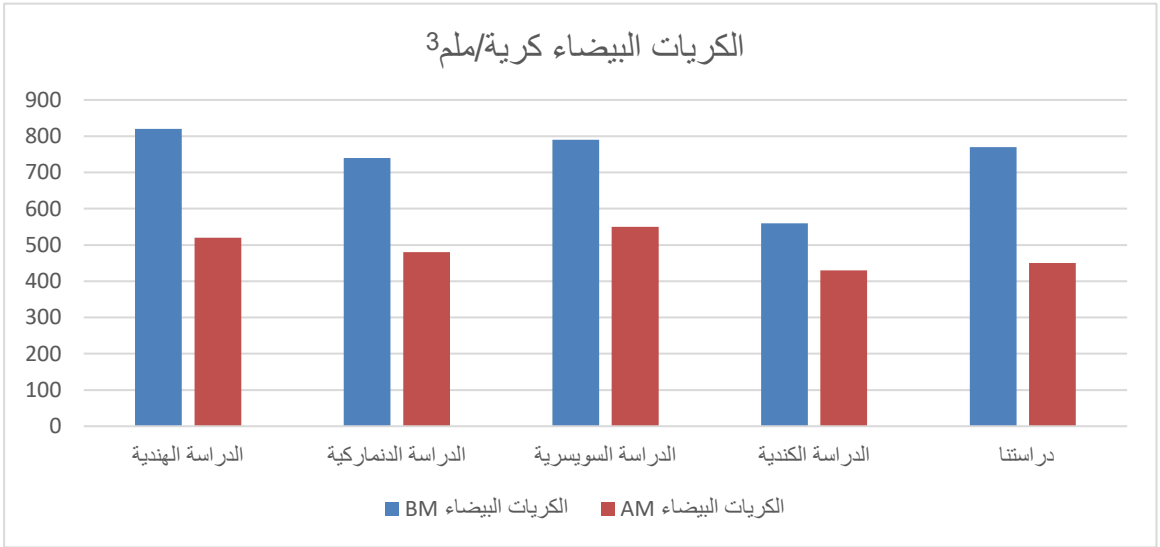
المخطط (13) مقارنة العرض الأشيع في الدراسة مع الدراسات العالمية

في الدراسة **الهندية 2022** ارتفع عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي أكثر من 800 كرية /ملم^3 في مع غلبة العدلات (80%) في التهاب السحايا الجرثومي في الدراسة الهندية فيما انخفضت قيم الجلوكوز عن ثلثي قيمته في الدم وارتفعت قيم البروتين عن 1 ملغ/دل وهذا يتوافق تماماً مع دراستنا , كما أنه في التهاب السحايا العقيم لم تبدِ قيم الجلوكوز والبروتين في السائل أي تبدل عن المجال المرجعي لقيمتيهما في السائل الدماغي الشوكي بينما ارتفع عدد الكريات البيضاء لأكثر من 500 كرية/ملم^3 مع غلبة الليمفاويات (80%) وهذه يتوافق مع دراستنا.

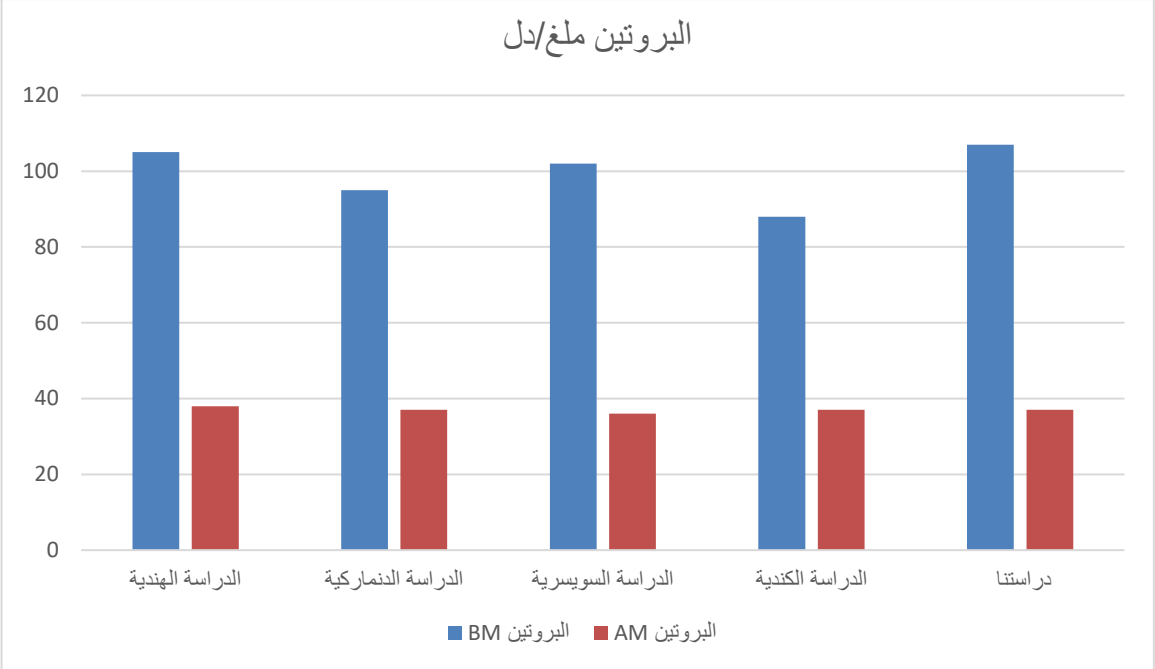
كما ارتفع عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي أكثر من 700 كرية /ملم^3 مع غلبة العدلات (80%) في BM في **الدراسة الدنماركية** فيما انخفضت قيم الجلوكوز عن ثلثي قيمته في الدم وارتفعت قيم البروتين عن 1 ملغ/دل وهذا يتوافق مع دراستنا والدراسة الهندية , كما أنه في التهاب السحايا العقيم لم تبدِ قيم الجلوكوز والبروتين في السائل أي تبدل عن المجال المرجعي بينما ارتفع عدد الكريات البيضاء لأكثر من 500 كرية/ملم^3 مع غلبة الليمفاويات (80%) وهذه يتوافق مع دراستنا.

