الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دراسة العوامل الممرضة والمعايير المخبرية لالتهاب السحايا القيحي عند الأطفال

Studying of bacterial causes and laboratory criteria of bacterial meningitis in children

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

أعد في قسم الأطفال

رئاسة وإشراف:

الأستاذ الدكتور عصام أنجق

إعداد:

د.أيهم غسان الشويكي

2013

كلمة شكر:

إلى من أسأله دوام التوفيق والنجاح

إلى خالقي

إلى من أوصل إلي الرسالة

إلى رسولي

إلى من منحني من وقته وجهده

إلى أ.د. عصام أنجق

إلى من سهر على تربيتي

إلى أبوي

إلى من كبرت إلى جانبهم

إلى إخوتي

إلى من قطفت من ثمارهم

إلى أساتذتي

إلى من درست إلى جانبهم

إلى زملائي

القسم النظري

المقدمة 5

التهاب السحايا القيحي 6

الوبائيات 6

الإمراضيات 10

السريريات 12

التشخيص 13

مضادات استطباب البزل القطني 16

اختلاطات البزل القطني 18

التحاليل الدموية 19

البروكالسيتونين 19

التدبير 25

اختيار الصاد 25

العلاج التخبري 26

الصادات النوعية 27

الديكساميتازون 31

العلاج الداعم 32

الاختلاطات 34

الإنذار 36

الوقاية 37

اللقاحات 38

الوقاية بالصادات 39

لمحة عن التهاب السحايا العقيم 40

السببيات 40

الأعراض والعلامات 41

التشخيص والتدبير 41

القسم العملي

هدف الدراسة 43

تصميم الدراسة 43

العينة المدروسة 44

الدراسات المقارنة 44

التوزع حسب العمر والجنس 45

دراسة العامل الممرض 48

نتائج التحري والزرع 49

الدراسة المصلية 52

البروكالسيتونين 52

البروتين الارتكاسي C 53

تعداد الكريات البيض 55

الدراسة على السائل الدماغي الشوكي 59

البروتين 59

السكر 60

الكريات البيض 62

النتائج والمناقشة 67

التوصيات 70

المراجع المستخدمة 71

القسم النظري

المقدمة

التهاب السحايا يعرف بأنه التهاب في الأغشية التي تحيط بالدماغ والحبل الشوكي. تتضمن أسبابه البكتيريا، الفيروسات، الفطور، والطفيليات [1].

قبل الإستعمال الروتيني للقاح المكورات الرئوية،كان التهاب السحايا الجرثومي يصيب تقريباً ستة آلاف شخص كل سنة في الولايات المتحدة؛ حوالي نصف هذه الحالات حدثت في الأطفال بعمر 18 سنة أو أقل. تقريباً واحد من كل عشرة من مرضى التهاب السحايا الجرثومي يموت، وأربعة من كل عشرة يبقى عنده عقابيل كضعف السمع وغيره من العقابيل العصبية [2].

إن التشخيص السريع والعلاج المناسب لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال يبقى هو التحدي الرئيسي، وهذا يلاحظ بشكل واضح مع استمرار الإمراضية العالية والوفيات المرتفعة الناتجة عن المرض في أنحاء العالم.
كما أن الاستخدام المناسب للصادات بالإضافة إلى العلاج الداعم له دور محوري في منع العقابيل العصبية [3].

وسيؤدي الفهم الأوضح للآليات المرضية والفيزيولوجية للمرض إلى علاج أكثر فعالية بالمستقبل. واستخدام اللقاحات ضد أشيع العوامل الممرضة أدى إلى الوقاية من التهاب السحايا بشكل واضح وصريح.

التهاب السحايا القيحي

الوبائيات

إن وبائيات التهاب السحايا الجرثومي أكثر ما تتأثر بعمر المريض.

ففي فترة الوليد يكون العامل الممرض الأشيع هو العقديات نمط ب streptococcus والعصيات سلبية الغرام المعوية E.coli. بالرغم من أن حدوث التهاب السحايا عند الولدان بالعقديات نقص بنسبة الثلثين في المراكز التي طبقت العلاج الوقائي بالصادات للأمهات ايجابيات الزرع قبل الولادة (prophylaxis Intrapartum) [4,5] ، ولكن رغم ذلك تبْقى العقديات سبب مهم للمرض في هذه الفترة العمرية وخاصة التهاب السحايا القيحي المتأخر عند الوليد.
الإيشريشيا كولي E.coli وغيرها من العصيات المعوية سلبية الغرام ومنها الكلبسيلاKlebsiella ، الإنتيروباكتر Enterobacter، وسالمونيلا salmonila، تسبب حالات فرادية ماعدا في حالات التفشي الخاصة بالمستشفيات وفي الدول النامية [6 -8].

آخر الأسباب المرضية التي تسبب إلتهاب السحايا من حين لآخر عند الولدان، تضمن اللستيريا المستوحدة listeria monocytogenes، Enterobacter sakazaki ,Citrobacter koseri (سابقاً كانت تسمى Citrobacter diversus).

يوجد شكل مميز من التهاب السحايا سببه (Citrobacter koseri) الذي يتميز بتطوير خراجة دماغية [11].

تتضمن الأسباب النادرة الأخرى لإلتهاب السحايا عند الوليد ، العنقوديات staphylococci، الإمعائيات enterococci، العقديات المخضرة viridans streptococci.

في الرضع والأطفال الصغار حول العالم تكون العقديات الرئوية Streptococcus pneumoniae، والنيسريات السحائية Neisseria meningitides، والمستدميات النزلية نمط ب Haemophilus influenzae b هي العوامل الممرضة الثلاث الأكثر شيوعاً.

وعند الأطفال الأكبر سناً من بعمر 5 سنوات والمراهقون، تكون الرئويات والسحائيات هي الأسباب السائدة.
أغلب البكتيريا المسؤولة عن المرض المنتشر عند الأطفال هي الجراثيم الممحفظة عديدة السكريد [13,14].

نقص حدوث التهاب السحايا بسبب المستدميات النزلية نمط ب Hib لدرجة كبيرة في مناطق العالم الذي يستخدم فيها لقاح المستدميات المقترن بشكل روتيني ومن الجدير ذكره أنه لم يلاحظ زيادة في نسبة التهاب السحايا بالأنماط الأخرى من المستدميات النزلية مثل النمط C –f بعد تطبيق اللقاح السابق. [15].
كما أن الإصابة بالتهاب السحايا القيحي بالرئويات والسحائيات نقصت بشكل واضح في البلدان التي طبقت فيها اللقاحات الخاصة بهذه الجراثيم.

إن الخطر الأعلى لإلتهاب السحايا الجرثومي الناتج عن الرئويات يكون عند الأطفال الأصغر من عمر السنتين. وقبل التلقيح ضد هذا العامل الممرض كانت نسبة حدوث إلتهاب السحايا بالمكورات الرئوية أكثر من حالتين لكل عشرة آلاف طفل [1]. وكانت الأنماط المصلية السبعة الاكثر انتشاراً في الولايات المتحدة هي:
4 – 6b -9v – 14 – 19 – 18c – 23

وهذه الأنماط مشمولة باللقاح المقترن المستخدم حالياً Pneumococal PCV 7 vaccine 7.

وقد أدى استخدامه الروتيني في الولايات المتحدة الأمريكية إلى انخفاض بنسبة تسعين بالمئة في حدوث المرض الغازي الناتج عن الرئويات، وضمن ذلك إلتهاب السحايا الجرثومي، [18]

أكثر حالات المرض الغازي الناتج عن السحائيات في الولايات المتحدة مسببة من قبل الأنماط:

B – C – Y – W 135 [19].

وإن النمط A يفسر أغلب الأوبئة، خصوصاً في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى [20].

بينما يسود النمط C في إنكلترا.

إن حدوث إلتهاب سحايا بالسحائيات اكثر في الأطفال الأصغر من عمر سنة مع وجود ذروة ثانية عند الأطفال بين عمر 15 و 17 سنة [21,22].

تم البدء باستخدام اللقاح للنمط C روتينياً في انكلترا عام 1999، وإن إستعمال هذا اللقاح أدى لانخفاض بنسبة 81 % من المرض خلال سنتين من التطبيق[23].

وتم إثبات سلامة اللقاح على المدى البعيد حتى عند تطبيقه بأعمار صغيرة أقل من ستة أشهر [24].

العوامل التي تزيد الخطر لإلتهاب السحايا الجرثومي تتضمن عوز المناعة المكتسب أو الخلقي ،غياب الطحال ، غياب مكونات المتممة النهائية ، جروح الرأس الثاقبة ، العمليات الجراحية العصبية ، تسريب السائل الدماغي الشوكي.

كما ان المرضى الموضوع لهم شنط دماغي بريتواني لديهم خطر الأصابة بالتهاب السحايا بالعنقوديات staphylococci (خصوصاً سلبية الكواغولاز) بالإضافة للعصيات سلبية الغرام مثل الزوائف Pseudomonas .

كما أن مرضى زرع الحلزون لديهم زيادة 30 ضعفاً في إلتهاب السحايا بالمكورات الرئوية [27].

تصل البكتيريا للسائل الدماغي الشوكي بالطريق الدموي، أو بالامتداد المباشر من موقع مجاور.
عند الولدان، العوامل المرضية تكتسب من الإفرازات التناسلية الأمومية غير العقيمة.

في الأطفال، العديد من الكائنات الحية المسببة لالتهاب السحايا القيحي تستعمر المنطقة التنفسية العليا. ووصول العوامل الممرضة للسحايا يمكن أن ينتج عن الرض أو عيوب عظم الجمجمة أو وجود تشوهات خلقية بالأم الجافية كالجيوب الجلدية dermal sinus أو القيلات السحائية النخاعية meningomyelocele، أو إمتداد العامل الممرض من تجمع قيحي قريب.

بعد تجرثم الدم، تخترق العوامل المرضية الحاجز الدماغي الشوكي لدخول الحيز تحت العنكبوت. عرف بعض من البروتينات السطحية المسؤولة عن تسهيل عبور الجراثيم للحيز الدماغي الشوكي عرف منها:
للأيكولاي E.coli : البروتينات IbeA ، IbeB، وompA؛
وللرئويات pneumonia: البروتين CbpA؛
وللسحائيات: البروتينات Opc، Opa، pili , PilC [28].

الالتهاب الحاد بالسحايا مرتبط ببعض المواد المنتجة من العوامل الممرضة، مثل عديد السكريد الشحمي lipopolysaccharide للجراثيم سلبية الغرام أو البروتين السكري peptidoglycan للجراثيم ايجابية الغرام، وهذه العوامل توجد حتى بعد قتل العامل الممرض بالمناعة الطبيعية أو بالصادات[29].
هذه المواد تحرض تكوين العديد من الوسائط الكيميائية من قبل الخلايا الجملة العصبية سواء الخلايا النجمية أو البطانية أو الضفيرية ومن هذه الوسائط العامل

المنخر للورم أ TNFa وانترلوكينات interleukin 1 – 6 – 8 – 10 وعوامل أخرى مثل اوكسيد النتريت والمتالوبروتيناز metalloproteinase-2، والبروستاغلاندينات prostaglandins بالإضافة إلى عديد من الجذور الحرة.

كما أن الوذمة الدماغية وزيادة الضغط داخل القحف الناتج عنه يساهم في الأذية الدماغية والموت الدماغي [33,34].

السريريات

تعتمد الأعراض السريرية لإلتهاب السحايا الجرثومي على عمر المريض.

الحمى، صلابة النقرة، وتغيرات الحالة العقلية تجتمع في أقل من 50 % [35]، وعلامتي كيرنغ وبرودنسكي موجودة فقط في حوالي 5 % من البالغين المصابين وهذه العلامات تلاحظ بنسبة أقل كثيراً في الأطفال.

كما أنه عند الأطفال المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي، علامات التخريش السحائي، مثل صلابة النقرة وكيرنغ وبردنسكي ليست نوعية أبداً وفي إحدى الدراسات وجد أن إلتهاب السحايا الجرثومي موجود فقط في حوالي ثلث الأطفال الذين لديهم علامات تخريش سحائي [37].

الإختلاجات عرض مهم لالتهاب السحايا عند الأطفال وهو أشيع بالتهاب السحايا بالرئويات والمستدميات منه من التهاب السحايا بالسحائيات. بينما تكون الفرفريات والنمشات أشيع بالسحائيات منها بالتهاب السحايا بالرئويات والمستدميات.

الأعراض عند الرضع الصغار قد تكون مخاتلة وتقتصر على الحمى والهياج وضعف الرضاعة ومن العلامات المشاهدة نوب توقف التنفس وانتباج اليافوخ والطفح الجلدي.

التشخيص

إن البزل القطني هو إجراء هام لوضع التشخيص الأكيد لالتهاب السحايا القيحي عند الأطفال.
تحليل السائل الدماغي الشوكي يجب أن يتضمن فحص مباشر وزرع ،بالإضافة إلى تعداد الكريات البيض مع صيغة وسكر وبروتين كما أن تثفيل السائل يزيد من إمكانية كشف العامل الممرض بالفحص المباشر.

تتضمن النتائج المثالية للسائل الدماغي الشوكي في إلتهاب السحايا الجرثومي عادة كثرة الكريات البيض، مع تعداد كريات أكثر من ألف بالميلي متر المكعب، مع غلبة الخلايا العدلة ولكن في بعض الحالات، خصوصاً عندما يجرى البزل مبكراً في سير المرض، يمكن أن يكون تعداد الكريات البيض طبيعياً [39]، وقد يكون هناك سيطرة للخلايا اللمفاوية في البدء لتعود العدلات وتسيطر بعد 48 ساعة من التشخيص، كما أن وجود غلبة للمعتدلات قد يحدث في التهاب السحايا العقيم وذلك في بداية المرض. وبشكل عام وجود تعداد كريات بيض أكثر من 6 بعمر فوق ثلاثة أشهر وأكثر من 9 بعمر من شهر لثلاثة أشهر يعتبر غير طبيعي [40].

السكر في السائل الدماغي الشوكي عادة يكون منخفضاً مع نسبة سكر أقل من ستين بالمئة من سكر الدم عند الولدان وأقل من أربعين بالمئة من سكر الدم بعد عمر شهرين. وبشكل مطلق يمكن اعتماد قيمة سكر سائل دماغي شوكي أقل من 40 ملغ\دل.
بينما يكون تركيز بروتين السائل الدماغي الشوكي عادة مرتفعاً وبشكل نموذجي يكون بين 100 إلى 500 ملغ\دل [41].
ولم يلاحظ أن هناك فائدة من وجود خلايا الباند بالسائل الدماغي الشوكي في التفريق بين التهاب السحايا القيحي والعقيم [81].

إن بزل السحايا الرضي ، الذي يوصل الدم إلى السائل الشوكي أثناء إجراءه.يؤدي إلى صعوبة في دراسة خلوية السائل ويوجد عدة طرق تستعمل لتمييز الدم الرضي بالفحص عن الدم الحقيقي بالسحايا لكن لا طريقة معينة أثبتت دقتها. لذلك يجب الحذر أثناء إجراء البزل.

في إلتهاب السحايا القيحي غير المعالج بالصادات توجد إيجابية حوالي 80% بالسحائيات إلى 90% بالرئويات بالفحص المباشر بتلوين غرام وتنخفض في العصيات سلبية الغرام إلى 50% وفي الليستريا 30%، أما العضويات غير النموذجية كاللاهوائيات فيندر كشفها بتلوين غرام. وتعتبر هذه الطريقة معتمدة بشكل كبير على براعة المخبري الفاحص. والموجودات الوصفية هي:

- مكورات ثنائية إيجابية الغرام ترجح الرئويات.
- مكورات ثنائية سلبية الغرام ترجح السحائيات.
- عصورات سلبية الغرام متعددة الأشكال صغيرة ترجح المستدميات.
- مكورات إيجابية الغرام مفردة ترجح العقديات.
- عصورات سلبية الغرام ترجح الليستريا [81].

كما أن إيجابية زرع السائل الدماغي الشوكي تتناقص بشكل واضح بعد البدء بالعلاج بالصادات ويستثنى من ذلك التهاب السحايا بالعصيات سلبية الغرام حيث تستمر ايجابية الزرع بعد البدء بالعلاج لمدة وجيزة[46].
وتكون الإيجابية حوالي 97% من المرضى الذين لم يتلقوا علاج مسبق بالصادات وتنخفض النسبة إلى 65% عند استخدام الصادات الفموية و 55% عند استخدام الصادات الوريدية [81].

على كل حال فإن تغيرات السكر والبروتين وتعداد الكريات البيض تبقى عدة أيام بعد البدء بالعلاج المناسب.
كما أن البعض يوصي بإجراء تحري المستضدات الجرثومية (اللاتكس) على السائل الدماغي الشوكي عند المرضى الذين تلقوا الصادات مسبقاً وذلك لكشف

المستضدات المحفظية. وذلك عندما يكون التحري المباشر بتلوين غرام سلبياً وزرع السائل الدماغي الشوكي سلبياً بعد 48 ساعة من الزرع.

وفي المستقبل يمكن استخدام طرق أكثر حساسية ونوعية لكشف العوامل الممرضة للسحايا عند الاستخدام المسبق للصادات ومنها كشف البروتين الريبي النووي RNA بواسطة الPCR والذي أظهر حساسية 86% ونوعية 97% مقارنة مع الزرع [49].

أن وجود علامات عصبية بؤرية، عدم إستقرار قلبي وعائي، وذمة حليمة عصب بصري كلها تزيد الشبهة بوجود أرتفاع توتر داخل القحف وفي مثل هذه الحالات يجب إجراء استقصاء شعاعي عصبي قبل بزل السحايا لتجنب حدوث انفتاق دماغي ولكن يجب البدء بالصادات وإجراء زرع دم ريثما تظهر نتيجة التصوير حتى قبل إجراء بزل السائل الدماغي الشوكي.

وقد اقترح معيار سمي (BMS) bacterial meningitis score للمرضى الذين لديهم ارتفاع في تعداد الكريات البيض بالسائل الدماغي الشوكي فإذا لم يتواجد أي واحد من المعايير التالية فإن التهاب السحايا القيحي يكون مستبعد بشكل كبير.

- إيجابة تلوين غرام بالسائل الدماغي الشوكي.
- تعداد العدلات بالسائل الدماغي الشوكي أكثر من 1000.
- بروتين السائل الدماغي الشوكي أكثر من 80 ملغ\دل.
- تعداد العدلات المطلق بالدم المحيطي أكثر من 10000 \ميكرو لتر.
- حدوث اختلاج قبل أو أثناء القبول.

حيث وجد أنه بغياب أي واحد مما سبق يكون احتمال وجود التهاب سحايا قيحي حوالي واحد بالألف[81].

وفي ما يلي سنتكلم عن بعض المواضيع المهمة المتعلقة بتشخيص إلتهاب السحايا القيحي عند الأطفال:

مضادات استطباب البزل القطني:

مضادات استطباب البزل القطني قد تكون مطلقة أو نسبية ففرط التوتر داخل القحف هو مضاد أستطباب مطلق بينما الاضطرابات النزفية وعدم الإستقرار القلبي الدوراني هي مضادات استطباب نسبية وهنا يتخذ القرار حسب حالة الطفل وحكمة الطبيب.

