فالجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الطب المخبري

أهمية البروتين الارتكاسي C في السائل الدماغي الشوكي والمصل للتفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي عند الأطفال

The Importance Of C Reactive Protein In Cerebrospinal Fluid And Serum To Differentiate Between Bacterial And Viral Meningitis In Children

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في الطبّ المخبري

إشراف

م.د. فيحاء أبو فخر

إعداد طالبة الدراسات العليا
تيماء عبد الكريم القطلبي

٢٠٢١ م

فهرس المحتويات

العنوان : **رقم الصفحة :**

الفصل الأول : المقدّمة النظريّة ١

١. مقدّمة ٢
١,١ تعريف التهاب السحايا ٣
٢,١ لمحة تاريخية ٣
٣,١ تصنيف التهاب السحايا ٤
٢. وبائيات التهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال ٤
١,٢ العوامل الجرثومية المسببة ٥
.....
٢,٢ كيفية الإصابة والعوامل المؤثرة عليها ٦
٣,٢ العوامل المؤهبة 7
.....
٣. المظاهر السريرية لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال 8
١,٣ سير المرض 8
.....
٢,٣ التظاهر 8
.....
٣,٣ العلامات السحائية 8
١,٣,٣ صلابة النقرة 8
.....
٢,٣,٣ علامة كيرينغ 9
.....
٣,٣,٣ علامة برودزنسكي 9
.....
٤,٣ الموجودات العصبية 9
.....
٥,٣ الموجودات الجلدية 10
٦,٣ التشخيص التفريقي 10
٧,٣ الاختلاطات 10
٤. التقييم التصويري لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال 12
٥. التقييم المخبري لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال 13
.....
١,٥ اختبارات الدم 13

٢,٥ فحص السائل الدماغي الشوكي 13
٣,٥ زروعات إضافية 16
٦. الفيروسات المحدثة لالتهاب السحايا الفيروسي عند الأطفال 17
٧. المظاهر السريرية لالتهاب السحايا الفيروسي 18
٨. المقاربة التشخيصية لالتهاب السحايا الفيروسي..... 19
١,٨. نظرة عامة 19
٢,٨ القصة المرضية 19
٣,٨ الفحص السريري 20
٤,٨ الدراسة التصويرية 20
٥,٨ التقييم المخبري 21
٩. التشخيص والتشخيص التفريقي لالتهاب السحايا الفيروسي 24
١,٩ التشخيص 24
٢,٩ التشخيص التفريقي 24
١٠. دور CRP في المصل وCSF للتفريق بين التهاب السحايا لجرثومي والفيروسي..... 26
١,١٠ البروتين الارتكاسي C 26
٢,١٠ دور CRP في التفريق بين الخمج الجرثومي والفيروسي 27

الفصل الثاني : <u>الدراسة العمليّة</u>

١. خلفية البحث و أهميته 30
٢. هدف البحث 30
٣. عينة البحث..... 31
٤. مواد و طرق إجراء البحث 32
٥. الطرق الإحصائية المتبعة 35
النتائج 38
مناقشة النتائج ٥٧
ملخص المقارنة مع الدراسات العالمية ٦٠
الاستنتاجات ٦٦

التوصيات ٦٧
المراجع ٧٠

جدول الإختصارات

CSF	Cerebrospinal fluid
Hib	Haemophilus influenzae type b
ICP	Increased intracranial pressure
DIC	Disseminated intravascular coagulation
CT	Computed tomography
CBC	Complete blood count
BUN	Blood urea nitrogen
LP	Lumbar puncture
WBC	White blood cells
PCR	Polymerase chain reaction
GCS	Glasgow Coma Scale
HSV	Herpes Simplex Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
EBV	Epstein-Barr virus
CMV	Cytomegalovirus
MRI	Magnetic resonance imaging
PT	Prothrombin time
PTT	Partial thromboplastin time
LCMV	Lymphocytic choriomeningitis virus
CRP	C-reactive protein
ITP	Immune thrombocytopenia purpura

الملخّص

الخلفية: يعدُّ التهاب السحايا سبباً مهماً للمراضة والوفيات بين الأطفال حول العالم و يعتبر التشخيص والعلاج المبكرين أهم طريقةٍ في الوقاية من الاختلاطات.

الهدف: أجريت هذه الدراسة بهدف تقدير فائدة مستويات CRP في المصل و CSF في التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي.

المواد و الطرق: كانت هذه دراسة مقطعية مستعرضة شملت ١٠٠ طفل مريض تتراوح أعمارهم بين شهر واحد و ١٣ عاماً تم إدخالهم إلى مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق بتشخيص التهاب سحايا، خلال الفترة ما بين تمّوز ٢٠١٨ - تمّوز ٢٠١٩.
خضع المرضى لإجراء فحص سريري، اختبارات دموية وفحص للسائل الدماغي الشوكي (CSF) شمل: الاختبارات الكيميائية الحيوية، الجرثومية والمصلية. تم اعتبار تلوين غرام على CSF ، الزرع الجرثومي والنتائج الكيميائية الحيوية كمعيار ذهبي للتشخيص .ثم تمّ تقييم مستويات CRP في المصل و CSF مقابل هذا المعيار الذهبي.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى في دراستنا ٢,٧ ± ٣,٤ سنة. تمّ تشخيص التهاب السحايا الجرثومي لدى ٤٥ حالة، التهاب السحايا الفيروسي لدى ٣٧ حالة، والتهاب السحايا المعالج جزئياً لدى ١٨ حالة.
كان CRP في CSF إيجابياً في ٣٥ من حالات التهاب السحايا الجرثومي (٧٧,٨%)، ٣ حالات من التهاب السحايا الفيروسي (٨,١%) وحالتين من التهاب السحايا المعالج جزئيًا (١١,١%). وبالتالي كانت الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية ودقة التشخيص لـ CRP في CSFلتشخيص التهاب السحايا الجرثومي ٧٧,٨%، ٩٠,١%، ٨٧,٥%، ٨٣,٣%، و٨٥% على

التوالي.
كان CRP المصلي إيجابياً في ٢٨ من حالات التهاب السحايا الجرثومي (٦٢,٢%)، ١٢ من حالات التهاب السحايا الفيروسي (٣٢,٤%) و ٦ حالات من التهاب السحايا المعالج جزئياً (٣٣,٣%). وبالتالي كانت الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية ودقة التشخيص لـ CRP المصلي لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي ٦٢,٢%، ٦٧,٣%، ٦٠,٨%، ٦٨,٥%، و٦٥% على التوالي.

الخلاصة: يمكن استخدام CRP في CSF كاختبار أوّلي لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي بانتظار وصول تقارير الاختبارات التشخيصية المؤكدة الأخرى.

كلمات مفتاحية: التهاب السحايا ، الأطفال ، البروتين التفاعلي C ، السائل الدماغي الشوكي

Abstract

Background: Meningitis is a significant cause of morbidity and mortality in children around the world . Early diagnosis and treatment are the most important way in prevention of the complications.

Aim: This study was conducted with the objective to estimate the usefulness of serum and CSF CRP levels in differentiation between bacterial and viral meningitis.

Materials and Methods: This was a prospective cross sectional study included 100 patients aged 1 month to 13 years admitted to University Children's Hospital at Damascus، with diagnosis of meningitis، during the period between July 2018 – July 2019.
Patients were subjected to clinical examination ، blood tests and cerebrospinal fluid tests (CSF) which include: biochemical، bacteriological، and serological tests. CSF gram staining، culture and biochemical results were taken as gold standard. CSF and serum CRP were then evaluated against this gold standard.

Results: The mean age of our cases was 2.7 ± ٣,٤ years. 45 cases had bacterial meningitis، 37 cases had viral Meningitis and 18 cases had partially treated meningitis.
CSF-CRP was positive in 35 cases of Bacterial meningitis (77.8%)، 3 cases of viral meningitis (8.1%) and 2 cases of partially treated meningitis (11.1%). Hence the Sensitivity، Specificity، Positive Predictive Value، Negative

Predictive Value and Diagnostic Accuracy of CSF-CRP for diagnosis of bacterial meningitis were 77.8%، ٩٠,١%، ٨٧,٥%، 83.3% and 85% respectively. Serum CRP was positive in 28 cases of Bacterial meningitis (٦٢,٢%)، 12 cases of viral meningitis (٣٢,٤%) and 6 cases of partially treated meningitis (33.3%). Hence the Sensitivity، Specificity، Positive Predictive Value، Negative Predictive Value and Diagnostic Accuracy of serum CRP for diagnosis of bacterial meningitis were 62.2%، 67.3%، ٦٠,٨%، 68.5% and 65% respectively.

Conclusion: CSF-CRP can be used as an initial test for the diagnosis of Bacterial Meningitis till other confirmatory test reports are awaited.

Keywords: meningitis، children، C-reactive protein، Cerebrospinal fluid

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

١ ـ مقدّمة (introduction)

تتكوّن السحايا من ثلاثة طبقات : الأم الحنون، الغشاء العنكبوتي والأم الجافية.

إنّ التهاب السحايا (meningitis) هو مصطلحٌ يُطلقُ على الحدثيةِ الالتهابيةِ التي تحدث على مستوى السحايا (leptomeninges) وهي النسيج الذي يُحيط بالدماغ والحبل الشوكي ، وهو سبب مهم للإمراضية والوفيات في جميع أنحاء العالم خاصة عند الأطفال حديثي الولادة ،ومع اختلاف التأثير وفقاً للموقع الجغرافي للمريض والعامل الممرض .

يمكن أن يحدث التهاب السحايا بعوامل ممرضة فيروسية أو جرثومية .

التهاب السحايا الفيروسي هو السبب الأشيع لالتهاب السحايا الحاد (aseptic meningitis) الذي يعرّف بأنّه متلازمةٌ سريرية من التهابٍ سحائيٍّ مع زروعاتٍ سلبيةٍ للعوامل الممرضة الجرثومية لدى مريضٍ لم يتلقّى صاداتٍ حيويةٍ قبل البزل القطني [1]. أشيعُ الفيروسات المسببة هي الفيروسات المعوية (enteroviruses).