ارتفع عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي أكثر من 800 كرية /ملم^3 مع غلبة العدلات (80%) في BM في **الدراسة السويسرية** فيما انخفضت قيم الجلوكوز عن ثلثي قيمته في الدم وارتفعت قيم البروتين عن 1 ملغ/دل وهذا يتوافق مع دراستنا والدراسات المذكورة أعلاه , كما أنه في التهاب السحايا العقيم لم تبدِ قيم الجلوكوز والبروتين في السائل أي تبدل عن المجال المرجعي بينما ارتفع عدد الكريات البيضاء لأكثر من 500 كرية/ملم^3 مع غلبة الليمفاويات (80%) وهذه يتوافق مع دراستنا.

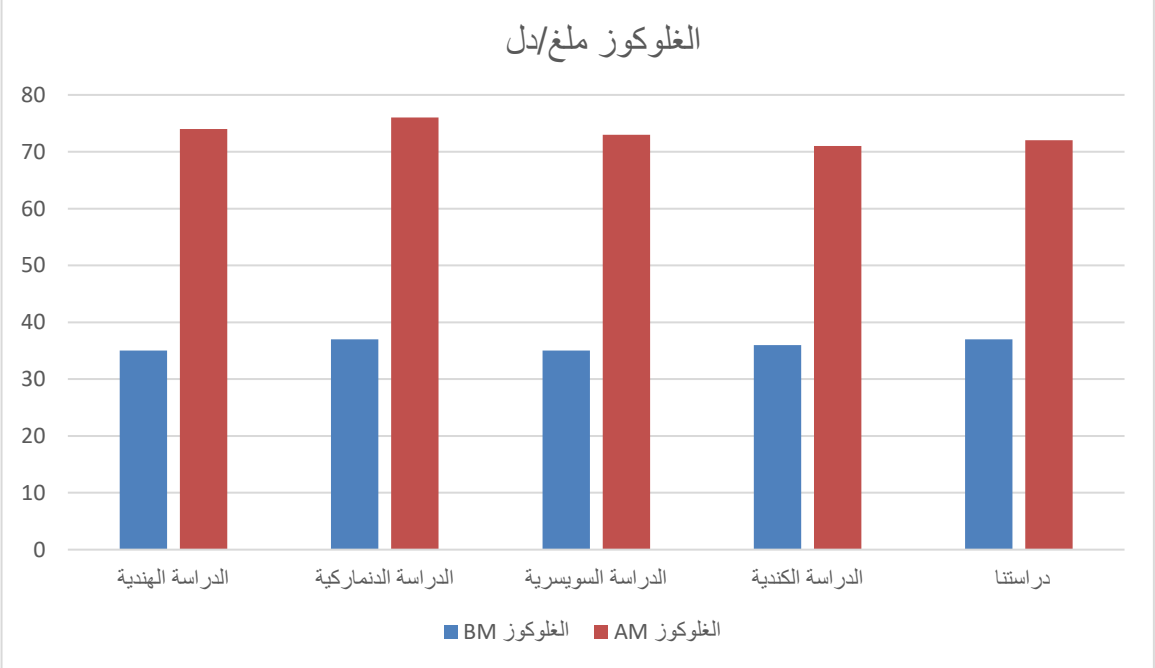
أيضاً ارتفع عدد الكريات البيضاء في السائل الدماغي الشوكي أكثر من 500 كرية /ملم^3 مع غلبة العدلات (80%) في BM في الدراسة الكندية فيما انخفضت قيم الجلوكوز عن ثلثي قيمته في الدم وارتفعت قيم البروتين عن 0.8 ملغ/دل وهذا يتوافق مع دراستنا والدراسات المذكورة أعلاه , كما أنه في التهاب السحايا العقيم لم تبدِ قيم الجلوكوز والبروتين في السائل أي تبدل عن المجال المرجعي بينما ارتفع عدد الكريات البيضاء لأكثر من 400 كرية/ملم^3 مع غلبة الليمفاويات (80%) وهذه يتوافق مع دراستنا.