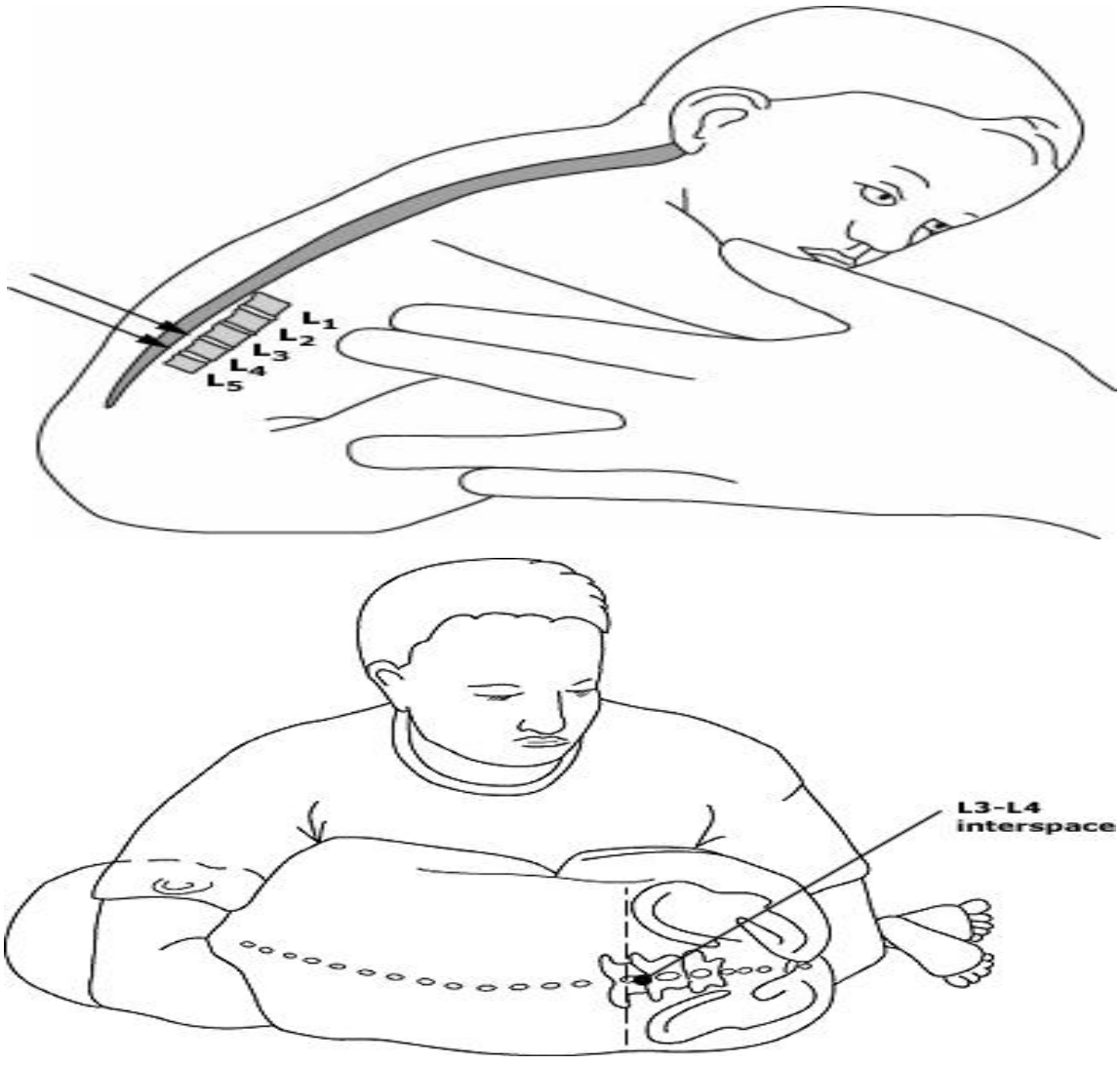
- فرط التوتر داخل القحف: إن هؤلاء المرضى هم على خطورة عالية لتطوير انفتاق دماغي عند إجراء البزل لذلك في حال وجود أي شبهة سريرية بفرط التوتر داخل القحف وعند المرضى المصابين بالعوز المناعي وآفات القلب المزرقة الذين يحتمل إصابتهم بخراجة دماغية، لا بدّ من إجراء طبقي محوري للدماغ قبل البزل القطني.

- الآفات النزفية: إن الدلائل على سلامة البزل القطني عند مرضى نقص الصفيحات أو الآفات التخثرية قليلة. وبشكل عام بسبب وجود خطر حدوث أم دم تحت أو فوق الجافية لا ينصح بإجراء البزل لمرضى ينزفون بشكل فعال أو عند وجود نقص شديد في عوامل التخثر والصفيحات كنقص صفيحات أقل من 50 ألف وارتفاع INR أكثر من 1,4 إلا بعد إصلاح المرض المسبب كنقل عامل ثامن لمرضى الناعور. وفي كل الحالات يجب موازنة خطر البزل القطني مع خطر عدم إجراؤه والفائدة المرجوّة منه، وفي حال خطورة عالية للنزف مع ضرورة إجراء البزل يمكن إجراؤه بالتنظير المفلور fluoroscopy لإنقاص إحتمال رض الأوعية الدموية.

- عدم الثبات القلبي الدوراني:الوضعية التي يوضع بها الطفل أثناء إجراء البزل يمكن أن تؤثر على الإختلاطات الحادثة، كما يجب التنبيه بأنه لا يجوز تأخير البدء بالصادات في حال عدم إمكانية إجراء البزل.

- إلتهاب النسج الرخوة في مكان البزل [81].

تفضل وضعية الجلوس على وضعية الإضطجاع الجانبي أثناء البزل، وخاصة عند وجود عدم استقرار رئوي بسبب الحاجة لفرط عطف العنق بوضعية الاضطجاع الجانبي. كما أن وضعية الجلوس تحسن من جريان السائل الدماغي الشوكي وخاصة عند الولدان الصغار، كما أنه يمكن بواسطتها قياس ضغط الانفتاح بشكل دقيق عكس وضعية الاضطجاع الجانبي[81].



اختلاطات البزل القطني:

- الصداع: الصداع هو الاختلاط الأشيع للبزل القطني وهناك دراسات قليلة تؤكد أن نسبة حدوثه عند الأطفال أقل منها عند البالغين، حيث يحدث عند حوالي 20% من الأطفال تحت عمر 10 سنوات و 40% فوق عمر 10 سنوات. هناك العديد من التقنيات الموصوفة للوقاية من حدوث الصداع التالي للبزل منها استخدام أصغر إبرة ممكنة وإدخال الإبرة بشكل موازي لمحور العمود الفقري.كما أن بعض الدراسات عند البالغين أظهرت أن إعادة إدخال الدليل قبل سحب الإبرة ينقص من حدوث الصداع ولم يثبت ذلك عند الاطفال ولم يثبت فائدة الراحة بالسرير في تخفيف الصداع عند الأطفال أو البالغين.

- الورم فوق الجافية: أن تشكل ورم فوق الجافية هو اختلاط نادر للبزل القطني وقد يظهر بعد سنوات من إجراء البزل. وقد يكون سببه انتقال الانسجة من الحيز فوق الجافية إلى القناة الشوكية عند إجراء البزل بإبرة غير مناسبة.

- الإنتان: يمكن أن يحدث الإنتان إذا أجري البزل خلال التهاب نسيج خلوي بالجلد. وإن إمكانية حدوث التهاب السحايا والخراج فوق الجافية وذات العظم والنقي قليل جداً في غياب التهاب النسيج الخلوي مكان البزل.

- الانفتاق الدماغي: وهو الاختلاط الأخطر للبزل القطني ويحدث عند إجراؤه لمريض لديه فرط توتر قحفي. وإن الطبقي المحوري للدماغ ضروري عند المرضى المصابين بتغيم وعي أو وذمة حليمة عصب بصري أو علامات عصبية بؤرية، ووجد أن هذا الاختلاط يحدث عند حوالي 4% من مرضى التهاب السحايا القيحي عند إجراء البزل وغالباً خلال 12 ساعة وحدثت بعض الحالات بوجود طبقي محوري طبيعي.

- النزف النخاعي: يحدث هذا الاختلاط غالباً عند المرضى الذين يشكون من آفة نزفية غير مصححة وقد سجلت بعض الحالات بغياب مرض دموي. إن تشخيص النزف النخاعي صعب لذلك يجب الشك به بشكل كبير ويؤدي عادة لألم قطني مع علامات عصبية كالضعف والسلس ونقص الحس. وتدبير هذا الاختلاط يحتاج لجراحة سريعة لمنع حدوث أذية عصبية دائمة[81].

التحاليل المصلية:

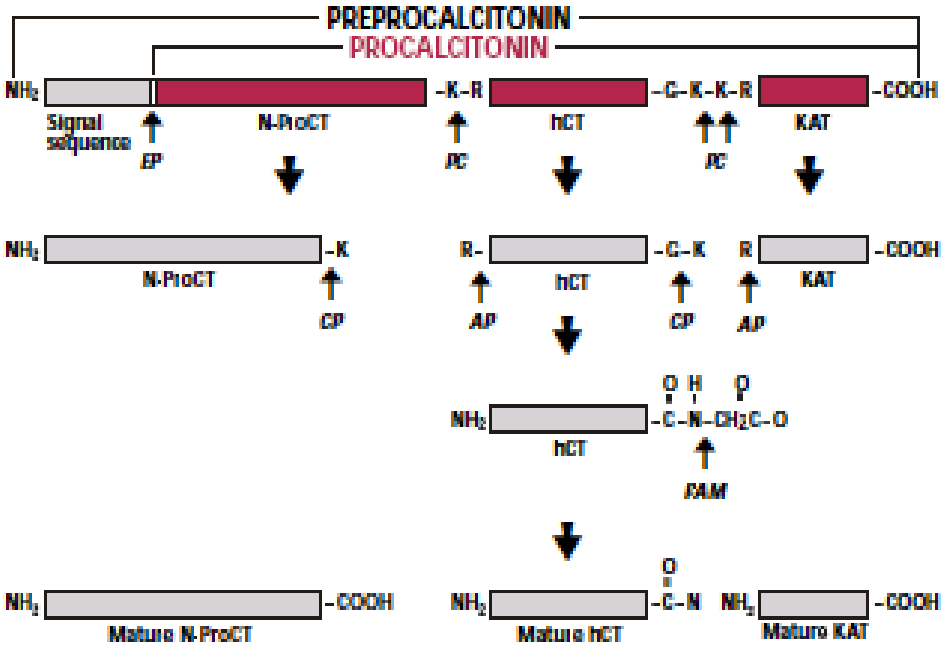
التحاليل الدموية البدئية يجب أن تشمل تعداد عام وصيغة وصفيحات بالإضافة لأخذ زرع دم بكمية كافية، شوارد الدم، والسكر، والبولة والكرياتنين وذلك لمعرفة نسبة سكر الدم لسكر السائل الدماغي الشوكي، وتحديد السوائل التي يحتاجها الطفل. ويعد التقييم التخثري ضروري عند وجود نمشات أو فرفريات.

بالنسبة لزرع الدم فهو بشكل عام إيجابي في 50% من حالات التهاب السحايا القيحي.
وتختلف نسبة الإيجابية حسب العامل الممرض والعلاج السابق بالصادات ففي حال عدم أخذ أي صاد فموي أو خلالي تكون الإيجابية 90% في حالة السحائيات والمستدميات و 80% في حالة الرئويات. أما في حال علاج مسبق بالصادات تكون النسبة 80% في المستدميات و 50% في السحائيات و 30% في الرئويات.

على الرغم من الاستخدام الواسع للبروتين الارتكاسي C (CRP) فإنه لا يعتبر معياراً مهماً لتشخيص التهاب السحايا القيحي.
كما أن العامل المنخر للورم TNF والأنترلوكينات 1 و10 (IL1-IL10) وعيار اللاكتات وال CRP بالسائل الدماغي الشوكي لها دور هام بالتفريق بين التهاب السحايا القيحي والعقيم ولكنها ما زالت قيد الدراسة وغير متوفرة بشكل واسع.
كما وجد أن ارتفاع البروكالسيتونين procalcitonine له دور هام بتشخيص المرض وتفريقه عن التهاب السحايا العقيم[81].

البروكالسيتونين:

البروكالسيتونين هو طليعة هرمون الكالسيتونين ويرتفع بشكل نوعي في الإنتانات غير الفيروسية كالإنتانات الجرثومية والفطور والطفيليات كما أنه لا يرتفع في أمراض المناعة الذاتية.

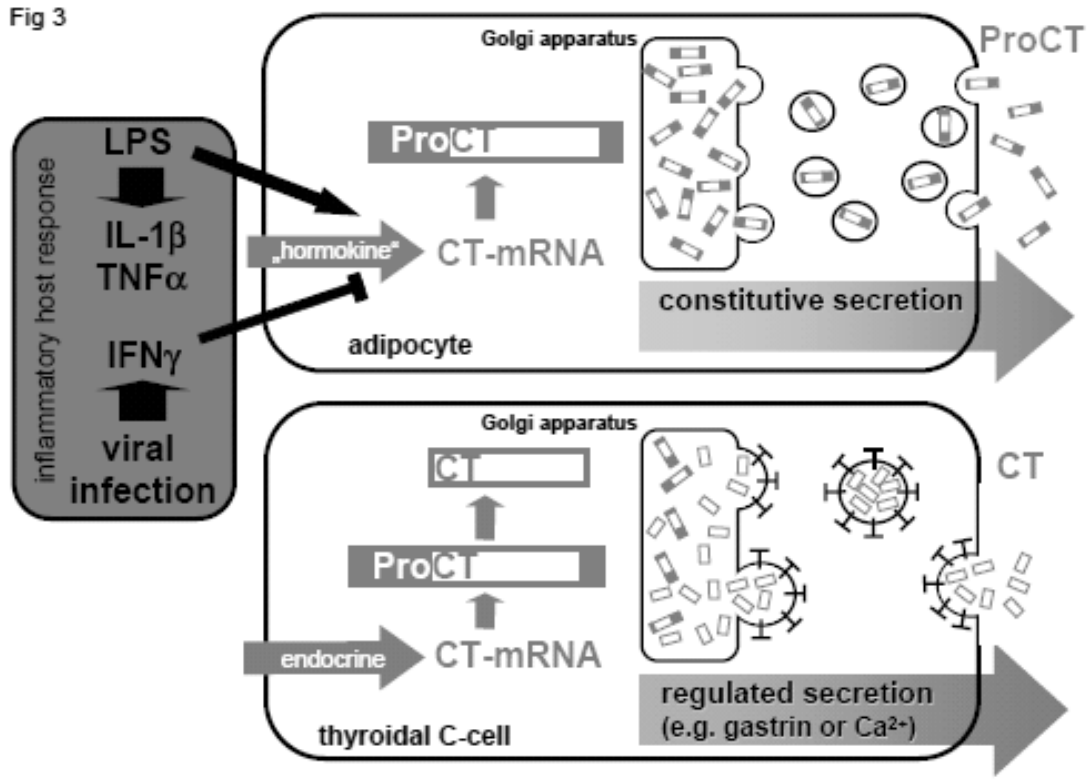


البروكالسيتونين هو عديد ببتيد يتألف من 116 حمض أميني ويزن 12,3 كيلو دالتون، نصف عمره الحيوي حوالي 24 ساعة ولا يعتمد طرحه على وظيفة الكلية ومن السهل معايرته بالبلازما فهو ثابت في الوسط الحيوي والوسط المخبري.

وهو في الأحوال الطبيعية يوجد بالمصل بتراكيز منخفضة ويكون طليعة لهرمون له علاقة باستقلاب الكلس والفوسفور هو الكالسيتونين، أما عند حدوث إنتان غير فيروسي فيرتفع مستواه بالدم بشكل مستقل ولا يتحول إلى الكالسيتونين حيث أنه وجد تركيز طبيعي للكالسيتونين حتى عند المصابين بإنتان شديد مع ارتفاع ملحوظ بالبروكالسيتونين.

ينتج البروكالستونين ويفرز من كل نسج الجسم البرانشيمية أثناء الإنتان أما في الحالة الطبيعية فلا يتواجد إلا في الدرق بشكل أساسي والرئة بشكل أقل كما أنه لا يفرز من الكريات البيض غير المفعلة. وأهم محرضات إفرازه هو الإنترلوكين B1 (IL 1b) والعامل المنخر للورم ألفا (TNFa) وعديد السكريد الشحمي (LPS) وهو يعمل أثناء الإنتان كمعدل للجهاز المناعي المفعل ويزيد من أوكسيد النتروز NO ، وله دور هام في زيادة جذب والتصاق وهجرة الوحيدات monocyte .

أما سبب عدم إرتفاع البروكالسيتونين في الإنتانات الفيروسية فلأنها بشكل عام تحرض الإنترفيرون غاما INFg الذي لا علاقة كبيرة له بإفراز البروكالسيتونين وبالعكس هو يثبط الإنترلوكين b1 الذي يعتبر المحرض الأساسي لإنتاج البروكالسيتونين.



والإستعمال الأساسي للبروكالسيتونين هو في التمييز بين الإنتانات الجرثومية وغيرها من أسباب المتلازمة الالتهابية الجهازية كالإنتانات الفيروسية أو الأمراض الغرائية والإلتهابية، حيث ترتفع المشعرات الالتهابية الأخرى كالبروتين الارتكاسي سي.

ويجب إجراء التحليل فوراً وعند سلبيته يجب إعادة البروكالسيتونين بعد 6 ساعات لكشف المرض، ويمكن إعادة التحليل بعد 24 ساعة للمراقبة ومعرفة الأستجابة على العلاج.

تتراوح القيم المصلية الممكنة للبروكالسيتونين من 0 حتى 1000 نانوغرام\مل وفي الجدول رقم 1 تم وضع القيم المختلفة للتحليل بالنانوغرام\مل في الحالات المختلفة وذلك بعد عمر 3 أيام [80].

البروكالسيتونين أقل من 0,3	القيمة الطبيعية
البركالسيتونين أقل من 0,5	الإنتان الجرثومي غير مرجح إلا إذا كان إنتاناً موضعاً
البروكاسيتونين من 0,5 إلى 2	الإنتان الجرثومي متوسط الشدة ممكن ولكن يمكن أن يشاهد بعد الرض والجراحة والصدمة القلبية
البروكالسيتونين من 2 إلى 10	غالباً يوجد إنتان جرثومي شديد مع إنتان دم مع أو بدون قصور أعضاء
البروكالسيتونين أكثر من 10	إنتان الدم مُثبت مع أحتمال كبير لقصور أعضاء متعدد

جدول رقم 1

أما في اليومين الأولين من العمر تميل القيم الطبيعية للبروكالستونين أن تكون أعلى والجدول رقم 2 يظهر القيم الطبيعية للبروكالسيتونين وذلك أيضاً بالنانوغرام\مل في الساعات االأولى من العمر[82].