إنّ التهاب السحايا الجرثومي المُشتبَه عند الأطفال هو حالةٌ طبيةٌ إسعافيةٌ، وينبغي اتخاذ الخطوات التشخيصية على وجهِ السرعة لتحديد العامل المُسبّب وبالتالي البدء بالعلاج بالصادات الحيوية الجرثومية المناسبة. يقاربُ معدّل الوفيات لالتهاب السحايا الجرثومي غيرِ المُشَخّص حوالي 50%. حتى مع العلاج المثالي، يمكن أن تحدث المراضة و الوفاة و من الشائع حدوث العقابيل العصبية لدى الناجين. [2-1]

تعتبر المكورات السحائية الرئوية السبب الأكثر أهمية لالتهاب السحايا الجرثومي لدى الأطفال والبالغين في الولايات المتحدة وأوروبا بينما تراجعت الإصابة بالمستدميات النزلية وذلك بعد حملات اللقاح الخاصة بها، أما في الدول النامية فقد استمر ارتفاع حدوث التهاب السحايا بالمستدميات النزلية.

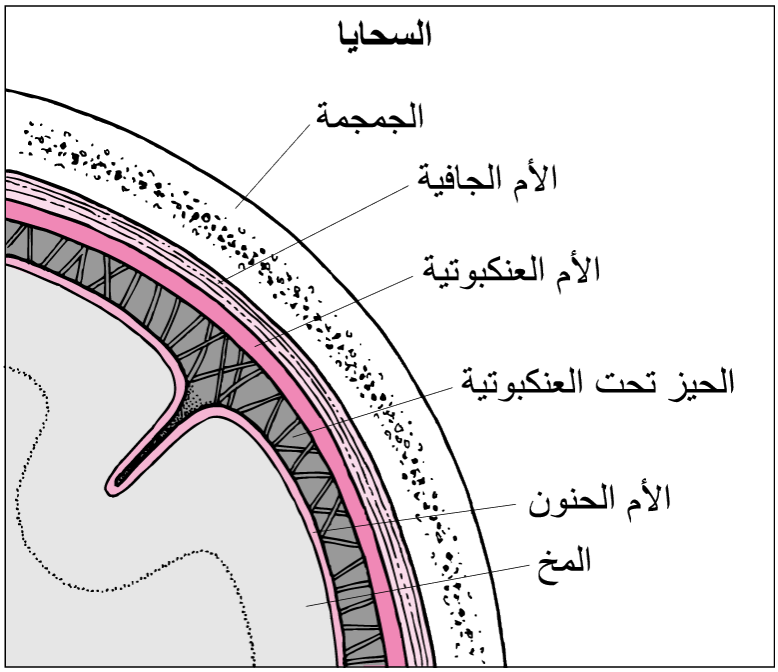
كذلك هناك زيادة في الإصابة بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية .

لذلك يولى قدر كبير من الاهتمام في التهاب السحايا للتشخيص الباكر والقدرة على المعالجة حسب العامل الممرض المسبب .

١-١ تعريف التهاب السحايا :

يعرف التهاب السحايا بأنه التهاب الأغشية (الأم الحنون ، الأم العنكبوتية) التي تحيط بالدماغ والنخاع الشوكي.

قد ينتشر التهاب السحايا الى الأنسجة العصبية المجاورة ويسمى عندها التهاب السحايا والدماغ أو التهاب السحايا و النخاع .



الشكل رقم (١): صورة توضيحية للأغشية السحائية.

2-1 لمحة تاريخية :

التهاب السحايا بالمكورات السحائية ، أو كما تم تسميته في عام ١٨٠٥ "الحمى الدماغية" ، تم وصفه لأول مرة بواسطة Gaspard Vieusseux في عدوى ذات انتشار بسيط في جنيف.

يُنسب التهاب السحايا إلى طالب الطب ناثان سترونج و كشرط للحصول على درجته في الطب ، قدم "أطروحة افتتاحية حول المرض المسمى بالحمى النقطية أو الحمى المرقطة" إلى الجمعية الطبية في ولاية كونيتيكت في عام ١٨١٠.

وصف فلاديمير كيرنيج محاولاته للكشف عن تهيج السحايا في عام ١٨٨٢ ، ووصف جوزيف برودزينسكي على الأقل خمس علامات سحائية مختلفة في عام ١٩٠٩ ، بعضها قد يكون موجودًا بينما البعض الآخر غائب . يقال أن الشخص الأول الذي أجرى هاينريش كوينك عليه ثقبًا في أسفل الظهر كان مصاباً بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية، ويُنسب إلى كوينك وصف تقنية البزل القطني. [3]

١-٣ تصنيف التهاب السحايا :

يصنف التهاب السحايا الى قسمين تبعاً الى طبيعة العوامل المسببة له الى :

١-التهاب السحايا المعدي

٢-التهاب السحايا غير المعدي

المعدي : يصنف التهاب السحايا المعدي على أساس نوع العامل الممرض (جرثومي ، فيروسي أو فطري أو طفيلي) ، عمر المضيف (حديثي الولادة ، الأطفال ، والبالغون) ، الحالة الصحية (طبيعي أو نقص المناعة). وهذا النوع الذي سنقوم بدراسته في رسالتنا

غير المعدي : يمكن أن يحدث التهاب السحايا بسبب بعض الأدوية، واضطرابات فرط الحساسية المناعية الذاتية، والأورام، والعوامل الكيميائية عند تواجد مثل منتجات الخلايا السرطانية، بمثابة مهيجات للالتهاب التي تحفز العمليات الالتهابية التي يمكن أن تتطور إلى التهاب السحايا.[4]

٢-وبائيات التهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال

يعتبر التهاب السحايا الجرثومي حالة إسعافية حيث لا يزال واحداً من أكثر الأمراض المعدية ، والذي يحتاج الى التشخيص السريع والبدء بالمعالجة المناسبة تفادياً للعقابيل والموت .

بعد إدخال لقاح المستدمية النزلية نمط b (Hib) ولقاح المكورات الرئوية إلى جدول تلقيح الرضّع (في عامي ١٩٩٠ و ٢٠٠٠ على التوالي) انخفضَ معدّل الإصابة بالتهاب السحايا الجرثومي في جميع الفئات العمرية باستثناء الأطفال الذين تقلُّ أعمارهم عن شهرين، حيث تستمرّ ذروة الحدوث عند الأطفال في هذه الفئة العمرية [5].

تباينت معدلات حدوث التهاب السحايا الجرثومي لدى الأطفال في الولايات المتحدة مع تقدم العمر، حيث أظهرت المتابعة الوبائية للسكان بين عامي ٢٠٠٦ و ٢٠٠٧ حسب الفئات العمرية كان معدل الإصابات كما يلي:

- أقل من شهرين : ٨٠,٦٩ إصابة لكل ١٠٠ ألف نسمة
- من ٢ إلى ٢٣ شهر : ٦,٩١ إصابة لكل ١٠٠ ألف نسمة
- من ٢ إلى ١٠ سنوات: ٠,٥٦ إصابة لكل ١٠٠ ألف نسمة
- من ١١ إلى ١٧ سنة : ٠,٤٣ إصابة لكل ١٠٠ ألف نسمة

أما في سورية فإن حالات التهاب السحايا المبلغ عنها حسب هيئة التحرير في وزارة الصحة السورية في الربع الأخير من عام ٢٠١٣ فهي مبينة بالجدول رقم (١)، علماً ان هذه الأرقام لا تمثل الواقع بسبب الظروف الراهنة في عام ٢٠١٣ سواء بسبب نقص الإبلاغ أو نقص في وصول البيانات والأفراد. [6]

اسم المرض	المجموع	أكبر من ١٤	من ٥ حتى ١٤	أصغر من ٥
التهاب السحايا الجرثومي	٦٦	١٠	١١	٤٥

الجدول (١): أعداد المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي حسب الفئة العمرية في الربع الأخير من عام ٢٠١٣.

٢-١ العوامل الجرثومية المسببة :

تعتمدُ العواملُ المُمرِضة المسؤولة عن التهاب السحايا الجرثومي الحاد في جزءٍ منها على طريق اكتساب الخمج وعواملِ المضيفِ المستبطنة.

تغيّرَ التواترُ النسبي للعواملِ الممرضةِ المسببةِ لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال بعد إدخال لقاحي المستدمية النزلية b والمكورات الرئوية في جدول التلقيح الروتيني للطفولة.

في دراسةٍ بأثرٍ رجعي لـ ٢٣١ حالة التهاب سحايا جرثومي عند الأطفال (من شهر حتى ١٨ عام) الذين راجعوا ٢٠ قسماً لإسعاف الأطفال في الولايات المتحدة بين عامي ٢٠٠١ و ٢٠٠٤، تباينت أكثر العوامل الممرضة تواتراً حسب العمر، على النحو التالي [7]:

- **≤ شهر وأقل من ٣ أشهر:** المجموعة B من العقديات (٣٩%)، العصيات سلبية غرام (٣٢%)، العقديات الرئوية (١٤%)، النيسريا السحائية (١٢%).

- **≤ ٣ أشهر وأقل من ٣ سنوات:** العقديات الرئوية (٤٥%)، النيسريا السحائية (٣٤%)، المجموعة B من العقديات (١١%)، العصيات سلبية غرام (٩%).

- **≤ ٣ سنوات وأقل من ١٠ سنوات:** العقديات الرئوية (٤٧%)، النيسريا السحائية (٣٢%).