المخطط (14) مقارنة الكريات البيضاء في الدراسة مع الدراسات العالمية



المخطط (15) مقارنة البروتين في الدراسة مع الدراسات العالمية



المخطط (16) مقارنة الغلوكوز في الدراسة مع الدراسات العالمية

بالكلام عن المسببات كانت دراستنا التي أجريت على 100 مريض منهم 38 مشخص التهاب سحايا جرثومي بنسبة (38%) وفقاً لنتائج الزرع الجرثومية بينما كانت النسبة (62%) تشير لالتهاب السحايا العقيم, وكان المسبب الأشيع لالتهاب السحايا الجرثومي هو العقديات الرئوية بنسبة (34%) بينما في **الدراسة الهندية** كانت نسبة المرضى المشخص لديهم التهاب سحايا جرثومي (60%) والمسبب الأشيع كان جرثومة النيسيريا السحائية بنسبة (39%). و تشابهت دراستنا مع **الدراسة الدنماركية** في المسبب الأشيع لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد حيث كانت العقديات الرئوية هي السبب الأكثر شيوعاً بنسبة (42%). و تشابهت دراستنا أيضاً مع **الدراسة السويسرية** في المسبب الأشيع لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد حيث كانت العقديات الرئوية هي السبب الأكثر شيوعاً بنسبة (47%). كانت الجرثومة الأشيع المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي في الدراسة **الكندية** هي الإشريشيا الكولونية بنسبة (33%).

الجدول (16) مقارنة المسببات الجرثومية الأشيع في الدراسة مع الدراسات العالمية

	الدراسة الهندية	الدراسة الدنماركية	الدراسة السويسرية	الدراسة الكندية	دراستنا
المسبب الجرثومي	النيسيريا السحائية	العقديات الرئوية	العقديات الرئوية	E-coli	العقديات الرئوية
النسبة المئوية	39%	42%	47%	33%	34%

ارتفعت قيم اللاكتات في **الدراسة الهندية** في التهاب السحايا الجرثومي والعقيم وبدراسة منحنى ROC أبدى اللاكتات حساسية 95% ونوعية 84% في التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والعقيم عند نقطة قطع 4.5 ملمول/ليتر مع قيمة تنبؤية إيجابية 77% و قيمة تنبؤية سلبية 93%. كما ارتفعت قيم اللاكتات ديهيدروجيناز لديهم في كلا التهاب السحايا الجرثومي والعقيم وأبدى منحنى ROC حساسية 91% ونوعية 82% في التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والعقيم عند نقطة قطع 185 U/L مع قيمة تنبؤية إيجابية 75% وقيمة تنبؤية سلبية 80%.

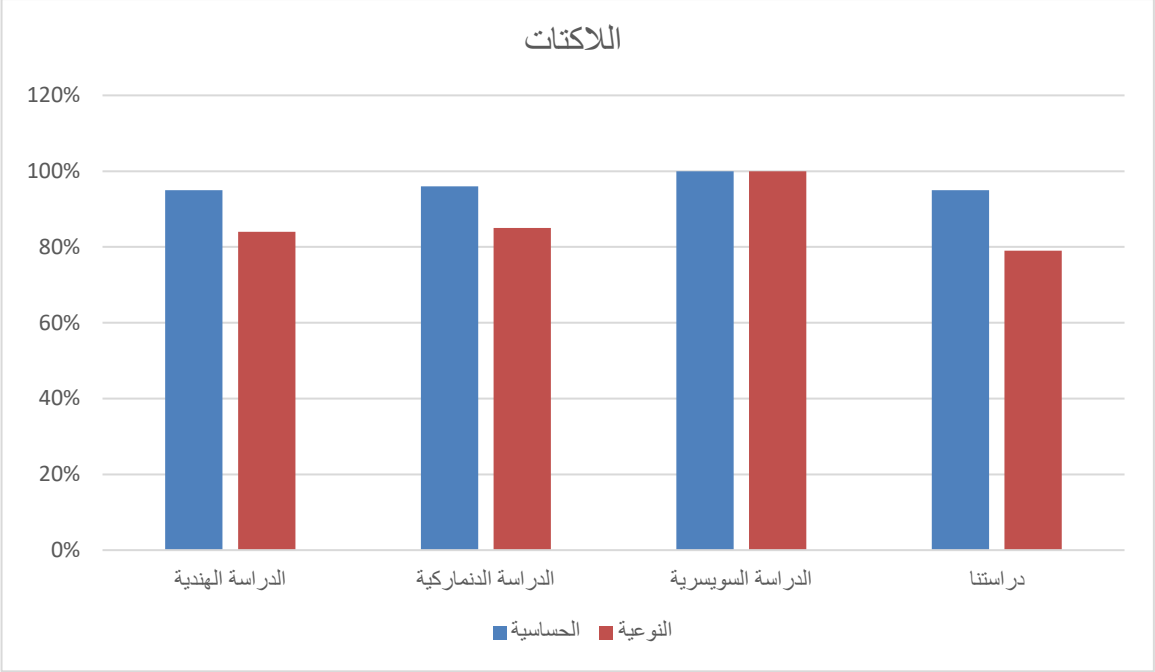
في **الدراسة الدنماركية** تم قياس لاكتات السائل الدماغي الشوكي لتقييم مستوياته لدى المرضى وأبدى ارتفاعا في كل من BM و AM كما في دراستنا إلا أن الحساسية والنوعية اختلفت على منحى ROC حيث أبدت النتائج لديهم حساسية 96% ونوعية 85% عند نقطة قطع 4.2 ملمول/ليتر مع قيمة تنبؤية إيجابية 72% وقيمة تنبؤية سلبية 98%.