العمر بالساعات	**القيم الطبيعية**
من 0 إلى 6 ساعات	أقل من 2 نانوغرام\مل
من 6 إلى 12 ساعة	أقل من 8 نانوغرام\مل
من 12 إلى 18 ساعة	أقل من 15 نانوغرام\مل
من 18 إلى 30 ساعة	أقل من 21 نانوغرام\مل
من 30 إلى 36 ساعة	أقل من 15 نانوغرام\مل
من 36 إلى 42 ساعة	أقل من 8 نانوغرام\مل
من 42 إلى 48 ساعة	أقل من 2 نانوغرام\مل

جدول رقم 2

وفي النهاية يمكن تلخيص الفوائد المخبرية للبروكالسيتونين بما يلي:

- التفريق بين الانتانات الجرثومية والفيروسية
- تشخيص ومراقبة الانتانات.
- التفريق بين الانتان الجرثومي وغيرها من أسباب المتلازمة الالتهابية الجهازية.
- تحديد شدة الانتان.
- يساعد بشكل كبير في تحديد الإنذار.

التدبير

إختيار الصاد:

العوامل المهمة والواجب أخذها بعين الإعتبار عند اختيار الصادات الحيوية هو قدرة هذا الصاد على القضاء على العامل الممرض بالإضافة لقدرته على عبور الحاجز الدماغي الشوكي.
على كل حال فإن نفوذية الحاجز الدماغي الشوكي تزداد عند حدوث إلتهاب به مما يسمح لأغلب الصادات بعبوره

فعلى سبيل المثال زمرة البيتا لاكتام تتواجد بالسائل الدماغي الشوكي بتركيز 5 % إلى 20 % مِنْ تركيز المصل الموافق وذلك حتى في غياب التهاب الشديد بالسحايا، كما أن الصادات الذوابة بالسوائل بشكل جيد كالريفامبسين والكلورامفينكول والفلورو كونولونات يصل تركيزها بالسحايا إلى 30 % - 50 % من تركيزها بالمصل، وعلى النقيض من ذلك فإن تركيز الفانكومايسين بالسحايا أقل من 5%. وقد أظهرت الدراسات التجريبية أن الصاد يكون جيداً إذا كان تركيزه أكثر بعشرة إلى ثلاثين ضعف من التركيز الأصغري القاتل MBC menimal bacteriocide concentration للجرثوم الموجود بالسحايا.

وإن خصائص الحركية الدوائية للأدوية تؤثر في فعاليتها المشتركة ضد العامل الممرض حيث وجد أن الأمينوغليكوزيدات و الفلورو كينولونات تبدي تأثيراً معتمداً على التركيز بينما الفانكومايسين والبيتا لاكتام تبدي تأثيراً غير معتمد على التركيز ولكن يجب أن تعطى بتواتر كبير لتبقى فوق التركيز الادنى القاتل [53].

العلاج التخبرى:

العلاج التخبري يجب أن يوضع ليغطي أغلب العوامل الممرضة المتهمة ولا بد من تعديله بعد معرفة العامل الممرض المسبب لالتهاب السحايا عند كل مريض.

عند الولدان، أثناء الأسبوعين الأولين من العمر يمكن وضع الأمبسللين مع أمينو غليكوزيد أو سيفالوسبورين جيل ثالث أما في الولدان مع التهاب سحايا متأخر البدء فيجب أن يشمل العلاج التخبري مضاد للعنقوديات كالنافسيللين nafcillin أو الفانكومايسين بالإضافة للسيفوتاكسيم cefotaxime أو سيفتازيديم ceftazidime مع أو بدون أمينوغليكوزيد[54].

أما العلاج التخبري الموصى به للأطفال فوق عمر الشهر فيتضمن الفانكومايسين مضافاً له أحد سيفالوسبورينات الجيل الثالث مثل السفترياكسون والسيفوتاكسيم. أما في حال وجود عامل مؤهب مثل الأذيات الرضية الثاقبة والعمليات الجراحية على الجملة العصبية والشنط الدماغي فلا بد من استعمال الفانكومايسين بالإضافة إلى السيفبيم cefepime أو السيفتازيديم ceftazidime أو الميروبنيم meropenem. وفي حالاتِ كسور قاعدة الجمجمة يكون الفانكومايسين مع السيفوتاكسيم كافياً عادة كعلاج تخبري.

الصادات النوعية:

يبقى البنسلين ج picillin G وغيره من البنسلينات العلاج الكلاسيكي للرئويات والسحائيات المتحسسسة التي يكون فيها التركيز الأدنى المثبط للجرثوم MIC أقل أو يساوي 0,06 ميكروغرام في الميلي لتر. وتكون سيفالوسبورينات الجيل الثالث كالسفترياكسون والسيفوتاكسيم علاجاً بديلاً مقبولاً ضد هذين الجرثومين في حال

عدم التحسس على البنسلين أي في حال MIC أكثر من 0,1 وذلك بشرط حساسيتهما على السيفالوسبورينات أي MIC أقل من 0,5 ميكرو غرام بالميليلتر أما في حال كون MIC للسيفالوسبورينات أكثر من 1 مع عدم حساسية على البنسلينات فهنا لا بد من استعمال الفانكومايسين بالإضافة إلى السيفالوسبورين ويجب التفكير حتى بإضافة الريفامبسين.
كما أن السفيبيم والميروبنيم والفلوروكينولونات العابرة للسحايا هي خيار بديل مقبول للرئويات والسحائيات المعندة.

وقد لوحظ وجود بعض الرئويات التي تقاوم الفانكومايسين وقد فسر ذلك بعيب في الموت الخلوي داخل الخلية وأبدت بعض الدراسات وجود تحمل للفانكوميسين في 4% من الرئويات المعزولة من بلعوم الأطفال [56].

ويظهر الجدول رقم 3 الصادات الموصى بها لعلاج بعض الجراثيم الأخرى المسببة لالتهاب السحايا عند الأطفال مبيناً صادات الخط الأول والصادات البديلة في حال المقاومة أو التحسس على الخط الأول ، كما يظهر الجدول رقم 4 جرعات الصادات الحيوية الوريدية المستعملة بشكل واسع في علاج التهاب السحايا القيحي عند الأطفال حيث وضعت الكمية الكلية اليومية من الصاد ووضعت المدة الفاصلة بين الجرعات اليومية بالساعات بين قوسين بالإضافة إلى تفصيل الجرعات في فترة الوليد [56]:

الجرثوم	الصاد النوعي	الصاد البديل
المستدميات النزلية غير المنتجة للبيتالاكتاماز	أمبسللين	سفترياكسون-سيفوتاكسيم-سيفبيم-كلورامفنكول-الكينولونات المفلورة
المستدميات النزلية المنتجة للبيتا لاكتاماز	سفترياكسون-سيفوتاكسيم	سيفبيم-كلورامفنكول-الكينولونات المفلورة
العقديات	بنسلين ج +- جينتاميسين أمبسلين +- جينتاميسين	سفترياكسون-سيفوتاكسيم
الليستريا المستوحدة	أمبسلين +- جنتاميسين	تريمتوبريم سلفاميتوكسازول
الإشريشيا كولي وغيرها من الجراثيم المعوية	سيفترياكسون-سيفوتاكسيم +- جنتاميسين	سيفبيم-ميروبنم
الزوائف(البسودوموناس)	سيفتازيديم + امينوغليكوزيد سيفبيم + أمينوغليكوزيد	ميروبنم +- أمينوغليكوزيد
العنقوديات المذهبة المتحسسة على الميتسللين	نافسللين-أوكساسللين	فانكومايسين
العنقوديات المذهبة المقاومة على الميتسللين	فانكومايسن +- ريفامبسين	_____
الإمعائيات المتحسسة على الأمبسللين	أمبسللين + جينتاميسين	_____
الإمعائيات المقاومة على الأمبسللين	فانكومايسين + جنتاميسين	_____

جدول رقم3: *الصادات الموصى بها لعلاج بعض الجراثيم في التهاب السحايا عند الأطفال*

الصاد	أقل من 7 أيام بالملغ/ كغ (ساعة)	من8 إلى 28 يوم بالملغ/ كغ (ساعة)	بعد عمر الوليد بالملغ/ كغ (ساعة)
أميكاسين	(12) 20-15	(8) 30	(8) 30-20
أمبسللين	(8) 150	(8-6) 200	(6) 300-200
سيفبيم	___	___	(8) 150
سيفوتاكسيم	(12-8) 150-100	(8-6) 200-150	(8-6) 300-200
سيفتازيديم	(12-8) 150-100	(8) 150	(8) 150
سفترياكسون	___	___	(24-12) 100-80
كلورامفنكول	(24) 25	(24-12) 50	(6) 100-75
جنتاميسين	(12) 5	(8) 7,5	(8) 7,5
ميروبنم	___	___	(8) 120
نافسللين	(12-8) 75	(8-6) 150-100	(6) 200
أوكساسللين	(12-8) 75	(8-6) 200-150	(6) 200
بنسلين ج	0,15 مليون وحدة|كغ (12-8)	0,2 مليون وحدة|كغ (8-6)	0,3 مليون وحدة|كغ (6-4)
ريفامبسين	___	(12) 20-10	(24-12) 20-10
توبراميسين	(12) 5	(8) 7,5	(8) 7,5
تريمتوبريم-سلفاميتوكسازول	___	___	(12-6) 20-10
فانكوميسين	(12-8) 30-20	(8-6) 45-30	(6) 60

جدول رقم 4 : *جرعات الصادات المستعملة في التهاب السحايا القيحي عند الأطفال*

وباستخدام الصادات المتحسس عليها الجرثوم بالزجاج يؤدي غالباً إلى تعقيم زرع السائل الدماغي الشوكي خلال 24 – 36 ساعة [57].

وفي بعض الحالات يوصى بإعادة بزل السائل الدماغي الشوكي بعد 24 -48 ساعة في حال عدم التحسن السريري الكافي وذلك في حال كان سبب التهاب السحايا هو الرئويات أوالعصيات سلبية الغرام كما يوصى بإعادة البزل عند كل الولدان وذلك لأن العلامات السريرية ليست مساعدة في الحكم على التحسن في هذا العمر ولأن تعقيم السحايا يتأخر بشكل عام عند الولدان.

مدة العلاج تعتمد بشكل عام على المريض والعامل الممرض بالإضافة إلى المظاهر السريرية لذلك فإن مدة العلاج هي أمر شخصي بشكل عام، وعادة يجب أن يكون العلاج طويل الأمد في الحالات المختلطة.

فعند الولدان المصابين بإلتهاب سحايا بالعقديات ب يوصى عادة بمدة علاج من 14 إلى 21 يوماً. وفي إلتهاب سحايا بالليستيريا المستوحدة يكفي عادة 10 إلى 14 يوماً. وعند وجود إلتهاب سحايا بسلبيات الغرام يجب أن تكون مدة العلاج 3 أسابيع على الأقل.

بالسحائيات تكون مدة علاج من 4 إلى 7 أيام كافية، وفي المستدميات النزلية من 7 إلى 10 أيام، ومع الرئويات من 10 إلى 14 يوماً.
وعند الولدان يوصى بإجراء تصوير دماغي سواء طبقي محوري أو مرنان أو إيكو عبر اليافوخ لتحديد وجود اختلاطات داخل دماغية تتطلب مدة علاج أطول أو تتطلب تداخلاً جراحياً.

الديكساميتازون Dexamethasone:

أظهرت الدراسات عند الحيوان المصاب بالتهاب السحايا القيحي تأثيرات مفيدة للدكساميتازون، ويتضمن ذلك إنقاص الإلتهاب ، وتخفيف الوذمة الدماغية وزيادة الضغط داخل القحف ويقلل الأذية الدماغية [53].

وفي البالغين نشرت مؤخراً دراسة معشّاة محكّمة عشوائية متعددة المراكز أظهرت تناقص بنسبة العقابيل والإختلاطات ومنها الموت عند استخدام الديكساميتازون مقارنة بالدواء الغفل وكانت هذه النتيجة واضحة عند المصابين بالتهاب سحايا ناتج عن الرئويات مقارنة مع باقي العضويات [58].

عند الأطفال أجريت عدة دراسات معشاة لدراسة فائدة الديكساميتازون وأظهرت تحسناً في الالتهاب وتناقصاً في العقابيل العصبية والسمعية عند استخدامه، وكانت هذه الفائدة أوضح في التهاب السحايا الناتج عن المستدميات النزلية وخاصة على صعيد السمع وكانت فائدة الديكساميتازون أقل في التهابات السحايا بالرئويات،وكانت الفائدة أعظمية عند إعطاء الدواء مع أو قبل فترة قليلة من الجرعة الأولى للصّادات [59].

وبما أن الديكساميتازون ينقص من نفوذية الحاجز الدماغي الشوكي للصادات فالبعض يزعم أن استخدامه في إلتهاب السحايا بالرئويات المعندة ينقص من تطهير السحايا من العامل الممرض، ولكن أغلب الباحثين لا يعطون أهمية كبيرة لهذه الدراسات خصوصاً إذا كان العلاج التخبري هو الفانكوميسين والسيفالوسبورين من الجيل الثالث [38,60,61].

تدعم التوصيات الحالية استعمال الديكساميتازون في الرضع والأطفال المصابين بإلتهاب سحايا بالمستدميات. أما الأطفال بعمر 6 أسابيعٍ أو أكبر المخموجين بإلتهاب سحايا بالمكورات الرئوية فإن العلاج بالستيروئيد يجب أن يوازن بين الفوائد

والمضار. والدراسات حتى الآن غير كافية للتوصية بالديكساميتازون عند الولدان مع إلتهاب سحايا بالسحائيات [55].

الجرعة الموصى بها من الديكساميتازون تتراوح من 0.6 إلى 0.8 ملغ/كيلوغرام يومياً في إثنين لثلاث جرعات لمدة يومين تصل إلى 1 ملغ/كيلوغرام يومياً في أربع جرعات لمدة 2 إلى 4 أيام [41,55].وللنتائج المثالية يجب أن تعطى الجرعة الأولى للستيروئيد مصاحبة لجرعة المضاد الحيوي الاولى أو قبلها بقليل.

العلاج المساعد الآخر، مثل المركّباتِ المضادة للإلتهاب المختلفة مثل: lipopolysaccharide-neutralizing proteins, anticytokine antibodies anticytotoxic agents ,[62]. اجريت عليها دراسات مختلفة على الحيوانات وكانت النتائج متناقضة[32]. ولم يتم دراسة أي منها عند الأطفال.

العلاج الداعم

المحافظة على الإرواء الدماغي الكافي وعلاج فرط التوتر داخل القحف أمر هام في الوقاية من الإختلاطات المهددة للحياة في إلتهاب السحايا القيحي.
والمحافظة على الضغط الشرياني المناسب قد يتطلب تسريب مقويات قلبية كالدوبامين والدوبوتامين. وتحديد السوائل ينصح به فقط عند المرضى غير المتجففين والذين لديهم علامات لإفراز غير مناسب للهرمون المضاد للإدرار كنقص الصوديوم.

لا يوجد أدلة أن تحديد السوائل يفيد في علاج الوذمة الدماغية عند الاطفال، كما أن تحديد السوائل عند الأطفال ناقصي الحجم قد يؤدي إلى إنقاص الضغط الشرياني مما يضر بالتروية الدماغية [64].

الإستراتيجيات المستعملة لخفض الضغط داخل القحف تتضمن تخفيض الحرارة العالية وتفادي تكرار الإجراءات الراضة كالتنبيب الرغامي ومص المفرزات ورفع الرأس 30 درجة وفرط تهوية لفترة قصيرة، بالإضافة لإعطاء المانيتول والباربيتورات بجرعة عالية.

كما يجب السيطرة الجيدة على الاختلاجات وهذا غالباً ما يتم باستخدام أدوية كالفينتوئين phenytoin, والبنزوديازبينات benzodiazepines والفينوباربيتال Phenobarbital.

الإختلاطات

معدل الوفيات لإلتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال هو من 4 % إلى 10 % وذلك في الدراسات الحديثة. وقد وجد أن الحالات المميتة والعقابيل العصبية تكون أكثر تواتراً في الأنتان بالرئويات، وحوالي 15% من مرضى إلتهاب السحايا بالرئويات يكونون بحالة صدمة [65].
والصدمة أيضاً علامة شائعة عندما تكون السحائيات هي العامل الممرض، وقد تتشارك مع تخثر منتشر داخل الأوعية.

الإختلاجات اختلاط شائع لإلتهاب السحايا القيحي ويحدث في حوالي ثلث الحالات. وإن الإختلاجات التي تستمر أكثر من أربعة أيام من بداية المرض أو التي تحدث لأول مرة متأخرة في سير المرض تترافق بكثرة مع عقابيل عصبية هامة، ومن المثبت أن الإختلاجات البؤرية هي الأسوأ إنذاراً.

الإنصباب تحت الجافية يحدث أيضاً في حوالي ثلث الحالات ويترافق مع المستدميات النزلية والرئويات أكثر منه مع السحائيات، وهو في أغلب الحالات غير عرضي ويزول عفوياً بدون تداخل ولا يؤدي لعقابيل عصبية [66].
أما التقيح تحت الجافية فيجب الشك به عند استمرار الترفع الحروري والهياج مع أو بدون وجود كريات بيض بالسائل الدماغي الشوكي، وهو اختلاط غير شائع لإلتهاب السحايا عند الرضع حيث يحدث في أقل من 2 % مِنْ الحالاتِ. وتدبيره يتضمن تصريف جراحي للقيح بالإضافة لعلاج كافي بالصادات [67].

خراجات الدماغ إختلاط غير شائع عادة ويحدث غالباً عند الولدان المخموجين بال C -koseri أو ال Proteus.
استسقاء الدماغ والنزف والإحتشاء الناتج عن الخثار هي اختلاطات أخرى ممكنة لإلتهاب السحايا القيحي لدى الأطفال.

استمرار الحرارة غالباً يكون متعلق بإنتان مكتسب بالمشفى سواء كان سببه فيروسي أو إنتان بالقثطرة الوريدية.
الحرارة الدوائية والتي تحدث عادة باستخدام صادات البيتالاكتام ومضادات الإختلاج يجب أخذها بعين الإعتبار كسبب لاستمرار الحرارة وذلك بعد نفي الأسباب الأخرى.

إن التصوير الدماغي سواء بالطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي مستطب في الحالات التالية:

1. استمرار الإختلاجات أكثر من ثلاثة أيام من بدء العلاج
2. وفي حال استمرار وتفاقم الهيوجية
3. واستمرار الموجودات غير الطبيعية بالسائل الدماغي الشوكي
4. بالإضافة إلى وجود علامات عصبية موضعة
5. وعند الولدان بشكل عام.

الإنذار

الأمور التي تؤثر بشكل واضح على الإنذار في إلتهاب السحايا القيحي تتضمن العمر ، العامل المسبب ، وموجودات بزل السائل الدماغي الشوكي ومنها تركيز الجراثيم ومنتجاتها بالإضافة لتعداد الكريات البيض وتركيز السكر والتأخير في تعقيم السائل بعد البدء بالصادات.