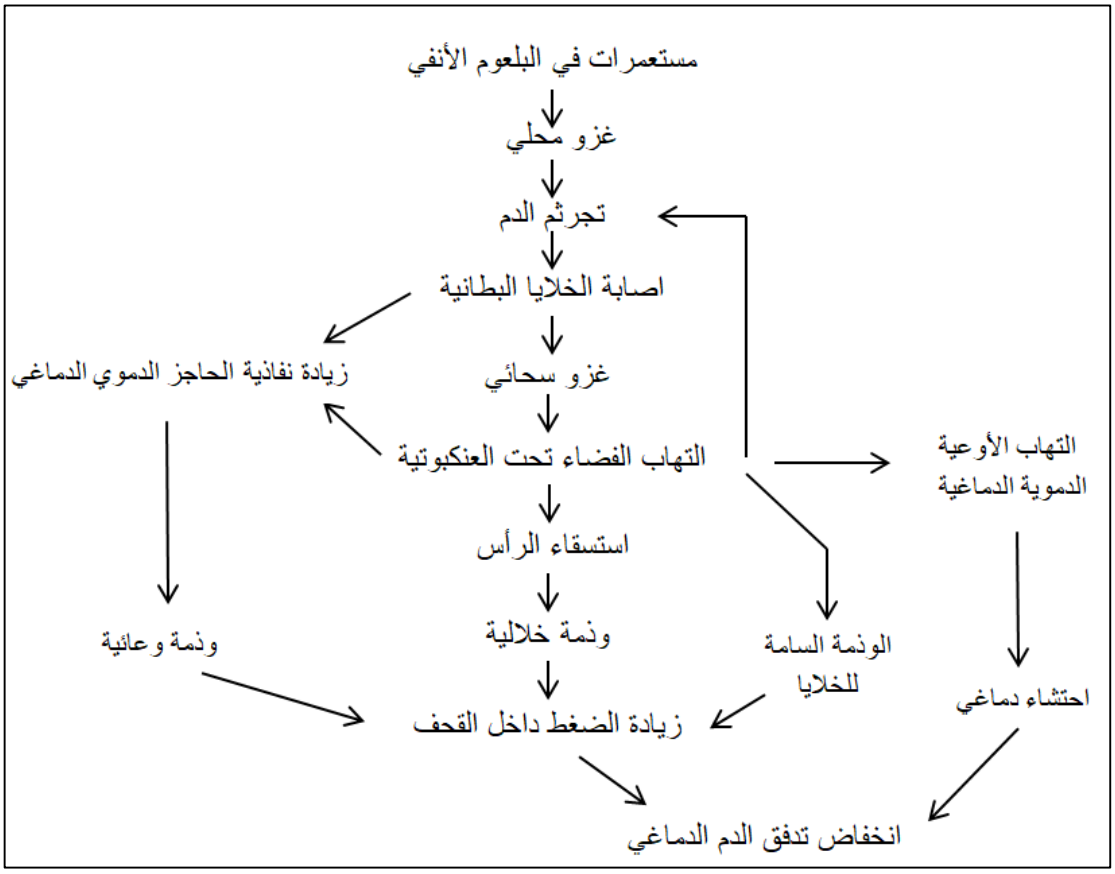
- **≤ ١٠ سنوات وأقل من ١٩ سنة:** النيسريا السحائية (٥٥%).

كانت Hib هي السبب الرئيسي لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال قبل الانتشار واسع النطاق للتلقيح ضد المستدمية النزلية نمط b (Hib) في الولايات المتحدة [٨]. على الرغم من أنّ حدوث التهاب السحايا بالمكورات الرئوية عند الأطفال في الولايات المتحدة انخفض بمقدار ٥٥ - ٦٠ % بعد الانتشار واسع النطاق للقاح العقديات الرئوية، لا تزالُ العقديات الرئوية هي السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال [٩]. حتى مع العلاج السريع والملائم، يعدّ التهاب السحايا بالعقديات الرئوية سبباً مهماً لمراضة ووفيات الأطفال [٧].

٢-٢- كيفية الإصابة والعوامل المؤثرة عليها [10]:

تقوم العوامل المعدية بإنشاء عدوى موضعية في الجلد والبلعوم الأنفي، الجهاز التنفسي، الجهاز الهضمي، أو الجهاز البولي التناسلي للمضيف. من هذه المواقع، تغزو الكائنات الحية عن طريق السيطرة على دفاعات المضيف مثل (الحواجز الجسدية، البالعات) والوصول إلى الجهاز العصبي المركزي من خلال الانتشار عبر الدم و يعتبر هذا الطريق من أكثر طرق العدوى شيوعاً حيث تنتشر الكائنات الحية عبر الأوعية الدموية للدماغ لتدخل الفضاء تحت العنكبوتية، أو يمكن للعدوى أن تتم بالانتشار المباشر من موقع مصاب مجاور للجهاز العصبي المركزي كوجود عيب تشريحي في بنية الجهاز العصبي المركزي ناتج عن الجراحة أو الصدمات أو التشوهات الخلقية، والتي يمكن أن تسمح للكائنات الدقيقة بالوصول بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي، وأخيراً يمكن للعوامل الممرضة الانتقال على طول الأعصاب المؤدية إلى الدماغ، كما يحدث مع بعض الفيروسات. من الجدير بالذكر أن الأطفال حديثي الولادة هم الأكثر عرضة للإصابة بالعدوى بسبب جهاز المناعة لديهم غير الناضج وزيادة نفاذية الحاجز الدموي الدماغي.

من أهم العوامل المؤثرة التي تساهم في المسببات وطرق الدخول: عمر المضيف وعوامل أساسية أخرى (صدمة الرأس أو جراحة الأعصاب أو وجود تحويلة ل CSF).



الشكل رقم (٢):الأسباب والفيزيولوجيا المرضية لالتهاب السحايا.

مخطط يوضح الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب السحايا الجرثومي، تم استخدام النماذج الحيوانية التجريبية على نطاق كبير خلال العقدين الماضيين لزيادة فهمنا للفيزيولوجيا المرضية لالتهاب

السحايا الجرثومي. في نموذج الفئران الرضع الأكثر استخداماً، أصيبت الحيوانات بالتهاب السحايا بعد الاصابة الأنفية بالمستدمية النزلية من النوع b. يحاكي هذا النموذج بشكل وثيق التسبب في الإصابة بالتهاب السحايا المفترضة في البشر، حيث كان هناك تركيز أولي بلعومي أنفي متبوعاً بتجرثم الدم وقابلية تعتمد على العمر للإصابة بالتهاب السحايا.

أما في نموذج الجرذان فكان حدوث التهاب السحايا الجرثومي بصرف النظر عن عمرها مرتبطاً ارتباطاً مباشراً بشدة مع تجرثم الدم كما أصيبت الجرذان الرضيعة بالتهاب السحايا بعد إصابة المعدة بالاشريشية الكولونية .[11]

٢-٣- العوامل المؤهّبة

تزيدُ العوامل التالية من خطر التهاب السحايا الجرثومي [12]:

- تنجم أغلب حالات التهاب السحايا عند حديثي الولادة عن وجود جراثيم في الدم ثم وصولها إلى السحايا لتحدث الإنتان فيها ، وأقل شيوعاً أن تنجم عن التلوث المباشر كنتيجة لتلوث تشوهات الجهاز العصبي مثل القيلة السحائية (كتلة في الظهر) ، أو تلوث الجروح الثاقبة نتيجة أخذ عينات الدم من رأس الجنين أو مراقبة تخطيط القلب الجنيني الداخلية .
- العرق أو الجنس حيث أن الذكور أكثر عرضة لالتهاب السحايا من الإناث وفقاً لأغلب الدراسات. [13]
- نقص المناعة : حيث يكون مريض عوز المناعة أكثر عرضة للعدوى .
- تعرّض حديث لشخصٍ مصابٍ بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية أو المستدميات النزلية b.
- خمج حديث (خاصة الخمج التنفسي أو في الأذن).
- سفر حديث إلى مناطق فيها مرض المكورات السحائية المتوطنة، مثل أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى.
- رضوضُ الرأس النافذة.
- ثرّ أذني بالسائل الدماغي الشوكي (CSF otorrhea) (بما في ذلك العيوب الخلقية، كخلل تنسج Mondini) أو سيلان السائل الدماغي الشوكي من الأنف.
- الأجهزة القوقعية الصناعية المزروعة .
- قد تُهيّء العيوب التشريحية (مثل الجيب الجلدي أو شذوذات الجهاز البولي) أو الخضوع حديثاً لإجراء جراحي عصبي (مثل وضع شنت بطيني) لالتهاب السحايا بالعنقوديات المذهبة، العنقوديات سلبية المخثراز، والعصيات سلبية غرام المعوية مثل الإيشريشية الكولونية (E.Coli) والكلبسيلا.

٣- المظاهر السريرية لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال

٣-١- سير المرض [14]:

يملكُ التهاب السحايا الجرثومي الحاد نمطين من التظاهر. في الأوّل، يتطوّرُ التهاب السحايا تدريجياً خلال يومٍ إلى عدّة أيامٍ وقد يسبقه مرضٌ حمويٌّ وكثيراً ما يترافق الشكل المترقي بسرعةٍ مع وذمةِ دماغٍ شديدةٍ. أما في النمط الثاني يكونُ السيرُ حاداً وصاعقاً، مع تطوّر تظاهراتِ الخمجِ والتهابِ السحايا بسرعةٍ في غضونِ عدّة ساعاتٍ.

٣-٢- التظاهر:

يتظاهرُ معظمُ مرضى التهاب السحايا الجرثومي بالحمّى إضافةً إلى أعراض وعلامات الالتهاب السحائي (الغثيان، الإقياء، التهيّج، فقدان الشهية، الصداع، التخليط الذهني، ألم الظهر وصلابة النقرة). غالباً ما تُسبَقُ هذه الموجودات بأعراضِ إنتانٍ تنفسي علوي. ومع ذلك، فإنّ المظاهر السريرية لالتهاب السحايا الجرثومي متغايرةٌ وغيرُ نوعيةٍ. لا توجدُ علامةٌ واحدةٌ واصمةٌ للمرض [14]. قد يؤثر التناول السابق للصادات الحيوية فموياً على التظاهر السريري لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد.

تعتمدُ الأعراضُ والعلاماتُ - إلى حدٍّ ما - على مدّة المرض، استجابة المضيف للخمج، وعمر المريض. يتواجد ثالوث الحمّى، صلابة النقرة وتغيّراتِ الحالةِ العقليةِ لدى ٤٤% من البالغين المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي [15]، ولدى نسبةٍ أقلّ من الأطفال.

عند الرضّع، تشمل المظاهر الحمى، انخفاض حرارة الجسم، الخمول، الضائقة التنفسية، اليرقان، ضعف الرضاعة، الإقياء، الإسهال، الاختلاجات، الأرق، التهيّج، و/أو انتفاخ اليافوخ و في الأطفال الأكبر سناً، قد تشمل المظاهر السريرية الحمّى، الصداع، رهاب الضوء، الغثيان، الإقياء، التخليط الذهني، الخمول و/أو التهيج . [16]

٣-٣- العلامات السحائية:

٣-٣-١ صلابة النقرة: قد لا يتمُّ كشفُ صلابة النقرة في حالة المرضى المسبوتين أو المصابين بخللٍ عصبي بؤري أو منتشرٍ. بالإضافة إلى ذلك، قد تحدث صلابة النقرة في وقتٍ متأخرٍ من سياق المرض، خاصة في الأطفال الصغار [17].