في **الدراسة السويسرية** تم قياس لاكتات السائل الدماغي الشوكي لتقييم مستوياته لدى المرضى وأبدى ارتفاعا في كل من BM و AM كما في دراستنا إلا أن الحساسية والنوعية اختلفت على منحى ROC حيث أبدت النتائج لديهم حساسية 100% ونوعية 100% عند نقطة قطع 3.5 ملمول/ليتر مع قيمة تنبؤية إيجابية 100% وقيمة تنبؤية سلبية 100%.

في الدراسة الكندية تم قياس LDH السائل الدماغي الشوكي لتقييم مستوياته لدى المرضى وأبدى ارتفاعا في AM إلا أن قيمه في BM كانت مرتفعة بشكل مبالغ فيه وهذا يتوافق مع دراستنا إلا أن الحساسية والنوعية على منحى ROC اختلف قليلاً عن دراستنا حيث أبدت النتائج لديهم حساسية 86% ونوعية 77% عند نقطة قطع 212 U/L مع قيمة تنبؤية إيجابية 72% وقيمة تنبؤية سلبية 76%.

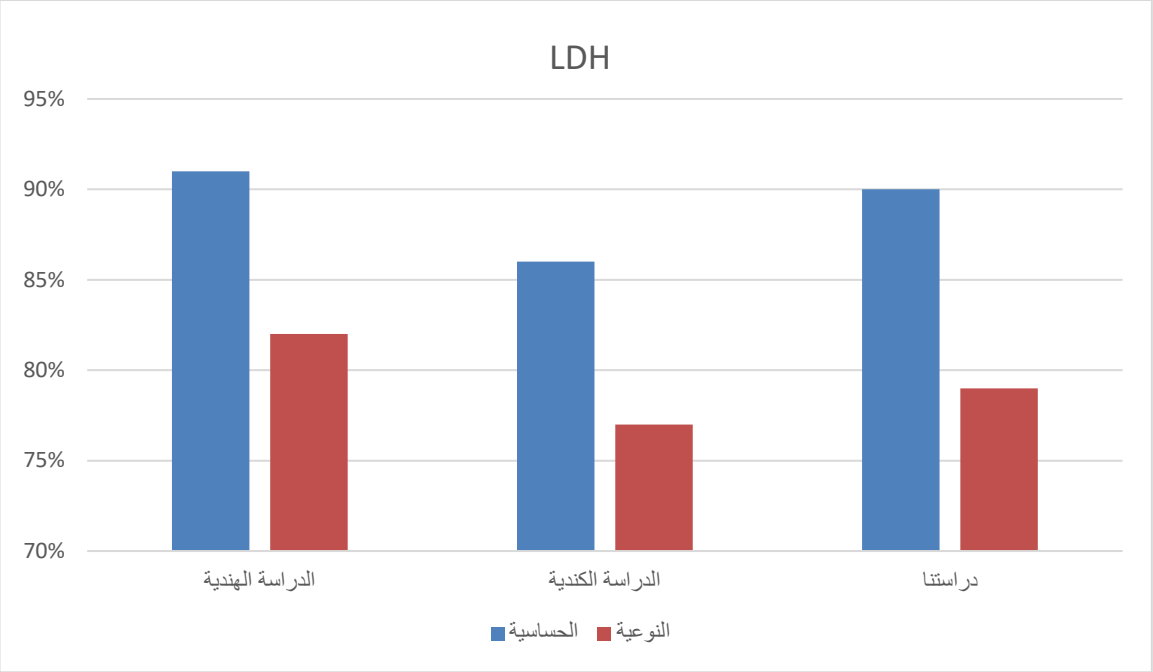
الجدول (17) مقارنة نتائج اللاكتات على منحى Roc مع الدراسات العالمية

اللاكتات	Cut-off Value	sensitivity	specificity	PPV	NPV
الدراسة الهندية	4.5 ملمول/ليتر	95%	84%	77%	93%
الدراسة الدانيماركية	4.2 ملمول/ليتر	96%	85%	72%	98%
الدراسة السويسرية	3.5 ملمول/ليتر	100%	100%	100%	100%
دراستنا	4.8 ملمول/ليتر	95%	79%	73.5%	96%



المخطط (17) الحساسية والنوعية للاكتات في السائل الدماغي الشوكي للتمييز بين AM و BM

الجدول (18) مقارنة نتائج اللاكتات ديهيدروجيناز على منحى Roc مع الدراسات العالمية					
NPV	PPV	specificity	sensitivity	Cut-off Value	LDH
80%	75%	82%	91%	185 U/L	الدراسة الهندية
76%	72%	77%	86%	212 U/L	الدراسة الكندية
79%	72.3%	79%	90%	258 U/L	دراستنا



المخطط (18) الحساسية والنوعية ل LDH في السائل الدماغي الشوكي للتمييز بين AM و BM

الاستنتاجات:

- تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 18– 85 سنة وكان متوسط أعمار المقبولين في الدراسة 44.13 عاماً كان أكبر عدد من المرضى ضمن الفئة العمرية [60–41].
- تم تصنيف المرضى إلى مجموعيتن وفقا لنتائج الزرع الجرثومي, المجموعة الأولى هي التهاب السحايا الجرثومي والمجموعة الثانية هي التهاب السحايا العقيم.
- كان المسبب الجرثومي الأشيع لالتهاب السحايا الحاد في دراستنا هو العقدية الرئوية.
- الترفع الحروري هو العرض الأشيع عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي والعقيم في دراستنا.
- حدثت الاختلاجات واضطرابات الوعي فقط عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي.
- ارتفعت قيم الكريات البيضاء في كلا المجموعتين مع غلبة العدلات في التهاب السحايا الجرثومي بينما كانت الليمفاويات أعلى في التهاب السحايا العقيم, ارتفعت قيم البروتين في التهاب السحايا الجرثومي بينما كانت ضمن المجال السوي في التهاب السحايا العقيم, أما السكر فقد انخفض عن ثلثي قيمته في الدم عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي وبقي ضمن المجال السوي في التهاب السحايا العقيم.
- ارتفعت قيم اللاكتات عن السوي عند مرضى التهاب السحايا العقيم والتهاب السحايا الجرثومي, وكان متوسط اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي أعلى من متوسط اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي عند مرضى التهاب السحايا العقيم مع فارق ذو قيمة إحصائية مهمة p-value = 0.001.
- عند نقطة قطع 4.8 ملمول/ل بلغت حساسية لاكتات السائل الدماغي الشوكي 95% في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي مع نوعية 79% .

- ارتفعت قيم LDH عن السوي عند مرضى التهاب السحايا العقيم والتهاب السحايا الجرثومي, وكان متوسط LDH في السائل الدماغي الشوكي عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي أعلى من متوسط LDH في السائل الدماغي الشوكي عند مرضى التهاب السحايا العقيم مع فارق ذو قيمة إحصائية مهمة p-value = 0.001.
- عند نقطة قطع 258 U/L بلغت حساسية LDH السائل الدماغي الشوكي 90% في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي مع نوعية 79%.

التوصيات:

- قياس مستوى اللاكتات و LDH في السائل الدماغي الشوكي كإجراء روتيني عند المرضى الذين لديهم مظاهر سريرية موجهة لالتهاب السحايا.
- الاستناد على قيمة اللاكتات أو اللاكتات ديهيدروجيناز في السائل الدماغي الشوكي عند التغطية التجريبية بالصادات الحيوية قبل الحصول على نتيجة الزرع.

المقترحات:

- إجراء دراسة مستقبلاً عن انتشار الجراثيم المسببة لالتهاب السحايا وحساسيتها للصادات في مشفى المواساة الجامعي.
- إمكانية مشاركة مشافي أخرى في دراسات مماثلة خاصة أمام سهولة الإجراء المخبري.
- رفع مستوى إحصاء حالات التهاب السحايا في المحافظة.

قائمة المراجع

1. Putz, K., Hayani, K., & Zar, F. A. (2013). Meningitis. Primary care, **40**(3), 707–726.
2. Bartt R. (2012). Acute bacterial and viral meningitis. Continuum (Minneapolis, Minn.), **18**(6 Infectious Disease), 1255–1270.
3. McGill, F., Heyderman, R. S., Panagiotou, S., Tunkel, A. R., & Solomon, T. (2016). Acute bacterial meningitis in adults. Lancet (London, England), **388**(10063), 3036–3047.
4. Singh, L., Javali, M., Mehta, A., Pradeep, R., Srinivasa, R., & Acharya, P. T. (2021). Study of cerebrospinal fluid levels of lactate, lactate dehydrogenase and adenosine deaminase in the diagnosis and outcome of acute meningitis. Neurological Research, 44(5), 463–467.
5. VanDemark M. (2013). Acute bacterial meningitis: current review and treatment update. Critical care nursing clinics of North America, **25**(3), 351–361.
6. Buch, K., Bodilsen, J., Knudsen, A., Larsen, L., Helweg-Larsen, J., … Storgaard, M. (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. Infectious Diseases, 50(7), 514–521.
7. Klein, M., & Pfister, H. W. (2016). Bakterielle Meningitis bei Erwachsenen im Notfall- und Rettungswesen. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin, **111**(7), 647–659.
8. Dušková, J., & Sobek, O. (2019). Cytological examination of cerebrospinal fluid. Cytologické vyšetření mozkomíšního moku. Ceskoslovenska patologie, **55**(3), 145–157
9. Shahan, B., Choi, E. Y., & Nieves, G. (2021). Cerebrospinal Fluid Analysis. American family physician, **103**(7), 422–428
10. Moshe Nussinovitch, Yaron Finkelstein, Keren Politi Elishkevitz, Benjamin Volovitz, Daniella Harel, Gil Klinger, Yaron Razon, Udi Nussinovitch, Naomi Nussinovitch

Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzymes in children with bacterial and aseptic meningitis