تدني الوعي والإختلاجات أثناء فترة الاستشفاء تم ربطها مع زيادة الوفيات والعقابيل العصبية في الكثير من الدراسات [2,65]. والإختلاجات البؤرية وتلك المعندة على العلاج تشير إلى وجود آفة وعائية دماغية مستبطنة كالخثار والإحتشاء، وتترافق بشكل شائع مع الصرع وغيره من العقابيل العصبية.

إن أشيع العقابيل العصبية لإلتهاب السحايا القيحي هو نقص السمع، وقد وجد نقص بدرجة ما في السمع عند 25 % إلى 35 % مِنْ المرضى المصابين بالرئويات كسبب لإلتهاب السحايا وفي 5 % إلى 10 % عندما يكون العامل المسبب هو السحائيات أو المستدميات.

وإن تركيز السكر المنخفض له علاقة كبيرة بتطور مشاكل بالسمع وذلك في العديد من الدراسات [2,61,69].

تقريباً 10% من الأطفالِ يتطور لديهم عقابيل عصبية حركية ومشاكل بالتعليم والكلام والسلوك كنتيجة لإلتهاب السحايا القيحي [70,71].

الوقاية

اللقاحات

إن الأجسام المضادة الموجهة ضد المستضات المحفظية الجرثومية للمستدميات النزلية والرئويات والسحائيات تلعب دوراً اساسياً في تطوير المناعة ضد هذه العضويات.
ولوحظ أن التلقيح باللقاح المقترن لهذه الجراثيم أنقص بشكل واضح الحالات الغازية والشديدة من المرض المسبب بها.

الاستعمال الروتيني للقاح المستدميات نمط ب HIB المقترن عند الأطفال أدى إلى تخفيض أكثر من 99 % من المرض الغازي، يتضمن ذلك إلتهاب السحايا، وذلك في البلدان المتطورة. أما نسب المرض فتأثرت بشكل معتدل جدا في مناطق أخرى من العالم حيث أنّ اللقاح ليس متوفر فيها بشكل روتيني [14,72].
إن اللقاح السباعي المقترن للرئويات PCV7 تم الموافقة على إستعماله عند الأطفال منذ سنة 2000. والتجارب الطبية الأولية أظهرت انخفاض بأكثر من 90 % في الإصابات بالمكورات الرئوية الغازية عند الأطفال [73].
والأطفال الأكبر من سنتين واللذين هم في خطر للإصابة بمرض غازي بالمكورات الرئوية مثل الأطفال المرضى بفقر الدم المنجلي hemoglobinopathy، ومرضى زرع الحلزون يجب أن يتلقوا اللقاح المقترن PCV7 ثم يعطوا بشكل تالي اللقاح عديد السكريد غير المقترن pneumo 23 [75].

إن اللقاح الرباعي عديد السكريد للنيسريات السحائية والذي يشمل الأنماط المصلية A ,C ,Y ,W-135 يوصى به في الولايات المتحدة للأطفال أصحاب

الخطورة العالية وبعمر أكثر من سنتين مثل مرضى اللاطحالية أو مرضى غياب المتممة النهائية.
في عام 2000، اللجنة الإستشارية للتلقيح في الولايات المتحدة أوصت كل المسؤولين عن تقديم الرعاية الطبية بالشرح لطلاب الجامعات عن أخطار الإنتان بالسحائيات وجعل اللقاح متوفر للذين يريدون تخفيض هذا الخطر وخصوصاً من يعيش بسكن مشترك [76].
إن تمنيع هذا اللقاح ضد النمط المصلي B هي ضعيفة وهذا من أكبر التحديات التي نواجهها بسبب استيطان هذا النمط لمناطق واسعة من العالم منها الولايات المتحدة وأوروبا كما أن هذا النمط يتمتع بإلفة شديدة للنسيج العصبي الإنساني وما زالت الأبحاث مستمرة لتطوير اللقاح ليشمل هذا النمط المصلي [77].
ويتوفر أيضاً اللقاح المقترن ضد النمط C الذي يستخدم شكل روتيني في بريطانيا وكندا. ولكن هيئة الغذاء والدواء الامريكية FDA صوتت لصالح استخدام اللقاح الرباعي للوقاية من السحائيات الغازية المنتشرة عند المراهقين والبالغين من عمر 11 إلى 55 عام، والتجارب الطبيَّة لهذا اللقاح أظهرت تمنيعاً خفيفاً عند الأطفال [78].

إن التلقيح الأمومي ضد العقديات من النمط ب باللقاح المقترن قد يمثل إستراتيجية مستقبلية لتخفيض التهاب السحايا بالعقديات عند الوليد ولكنه ما زال تحت الدراسة.
وحتى الآن تبقى الوقاية بالصادات عند الأم هي الأستراتيجية الوحيدة المتوفرة للوقاية وهي ناجحة بشكل جيد [79].

الوقاية بالصادات

من المثبت حالياً أن الإعطاء الوقائي للصادات عند المماسين غير العرضيين لمرضى إلتهاب السحايا نجح في تخفيض الحملة ومنع انتشار إلتهاب السحايا بالمجتمع.

وذلك في حالة إلتهاب السحايا بالمستدميات النزلية وبالنيسريات السحائية ولم تظهر الوقاية بالصادات من المكورات الرئوية فائدة تذكر [80].
ويعرف التماس المنزلي أنه التماس أكثر من أربع ساعات باليوم لمدة 5 إلى 7 أيام قبل دخول المريض للمشفى.

ويظهر الجدول رقم 5 طرق الوقاية من السحائيات والمستدميات [80]:

	المستدميات النزلية	***النيسريات السحائية***
الأشخاص الموصى بإعطائهم وقاية بالصادات	**كل** المرافقين بالمنزل الذين لديهم: - طفل بعمر أقل من أربع سنوات غير ملقح بشكل كامل. - طفل مثبط مناعياً حتى لو كان أكبر من أربع سنوات ولو كان ممنع بشكل كامل. **كل** المماسين من التمريض ومقدمي الرعاية الصحية في حال تشخيص أكثر من حالتين من الإنتان الغازي بالمستدميات خلال 60 يوم.	**كل** المماسين بالمنزل أو المدرسة أو مقدمي الرعاية الصحية وذلك خلال 7 أيام من بدء المرض. التماس يتضمن فقط التعرض لمفرزات المريض مثل التقبيل والإستخدام المشترك لأدوات الطعام والتواصل الاجتماعي القريب والإنعاش فم لفم والتنبيب ومص المفرزات غير المحمي.
الصادات الموصى بها وجرعاتها	ريفامبسين 20 ملغ\كلغ فموياً مرة باليوم لمدة أربعة أيام وعند الولدان 10 ملغ\كلغ باليوم	ريفامبسين 10 ملغ\كلغ فموياً مرة باليوم لمدة يومين وعند الولدان 5 ملغ\كلغ باليوم **أو** سفترياكسون 125 ملغ لوزن تحت 15 كلغ و250 ملغ لوزن فوق 15 كلغ مرة واحدة عضلياً **أو** سيبروفلوكساسين 500 ملغ فموي مرة واحدة لعمر فوق 18 سنة.

جدول رقم 5 :*طرق الوقاية من السحائيات والمستدميات*

لمحة عن التهاب السحايا العقيم

السببيات:

كلمة التهاب سحايا عقيم تطلق على المرضى الذين لديهم أعراض وعلامات سريرية وتحاليل مخبرية تتماشى مع التهاب سحايا، مع سلبية الزروع الجرثومية الاعتيادية.

السبب الأشيع هو الفيروسات المعوية وغيره من الفيروسات والفطور بالإضافة للانتان حول السحايا والخباثة والأدوية[81].

والجدول رقم 6 يظهر أشيع أسباب التهاب السحايا العقيم [81]:

الفيروسات	الإيكو – كوكساكي نمط A و B – فيروس عوز المناعة المكتسب – شلل الأطفال – النكاف – الأربوفيروس – الحلأ البسيط – الفيروسات الغدية – الحصبة – الحصبة الألمانية – الحماق .....
الجراثيم	الانتانات حول السحايا (الخراجات فوق وتحت الجافية) – التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة – داء لايم – التدرن – التهاب الشغاف – السفلس .....
الفطور	المبيضات – المستخفيات – الأسبرجيلوس .....
الطفيليات	التوكسوبلازموز ....
الأدوية	الإبوبروفن وغيره من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية – التريميتوبريم سلفاميتوكسيزول – الأزاثيوبرين .....
الخباثات	اللوكيميا – اللمفوما – الكارسينومات المنتقلة للسحايا.....
المناعة الذاتية	الذئبة الحمامية الجهازية – الساركوئيد – داء بهجت .....
أسباب أخرى	بعد اللقاح – الكيسة الجلدانية .....

جدول رقم 6 : *أشيع أسباب التهاب السحايا العقيم*

الأعراض والعلامات

يجب أخذ قصة مرضية شاملة مع معرفة السوابق المرضية، والسوابق العائلية، قصة تناول أدوية متّهمة، بالإضافة لفحص سريري شامل.
غالباً تكون الأعراض السريرية لالتهاب السحايا العقيم مشابهة للقيحي (كالحرارة والصداع والأقياء وصلابة النقرة ورهاب الضوء) وقد يكون مهدداً للحياة، إلا أنه عادة سليم السير ويشفى عفوياً بدون علاج عكس التهاب السحايا القيحي.

وهناك بعض العلامات التي ترجح التهاب السحايا العقيم الفيروسي ومنها:

- طفح حطاطي حمامي منتشر مع حالة عامة مقبولة يرجح الانتان بالفيروسات المعوية ويجب تفريقه عن طفح السحائيات.
- ضخامة النكفة يرجح النكاف عند المرضى غير الملقحين.
- حويصلات وتقرحات بالمنطقة التناسلية ترجح الحلأ البسيط عند المراهقين الفعالين جنسياً.
- الضخامات العقدية ترجح الإيدز وفيروس الإبشتين بار.
- الشلل الرخو غير المتناظر يرجح فيروس شلل الأطفال[81].

التشخيص والتدبير

يمكن تقسيم المرضى حسب القصة المرضية والفحص السريري وموجودات البزل القطني إلى:

- في حال الشك بالتهاب السحايا القيحي (كوجود تلوين غرام إيجابي – عدلات السائل الدماغي أكثر من 1000 أو السكر أقل من 40 ملغ\دل أو بروتين أكثر من 100 ملغ\دل) وهنا يجب فوراً البدء بالعلاج بالصادات.

- في حال كان تشخيص التهاب السحايا العقيم هو المرجح (كوجود كريات بيض بالسائل الدماغي الشوكي أقل من 500 وتعداد اللمفاويات أكثر من النصف وتركيز البروتين أقل من 100 ملغ\دل وسكر السائل طبيعي) وفي حال كان المريض مثبط مناعيا أو تلقى علاجاً سابقاً بالصادات، فيجب علاجه كالتهاب سحايا قيحي ،ولو كان العقيم هو المرجح، على كل حال يمكن للطبيب مراقبة الطفل مراقبة حثيثة بدون علاج بالصادات.

- في حال عدم وضوح إذا كان المريض يعاني من التهاب سحايا قيحي أو عقيم، فهنا الطبيب لديه الخيار بالبدء بالعلاج بالصادات بعد أخذ زرع دم وزرع سائل دماغي شوكي مع إعادة البزل بعد 6-24 ساعة، وفي حال التحسن السريري الواضح وسلبية الزرع بعد 24-48 ساعة، يمكن إيقاف العلاج بدون إعادة البزل أما في عدم التحسن فيجب إعادة البزل[81].

القسم العملي

هدف الدراسة

تهدف الدراسة المجراة إلى دراسة العوامل الممرضة المتهمة بالتهاب السحايا القيحي.
كما تهدف الدراسة إلى دراسة دور البروكالسيتونين في التفريق بين التهاب السحايا القيحي والعقيم.

تصميم الدراسة

تم دراسة الاطفال المقبولين في مشفى الأطفال سواء في شعبة الإقامة المؤقتة أو في شعبة الأمراض الإنتانية أو في شعبة العناية المشددة، والمشخص لهم التهاب سحايا قيحي أو عقيم وذلك خلال عام 2012 وتم إجراء التحاليل المخبرية الروتينية من فحص كيمائي وتحري وزرع للسائل الدماغي الشوكي بالإضافة للتحاليل المصلية الروتينية من تعداد عام وصيغة وبروتين ارتكاسي C بالإضافة إلى ذلك تم إجراء معايرة لقيمة البروكالسيتونين المصلي وتم ذلك كله في دراسة حشدية تقدمية وحيدة المركز.

العينة المدروسة

تتألف العينة المدروسة من 102 حالة التهاب سحايا منها 47 التهاب سحايا عقيم مشخص حسب السريريات وموجودات البزل وسلبية التحري المباشر و 32 حالة التهاب سحايا قيحي لم تعالج بالصادات قبل البزل بالإضافة ل 23 حالة التهاب سحايا معالج معالجة مسبقة بالصادات الخلالية قبلت في المشفى وعوملت كالتهاب سحايا قيحي معالج معالجة ناقصة.

وتم استثناء حالات التهاب السحايا في عمر الوليد وكذلك استبعاد التهابات السحايا القيحية المختلطة بقيلة أو تركيب شنط دماغي بريتواني.

الدراسة الإحصائية

تم حساب الحساسية والنوعية وفق القوانين التالية:

***الحساسية** = الحالات التي أبدى التحليل نتيجة إيجابية /مجموع كل الحالات الإيجابية*

***النوعية** = الحالات التي أبدى التحليل نتيجة سلبية / مجموع كل الحالات السلبي*

الدراسات المقارنة

من أجل الحصول على أفضل النتائج تم مقارنة نتائج دراستنا المجراة في مشفى الأطفال خلال عام 2012 مع دراستين مشابهتين هما:

- الدراسة السعودية : تمت هذه الدراسة في المملكة العربية السعودية في مدينة جدة وشملت هذه الدراسة 38 مريضاً منهم 20 حالة التهاب سحايا عقيم و 18 حالة التهاب سحايا قيحي ونشرت الدراسة عام 2008 [84].

- الدراسة الأوربية : تمت هذه الدراسة في ستة مراكز طبية في خمس دول من دول الإتحاد الأوربي بإشراف فريق من الأطباء وشملت هذه الدراسة 198 مريضاً منهم 96 حالة التهاب سحايا قيحي و 102 حالة التهاب سحايا عقيم ونشرت عام 2005 [83].

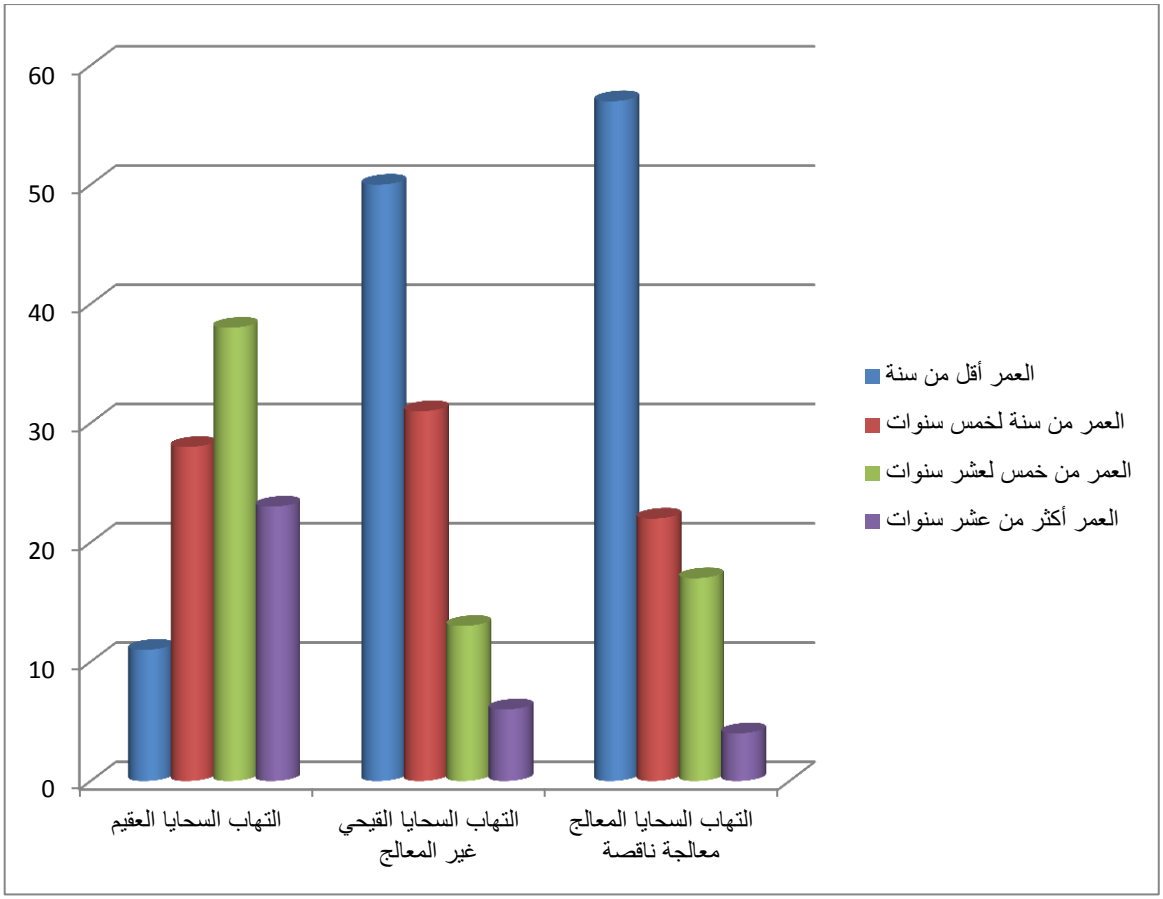
وتم مقارنة انتشار المستدميات مع دراسة مشفى الأطفال بتاريخ 2009 التي درست فائدة لقاح المستدميات نمط ب في الحد من التهاب السحايا القيحي [85].

التوزع حسب العمر والجنس

يظهر الجدول رقم 7 والمخطط رقم 1 توزع الحالات حسب العمر حيث يلاحظ ذروة لالتهاب السحايا العقيم من عمر 5 إلى عمر 10 سنوات وذروة لكل من التهاب السحايا القيحي والمعالج معالجة ناقصة تحت عمر السنة.