تتظاهرُ صلابة النقرة بعدم القدرة على وضع الذقن على الصدر وتحدّدِ الثني السلبي للعنق.

٣-٣-٢ علامة كيرينغ (Kernig): توجد إذا كان المريض - وهو في وضع الاستلقاء مع ثني الفخذ والركبة بزاوية ٩٠° - لا يستطيع تمديد الركبة أكثر من ١٣٥° و/أو هناك ثني في الركبة المقابلة.

٣-٣-٣ علامة برودزنسكي (Brudzinski): موجودة إذا كان المريض - وهو في وضع الاستلقاء - يثني الأطراف السفلية أثناء محاولة الثني السلبي للرقبة.

توجدُ علاماتٌ لتهيّج السحايا في ٦٠ إلى ٨٠% من الأطفال المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي في وقتح التظاهر وفي حوالي ٢٥% من الأطفال مع نتائج CSF طبيعية [17].

على الرغم من وجودِ العلامات السحائية في وقتِ القبول لدى غالبية المرضى، إلا أنّها غيرُ موجودةٍ دائماً. في دراسةٍ واحدةٍ شملت ١٠٦٤ طفل بعمر أكبر من شهر مصاب بالتهاب السحايا الجرثومي الحاد، فإنّ ١٦ طفل (١,٥%) لم يكن لديهم أيّةُ علاماتٍ سحائيةٍ طوال فترة الاستشفاء [18].

٣-٤- الموجودات العصبية:

تغيّر الوعي: وجدت إحدى الدراسات التي شملت ٢٣٥ طفلاً مصاباً بالتهاب السحايا الجرثومي أنّ حوالي ٧٨% منهم قد عانى من تهيّجٍ أو خمولٍ، أظهر ٧% ميلاً للنوم، وكان ١٥% في حالة سباتٍ أو شبه سباتٍ وقت القبول [17]. من بين مرضى التهاب السحايا بالمكورات الرئوية، كان ٢٩ % منهم بحالة سباتٍ أو شبه سباتٍ وقت القبول.
يحملُ مستوى الوعي في وقت القبول أهميةً إنذاريةً، حيثُ يكونُ المرضى بحالة سباتٍ أو شبه سباتٍ وقت القبول أكثرَ عرضةً للنتائج السلبية مقارنةً بالذين يعانون من خمولٍ أو نعاسٍ [19].
ارتفاع الضغط داخل القحف (ICP): قد يتظاهرُ بصداعٍ عند الأطفال الأكبر سناً وانتفاخ اليوافيخ أو افتراق دروز القحف عند الرضّع [15]. إنّ انتفاخ اليافوخ ليس حساساً ولا نوعياً لالتهاب السحايا الجرثومي. في إحدى الدراسات، وُجِدَ انتفاخ اليافوخ في ٢٠% من الأطفال المصابين بالتهاب السحايا، ولكن أيضاً في ١٣% من الأطفال مع CSF طبيعي وخمج فيروسي غير التهاب السحايا مثل: فيروس الهربس والفيروسات المنقولة بالبعوض [20]. تشملُ العلاماتُ الأخرى لـ ICP التي قد تحدث في التهاب السحايا الجرثومي شلل الأعصاب القحفية الثالث، الرابع والسادس.
إنّ وذمة حليمة العصب البصري، التي تستغرق عدّة أيامٍ لتصبحَ واضحةً، هي من الموجودات غير الشائعة في التهاب السحايا الجرثومي الحاد. ويجبُ أن يدفعَ اكتشافها إلى تقييم انسداد الجيوب الوريدية، التقيّح تحت الجافية، أو الخرّاج الدماغي [14].

الاختلاجات: تحدث الاختلاجات (المُعمّمة عادةً) قبل الدخول إلى المستشفى أو خلال الـ ٤٨ ساعة الأولى من القبول في ٢٠ - ٣٠ % من المرضى. كثيراً ما تكونُ الاختلاجات التي تحدثُ لاحقاً في سياق المرض بؤريةً وتقترحُ أذيةً دماغيةً [21].

الموجودات البؤرية: في إحدى الدراسات التي شملت ٢٣٥ طفلاً مصاباً بالتهاب السحايا الجرثومي، كانت الموجودات العصبية البؤرية (الشلل النصفي، الشلل الرباعي، شلل العصب الوجهي، وعيوب الساحة البصرية) موجودةً وقت القبول في ١٦% من المرضى بشكلٍ عامٍ وفي ٣٤% من المصابين بالتهاب السحايا بالمكورات الرئوية [17]. ترافقَ وجودُ علاماتٍ عصبيةٍ بؤريةٍ وقت القبول مع موجوداتٍ عصبيةٍ شاذةٍ مستمرةٍ بعد سنةٍ من التخريج ومع اضطرابات معرفية. قد تحدث الموجودات العصبية البؤرية أيضاً في وقت متأخرٍ من سياق المرض.

٣-٥- الموجودات الجلدية :

قد تحدث النمشات والفرفريات مع أيٍّ من العوامل الممرضة الجرثومية ولكنها أكثر شيوعاً مع الخمج بالمكورات السحائية [14]. عادةً ما تكون الآفات أكثر وضوحاً على الأطراف ويمكن أن يسبقها اندفاع بقعي حطاطي حمامي.

٣-٦- التشخيص التفريقي:

تتداخل النتائج السريرية والمخبرية لالتهاب السحايا الجرثومي مع تلك الخاصة بالتهاب السحايا الناجم عن الفيروسات، المتفطرات، الفطور أو الطفيليات. تشمل الحدثيات الأخرى التي يمكن أن تحاكي التهاب السحايا الجرثومي: خراج الجهاز العصبي المركزي، التهاب الشغاف الجرثومي مع صمّات، التقيّح تحت الجافية، والورم الدماغي [22]. يتطلّب تفريق هذه الاضطرابات عن التهاب السحايا الجرثومي فحصاً دقيقاً للسائل الدماغي الشوكي والفحص العصبي.

٣-٧- الاختلاطات [17]:

تشملُ الاختلاطات التي قد تحدث أثناء علاج التهاب السحايا الجرثومي:

- الاختلاجات
- ارتفاع الضغط داخل القحف
- الوذمة الدماغية
- نقص التروية
- الانصباب الخمجي تحت الجافية
- المرض المنتشر (التهاب المفاصل القيحي، التهاب التامور وغيرها).

إنّ التهاب المفاصل أكثر ترافقاً مع الالتهاب بالمكورات السحائية يعود ذلك لارتفاع الكريات البيض مما يسبب أمراض مناعة ذاتية كالتهاب المفاصل التنكسي، ولكنه قد يحدث مع حالات الخمج الأخرى. في وقت مبكرٍ من التهاب السحايا، قد يكون سبب التهاب المفاصل هو الغزو المباشر للمفصل، في حين يُعتبَر التهاب المفاصل الذي يتطور لاحقاً في سياق المرض حدثًا متواسطاً بالمعقدات المناعية. قد يتطوّر انصباب التامور أيضاً في المرضى الذين يعانون من مرضٍ منتشرٍ. وعادة ما يُشفى أثناء العلاج بالصادات الحيوية. في بعض الحالات، يكون انصباب التامور سبباً للحمّى المستمرة، وقد يتطلّب الأمر إجراء بزل تامور.

يعاني ما يصل إلى ٣٠% من الأطفال من عقابيل عصبية. يختلف هذا المعدّل حسب العامل الممرض، حيث تترافق العقديات الرئوية مع أعلى معدّلٍ للاختلاطات.

تنبئُ النوبُ المُطوّلة من الاختلاجات أو تلك التي يصعب السيطرة عليها، خاصةً بعد اليوم الرابع من الاستشفاء بسيرٍ مشفويٍّ مختلطٍ مع عقابيل خطيرة. من ناحيةٍ أخرى، عادة ما تحملُ الاختلاجات التي تحدث خلال الأيام الثلاثة الأولى من المرض أهميةً إنذاريةً قليلةً.

يُبدي ما يقرب ٦ % من الرضّع والأطفال المصابين وخصوصا في الالتهاب الجرثومي الحاد علامات تخثّر منتشر داخل الأوعية (DIC) وصدمة الذيفان الداخلي. وذلك بسبب أنه يفعل عوامل التخثر . تشيرُ هذه العلامات إلى إنذارٍ سيّءٍ.

وثقت الدراسات تطوّر فقد سمع عميق ثنائي الجانب، والذي قد يحدث لدى حوالي ٤ % من جميع حالات التهاب السحايا الجرثومي. يعدّ فقد السمع الحسي العصبي من أكثر المشاكل شيوعاً. إنّ الأطفال الأكثر عرضةً لفقد السمع هم أولئك الذين لديهم أدلة على ارتفاع ICP، موجودات غير طبيعية على التصوير المقطعي المحوسب (CT)، الذكور، من لديهم مستويات سكر منخفضة في CSF، الخمج بالعقديات الرئوية، وأولئك الذين يعانون من صلابة النقرة.

٤- التقييم التصويري لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال

من الشائع تأجيل البزل القطني إلى حين إجراء التصوير الطبقي المحوسب (CT) لاستبعاد حدثيةٍ داخل الدماغ من شأنها منع إجراء البزل. على الرغم من وجود مخاوفٍ حول الانفتاق بعد LP عند الأطفال، فقد وجدت مراجعةٌ للأدب الطبي أنّ الانفتاق كان غيرَ مرجحٍ في الأطفال المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي إلا إذا كانت لديهم موجودات عصبية بؤرية أو سبات. علاوة على ذلك، فإن التصوير المقطعي الطبيعي لا يستبعد تماماً احتمال الانفتاق اللاحق [23].

يوضّح الجدول (١) استطبابات التصوير قبل LP عند الأطفال المشتبه لديه بالتهاب السحايا [23,24]:

الجدول (٣) : استطبابات تصوير CT دماغ قبل البزل القطني
• تغيّر الحالة العقلية (GCS < ١٢ أو انخفاض GCS بمقدار ≤ ٢)
• عوز المناعة
• وذمة حليمة العصب البصري
• عجز عصبي بؤري (باستثناء شلل الأعصاب القحفية السادس أو السابع)
• CSF shunt
• موه الرأس (Hydrocephalus)
• رضّ الجهاز العصبي المركزي
• سوابق جراحة عصبية أو آفات شاغلة للحيز
• علامات أو أعراض الخمج أو الورم المجاور للسحايا

في الأطفال الذين يحتاجون إلى تصوير الدماغ قبل البزل القطني، يجب الحصول على زروعات الدم والبدء بالصادات الحيوية التجريبية قبل التصوير [23]. ينبغي إجراء البزل القطني في أقرب وقتٍ ممكنٍ بعد التصوير شريطة ألا يكشف طبقي الدماغ عن أيّة موانعٍ.