11. **Vincent JL**, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.
12. **GBD 2016 Meningitis Collaborators**. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.
13. **Vincent JL**, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.
14. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med.
15. Fisher CM. Brain Herniation: A Revision of Classical Concepts. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*.
16. Riveros Gilardi B, Muñoz López JI, Hernández Villegas AC, Garay Mora JA, Rico Rodríguez OC, Chávez Appendini R, De la Mora Malváez M, Higuera Calleja JA. Types of Cerebral Herniation and Their Imaging Features.
17. Møllgård, Kjeld; Beinlich, Felix R. M.; Kusk, Peter; Miyakoshi, Leo M.; Delle, Christine; Plá, Virginia; Hauglund, Natalie L.; Esmail, Tina; Rasmussen, Martin K. (6 Jan 2023).
18. Podbregar, Nadja (6 Jan 2023). "Anatomie: Neue Hirnstruktur entdeckt". scinexx | Das Wissensmagazin (de-DE). Archived from the original on 2023-12-06. Retrieved 2024-03-29.
19. Kumar ،Vinay (2015). Robbins and Cotran Pathologic Mechanisms of Disease. Philadelphia: Elsevier Saunders. In acute meningitis, an exudate is evident within the leptomeninges over the surface of the brain (Fig. 28-21).

20. Yamashima, Tetsumori; Sakuda, Kazushige; Tohma, Yasuo; Yamashita, Junkoh; Oda, Hiroshi; Irikura, Daisuke; Eguchi, Naomi; Beuckmann, Carsten T.; Kanaoka, Yoshihide; Urade, Yoshihiro; Hayaishi, Osamu.

21. Kardong ،Kenneth V. (1995). Vertebrates: Comparative Anatomy, Funuction, Evolution. Dubuque, Iowa: Wm. C. Brown Publisher

22. Chandar, K.; Freeman, B.K. (2014), "Spinal Cord Anatomy", Encyclopedia of the Neurological Sciences Elsevier

23. P. Lindvall, C. Ahlm, M. Ericsson, L. Gothefors, S. Naredi, L.O. Koskinen Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis

24. D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzupova, S. Esposito, M. Klein, A.T. Kloek, *et al.* ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

25. V. Bekker, M.W. Bijlsma, D. van de Beek, T.W. Kuijpers, A. van der Ende Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study

26. G.G. Donders, S.A. Halperin, R. Devlieger, S. Baker, P. Forte, F. Wittke, *et al.* Maternal immunization with an investigational trivalent group B streptococcal vaccine: a randomized controlled trial

27. R.S. Heyderman, S.A. Madhi, N. French, C. Cutland, B. Ngwira, D. Kayambo, *et al.* Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial

28. V.L. Chen, F.Y. Avci, D.L. Kasper A maternal vaccine against group B streptococcus: past, present, and future

29. M.R. Moore, R. LinkGelles, W. Schaffner, R. Lynfield, C. Lexau, N.M. Bennett, *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance

30. K.E. van Veen, M.C. Brouwer, A. van der Ende, D. van de Beek

Bacterial meningitis in patients using immunosuppressive medication: a population-based prospective nationwide study

31. Hoffman O, Weber JR (2009) Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis.

32. 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

33. Desmond R et al (2006) Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. Antimicrob Agents Chemother

34. Logan SAE, MacMahon E (2008b) Viral meningitis. BMJ (Clinical researched.)

35. McGill F et al (2018) Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study.

36. 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.

37. Dash N et al (2007) Epidemiology of meningitis in Al-Ain, United Arab Emirates, 2000–2005.

38. Abid FB et al (2018) Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections.

39. Abdelkader MM et al (2017) Prevalence of MDR pathogens of bacterial meningitis in Egypt and new synergistic antibiotic combinations.

40. Alzein K (2016) Revision of meningitis surveillance system in Jordan during 2001 and 2014 years. Epidemiol (sunnyvale)

41. Dumaidi K, Al-Jawabreh A (2017) Molecular detection and genotyping of enteroviruses from CSF samples of patients with suspected sepsis-like illness and/or aseptic meningitis from 2012 to 2015 in West Bank, Palestine.

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

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

44. Waghdhare S et al (2010) Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study

45. Parikh V, Tucci V, Galwankar S (2012) Infections of the nervous system

46. Irani DN (2008) Aseptic meningitis and viral myelitis

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

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

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

50. 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

51. **Detection of bacterial meningitis pathogens by PCR-mass spectrometry in cerebrospinal fluid** Clin Lab. 2018; **64**:1013-1019

52. Wagner, K · Springer, B · Pires, VP · et al. **Pathogen identification by multiplex LightMix real-time PCR Assay in patients with meningitis and culture-negative cerebrospinal fluid specimens**
J Clin Microbiol. 2018; **56**, e01492

53. Orihuela, CJ · Fillon, S · Smith-Sielicki, SH · et al. **Cell wall-mediated neuronal damage in early sepsis Infect Immun**.