العمر بالسنوات	عدد الحالات الكلي	العمر تحت سنة	العمر من سنة لخمس سنوات	العمر من خمس لعشر سنوات	العمر أكثر من عشر سنوات	وسطي العمر
التهاب السحايا العقيم	47	5 (%11)	13 (%28)	18 (%38)	11 (%23)	7,2 سنة
التهاب السحايا القيحي	32	16 (%50)	10 (%31)	4 (%13)	2 (%6)	1,4 سنة
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	13 (%57)	5 (%22)	4 (%17)	1 (%4)	1,1 سنة

جدول رقم 7

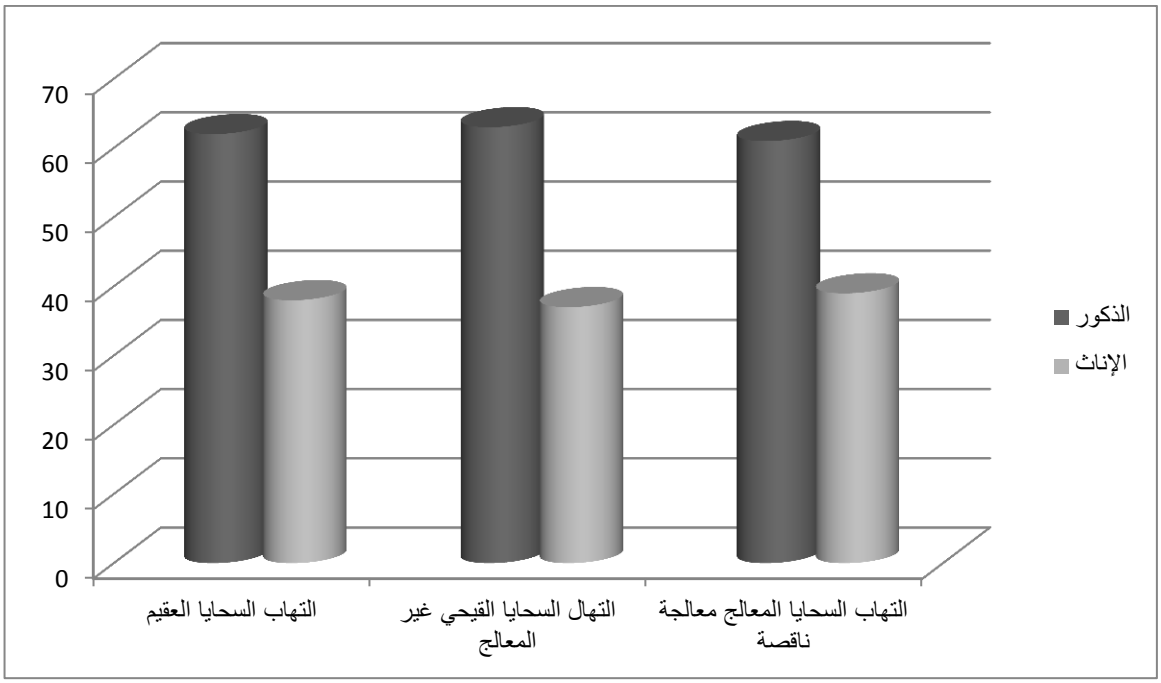


مخطط رقم 1

كما يظهر الجدول رقم 8 والمخطط رقم 2 توزع الحالات بين الذكور والإناث حيث يلاحظ أرجحية الذكور في كل من التهاب السحايا القيحي والعقيم والمعالج معالجة ناقصة.

الجنس	عدد الحالات الكلي	الذكور	الإناث
التهاب السحايا العقيم	47	29 (%62)	18 (%38)
التهاب السحايا القيحي	32	20 (%63)	12 (%37)
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	14 (%61)	9 (%39)

جدول رقم 8



مخطط رقم 2

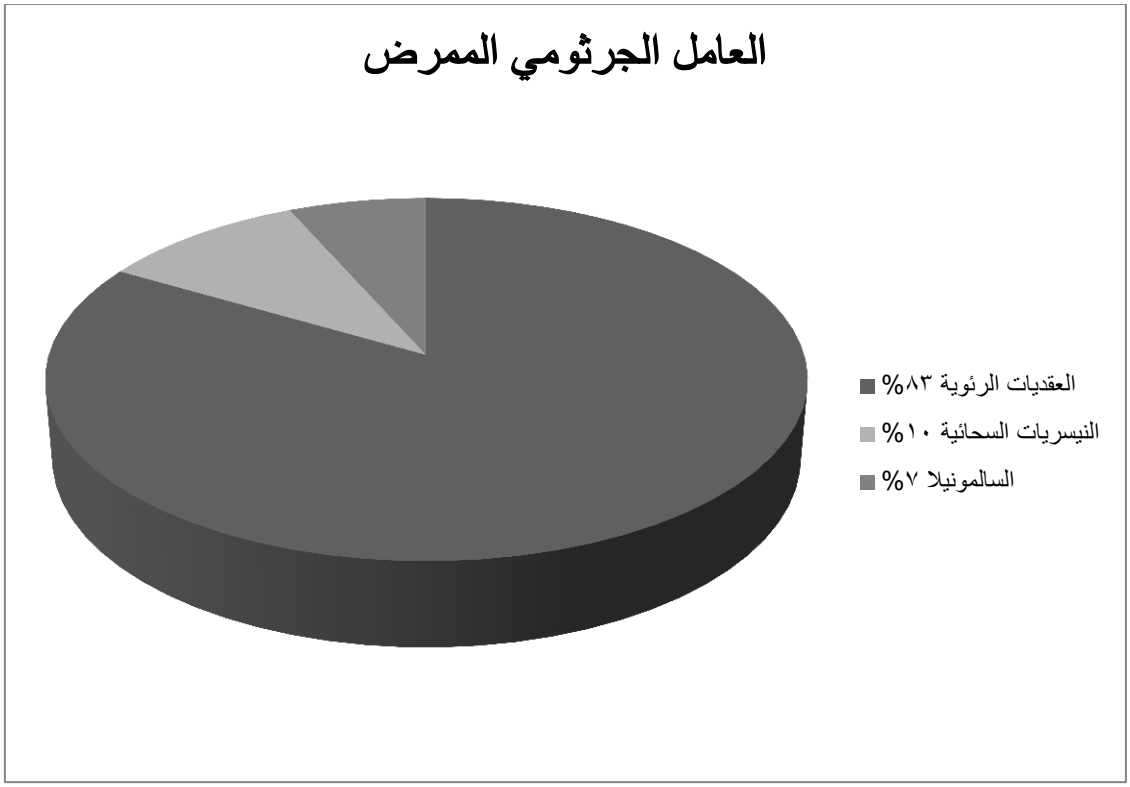
ويظهر الجدول رقم 9 مقارنة وسطي العمر وأرجحية الجنس بين دراستنا والدراسة السعودية والأوربية:

	دراستنا			الدراسة السعودية			الدراسة الأوربية		
	نسبة الذكور	نسبة الإناث	متوسط العمر	نسبة الذكور	نسبة الإناث	متوسط العمر	نسبة الذكور	نسبة الإناث	متوسط العمر
التهاب السحايا العقيم	%62	%38	7,2 سنة	%55	%45	3,7 سنة	%48	%52	6,3 سنة
التهاب السحايا القيحي	%63	%37	1,4 سنة	%60	%40	4,3 سنة	%63	%37	3,2 سنة
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	%61	%39	1,1 سنة	----	----	----	----	----	----

جدول رقم 9

دراسة العامل الممرض

يلاحظ في المخطط رقم 3 وجود أرجحية واضحة للمكورات الرئوية كسبب لالتهاب السحايا القيحي في دراستنا وذلك بنسبة 83% (25 حالة) مقابل 10% (3 حالات) للنيسريات السحائية و 7% (حالتان) للسالمونيلا وذلك من مجمل الحالات إيجابية الزرع والتي بلغت 30 حالة منها 29 التهاب سحايا قيحي غير معالج وحالة واحدة من حالات التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة.



المخطط رقم 3

ويظهر الجدول رقم 10 مقارنة العوامل المسببة بين دراستنا والدراسات الاخرى حيث يلاحظ ارتفاع نسبة السحائيات بالدراسات الأخرى وعدم وجود التهاب سحايا بالمستدمبات لدينا وبمقارنة هذا مع دراسة مشفى الأطفال بتاريخ 2009 التي درست فعالية اللقاح بالوقاية من التهاب السحايا بالمستدمبات حيث لوحظ 86 حالة قبل البدء باللقاح (من 1997 إلى 2001) مع 15 حالة فقط بعد البدء باللقاح (من 2002 إلى 2006) ومن هذه ال15 حالة 11 غير ملقحون و3 ملقحون بشكل جزئي.

ويمكن تعليل حدوث التهاب سحايا بالمستدميات بنسبة عالية في السعودية بوجود وافدين بنسبة كبيرة وباحتمال عدم وجود تطبيق للقاح في المناطق النائية هناك.

مع ملاحظة وجود حالتي سالمونيلا وغياب هذا العامل الممرض في الدراسات الأخرى.

	دراستنا	الدراسة السعودية	الدراسة الأوربية
عدد الحالات الكلي	30	18	88
المكورات الرئوية	25 (%83)	5 (%28)	32 (%36)
النيسريات السحائية	3 (%10)	5 (%28)	45 (%51)
المستدميات النزلية	----	4 (%22)	7 (%8)
السالمونيلا	2 (%7)	----	----
العنقوديات المذهبة	----	2 (%11)	----
الإيكولاي	----	2 (%11)	----
العقديات نمط ب	----	----	4 (%5)

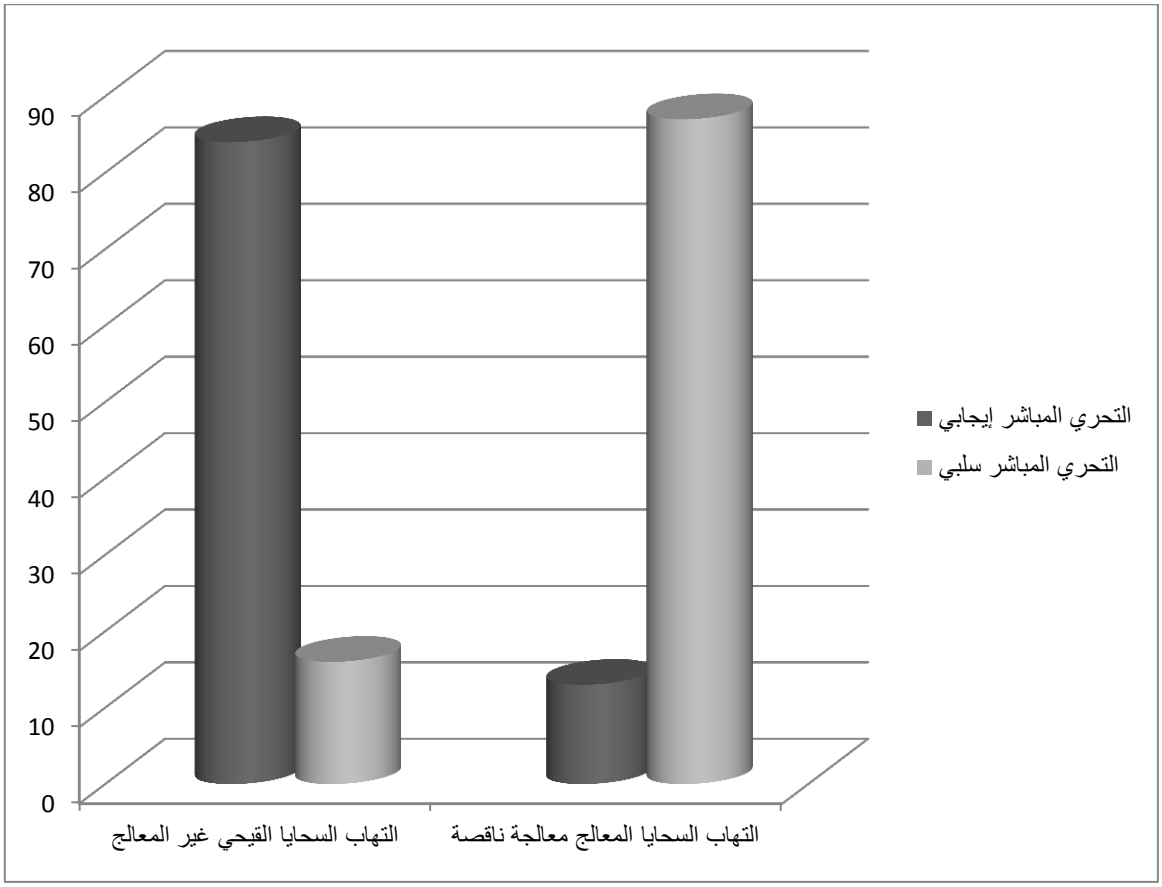
جدول رقم 10

نتائج التحري والزرع

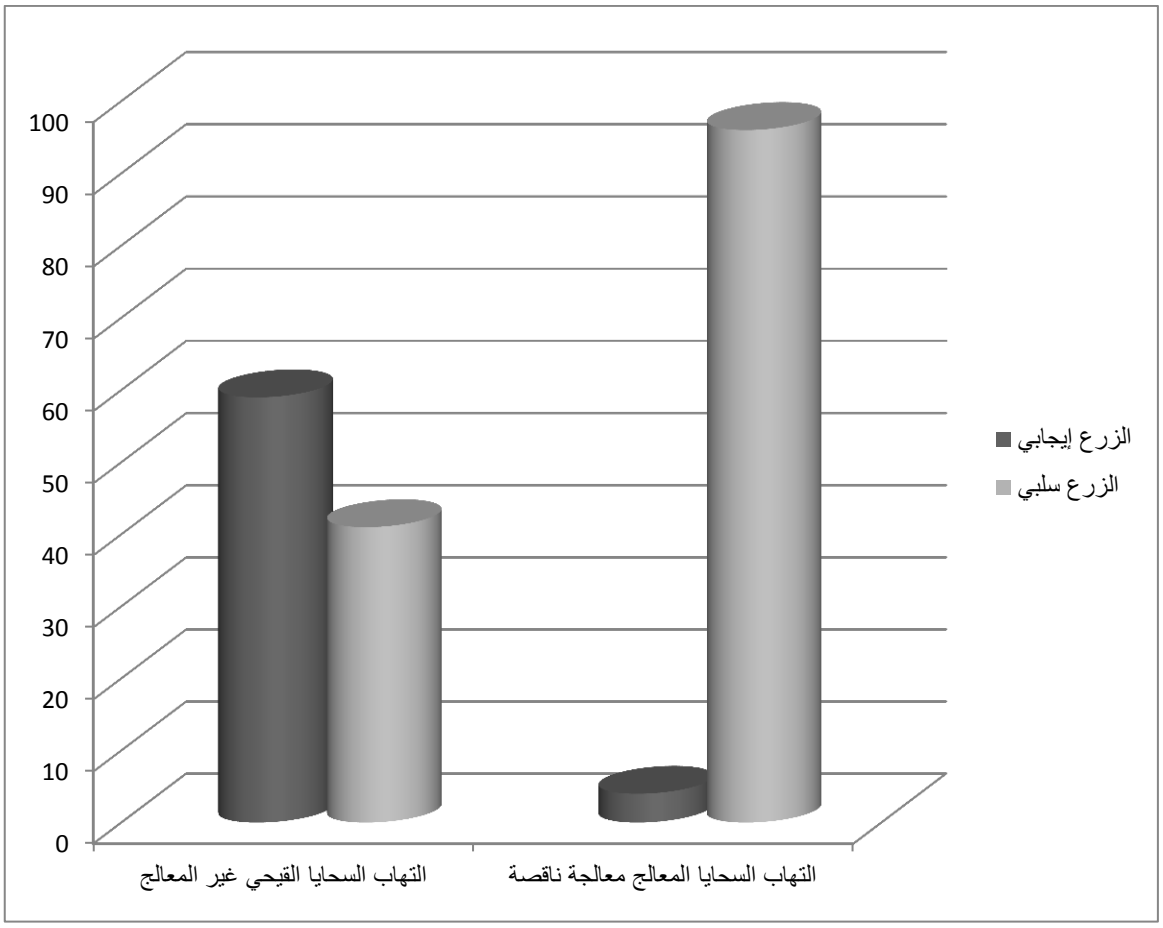
يلاحظ بالجدول رقم 11 والمخطط رقم 4 والمخطط رقم 5 وجود حساسية جيدة للتحري بتشخيص التهاب السحايا القيحي 84% (32/27) مع انخفاض بحساسية الزرع حوالي 60% (32\19) مع وجود حساسية منخفضة للتحري و الزرع في التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة.

	عدد الحالات الكلي	التحري الإيجابي (الحساسية)	التحري السلبي	الزرع إيجابي (الحساسية)	الزرع سلبي
التهاب السحايا القيحي	32	27 (%84)	5 (%16)	19 (%59)	13 (%41)
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	3 (%13)	20 (%87)	1 (%4)	22 (%96)

جدول رقم 11



مخطط رقم 4



مخطط رقم 5

وفي الجدول رقم 12 نقارن بين حساسية التحري والزرع بين دراستنا والدراسة الأوربية.

	دراستنا		الدراسة الأوربية	
	حساسية الزرع	حساسية التحري	حساسية الزرع	حساسية التحري
التهاب السحايا القيحي	%59	%84	%79	%75

جدول رقم 12

الدراسة العملية

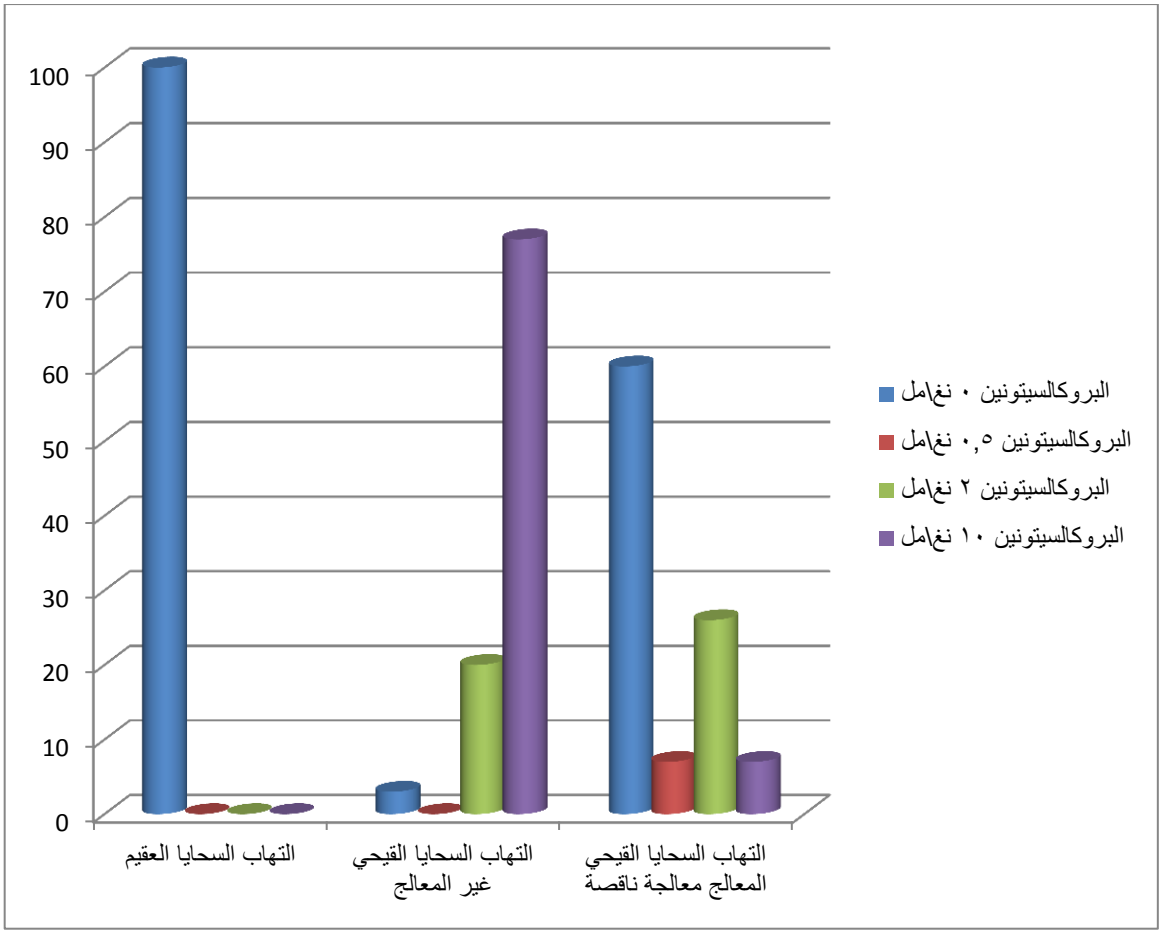
البروكالسيتونين

يظهر الجدول رقم 13 والمخطط رقم 6 قيم البروكالسيتونين في الحالات المختلفة من التهاب السحايا القيحي والعقيم والمعالج معالجة ناقصة مع ملاحظة أن العينة المدروسة هنا تضم 75 حالة فقط (30 قيحي ، 30 عقيم ، 15 معالج معالجة ناقصة) وذلك بسبب توفر 75 كيتاً لإجراء البروكالسيتونين فقط..