٥- التقييم المخبري لالتهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال

٥-١- اختبارات الدم:

يجب أن تتضمّن اختبارات الدم الأوّلية تعداد دم كامل (CBC) مع صيغة و CRP المصل و زرعي دم هوائيين. تساعد تحاليل المصل التالية: الشوارد، السكر، البولة (BUN) والكرياتينين في تخطيط إعطاء السوائل وفي تحديد نسبة السكر في CSF إلى نسبة السكر في الدم .

في دراسة لـ ١٦٧٠ حالة من التهاب السحايا الجرثومي كانت العقديات الرئوية هي النوع المعدي السائد بنسبة ٥٨%، تليها العقديات من المجموعة b بنسبة ١٨,١%، ثم النيسيريا السحائية ١٣,٩%، والمستدمية النزلية ٦,٧%، والليستيريا المستوحدة ٣,٤%. [25]

٥-٢- فحص السائل الدماغي الشوكي (CSF):

إنّ تحليل CSF أمرٌ بالغ الأهمية لتشخيص التهاب السحايا وتفريق السببية الجرثومية عن المسببات الأخرى. ينبغي إجراء البزل القطني (LP) عند أيّ طفلٍ يُشتبَه لديه بعد القصة المرضية والفحص السريري بالتهاب السحايا، ما لم توجد مضادات استطباب محدّدة للبزل القطني [17].

تجمع عينة السائل الدماغي الشوكي في ثلاث أنابيب معقمة من موقع البزل بعد التأكد من عدم وجود مضاد استطباب له والتي تشمل الوهط القلبي الرئوي، علامات ارتفاع التوتر داخل القحف بسبب كتلة شاغلة للحيز، وذمة حليمة العصب البصري، تغيّر الجهد التنفسي، العلامات العصبية البؤرية، والخمج الجلدي فوق موقع البزل [14] ، ثم يستخدم الأنبوب الأول للتحاليل الكيميائية والسبب احتمال التلوث أثناء الجمع و الأنبوب الثاني يكون للاختبارات الجرثومية و الأخير يكون للدراسة الخلوية .

يجب أيضاً إجراء البزل القطني لدى الأطفال مع تجرثم دم وعلامات سحائية أو حمّى مستمرّة (حتى في ظل غياب العلامات السحائية)، لأن تجرثم الدم يمكن أن يتطوّر إلى التهاب سحايا في غضون ساعات. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون هناك ما يبرّرُ إعادة البزل القطني في الطفل الذي كان زرع CSF الأوّلي لديه سلبياً ولكن مع استمرار الأعراض السريرية لالتهاب السحايا [14]. من الضروري ألّا يتأخر العلاج بالصادات الحيوية إذا كان هناك مضاد استطباب أو تأخير في إجراء البزل القطني (بسبب الحاجة لتصوير الدماغ أو غيره من الأسباب). في أيٍّ من هذه الحالات، يجب الحصول على زروعات الدم والبدء بإعطاء الصادات الحيوية التجريبية في أقرب وقتٍ ممكنٍ (قبل تصوير الدماغ).

يجب أن يشمل فحص CSF تعداد الخلايا مع الصيغة، تركيز السكر والبروتين، تلوين غرام والزرع.

تفسير نتائج CSF :

إنّ بعض الموجودات المخبرية في CSF مميزةٌ لالتهاب السحايا الجرثومي وتوجد في معظم الحالات. تشمل هذه الموجودات: كثرة الكريات البيض، مع سيطرة العدلات، ارتفاع البروتين، انخفاض السكر، وجود عامل ممرض بتلوين غرام، وعزل عامل ممرض من زروعات CSF والدم. ومع ذلك، نظراً لأنّه قد يتمّ أخذ زروعات CSF والدم في أوقاتٍ مختلفةٍ أثناء تطوّر المرض، فمن المحتمل وجود تشاركات متباينة من الزروعات الإيجابية أو السلبية للدم وCSF ووجود أو غياب كثرة الكريات [14]. على سبيل المثال، باكراً في سياق المرض (بعد الغزو الجرثومي ولكن قبل الاستجابة الالتهابية)، قد يكون زرع CSF إيجابياً في ظل غياب كثرة الكريات [1]. في بعض الحالات، يوجد كثرة كريات بيض ويكشف زرع الدم عن أحد العوامل الممرضة، ولكن يكون زرع CSF سلبياً. لا ينفي زرع CSF السلبي احتمالَ تطوّر التهاب سحايا بعد البزل القطني بساعاتٍ أو أيامٍ. إذا كانت العلامات السريرية تقترحُ التهاب السحايا، فيمكن إعادة بزل السائل الدماغي الشوكي.

<u>الفحص المجهري</u>: يؤمن الفحص المجهري تعداد خلايا الدم البيضاء والصيغة بالإضافة الى تعداد الكريات الحمراء و أنواع الخلايا الأخرى التي تكون غير طبيعية و يتم إجراء إجمالي عدد خلايا CSF يدوياً باستخدام عدادة خلايا الدم . عادة ما يكون تعداد الكريات البيض في CSF في التهاب السحايا الجرثومي الحاد أكثر من ١٠٠٠ كرية/ميكرولتر، مع سيطرةٍ للعدلات. ومع ذلك، في وقتٍ مبكرٍ من سير المرض، قد لا يوجد WBC أو يوجد عددٌ قليلٌ منها. يعتبر تعداد WBC > ٥/ميكرولتر غيرَ طبيعيٍّ لدى الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن ثلاثة أشهر، ويعتبر تعداد WBC > ١٠ /ميكرولتر غير طبيعي بالنسبة للأطفال الرضع من ٢٩ إلى ٩٠ يوماً [17].

قد يسبب البزل القطني الرضي نزفاً بكمياتٍ صغيرةٍ إلى CSF والتي يمكن أن تتداخل مع تفسير عدد خلايا CSF. يمكن استخدام معادلات معينة للمساعدة في تفسير عدد الخلايا عندما يكونLP رضياً. المعادلة الشائعة هي طرح كرية بيضاء لكل ١٠٠٠ كرية حمراء/ميكرولتر[17]. يجب علاج الأطفال مع LP رضّي بشكلٍ افتراضي باعتبارهم مرضى التهاب سحايا في انتظار نتائج زرع CSF. يعتبر وجود عدد قليل من العدلات في CSF غير طبيعي [١]. ومع ذلك، فإن ذلك غيرُ نوعيٍّ لالتهاب السحايا الجرثومي. [١]

<u>الفحص الكيميائي (السكر والبروتين)</u>: في أكثر من نصف حالات التهاب السحايا الجرثومي يكون سكر CSF < ٤٠ مغ/دل مقارنةً مع القيمة الطبيعية و التي تساوي 60 إلى 80 بالإضافة إلى ذلك ، عادة ما تكون نسبة تركيز سكر CSF إلى تركيز سكر الدم منخفضة (< 0.66) و عادة ما يتراوح بروتين CSF في التهاب السحايا الجرثومي الحاد من ١٠٠ إلى ٥٠٠ مغ/دل [17]. قد يرتفع تركيز بروتين CSF في الأطفال مع LP رضّي بسبب زيادة تركيز البروتين في البلازما وإطلاق البروتينات من كريات الدم الحمراء المنحلّة. في الأطفال معLP رضّي، يمكن تصحيح تركيز بروتين CSF عن طريق طرح ١ مغ/دل لكل ١٠٠٠ كرية حمراء/ ميكرولتر [26].

تلوين CSF [27]: يمكن لوجود عامل ممرض بعد تطبيق تلوين غرام على CSF أن يقترح المسببات الجرثومية قبل يومٍ أو أكثرَ من توفر نتائج الزرع. لا يستبعد غياب الكائنات الحية بتلوين غرام التشخيص. يعتمد احتمال رؤية الجراثيم على عدد الكائنات الحية الموجودة ويزيد بواسطة الانتباذ الخلوي (cytocentrifugation). حيث يمكن تركيز الرواسب وتجفيفها ثم تلوينها بصيغة غرام وتسيل نيلسون للجراثيم والفطور ويعتبر طريقة سريعة لتشخيص التهاب السحايا في ٦٠-٨٠ % من المرضى غير المعالجين وتهبط إلى ٤٠-٦٠ % لدى المرضى المعالجين. يجب أن يستمر العلاج بالصادات الحيوية واسعة الطيف إلى حين توفر نتائج زرع CSF، لأن نتائج تلوين غرام تخضع لخبرة الفاحص (فيها جانب شخصي) [28].

يشاهد العامل الممرض بتلوين غرام في حوالي ٩٠% من الأطفال مع التهاب سحايا بالمكورات الرئوية و٨٠% مع التهاب سحايا بالمكورات السحائية. في المقابل، يكون تلوين غرام إيجابياً فقط في نصف مرضى التهاب السحايا بالعصيات سلبية غرام وثلث المرضى مع التهاب سحايا بالليستيريا. كما تؤثر المعالجة بالصادات على حساسية التلوين حيث تنخفض الحساسية.

الخصائص الشكلية المميزة للعوامل الممرضة الشائعة في التهاب السحايا الجرثومي عند الأطفال هي كما يلي:

- مكورات مزدوجة إيجابية غرام: تقترح العقديات الرئوية
- مكورات مزدوجة سلبية غرام: تقترح النيسيريا السحائية
- عصويات مكوّرة صغيرة متعدّدة الأشكال سلبية غرام: تقترح المستدمية النزلية b
- مكوّرات أو عصويات مكوّرة إيجابية غرام: تقترح المجموعة B من العقديات
- عصيات ومكورات إيجابية غرام: تقترح الليستيريا المستوحدة

الزرع الجرثومي: يؤكد عزل العامل الممرض الجرثومي من زرع CSF تشخيص التهاب السحايا الجرثومي. حيث يبقى الزرع هو الاختبار الأكثر حساسية للتشخيص ويجرى فوراً بعد الحصول على العينة. يساهم الزرع بتحديد وجود الجراثيم ونوعها في حال وجودها. ومعرفة نوع الصادات الحيوية الفعالة. تناول الصادات قبل إجراء عملية الزرع يقلل الإيجابية إلى ٣٠ % فقط وهنا يكون اجراء PCR مفيداً لتأكيد الإصابة. ومع ذلك، فإن الزرع السلبي لـ CSF في مرحلةٍ زمنيةٍ معينةٍ لا ينفي تطور التهاب السحايا بعد ساعاتٍ أو أيام [14].