54. Morpeth, SC · Deloria Knoll, M · Scott, JAG · et al.
Detection of pneumococcal DNA in blood by polymerase chain reaction for diagnosing pneumococcal pneumonia in young children from low- and middle-income countries Clin Infect Dis. 2017; **64**:S347-S356

55. Giulieri, S., Chapuis-Taillard, C., Jaton, K. *et al.* CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **34**, 2049–2055 (2015)

56. Murray J, Agócs M, Serhan F, et al. ; **Centers for Disease Control and Prevention. Global invasive bacterial vaccine-preventable diseases surveillance—2008-2014**. Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:1159–62

57. GBD 2016 Meningitis Collaborators. **Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016**: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016

58. Ouattara M, Whaley MJ, Jenkins LT, et al. **Triplex real–time PCR assay for the detection of Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae directly from clinical specimens without extraction of DNA. Diagn Microbiol Infect Dis 2019**; 93:188–90.

59. Kohler JR, Casadevall A, Perfect J. **The spectrum of fungi that infects humans. ¨ Cold Spring Harb. Perspect. Med. 5(1), a019273 (2014).**

60. Benedict K, Jackson BR, Chiller T, Beer KD. **Estimation of direct healthcare costs of fungal diseases in the United States. Clin. Infect. Dis. 68(11), 1791–1797 (2019).**

61. Goralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. ´ **Infection 46(4), 443–459 (2018).**

62. Gassiep I, Aye C, Armstrong M, Emeto TI, Heather CS, Norton RE. **Correlation between serum cryptococcal antigen titre and meningitis in immunocompetent patients. J. Med. Microbiol. 67(10), 1515–1518 (2018).**

63. Okike IO, Ribeiro S, Ramsay ME, Heath PT, Sharland M, Ladhani SN. **Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study. Lancet Infect. Dis. 14(4), 301–307 (2014).**

64. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA et al. **Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. Nat. Rev. Neurol. 13(1), 13–24 (2017)**

65. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ et al. **Global burden of disease of HIV–associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. Lancet Infect. Dis. 17(8), 873–881 (2017).**

66. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect 2009;59:167–87

67. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Enarson DA, Beyers N. **The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:732–8.**

68. atel VB, Padayatchi N, Bhigjee AI et al. **Multidrugresistant tuberculous meningitis in KwaZulu–Natal, South Africa. Clin Infect Dis 2004;38:851–6.**

69. ernando SL, Saunders BM, Sluyter R et al. A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:360–6.

70. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. **Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 2008;21:243–61.**

71. Dr Ravindra Kumar Garg, Department of Neurology, Chhatrapati Shahuji Maharaj Medical University, Uttar Pradesh, Lucknow – 226003, India

72. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. **Practice guidelines for the management of bacterial meningitis.** Clin Infect Dis 2004;39:1267-84

73. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. **Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population.** Neurology 2006;66:75-80

74. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases** . 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, **2005**:1083-126.

75. Sawyer MH, Rotbart H. Viral meningitis and aseptic meningitis syndrome. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. **Infections of the central nervous system.** 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:75-93.

76. Halliday E, Winkelstein J, Webster AD. **Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality**. J Infect 2003;46:1–8

77. Bedford H, de Louvais J, Halket S et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. BMJ 2001;323:1–5.

78. yler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 2004;11 (Suppl. 2):A57–64.

79. Makwana N, Nye K, Riordan FA. **Meningitis without a petechial rash in children in the Hib vaccine era**. J Infect 2004;49:297–301.

80. Guney C, Ozkaya E, Yapar M et al. Laboratory diagnosis of enteroviral infections of the central nervous system by using a nested RT-polymerase chain reaction (PCR) assay. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;47:557–62.

81. Pavic M, Rabar D, Amah Y et al. **Acute aseptic meningitis in adults. Retrospective study of 32 cases**. Presse Med 2004;33:1511–5

82. Jeffery KJ, Read SJ, Peto TE et al. **Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results.**

83. Vuorinen T, Vainionpaa R, Hyypia T. Five years' experience of reverse-transcriptase polymerase chain reaction in daily diagnosis of enterovirus and rhinovirus infections.

84. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. Herpes 2004;11 (Suppl. 2):A48–56

85. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.

86. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. **ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis**. Clin Microbiol Infect 2016;22(suppl 3):S37–S62. doi:10.1016/j.cmi. 2016.01.007.

87. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al**. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study**. Lancet Infect Dis 2016;16(3): 339–347. doi:10.1016/S1473-3099(15)00430-2.

88. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. **Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis**. N Engl J Med 2004; 351(18):1849–1859. doi:10.1056/NEJMoa040845.

89. Lundbo LF, Benfield T. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis. Infect Dis (Lond) 2017;49(6):433–444. doi:10.1080/ 23744235.2017.1285046

90. Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. J Pediatr 1976;88(4 pt 1):549–552. doi:10.1016/S0022-3476(76)80003-0

91. Berg B, G€ardsell P, Skånsberg P. Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. Diagnostic value compared to standard biochemical methods. Scand J Infect Dis. 1982;14:111–115.

92. The role of CSF-LDH in early diagnosis of bacterial meningitis Jasim Al-Dulaimy, Hussein A; Al-Dulaimy, Wisam Zabin Saleh; Al-Ani, Rafi Khaleel.

93. Principi, N. and Esposito, S. **(2019) 'Bacterial meningitis: new treatment options to reduce the risk of brain damage'**, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 21(1), pp. 97–105.

94. Scheld WM, Sande MA. Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits.

95. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 1997;336:708–16.

96. Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al. **Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults.**

97. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. Pediatr Infect Dis J 2003;22:335–41.