ويلاحظ النوعية العالية للبروكالسيتونين في نفي التهاب السحايا القيحي عند الأطفال حيث وصلت في دراستنا إلى 100%(30\30) فمن ضمن 30 حالة التهاب سحايا عقيم لم يرتفع البروكالسيتونين عند أي طفل منهم مع ملاحظة حساسية عالية أيضاً وصلت إلى 97% (30\29) فمن أصل 30 حالة التهاب سحايا قيحي ارتفع البروكالسيتونين عند كل الحالات عدا واحدة فقط، أما بالنسبة لالتهاب السحايا القيحي المعالج معالجة ناقصة فمن الملاحظ أن 60% من الحالات كان البروكالسيتونين صفر وهذا يمكن تعليله بالهبوط السريع لقيمة البروكالستونين بعد البدء بالعلاج.

قيمة البروكالسيتونين	البروكالسيتونين 0 نانوغرام\مل	البروكاسيتونين 0,5 نانوغرام\مل	البروكالسيتونين 2 نانوغرام\مل	البروكالسيتونين 10 نانوغرام\مل	الوسطي
التهاب السحايا العقيم	30 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0
التهاب السحايا القيحي	1 (%3)	0 (%0)	6 (%20)	23 (%77)	8,1
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	9 (%60)	1 (%7)	4 (%26)	1 (%7)	1,1

جدول رقم 13



مخطط رقم 6

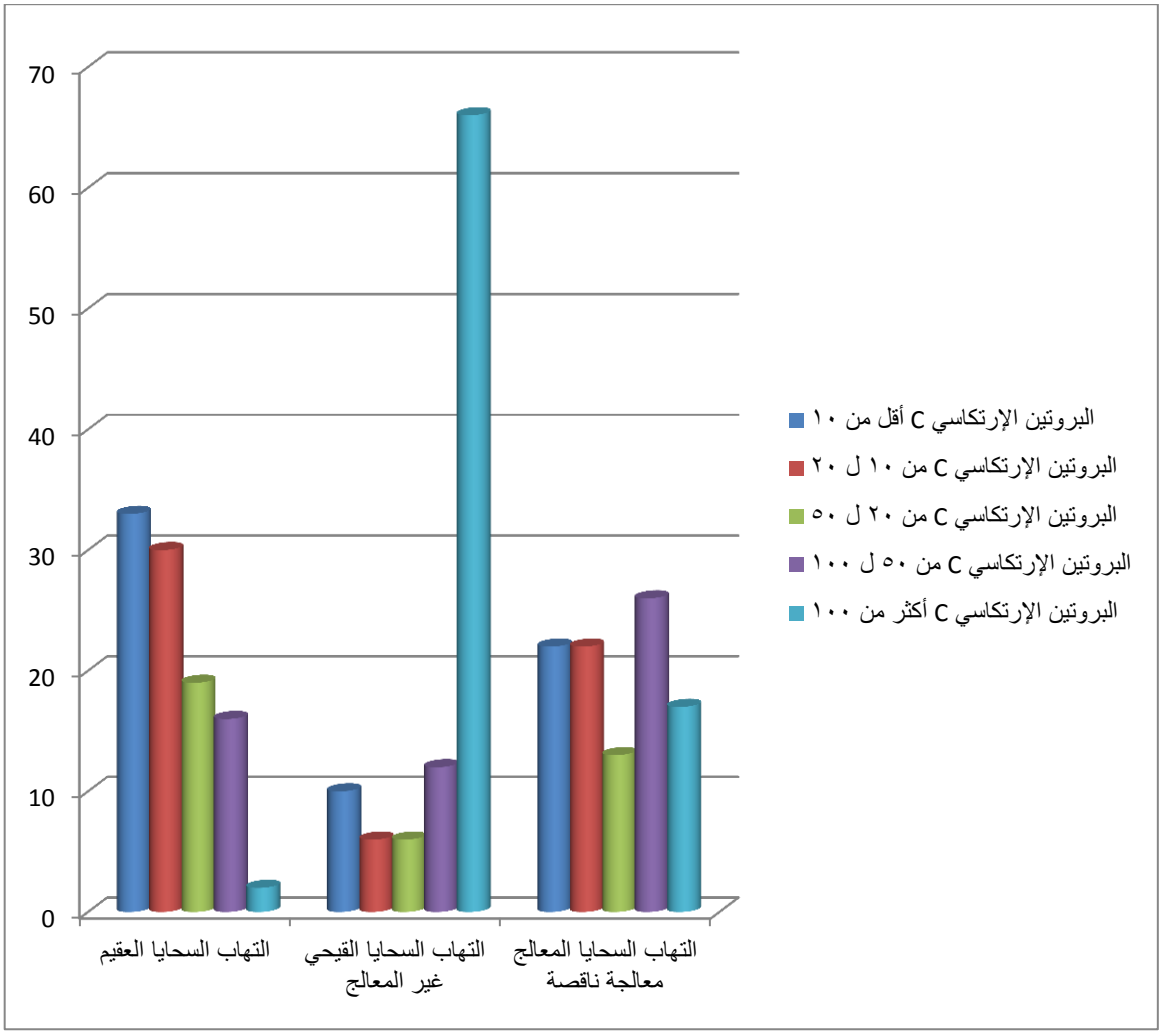
البروتين الارتكاسي C:

يظهر الجدول رقم 13 والمخطط رقم 6 قيم البروتين الارتكاسي C في الحالات المختلفة فإذا اعتبرنا الحد الأدنى 20 ملغ\ليتر تكون الحساسية لالتهاب السحايا القيحي 84% (32\27) والنوعية 63% (47\30).

أمّا في التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة فتنخفض الحساسية إلى 66%.

قيمة البرتين الإرتكاسي C بالملغ\ليتر	أقل من 10	من 10 ل 20	من 20 ل 50	من 50 ل 100	أكثر من 100	الوسطي
التهاب السحايا العقيم	16 (%33)	14 (%30)	9 (%19)	7 (%16)	1 (%2)	27 ملغ\ليتر
التهاب السحايا القيحي	3 (%10)	2 (%6)	2 (%6)	4 (%12)	21 (%66)	180 ملغ\ليتر
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	5 (%22)	5 (%22)	3 (%13)	6 (%26)	4 (%17)	60 ملغ\ليتر

جدول رقم 14



مخطط رقم 7

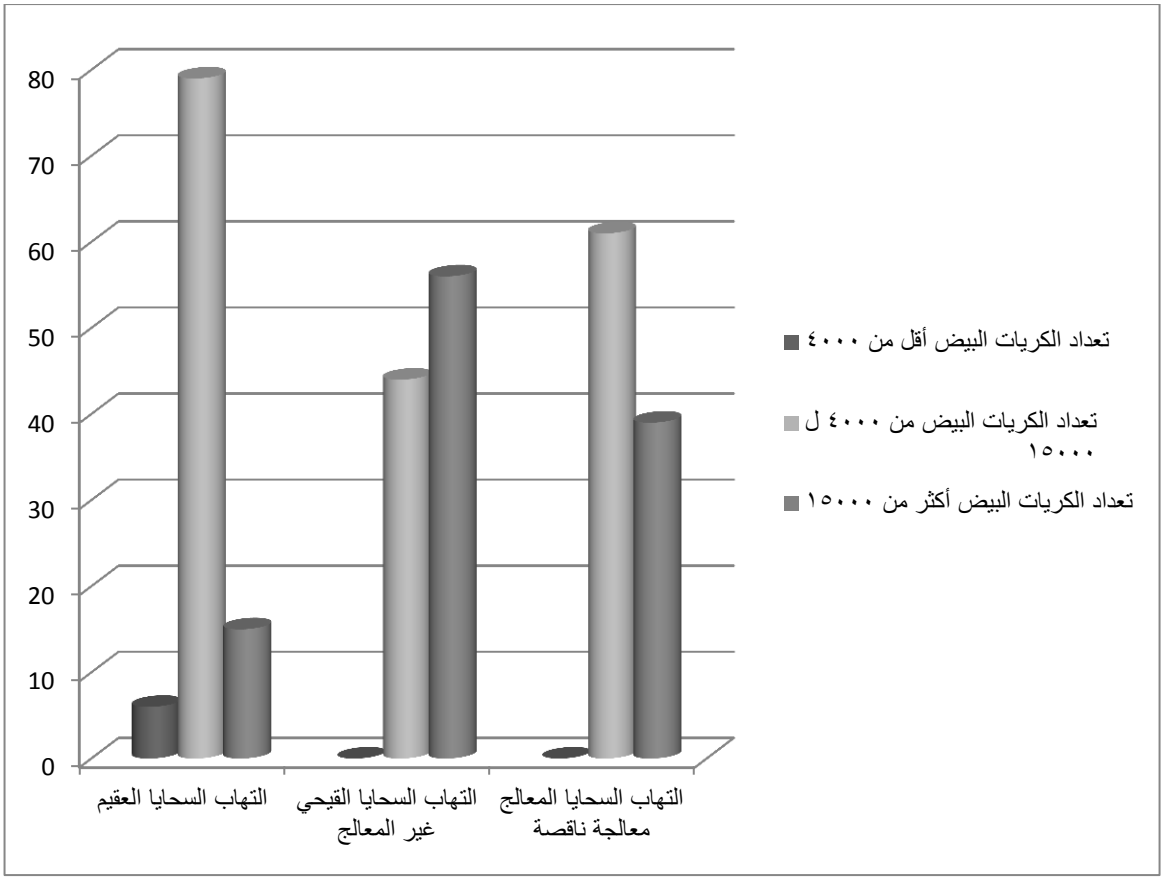
تعداد الكريات البيض

يظهر الجدول رقم 14 والمخطط رقم 7 تعداد الكريات البيض في الحالات المختلفة لالتهاب السحايا حيث إذا اعتبرنا الحد المرضي 15 ألف كرية بيضاء بالميليلتر يلاحظ حساسية منخفضة 56% (32\18) لالتهاب السحايا القيحي غير المعالج ونوعية عالية هي 85% (47\40).

وفي التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة تنخفض الحساسية لأكثر من ذلك وتصل إلى 39% (23\9).

تعداد الكريات البيض بالميليلتر	عدد الحالات الكلي	تعداد الكريات البيض أقل من 4000	تعداد الكريات البيض من 4000 ل 15000	تعداد الكريات البيض أكثر من 15000	وسطي تعداد الكريات البيض
التهاب السحايا العقيم	47	3 (%6)	37 (%79)	7 (%15)	10500
التهاب السحايا القيحي	32	0 (%0)	14 (%44)	18 (%56)	17300
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	0 (%0)	14 (%61)	9 (%39)	14700

جدول رقم 15

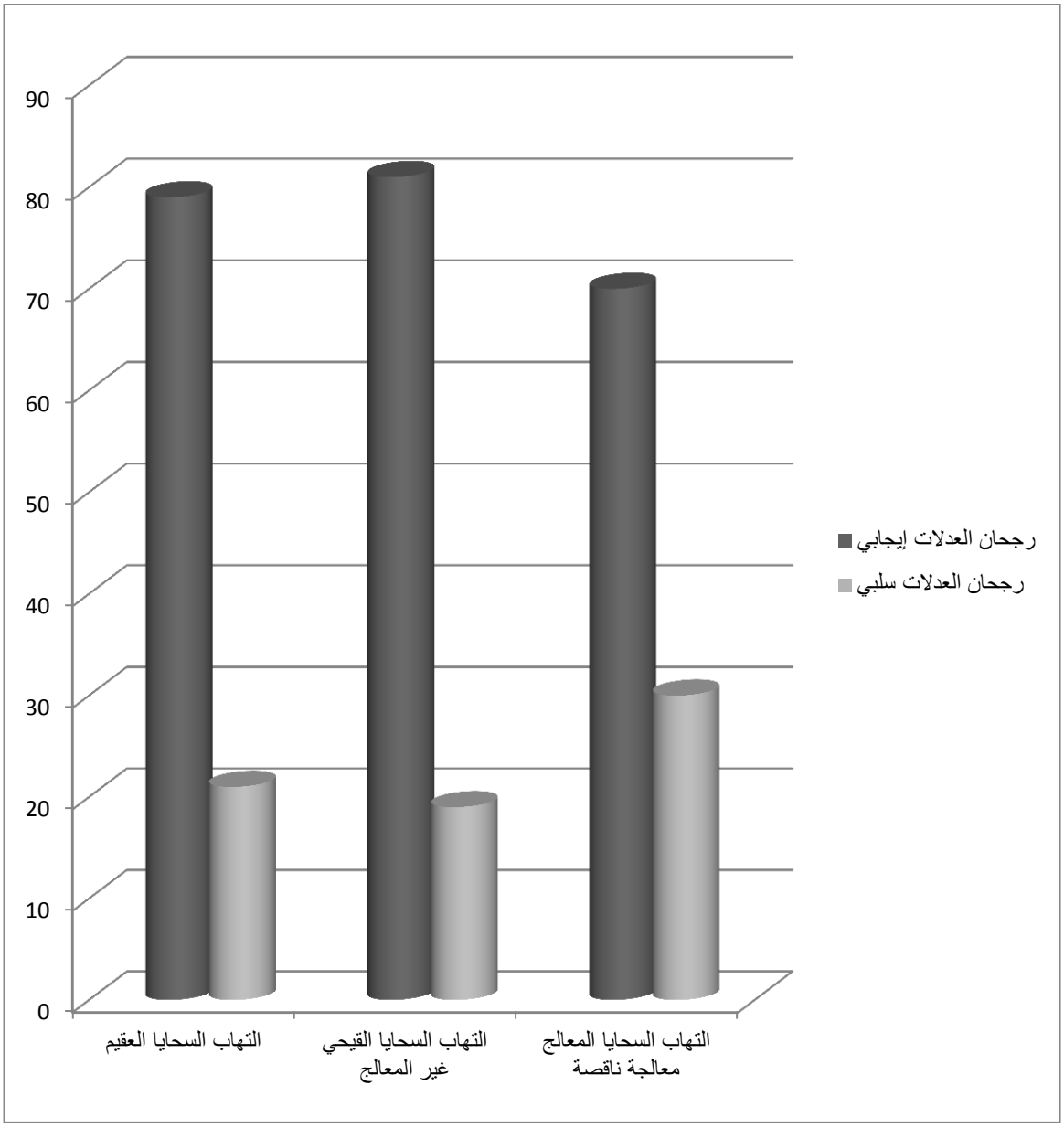


مخطط رقم 8

ويظهر الجدول رقم 15 والمخطط رقم 8 نسبة رجحان العدلات في الدم المحيطي مع الأخذ بعين الاعتبار تغير نسبة العدلات في الدم المحيطي حسب العمر حيث يلاحظ تشابه نسب الحساسية في الأنواع المختلفة من التهاب السحايا.

رجحان العدلات بالدم المحيطي حسب العمر	عدد الحالات الكلي	رجحان العدلات إيجابي	رجحان العدلات سلبي
التهاب السحايا العقيم	47	37 (%79)	10 (%21)
التهاب السحايا القيحي	32	26 (%81)	6 (%19)
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	16 (%70)	7 (%30)

جدول رقم 16



مخطط رقم 9

وفي الجدول رقم 16 ندرج مقارنة بين دراستنا والدراسة السعودية والأوربية حيث يلاحظ نتائج مشابهة لدراستنا لكل من البروكالسيتونين والبروتين الارتكاسي C وتعداد الكريات البيض.