في إحدى الدراسات التي شملت ١٢٨ طفلاً مصاباً بالتهاب السحايا الجرثومي، كان زرع CSF إيجابياً في ٩٧% من المرضى الذين لم يتلقوا صادات حيوية فموية أو وريدية، وفي ٦٧% من المرضى الذين تلقوا صادات حيوية فموية، وفي ٥٦% من المرضى الذين تلقوا صادات حيوية وريدية قبل أخذ عينات لزرع CSF [29].

الاختبارات التشخيصية السريعة: يجب الاحتفاظ باختبارات المستضد الجرثومي للحالات التي يكون فيها تلوين غرام البدئي على CSF سلبياً وزرع CSF سلبياً بعد ٤٨ ساعة من الحضانة للتأكد من النتيجة [30]. إنّ تفاعل سلسلة البوليمراز (PCR) على CSF والدم مفيدٌ للغاية في توثيق داء المكورات السحائية لدى المرضى ذوي الزروعات السلبية [31].

تفسير CSF في المرضى الذين تمّ علاجهم مسبقًا: يسببُ الإعطاء السابق للصادات الحيوية خاصةً الفموية تأثيراً أصغرياً على الدراسة الخلوية لـ CSF. مع ذلك، يجب أن تفسر النتائج بحذرٍ. في دراسةٍ بأثرٍ رجعي لـ ٢٣١ طفلاً بتشخيص التهاب سحايا جرثومي، تلقى ٨٥ طفلاً صادات حيوية قبل LP، ترافق تلقي الصادات الحيوية قبل البزل بمدة ≤ ١٢ ساعة مع زيادة متوسط تركيز سكر CSF (48 مقابل ٢٩ مغ/دل) وانخفاض متوسط تركيز بروتين CSF (١٢١ مقابل ١٧٨ مغ/ دل) [32].

على الرغم من أن إعطاء الصادات الحيوية قبل البزل القطني يؤثر على زرع CSF وربما تلوين غرام، فإنّ المعلومة التقليدية هي أنّه لا يزال بالإمكان عزل العامل الممرض في CSF في غالبية المرضى حتى عدة ساعات بعد إعطاء الصادات الحيوية [32].

ومع ذلك، تناولت دراسةٌ شملت ١٢٨ طفل بتشخيص التهاب سحايا جرثومي هذا الجانب على وجه التحديد ووجدت أن الفاصل الزمني بين إعطاء الصادات الحيوية وزرع CSF السلبي قد يكون أقصر مما هو مقدّر بالنسبة للأطفال الذين يتلقون الصادات الحيوية وريدياً. من بين الأطفال المصابين بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية الذين عولجوا بجرعةٍ من السيفالوسبورين واسع الطيف، كانت ثلاثة من تسعة بزولاتٍ قطنيةٍ عقيمةً في غضون ساعة واحدة (حدثت في وقت مبكر حتى ١٥ دقيقة)، وكانت جميعها عقيمةً بعد ساعتين.
كان تعقيم CSF أبطأ في التهاب السحايا بالمكورات الرئوية. تم الحصول على أول زرع سلبي بعد ٤ ساعات من تلقي الصادات الحيوية، وكانت خمسةٌ من سبعة بزولاتٍ قطنيةٍ سلبيةً بعد ١٠ ساعات.[29]

٥-٣- زروعات إضافية:

يجب الحصول على زروعاتٍ من مواقع أخرى كما هو مستطب [14]:

- قد يساعد تلوين غرام وزرع الآفات النمشية والفرفرية في تحديد العامل المسبب.
- يجب الحصول على زروعات البول عند الرضع (أقل من ١٢ شهرًا) الذين يعانون من حمّى، أعراض غير نوعية وعلامات التهاب السحايا، لأن الخمج البولي قد يكون المصدر الرئيسي للعوامل الممرضة المسببة لالتهاب السحايا في هؤلاء المرضى. ومع ذلك، فمن الشائع ملاحظة كثرة كريات بيض في CSF لدى الرضع مع خمج بولي وزرع CSF سلبي.
- لا تفيد زروعات الأنف والحنجرة في تحديد العوامل المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي.

٦- الفيروسات المُحدِثة لالتهاب السحايا الفيروسي عند الأطفال

يوضّح الجدول (٢) العوامل الممرضة الفيروسية المُحدِثة لالتهاب السحايا الفيروسي عند الأطفال [33,34].

الجدول (٣) : الفيروسات التي تسبب التهاب السحايا عند الأطفال	
الفيروسات الشائعة	**الفيروسات المعوية (Enteroviruses):** - فيروس شلل الأطفال (Polioviruses) - Echoviruses - فيروسات كوكساكي (Coxsackieviruses) - الفيروسات المعوية المرقّمة
	فيروس الحلأ البسيط نمط ٢ (HSV 2)
	الفيروسات المنقولة بالمفصليات (Arboviruses) : - فيروس التهاب الدماغ الخيلي الشرقي والغربي - فيروس التهاب الدماغ لسانت لويس (St. Louis encephalitis) - فيروس التهاب الدماغ كاليفورنيا
الفيروسات غير الشائعة	- النكاف - فيروس عوز المناعة البشري (HIV)
الفيروسات النادرة	**الفيروسات التنفسية :** - الفيروس الغدي (adenovirus) - الإنفلونزا - نظيرة الإنفلونزا
	فيروس التهاب السحايا والمشيميات اللمفاوي
	الحصبة
	Parvovirus B19
	الفيروسات العجلية (Rotavirus)
	فيروسات الحلأ البسيط : - فيروس الحلأ البسيط نمط ١ (HSV1) - فيروس الحلأ البشري ٦ - فيروس إبشتاين – بار (EBV) - فيروس الحماق النطاقي - الفيروس المضخم للخلايا (CMV)

٧- المظاهر السريرية لالتهاب السحايا الفيروسي

تتباينُ المظاهر السريرية لالتهاب السحايا الفيروسي عند الأطفال حسب العمر، الحالة المناعية والعوامل المسببة [35].

تشبه التظاهرات السريرية لالتهاب السحايا الفيروسي بشكلٍ عامٍّ تلكَ المرافقة لالتهاب السحايا الجرثومي، لكنها غالباً ما تكون أقل شدّةً [36].

قد يعاني حديثي الولادة من ظهورٍ مفاجئٍ للحمّى مصحوبةً بأعراضٍ غير نوعيةٍ (مثل ضعف الرضاعة، الإقياء، الإسهال، الطفح الجلدي وأعراض تنفسية). قد تكون المظاهر العصبية في حدّها الأدنى، تتراوح من عدم وجود أعراضٍ، إلى تهيّجٍ وخمولٍ، إلى صلابة نقرة أو انتفاخ يافوخ صريحين [35]. قد يتطور مرض الجهاز العصبي المركزي إلى التهاب دماغ مع اختلاجاتٍ و/أو علامات عصبية بؤرية [37]. يكونُ الأطفال حديثي الولادة معرضون لخطرٍ متزايدٍ للإصابة بمرضٍ جهازيٍّ شديدٍ، خاصة مع فيروس الحلأ البسيط (HSV).

قد تشمل التظاهرات الجهازية: ذات الرئة، التهاب الكبد مع نخر، التهاب العضلة القلبية، والتهاب الأمعاء والكولون الناخر [37]. قد يحاكي التخثر داخل الأوعية الدموية المنتشر (DIC) والموجودات الأخرى للخمج الإنتانَ الجرثومي.

قد يتظاهر الأطفال الأكبر سناً مع بدء حادٍ للحمّى، صداع، غثيان، إقياء، صلابة نقرة، ورهاب الضوء [38].

تتباين موجودات الفحص السريري لدى حديثي الولادة والأطفال الأكبر سناً. الموجودات الأكثرُ شيوعاً هي صلابة النقرة، انتفاخ اليافوخ، وتظاهرات خاصة بالفيروسات (كالطفح، التهاب الملتحمة، التهاب البلعوم، الإسهال).

٨ـ المقاربة التشخيصية لالتهاب السحايا الفيروسي

٨ـ١ـ نظرة عامة

يجب معاملةُ الأطفال المشتبه في إصابتهم بالتهاب السحايا كما لو كانوا مصابين بالتهاب السحايا الجرثومي إلى أن يتمّ استبعاد السبب الجرثومي أو التوصّل إلى تشخيص فيروسي محدد. يشمل ذلك: التقييم، تأمين الاستقرار السريع للحالة القلبية التنفسية والحالة الهيموديناميكية، والحصول على الدراسات المخبرية الأولية في أقرب وقتٍ ممكنٍ.

قد يكون الاشتباه بالتهاب السحايا الفيروسي على أساس البيانات الوبائية، المظاهر السريرية، والدراسات الأولية لـ CSF، لكن المظاهر السريرية لا يمكنها التمييز بشكلٍ موثوقٍ بين التهاب السحايا الفيروسي والجرثومي. تتداخل نتائج تحليل CSF الخاصة بالتهاب السحايا الجرثومي والفيروسي خاصةً خلال المراحل المبكرة من التهاب السحايا الجرثومي [39].

يتطلب تشخيص التهاب السحايا الفيروسي تحديداً إيجابياً للعامل الممرض الفيروسي من CSF أو من عينات المريض الأخرى (كالدم، البول، مسحة الحلق، البراز أو المسحة المستقيمية). قد يؤثر تحديد عواملَ ممرضةٍ فيروسيةٍ معيّنةٍ على العلاج والإنذار.

ينبغي الأخذ بعين الاعتبار الأسباب غير الفيروسية لالتهاب السحايا والتي تتطلب علاجاً نوعياً عند الأطفال ذوي زرع CSF السلبي للجراثيم الروتينية، خاصةً عندما يكون للتظاهر سمات غير نمطية (مثل المضيف مضعف المناعة، سوابق تعرّض للقراد أو الحيوانات، مخالطة لمريض مصاب بالسل، وغيرها).