98. Bergman, B.C. · Wolfel, E.E. · Butterfield, G.E.**Active muscle and whole body lactate kinetics after endurance training in men** J. Appl. Physiol. 1999; **87**:1684-1696

99. Brooks, G.A. **Lactate shuttles in nature** Biochem. Soc. Trans. 2002; **30**:258-264

100. de-Madaria, E. · Herrera-Marante, I. · González-Camacho, **Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial** *United European Gastroenterol. J.* 2017; **5**:1-10

101. de Paoli, F.V. · Overgaard, K. · Pedersen, T.H. **Additive protective effects of the addition of lactic acid and adrenaline on excitability and force in isolated rat skeletal muscle depressed by elevated extracellular K+** *J. Physiol.* 2007; **581**:829-839

102. Chow SL, Rooney ZJ, Cleary MA, et al. The significance of elevated CSF lactate. Arch Dis Child 2005;90:1188–9.

103. Buch K, Bodilsen J, Knudsen A, et al. **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) 2018;50:514–21.

104. Huy NT, Thao NTH, Diep DTN, et al**. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis**. Crit Care 2010;14:R240.

105. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. J Infect 2016;72:405–38.

106. Anita, S. P. and Legha, R. and Manu, P. S. (2021) The Role of CSF LDH Estimation to Differentiate Different Types of Meningitis: A Cross Sectional Study. In: Highlights on Medicine and Medical Research Vol. 11. B P International, pp. 55-71. ISBN 978-93-90888-86-3

107. van Zanten, A. P., Twijnstra, A., Hart, A. A., & Ongerboer de Visser, B. W. (1986). Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase activities in patients with central nervous system metastases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, ***161***(3), 259–268.

108. Singh, L., Javali, M., Mehta, A., Pradeep, R., Srinivasa, R., & Acharya, P. T. (2021). Study of cerebrospinal fluid levels of lactate, lactate dehydrogenase and adenosine deaminase in the diagnosis and outcome of acute meningitis. *Neurological research*, 1–5. Advance online publication.

Abstract:

Background: Meningitis is a life-threatening clinical condition associated with high mortality and morbidity. Early diagnosis and specific treatment may improve results, however the lack of specific clinical markers or tests makes diagnosis difficult, especially in critically ill patients.

This case can be associated with inflammation of the central nervous system which can lead to a decrease in consciousness and increase intracranial tension.

Aim: The aim of the research is to study the usefulness of lactate and lactate hydrogenase as diagnostic markers in acute meningitis and to distinguish between the diverse etiology of acute meningitis and their consequences.

Objective: A cross-sectional study was conducted at Al-Mouwasat University Hospital on 100 patients who visited the Division of Neurology and Sepsis, adult patients who had symptoms and clinical signs of meningitis were admitted between April 2023 and March 2024, some patients who had an inhibitor of fluid puncture or who took antibiotics within 48 hours of admission to the hospital or who were subjected to neurological surgery or who have peripheral sensorineural deficits were excluded. Patient data was obtained through a questionnaire specific to each patient. Lumbar puncture was performed, a sample of cerebrospinal fluid was collected, fluid cytological study was performed, levels of sugar, protein, lactate, lactate dehydrogenase was measured. Microbial culture of the fluid was performed on the Blood Agar and EMB Agar.

Results: Of the 100 patients, 38 were diagnosed with bacterial meningitis based on the results of bacterial culture. The most common bacterial cause was Streptococcus pneumonia (34%). The results of bacterial culture were negative in the rest of the patients in the study.

Other cerebrospinal fluid parameters values were different. Leukocyte counts in acute meningitis increased with neutrophils in bacterial meningitis while it was with lymphocytes in aseptic meningitis. Protein values were remarkably high in bacterial meningitis, while protein and sugar values were not affected in aseptic meningitis.

CSF lactate was slightly higher than normal in aseptic meningitis and significantly higher in bacterial meningitis with sensitivity (95%) and specific (79%) compared to normal values, and may also help to differentiate between bacterial and aseptic meningitis at a cut-off point of 4.8 mmol/L.

Elevated values of lactate dehydrogenase have been found in bacterial and aseptic meningitis, and at a cut-off point of 258 U/L bacterial and aseptic meningitis can be differentiated with sensitivity (90%) and specific (79%)

Conclusion: Measuring lactate and dehydrogenase lactate levels in the cerebrospinal fluid is a quick, simple and inexpensive procedure that can play an important role in early distinction between bacterial and aseptic meningitis, where cerebrospinal fluid lactate (> 4.8 mmol/L) showed accuracy, sensitivity and good specificity in the diagnosis of bacterial meningitis, while LDH showed accuracy, sensitivity and good specificity in the diagnosis of bacterial meningitis at (258 U/L).

Keywords: Meningitis, Lactate, Lactate Dehydrogenase, Cerebrospinal fluid

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Laboratory Medicine

Study of cerebrospinal fluid levels of Lactate and Lactate Dehydrogenase in the diagnosis of Acute Meningitis in adults at Al-Mowasat University Hospital

Thesis Submitter for Master's Degree in Laboratory Medicine

By:

Adnan Sarraj

Supervisor:

Assistant Professor: Ahmad Sahhar

2024