	دراستنا						الدراسة السعودية						الدراسة الأوربية					
	PCT		CRP فوق20		WBC بالألف		PCT		CRP فوق10		WBC بالألف		PCT		CRP فوق20		WBC بالألف	
	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و
التهاب السحايا العقيم	0 %	0	36 %	27	15 %	10	---	0,4	---	12	---	9,5	17 %	0,3	33 %	14	22 %	9,9
التهاب السحايا القيحي	97 %	8,1	84 %	180	56 %	17	95 %	4,8	80 %	20	70 %	15	99 %	21	83 %	136	48 %	14
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	40 %	1,1	56 %	60	39 %	14	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

جدول رقم 17 : (ح = الحساسية ، و= الوسطي)

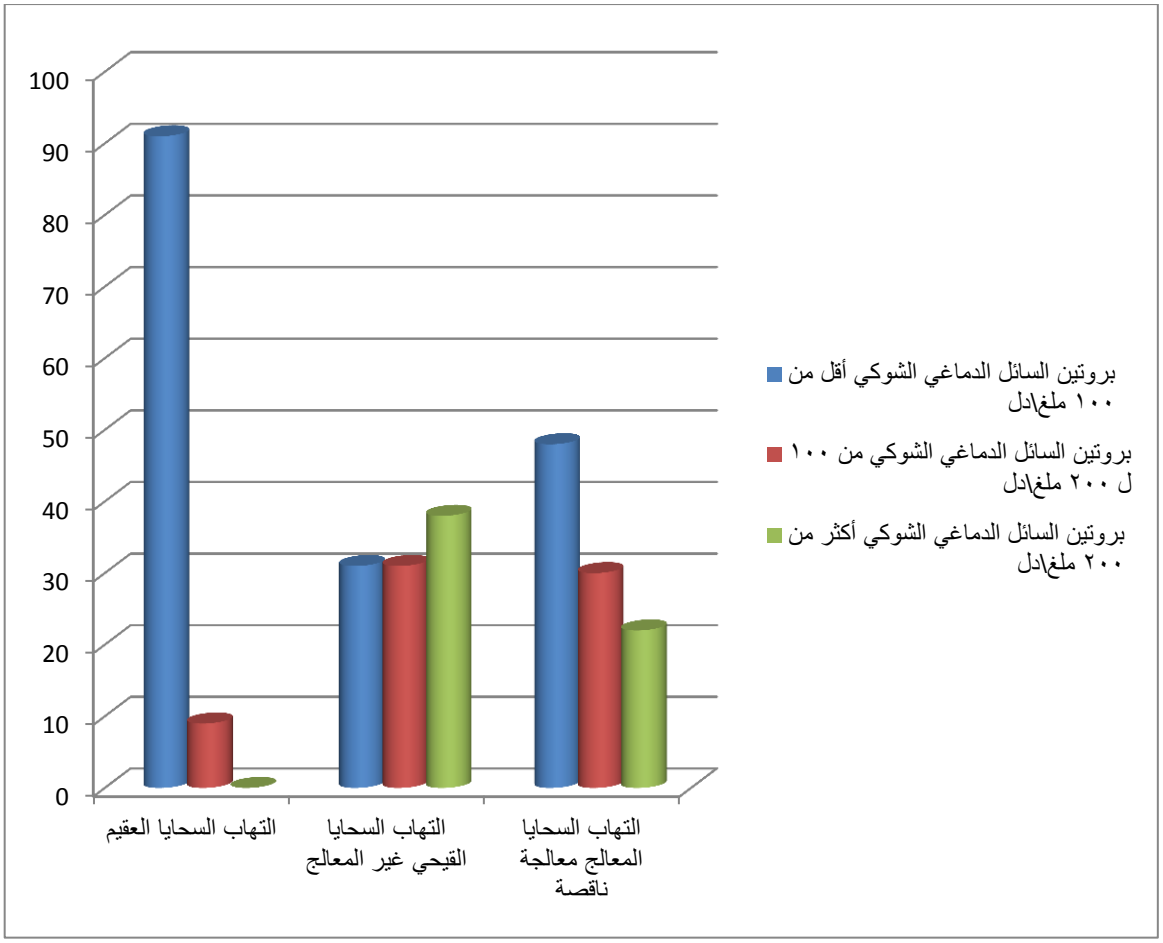
الدراسة على السائل الدماغي الشوكي

البروتين بالسائل الدماغي الشوكي

يظهر الجدول رقم 17 والمخطط رقم 9 تركيز البروتين في الحالات المختلفة فإذا اعتبرنا الحد المرضي للبروتين في التهاب السحايا القيحي بالسائل الدماغي الشوكي هو 100 ملغ\دل تكون الحساسية لالتهاب السحايا القيحي غير المعالج 69% وتنخفض الحساسية بالمعالج معالجة ناقصة ل 52% مع نوعية عالية تصل ل 91%.

بروتين السائل الدماغي الشوكي بالملغ\دل	عدد الحالات الكلي	بروتين من 0 ل 40 ملغ\دل	بروتين من 40 ل 100 ملغ\دل	بروتين من 100 ل 200 ملغ\دل	بروتين أكثر من 200 ملغ\دل	وسطي بروتين السائل الدماغي الشوكي
التهاب السحايا العقيم	47	21 (%44)	22 (%46)	4 (%9)	0 (%0)	60
التهاب السحايا القيحي	32	0 (%0)	10 (%31)	10 (%31)	12 (%38)	340
التهاب السحايا المعالج معالجة سابقة	23	4 (%18)	7 (%30)	7 (%30)	5 (%22)	150

جدول رقم 18



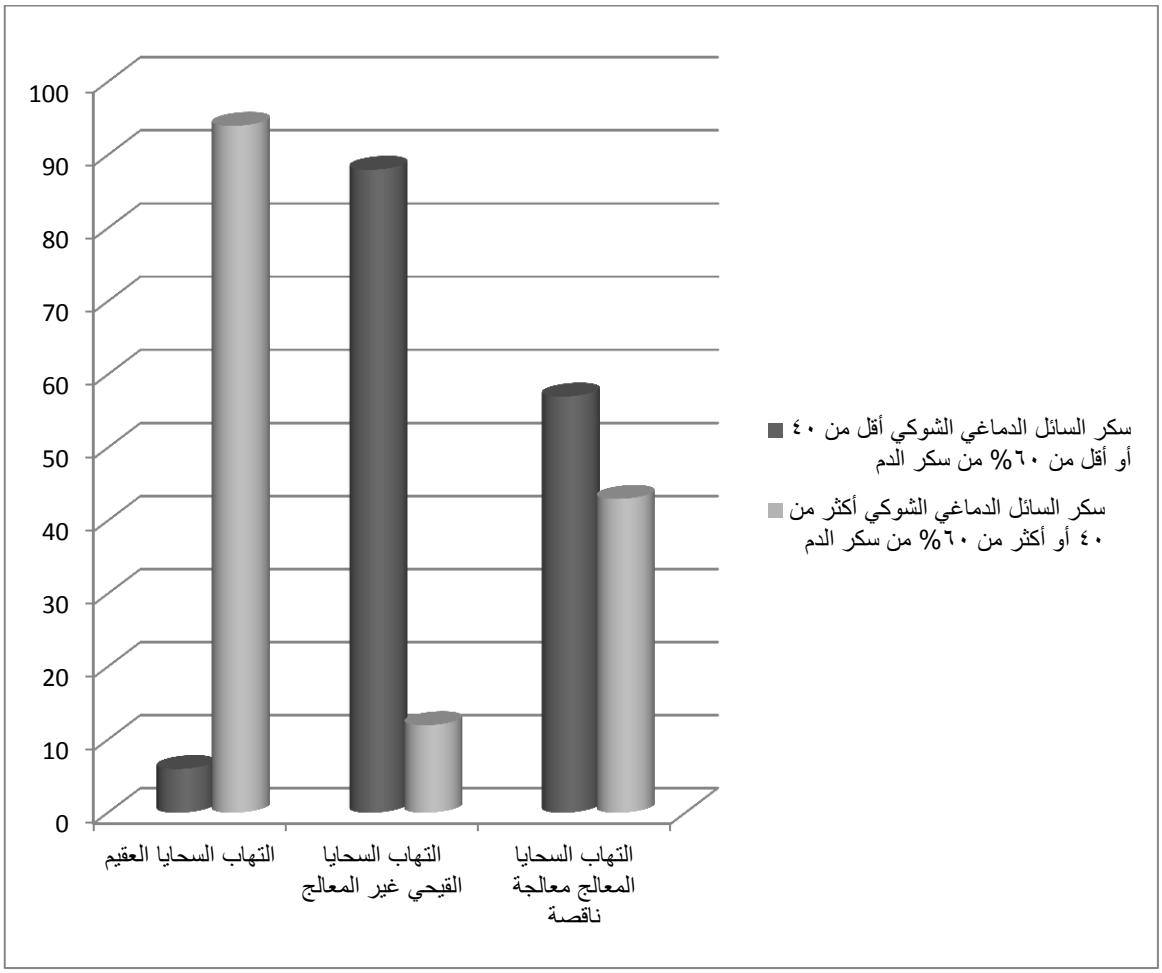
مخطط رقم 10

السكر بالسائل الدماغي الشوكي

يظهر الجدول رقم 18 والمخطط رقم 10 أهمية السكر بالسائل الدماغي الشوكي في تشخيص التهاب السحايا حيث يلاحظ حساسية عالية 88% (32\28) بالقيحي مع نوعية عالية أيضا تصل ل 94% (47\44) وتنخفض الحساسية بالتهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة إلى 57% فقط.

سكر السائل الدماغي الشوكي بالملغ\دل	عدد الحالات الكلي	السكر أقل من 40 ملغ\دل أو أقل من 60% من سكر الدم	السكر أكثر من 40 ملغ\دل أو أكثر من 60% من سكر الدم	وسطي سكر السائل الدماغي الشوكي
التهاب السحايا العقيم	47	3 (%6)	44 (%94)	87
التهاب السحايا القيحي	32	28 (%88)	4 (%12)	33
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	13 (%57)	10 (%43)	64

جدول رقم 19



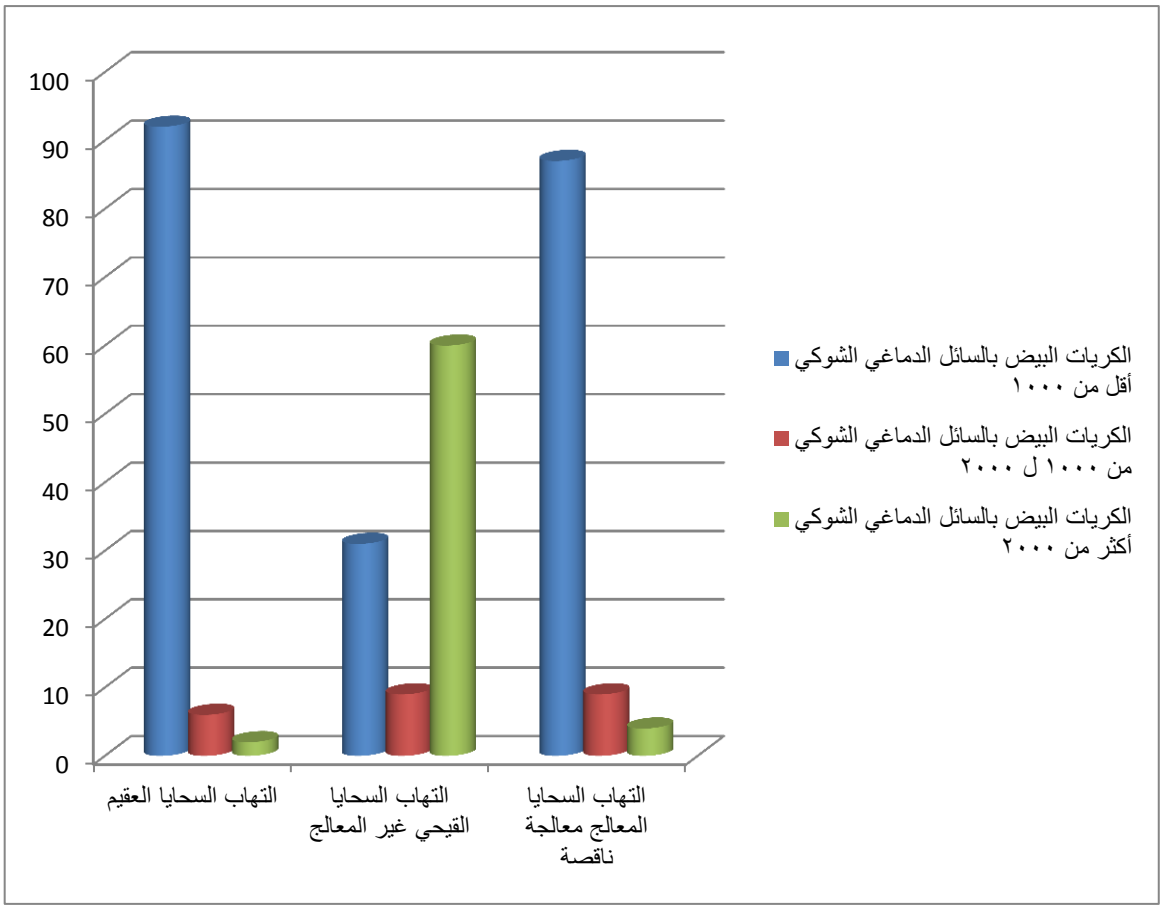
مخطط رقم 11

تعداد الكريات البيض بالسائل الدماغي الشوكي

يظهر الجدول رقم 19 والمخطط رقم 11 تعداد الكريات البيض في السائل الدماغي الشوكي بالتهابات السحايا حيث إذا اعتبرنا الحد الفاصل ألف كرية تكون الحساسية 69% في التهاب السحايا القيحي غير المعالج مع نوعية عالية تصل إلى 98% وتنخفض الحساسية في التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة إلى 13% فقط.

تعداد الكريات البيض بالسائل الدماغي الشوكي بالميليلتر	عدد الحالات الكلي	تعداد الكريات البيض بالسائل الدماغي الشوكي أقل من 1000	تعداد الكريات البيض بالسائل الدماغي الشوكي من 1000 ل 2000	تعداد الكريات البيض بالسائل الدماغي الشوكي أكثر من 2000	وسطي عدد الكريات البيض بالسائل الدماغي الشوكي
التهاب السحايا العقيم	47	43 (%92)	3 (%6)	1 (%2)	330
التهاب السحايا القيحي	32	10 (%31)	3 (%9)	19 (%60)	6380
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	20 (%87)	2 (%9)	1 (%4)	440

جدول رقم 20

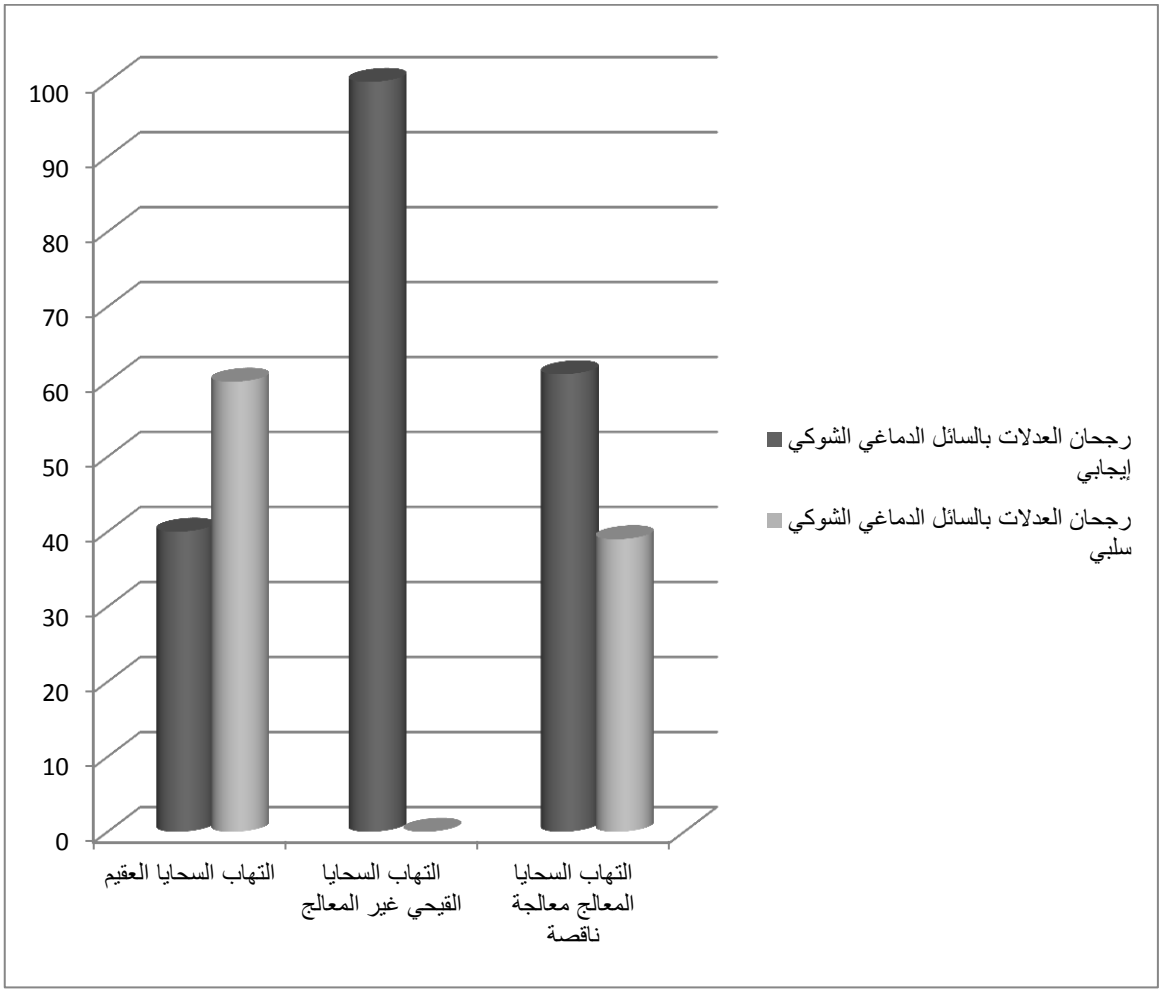


مخطط رقم 12

كما يظهر لنا الجدول رقم 20 والمخطط رقم 12 نسبة رجحان العدلات في السائل الدماغي الشوكي حيث يلاحظ هذا الرجحان في كل حالات التهاب السحايا القيحي غير المعالج وفي 39% فقط من حالات المرض المعالج معالجة مسبقة مع نوعية منخفضة هي 40%.

رجحان العدلات بالسائل الدماغي الشوكي	عدد الحالات الكلي	رجحان العدلات بالسائل الدماغي الشوكي إيجابي	رجحان العدلات بالسائل الدماغي الشوكي سلبي
التهاب السحايا العقيم	47	19 (%40)	28 (%60)
التهاب السحايا القيحي	32	32 (%100)	0 (%0)
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	14 (%61)	9 (%39)

جدول رقم 21

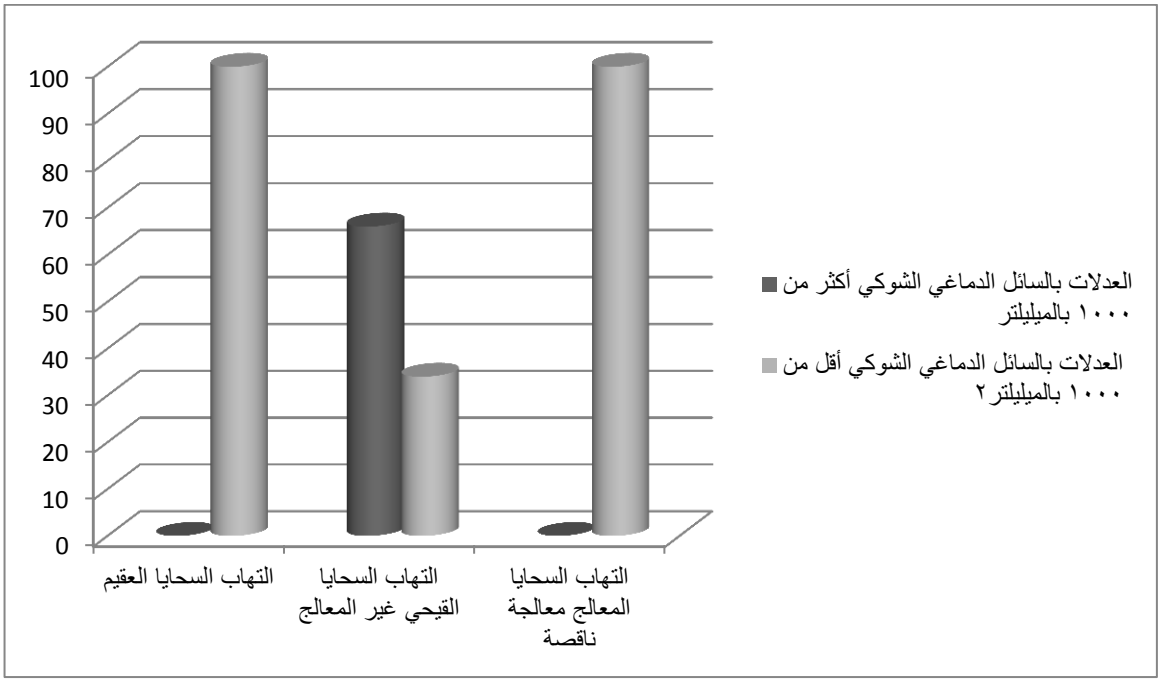


مخطط رقم 13

وبسبب وجود بعض الدراسات التي تؤكد على أهمية ارتفاع تعداد العدلات بالسائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا القيحي أدرجنا الجدول رقم 21 والمخطط رقم 13 الذي يبدي حساسية 66% لهذا المعيار في التهاب السحايا القيحي مع نوعية تصل إلى 100%.