٨ـ٢ـ القصّة المرضية :

تساعد المعلومات المأخوذة من القصة المرضية في تحديد الأولويات بين الأسباب المحتملة لالتهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا الفيروسي. تشمل الجوانب المهمّة للقصة المرضية لدى طفلٍ المشتبه بإصابته بالتهاب السحايا الفيروسي [39] :

- وجودُ أعراضٍ كلاسيكيةٍ (حمى، تصلّب الرقبة، صداع، رهاب الضوء) ولكن بدون وجود مرضٍ جهازي شديدٍ (باستثناء حديثي الولادة).
- أعراض التهاب الدماغ (مثل، تغير الحالة العقلية أو السلوك أو الشخصية، خلل حركي أو حسي، اضطرابات الكلام أو الحركة، شلل نصفي، أوتشوش حس).
- أعراض مرتبطة بفيروسات معينة (مثل الطفح الجلدي، ألم الحلق، الإقياء، الإسهال والأعراض البولية التناسلية).
- مرضٌ سابقٌ (ذات رئة أو مرض تنفسي قد يشير إلى الميكوبلازما الرئوية).
- التعرّض في الأسبوعين أو الثلاثة السابقة إلى: مخالطٍ مريضٍ، القراد، البعوض الذي ينتقل عن طريقه الفيروسات القشرية ، أو حيوانات أخرى بما في ذلك القوارض الأليفة،

المياه التي يُحتمَل أن تكون ملوثةً بفضلات القوارض أو بولها، لحم غير مطبوخ، سباحة في ينابيع ساخنة (تترافق مع التهاب السحايا والدماغ الأميبي البدئي).

- القصة الولادية والفترة المحيطة بالولادة عند حديثي الولادة والرضّع (أقل من ٣ أشهر)، خاصةً المتعلّقة بالخمج الخلقي.
- الإصابات السابقة (فيروس الحلأ النطاقي – ٢).
- القصة الجنسية وعوامل الخطر للخمج بفيروس العوز المناعي البشري (HIV).
- قصة اللقاحات.
- القصة الدوائية الحديثة، بما في ذلك الصادات الحيوية، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الغلوبولين المناعي.
- تفشي الأمراض التي تصيب الإنسان أو الحيوان في المجتمع، لا سيما حسب الفصل (مثل، الفيروسات المعوية، الإنفلونزا، الحصبة وغيرها).

٨-٣- الفحص السريري :

يركّزُ فحص المريض المشتبه لديه بالتهاب السحايا الفيروسي على تقييم الالتهاب السحائي، وظيفة الدماغ (لاستبعاد التهاب الدماغ)، والقرائن على مسبباتٍ فيروسيةٍ محددةٍ. تشمل الجوانب المهمّة في الفحص السريري [39]:

- علامات الالتهاب السحائي (صلابة النقرة، علامات كيرنغ وبرودزنسكي).
- تقييم الحالة العقلية (سلم غلاسكو للسبات) ووجود علامات عصبية بؤرية (تقترح التهاب الدماغ أو الفيروسات المعوية ٧١).
- الموجودات المرتبطة بخمج الفيروسات المعوية كالتهاب الملتحمة، التهاب البلعوم، الطفح الجلدي، الذباح الهربسي (herpangina) وداء اليد – القدم – الفم.
- الموجودات المرتبطة بالأسباب المحتملة الأخرى لالتهاب السحايا الفيروسي (مثل اعتلال العقد اللمفية المعمم الذي يقترح الخمج بفيروس إيبشتاين - بار أو HIV، القرحات الفموية أو التناسلية التي تقترح الخمج بفيروس الحلأ البسيط، الطفح الذي يقترح جدري الماء، تورم الغدّة النكفية الذي يقترح النكاف).
- الضعف أو الشلل، قد يحدث مع فيروس شلل الأطفال أو الفيروس المعوي ٧١.

٨-٤- الدراسة التصويرية:

إنّ التصوير المقطعي المحوسب (CT) للرأس ضروري قبل البزل القطني في المرضى الذين يعانون من علامات أو أعراض ارتفاع الضغط داخل القحف. يوضح الجدول (١) استطبابات التصوير المقطعي المحوسب قبل البزل [28].

قد يكون التصوير بالرنين المغناطيسي(MRI) و/أو تخطيط الدماغ الكهربائي مفيداً في تقييم التهاب الدماغ والتمييز بين التهاب السحايا والتهاب الدماغ. قد تكون دراسات التصوير الإضافية

ضرورية في مرضى محددين (مثل تصوير شعاعي للصدر لدى الأطفال الذين لديهم سوابق تعرض للمتفطرة السلية).

٨-٥- التقييم المخبري:

ربما يُشتَبَه في وجود التهاب سحايا فيروسي من المظاهر السريرية والوبائية، لكن يتطلب التشخيص تحديدا" إيجابيا" للمُسبِّب الفيروسي، وغالباً ما يكون ذلك في سياق زرع CSF سلبي للعوامل الممرضة الجرثومية الروتينية.

يشمل التقييم المخبري الأولي للطفل المشتبه لديه بالتهاب السحايا اختبارات الدم والبزل القطني. بالنسبة للأطفال الذين يشتبه لديهم بالتهاب السحايا الفيروسي، فإنّ دراسات CSF ضرورية. يمكن إرسال مسحات البراز والحلق للزرع الفيروسي [40]. قد يكون من الضروري إجراء مزيد من الاختبارات لاستبعاد الأسباب غير الفيروسية لالتهاب السحايا العقيم التي تتطلب علاجاً نوعياً، خاصة في المرضى مع تظاهرٍ غير نمطي (مثل نقص المناعة، أمراض القلب الهيكلية) أو تعرضات محددة (مثل السل، القراد أو القوارض).

يُعد التقييم الإضافي (بما في ذلك تحليل البول، زرع البول، و/أو التصوير الشعاعي للصدر) ضرورياً للرضع الذين تقل أعمارهم عن ثلاثة أشهر مع حمّى.

اختبارات الدم: تشمل اختبارات الدم الأولية للطفل المشتبه لديه بالتهاب سحايا فيروسي ما يلي:

- زروعات الدم، CBC مع صيغة وتعداد صفيحات، PT وPTT خاصةً لدى المرضى مع فرفريات و نمشات، شوارد الدم، البولة الدموية، الكرياتينين، والسكر.

قد يستطب إجراء دراسات إضافية إذا كانت هناك أدلة سريرية توحي بأخماجٍ معينةٍ. يمكن أن يشمل ذلك الاختبارات المصلية للحصبة، النكاف، الفيروسات القهقرية، الحماق، فيروس إبشتاين - بار (EBV) ، فيروس التهاب السحايا المشيميات اللمفاوي (LCMV) ، فيروس عوز المناعة البشري (HIV)، السيفلس وداء لايم. [41]

تحليل CSF : إنّ فحص CSF ضروري لوضع تشخيص التهاب السحايا الفيروسي. قد يوفّر البزل القطني أيضاً تخفيفاً للأعراض لدى مرضى التهاب السحايا الفيروسي [42].

يجب إرسال عينة CSF لتلوين غرام والزرع الجرثومي، تعداد الخلايا، السكر، والبروتين. ينبغي إرسال عينة للدراسة الفيروسية كالزرع الفيروسي، تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR)، إذا كانت الصورة السريرية تشير إلى التهاب سحايا فيروسي.

قد تكون الاختبارات التالية ضروريةً في بعض الحالات الخاصة كالعوز المناعي: اختبارات الكشف عن المستضد (المقايسة المناعية للأنزيم، الأضداد الومضانية)، اختبارات الأضداد النوعية للعامل الممرض، و/أو الزروعات للجراثيم، المتفطرات، الفطور، والطفيليات [40].

من المفيد الاحتفاظ بأنبوب من CSF لإجراء مزيدٍ من الاختبارات حيث يمكن حفظ العينة لعدة أيام بدرجة حرارة -٢٠ درجة مئوية و لمدة شهر بدرجة حرارة -٧٠ درجة مئوية ، وهو ما قد يكون ضرورياً إذا لم يكن تحسّن المريض كما هو مأمولٌ.

تفسير نتائج CSF: يلخص الجدول (٣) خصائص CSF المميزة لالتهاب السحايا الفيروسي [41]:

الجدول (٤): خصائص CSF المميزة لالتهاب السحايا الفيروسي [43]	
التعداد الخلوي والصيغة	يتراوح تعداد الكريات البيض بين ١٠ إلى ٥٠٠ خلية/ ميكرولتر (يمكن رؤية قيم أعلى مع بعض الفيروسات). يمكن ملاحظة تعداد كريات طبيعي في CSF في سياق التهاب السحايا بالفيروسات المعوية (خاصّةً عند الرضّع الصغار)، وبشكل أكثر ندرةً، مع التهاب السحايا والدماغ بفيروس الحلأ البسيط باكراً في سياق الإصابة. هناك سيطرة للمفاويات في معظم حالات التهاب السحايا الفيروسي، على الرغم من أنّه قد تمّ وصف سيطرة العدلات باكراً (أول ٢٤ إلى ٤٨ ساعة) في سياق التهاب السحايا بالفيروسات المعوية الناجم عن الأنماط المصلية الأكثر شيوعاً. لا يساعد وجود أو عدد bands (وهي العدلات غير الناضجة) في CSF على التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي
السكر	طبيعي أو منخفض بشكل طفيف، ولكن عادة ما يكون ≤ ٤٠ ملغ/دل
البروتين	طبيعي إلى مرتفع قليلاً، ولكن عادة أقل من ١٥٠ مغ/دل (قد يصل إلى ٩٠٠ مغ/دل عند الخمج بفيروس غرب النيل)

لا ينبئُ تحليل CSF دائماً بالخمج الفيروسي أو الجرثومي، لأن هنالك تداخلٌ كبيرٌ في نتائج CSF. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تحدث اختلافات واسعة في موجودات CSF أثناء حدوث جائحة لنوع مصلي واحد من الفيروسات المعوية.

الدراسة الفيروسية: يجب إرسال عينات من CSF لتحليل تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) للفيروسات المعوية وفي بعض المرضى لفيروس الحلأ البسيط. قد يتم إرسال البراز (أو مسحة المستقيم) ومسحات البلعوم للزرع الفيروسي لتأكيد نتائج PCR للفيروسات المعوية [41].

يمكن الحصول على الدراسة المصلية للمسببات الأقل شيوعاً لالتهاب السحايا الفيروسي، بالنسبة لبعض العوامل الممرضة (مثل فيروس غرب النيل)، يمكن أيضاً إجراء تحديد أضداد نوعية IgG و IgM على CSF.