تعداد العدلات في السائل الدماغي الشوكي	عدد الحالات الكلي	عدلات السائل الدماغي الشوكي أكثر من 1000 بالميليلتر	عدلات السائل الدماغي الشوكي أقل من 1000 بالميليلتر
التهاب السحايا العقيم	47	0 (%0)	47 (%100)
التهاب السحايا القيحي	32	21 (%66)	11 (%34)
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	23	0 (%0)	23 (%100)

جدول رقم 22



مخطط رقم 14

وفي الجدول رقم 22 نلاحظ مقارنة في موجودات السائل الدماغي الشوكي بين دراستنا والدراسة السعودية والأوربية حيث أن حساسية السكر لدينا أفضل من الدراسة الأوربية ولكن حساسية البروتين أعلى في الدراسة الأوربية من دراستنا.

	دراستنا						الدراسة السعودية						الدراسة الأوربية					
	الكريات البيض *100		البروتين >1		السكر		الكريات البيض *100		البروتين		السكر		الكريات البيض *100		البروتين >1		السكر	
	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و	ح	و
التهاب السحايا العقيم	8 %	3,3	9 %	0,6	6 %	87	---	4,1	---	0,6	---	---	31 %	83	35 %	0,4	18 %	57
التهاب السحايا القيحي	69 %	63	69 %	3,4	88 %	33	---	14	---	2,2	---	---	79 %	16	88 %	1,6	67 %	16
التهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة	13 %	4,4	52 %	1,5	57 %	64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

جدول رقم 23 : (ح = الحساسية ، و = الوسطي)

الخلاصة والمناقشة

بعد هذه الدراسة المفصّلة يمكن تلخيص ما سبق بالنقاط التالية:

1-) يلاحظ رجحان التهاب السحايا القيحي بالأعمار الأصغر حيث أن وسطي العمر هو حوالي سنة ونصف مع رجحان لالتهاب السحايا العقيم بالأعمار الأكبر (وسطي العمر 7 سنوات) وهذا يتوافق مع الدراسة الأوربية (6 سنوات للعقيم و 3 للقيحي) ويتناقض مع الدراسة السعودية (3 سنوات للعقيم و 4 للقيحي)

2-) يلاحظ رجحان للذكور في كل انماط التهاب السحايا من عقيم وقيحي ومعالج معالجة ناقصة بنسبة حوالي 60% وهذا ما يتوافق مع الدراستين المقارنتين السعودية والأوربية

3-) تبقى الرئويات في مجتمعنا هي العامل الأشيع لالتهاب السحايا القيحي عند الأطفال وذلك بنسبة عالية تصل إلى 83% مع حلول السحائيات بالمرتبة الثانية بنسبة 10% مع وجود سالمونيلا بنسبة 7% وغياب المستدميات النزلية كعامل ممرض وهذا يتناقض مع الدراسة الأوربية التي تعطي المرتبة الأولى للسحائيات بنسبة 51% وتليها الرئويات 36% والدراسة السعودية ابدت نسبة متساوية للعاملين الممرضين كسبب لالتهاب السحايا القيحي بنسبة 28% لكل منهما وقد يعزى ذلك لاستخدام لقاح الرئويات بشكل واسع في تلك البلدان.
كما يلاحظ غياب السالمونيلا كعامل ممرض في الدراستين المقارنتين وقد يكون سبب ذلك اتباع طرق التعقيم لمشتقات الألبان بشكل أوسع من بلدنا.
مع ملاحظة عوامل ممرضة اخرى كالاشريشيا كولي والعنقوديات ظهرت بنسب قليلة في الدراستين المقارنتين ولم تظهر لدينا

4-) يلاحظ تدني في حساسية زرع السائل الدماغي الشوكي في دراستنا حوالي 60% بالنسبة للدراسة الأوربية 80% وقد يعزى ذلك لمشاكل مخبرية في أخذ العينات أو حفظها أو تقنيات الزرع.
مع ملاحظة حساسية للتحري لدينا تصل إلى 85% مقابل 75% للدراسة الأوربية.
مع ملاحظة أن الدراسة السعودية لم تشمل زرع وتحسس لعينة السائل الدماغي الشوكي.

5-) يلاحظ حساسة عالية للبروكالسيتونين في تشخيص التهاب السحايا القيحي عند الاطفال وصلت إلى 97% في دراستنا (99% للأوربية و 95% للسعودية) مع نوعية عالية أيضاً وصلت ألى 100% لدينا (حيث لم يرتفع البروكالسيتونين في أي حالة التهاب سحايا العقيم) أما بالدراسات الأخرى فإن النوعية للبروكالسيتونين هي 83% للأوربية و 94% للسعودية.
وبالنسبة للبروتين الارتكاسي C فإن له حساسية كبيرة أيضاً وإن كانت أقل من البروكالسيتونين حيث أنها حوالي 80% بالدراسات الثلاثة.
أما ارتفاع تعداد الكريات البيض فإن له حساسية متوسطة لالتهاب السحايا القيحي حوالي 55% في دراستنا (70% بالأوربية و 50% بالسعودية) مع نوعية جيدة (85% في دراستنا و80% في الدراسة الأوربية)
ومن الجدير ذكره عدم ملاحظة وجود أي فائدة لرجحان العدلات في التفريق بين التهاب السحايا القيحي والعقيم حيث يحدث هذا الرجحان في حوالي 80% في المرضين.

6-) يلاحظ حساسية جيدة لارتفاع البروتين والكريات البيض فوق الألف في السائل الدماغي الشوكي هي حوالي 70% مع نوعية أعلى تصل إلى 90% ولكن يلاحظ بالدراسة الأوربية نوعية أقل بشكل ملحوظ أي حوالي 65-70% مع حساسية أعلى (80% بالنسبة لارتفاع البيض بالسائل الدماغي الشوكي و 90% بالنسبة لارتفاع البروتين).

7-) بالنسبة لسكر السائل الدماغي الشوكي فله حساسية عالية حوالي 90% في دراستنا مع نوعية عالية أيضاً حوالي 95% أما في الدراسة الأوربية فله حساسية ونوعية أقل بشكل ملحوظ (حساسية 65% ونوعية 80%)

8-) بسبب الأهمية المذكورة لارتفاع تعداد العدلات في السائل الدماغي الشوكي فقد تم دراسة هذا المتغير في دراستنا فلوحظ نوعية عالية وصلت إلى 100% (حيث لم يحدث هذا المتغير في أي حالة من حالات التهاب السحايا العقيم ال 48) مع حساسية أقل حوالي 65%.
كما تم دراسة رجحان العدلات في السائل الدماغي الشوكي كمعيار حيث ظهر له خساسية عالية 100% (حيث حدث رجحان للعدلات في كل حالات التهاب السحايا القيحي ال 32) مع نوعية متدنية 40% فقط.

9-) بالنسبة لالتهاب السحايا المعالج معالجة ناقصة فقد تم تصنيفه لوحده بسبب التفاوت الكبير في قيم المخبريات بعد البدء بالصادات وبسبب الانتشار الكبير لحالات العلاج الناقص في بلدنا بسبب الاستخدام العشوائي للصادات.
حيث لوحظ ارجحيته أيضاً عند الذكور مع قيم مصلية يمكن اعتبارها وسطية بين القيحي والعقيم .
حيث أبدى الزرع حساسية متدنية جداً 4% والتحري 13%.
أما حساسية المصليات في التهاب السحايا القيحي المعالج معالجة ناقصة فهي 40% للبروكالسيتونين و 55% للبروتين الارتكاسي Cو40% لارتفاع تعداد الكريات البيض.
وفي موجودات السائل الدماغي الشوكي انخفض السكر في 57% وارتفع البروتين في 52% والكريات البيض فوق الألف في 13% فقط من حالات التهاب السحايا القيحي المعالج معالجة ناقصة.

التوصيات

1-) ادخال لقاح الرئويات ضمن برنامج التمنيع الرسمي لوزارة الصحة بسبب الانتشار الواسع لالتهاب السحايا القيحي وخطورة هذا المرض وعقابيله.

2-) العمل على تحسين تجهيزات قطف وحفظ وإجراء زرع السائل الدماغي الشوكي للحصول على حساسية أعلى لهذا الإجراء.

3-) استخدام البروكالسيتونين لتشخيص التهاب السحايا القيحي وتفريقه عن العقيم بسبب الحساسية والنوعية العالية لهذا التحليل التي فاقت كل الإجراءات المخبرية الأخرى مع التذكير بالأهمية الكبرى والأساسية للسريريات في التوجه والتشخيص وعدم وجود أي تحليل مخبري يغني عن الأخذ المفصل للقصة المرضية والفحص السريري الشامل والمتقن.

4-) إمكانية استخدام البروكالسيتونين في نفي التهاب السحايا القيحي (عند عدم الشك السريري به) دون الحاجة لبزل السائل الدماغي الشوكي ولكن ذلك ما زال يحتاج لدراسات أوسع.

5-) الاعتماد على جمع المعايير المخبرية كافة لتشخيص أو نفي التهاب السحايا القيحي وعدم الاكتفاء بإجراء واحد

6-) توعية الأهل والأطباء والصيادلة بالابتعاد عن الاستخدام العشوائي للصادات وخصوصاً الخلالية.

المراجع المستخدمة

[1] Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. N Engl J Med 1997;337:970– 6.
[2] Arditi M, Mason Jr EO, Bradley JS, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. Pediatrics 1998;102:1087 – 97.
[3] Grimwood K, Anderson VA, Bond L, et al. Adverse outcomes of bacterial meningitis in schoolage survivors. Pediatrics 1995;95:646– 56.
[4] Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1– 22.
[5] Centers for Disease Control and Prevention. Diminishing racial disparities in early-onset neonatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:502– 5.
[6] Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. Pediatr Infect Dis J 1994;13:516– 20.
[7] Laving AM, Musoke RN,Wasunna AO, Revathi G. Neonatal bacterial meningitis at the newborn unit of Kenyatta National Hospital. East Afr Med J 2003;80:456– 62.
[8] Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. Curr Opin Infect Dis 2004;17:217– 24.
[9] Centers for Disease Control and Prevention. Enterobacter sakazakii infections associated with the use of powdered infant formula—Tennessee, 2001. JAMA 2002;287:2204– 5.
[10] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Lemons JA. Enterobacter sakazakii is a rare cause of neonatal septicemia or meningitis in VLBW infants. J Pediatr 2004;144:821–3.
[11] Doran TI. The role of Citrobacter in clinical disease of children: review. Clin Infect Dis 1999; 28:384–94.
[12] Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1999;18:816– 22.
[13] Schoendorf KC, Adams WG, Kiely JL, Wenger JD. National trends in Haemophilus influenzae meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. Pediatrics 1994;93: 663– 8.
[14] Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward eliminating Haemophilus influenzae type b disease among infants and children—United States, 1998–2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:234– 7.
[15] Martin M, Casellas JM, Madhi SA, et al. Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. Pediatr Infect Dis J 2004;23:842– 7.
[16] Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Immunology 2004;113:163– 74.
bacterial meningitis 807
[17] Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis 2002;35:547–55.
[18] Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. Pediatr Infect Dis J 2004;23:485–9.
[19] Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001;344:1378– 88.
[20] Robbins JB, Schneerson R, Gotschlich EC, et al. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: the case for mass and routine vaccination with available polysaccharide vaccines. Bull

World Health Organ 2003;81:745– 55.
[21] Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988–1998. Clin Pediatr (Phila) 2001;40:595– 600.
[22] Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. Pediatr Infect Dis J 2004;23:S274 –9.
[23] Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. Vaccine 2001;20(Suppl 1):S58–67.
[24] Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet 2004;364:365– 7.
[25] Schutze GE, Mason Jr EO, Barson WJ, et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. Pediatr Infect Dis J 2002;21:278– 82.
[26] Odio C, McCracken Jr GH, Nelson JD. CSF shunt infections in pediatrics: a seven-year experience. Am J Dis Child 1984;138:1103– 8.
[27] Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, et al. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. N Engl J Med 2003;349:435– 45.
[28] Huang SH, Jong AY. Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood-brain barrier. Cell Microbiol 2001;3:277– 87.
[29] Kaplan SL, Mason Jr EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2004;113:443– 9.
[30] Ramilo O, Saez-Llorens X, Mertsola J, et al. Tumor necrosis factor alpha/cachectin and interleukin 1 beta initiate meningeal inflammation. J Exp Med 1990;172:497– 507.
[31] Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999;13: 527– 48.
[32] van der Flier M, Geelen SP, Kimpen JL, Hoepelman IM, Tuomanen EI. Reprogramming the host response in bacterial meningitis: how best to improve outcome? Clin Microbiol Rev 2003;16: 415– 29.
[33] Meli DN, Christen S, Leib SL, Tauber MG. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae. Curr Opin Infect Dis 2002;15:253– 7.
[34] Mitchell L, Smith SH, Braun JS, Herzog KH, Weber JR, Tuomanen EI. Dual phases of apoptosis in pneumococcal meningitis. J Infect Dis 2004;190:2039 –46.
[35] 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 2004;351:1849 –59.
[36] El Bashir H, Laundy M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003;88:615– 20.
[37] Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? Pediatr Emerg Care 2001;17:161–4.
[38] Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999;13:579– 94.
[39] Freedman SB, Marrocco A, Pirie J, Dick PT. Predictors of bacterial meningitis in the era after Haemophilus influenzae. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:1301 – 6.
[40] Straussberg R, Harel L, Nussinovitch M, Amir J. Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture. Pediatr Neurol 2003;28:365– 9.
chA´ 808 vez-bueno & mccracken
[41] Saez-Llorens XM. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SS, editor. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia7 Churchill Livingstone; 2003. p. 264– 71.
[42] Bonadio WA, Smith DS, Goddard S, Burroughs J, Khaja G. Distinguishing cerebrospinal fluid

abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. J Infect Dis 1990;162:251– 4.
[43] Mazor SS, McNulty JE, Roosevelt GE. Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home? Pediatrics 2003;111:525– 8.
[44] Meredith FT, Phillips HK, Reller LB. Clinical utility of broth cultures of cerebrospinal fluid from patients at risk for shunt infections. J Clin Microbiol 1997;35:3109– 11.
[45] Sturgis CD, Peterson LR, Warren JR. Cerebrospinal fluid broth culture isolates: their significance for antibiotic treatment. Am J Clin Pathol 1997;108:217– 21.
[46] Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics 2001;108:1169–74.
[47] Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:786–8.
[48] Schuurman T, de Boer RF, Kooistra-Smid AM, van Zwet AA. Prospective study of use of PCR amplification and sequencing of 16S ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. J Clin Microbiol 2004;42:734– 40.
[49] Bryant PA, Li HY, Zaia A, et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. J Clin Microbiol 2004;42:2919– 25.
[50] Rennick G, Shann F, de Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. BMJ 1993;306:953– 5.
[51] Shetty AK, Desselle BC, Craver RD, Steele RW. Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. Pediatrics 1999;103:1284 –7.
[52] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1–12.
[53] Saez-Llorens X, McCracken Jr GH. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999;13:619– 36.
[54] Saez-Llorens X, McCracken Jr GH. Bacterial meningitis in children. Lancet 2003;361:2139 –48.
[55] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267– 84.
[56] Rodriguez CA, Atkinson R, Bitar W, et al. Tolerance to vancomycin in pneumococci: detection with a molecular marker and assessment of clinical impact. J Infect Dis 2004;190:1481– 7.
[57] Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:423–31.
[58] de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549– 56.
[59] McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997;278:925–31.
[60] Martinez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. J Antimicrob Chemother 2002;49:507– 13.
[61] Wald ER, Kaplan SL, Mason Jr EO, et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group. Pediatrics 1995;95:21– 8.
[62] Paris MM, Friedland IR, Ehrett S, et al. Effect of interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor in animal models of infection. J Infect Dis 1995;171:161– 9.
[63] Bifrare YD, Kummer J, Joss P, Tauber MG, Leib SL. Brain-derived neurotrophic factor protects against multiple forms of brain injury in bacterial meningitis. J Infect Dis 2005;191:40– 5.
[64] Moller K, Larsen FS, Bie P, Skinhoj P. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic bacterial meningitis 809

hormone and fluid restriction in meningitis—how strong is the evidence? Scand J Infect Dis 2001;33:13–26.
[65] Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. Clin Infect Dis 1995;21:1390– 7.
[66] Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, Holmes SJ, Feigin RD. Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study. Pediatrics 1990;86:163– 70.
[67] Jacobson PL, Farmer TW. Subdural empyema complicating meningitis in infants: improved prognosis. Neurology 1981;31:190– 3.
[68] Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990;323:1651– 7.
[69] Fortnum HM. Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. Arch Dis Child 1992; 67:1128– 33.
[70] Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. BMJ 2001;323:533– 6.
[71] Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, Donders R, Jennekens-Schinkel A, van Furth AM. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. Pediatrics 2003;112:1049– 53.
[72] Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 2000;13:302–17.
[73] Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187– 95.
[74] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003;348:1737– 46.
[75] Pneumococcal Vaccination for Cochlear Implant Candidates and Recipients. Updated recommendations
of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:1– 2.
[76] Meningococcal Disease and College Students. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:11 –20.
[77] Danzig L. Meningococcal vaccines. Pediatr Infect Dis J 2004;23:S285– 92.
[78] Rennels M, King Jr J, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meninogococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J 2004;23:429– 35.
[79] Paoletti LC, Madoff LC. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. Semin Neonatol 2002; 7:315– 23.
[80] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Red book 2010
[81] Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 2011
[82] Basuyua JP, Mallet E, Leroy M, et al. reference intervals for serum procalcitoninine, 2004
[83] Franc¸ois Dubos, MD; Bartosz Korczowski, MD; Denizmen A. Aygun, MD; Alain Martinot, MD; Dominique Gendrel, MD; Ge´rard Bre´art, MD; Martin Chalumeau, MD, PhD, article, Serum Procalcitonin Level and Other Biological Markers to Distinguish Between Bacterial and Aseptic Meningitis in Children A European Multicenter Case Cohort Study 2005.
[84] Khaled Abdulqawi Ibrahim, Alsayed Ahmed Abdel-Wahab, Ahmed Sayed Ibrahim,article Diagnostic value of Serum Procalcitonin Levels in children with meningitis. A comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein 2008.
(85) دراسة د.مهند عنتر بإشراف الأستاذ سمير مرعي، دراسة أهمية لقاح الهيموفلس انفلونزا نمط ب في الوقاية من التهاب السحايا القيحي، مشفى الأطفال الجامعي ، دمشق، 2009