بالإضافة إلى ذلك، ينبغي إرسال عينات من الدم والبول لإجراء الدراسات الفيروسية عندما يُشتَبَه بالتهاب السحايا الفيروسي لدى الأطفال الذين يعانون من نقص المناعة.

لقد حلّ PCR إلى حدٍّ كبيرٍ محلَّ الزرع الفيروسي والتشخيص المصلي لالتهاب السحايا الفيروسي، محسناً دقة التشخيص [44,45]. تتوفر نتائج PCR في وقتٍ أسرعَ من نتائج الزرع الفيروسي (من ٥ إلى ٢٤ ساعة مقارنة بـ ٤ إلى ٨ أيام) وهي متوفرة في العديد من المختبرات المرجعية. قد يؤدّي التحديد المبكّر للفيروسات المعوية أو فيروسات parechovirus البشرية إلى تقليل أيام العلاج غير الضرورية في المستشفى والعلاج بالصادات الحيوية الوريدية والاختبارات التشخيصية الإضافية [46]. كما أنه قد يساعد في تحديد الإنذار [39].

٩- التشخيص والتشخيص التفريقي لالتهاب السحايا الفيروسي

٩-١- التشخيص

في انتظار نتائج زرع CSF، يمكن استخدام المظاهر السريرية ونتائج CSF الأولية لوضع التشخيص الأوّلي لالتهاب السحايا الفيروسي المشتبه به. يتمّ تأكيد التشخيص من خلال الزروعات الجرثومية السلبية وتحديد الفيروس من خلال PCR، الزرع، الكشف عن مستضد، أو الاختبارات المصلية. تشمل الميزات الداعمة لتشخيص مؤقت لالتهاب السحايا الفيروسي ما يلي [47]:

- CBC في CSF < ٥٠٠ خلية/ميكرولتر مع سيطرة للمفاويات
- سكر CSF طبيعي
- بروتين CSF < ١٠٠ مغ/دل
- تلوين غرام CSF سلبي
- مرض الفيروسات المعوية في المجتمع أو الاتصال الوثيق مع شخصٍ مع حدثيةٍ مرضيةٍ تتماشى مع الفيروس المعوي
- تحسّن في الأعراض بعد البزل القطني

٩-٢- التشخيص التفريقي :

من المهم بشكلٍ خاص الأخذ بعين الاعتبار أسباب التهاب السحايا العقيم التي تتطلب علاجاً نوعياً وتؤثر على الإنذار.

هناك الحالات غير الفيروسية التي قد تسبب كثرة كريات CSF مع سيطرة للمفاويات، وبهذه الحالات من الممكن أن يساعد تركيز السكر في CSF على تضييق التشخيص التفريقي [48]:

- تركيز طبيعي للسكر في CSF: السيفلس، داء لايم، داء البريميات، حمى جبال روكي، داء كاواساكي، التهاب الدماغ والنخاع بعد الخمجي، والأدوية (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، تريميتوبريم – سلفاميثاكسازول).
- تركيز منخفض للسكر في CSF: التهاب السحايا الجرثومي المعالج جزئياً، الليستيريا المستوحدة، المتفطرة السلية، الأخماج الفطرية، التهاب السحايا والدماغ الأميبي البدئي.

<u>الأخماج الجرثومية</u>: يمكن أن تسبب الأخماج الجرثومية صورةً سريريةً تتداخل مع تلك الخاصة بالتهاب السحايا الفيروسي لعدة أسباب، من بينها [36,37]:

- في وقتٍ مبكرٍ من الحدثية المرضية، لا تسبب الجراثيم دائماً استجابةً واضحةً بخلايا متعددة النوى.

- قد لا تنمو العوامل الممرضة ذات متطلبات النمو غير العادية في الزروعات الجرثومية الروتينية (كالمتفطرات، اللولبيات، الريكتسية).

- قد تمنع التراكيز تحت العلاجية للصادات الحيوية التي تعطى لأسبابٍ أخرى (مثلاً، لعلاج التهاب الأذن الوسطى) نمو الجراثيم.

- قد يتم حجز الجراثيم في جيوبٍ متجاورةٍ مع CSF، لكن لا تتصل به بشكلٍ مباشرٍ (مثل الجيوب، الخراج فوق الجافية والخراج تحت الجافية).

التهاب الدماغ الفيروسي: هو مرضٌ يسبب الحمى حيث تشير علامات وأعراض الخلل الوظيفي العصبي إلى إصابة البرانشيم الدماغي. تشمل مظاهر التهاب الدماغ ما يلي:

تغيير الحالة العقلية أو السلوك أو الشخصية، العجز الحركي أو الحسي، اضطرابات الكلام أو الحركة، خزل شقي، وتشوش الحس. عادة ما يكون إنذار التهاب الدماغ الفيروسي أسوأ من التهاب السحايا الفيروسي.

الأطفال مع نقص مناعة: تشمل العوامل الممرضة التي يجب أخذها بالاعتبار لدى المرضى مضعفي المناعة الجراثيم غير المعتادة (المتفطّرة السلية والمتفطرات غير السلية)، الفطور (مثل المستخفيات) والطفيليات.

١٠- دور CRP في المصل وCSF للتفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي

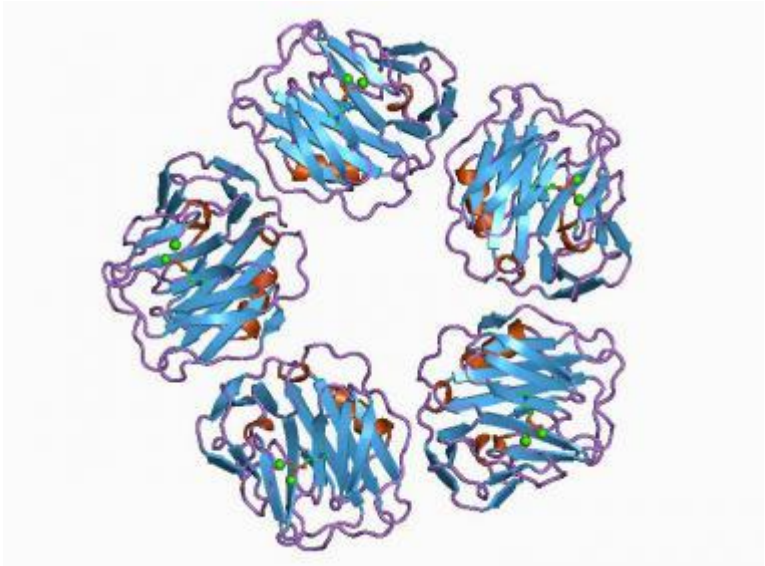
١٠-١- البروتين الارتكاسي C (CRP)

هو أحد بروتينات الطور الحاد والتي يتغيّر تركيزها أكثر من ٢٥% زيادةً أو نقصاناً في الحالات الالتهابية الحادة أو المزمنة، الأورام، حالات الشدة التي ترافق الإنتان، الأذيات، الجراحة، الرضوض وحالات نخر الأنسجة الأخرى.

تم اكتشافه من قبل (Tillett و Francis) عام ١٩٣٠ [49] كمادّةٍ موجودةٍ في مصل المرضى المصابين بالتهاب حاد بالعقديات الرئوية وقد استمّد اسمه منها وتحديداً من عديد السكاريد C في العقديات الرئوية حيث يستطيع الارتباط به وترسيبه وليس له علاقة بالبروتين C أو الببتيد – C [50].

يقع الجين المسؤول عن اصطناع CRP على الصبغي ١. يُصطنع CRP في الكبد، وكذلك من خلايا الجدر الوعائية كالخلايا البطانية، خلايا العضلات الملساء، وأيضاً من النسيج الشحمي [51]. يبلغ العمر النصفي لـ CRP حوالي ١٩ ساعة، ويرتفع في المصل بعد ٦-٨ ساعات.

إنّ CRP هو من عائلة بروتينات البنتراكسين (Pentraxins) وتُعرَف ببروتينات التعرف المناعي وتتبع لعائلة اللستين وتمتاز برابطة الكالسيوم والتماكب الشعاعي لخمس جزيئات مشكلة حلقة ذات مركز [52] (الشكل 3).



الشكل (٣) : رسم تصويري للبروتين الارتكاسي C

يقترح الارتفاع الكبير في CRP التهاباً هامّاً من الناحية السريرية، وبالمقابل يساعد عدم وجود ارتفاع كبير في CRP في استبعاد الخمج/الالتهاب. يمكن أن يساعد القياس المتسلسل لـCRP في إعطاء تقييم دقيق للتبدلات الالتهابية كإستجابة للعلاج.

يمكن أن يؤثّر CRP والعديد من بروتينات الطور الحاد الأخرى على مراحل متعددة من الالتهاب. يملك CRP تأثيراتٍ ما قبل التهابية (pro-inflammatory) وأخرى مضادّةٍ للالتهاب (anti-inflammatory)، على الرغم من أن التأثير الأساسي له قد يكون مضاداً للالتهاب [53]. يمكن لـ CRP أن يعزّز التعرّف على العوامل الممرضة والقضاء عليها وأن يعزّز إزالة الخلايا الميتة والنخرية [54].

تتمثل إحدى الوظائف الرئيسية لـ CRP في قدرته على ربط الفوسفوكولين، مما يسمح بالتعرّف على كل من العوامل الممرضة الأجنبية التي تُظهر هذا الجزء والمكوّن الفوسفوليبيدي للخلايا التالفة [54].

يمكن لـ CRP أيضاً تفعيل جهاز المتمّمة والارتباط بالبالعات عن طريق المستقبلات Fc ، ما يقترحُ أنّ بإمكانه أن يبدأ عملية القضاء على العوامل الممرضة والخلايا المستهدفة عن طريق التفاعل مع كلٍّ من أنظمة الالتهاب الخلطية والخلوية [53].

قد يكون لوظائف CRP هذه تأثيراتٌ سلبيةٌ في بعض الأحيان. كمثال، ترتفعُ مستويات CRP في المرضى المصابين بنقص الصفيحات المناعي (ITP)، حيث قد يضخم CRP من تخرّب الصفيحات المتواسط بالأضداد عند ارتباطه مع الفسفوكولين الموجود على الصفيحات الذي يصبح مكشوفاً بعد الأكسدة التي تسببها أضداد الصفيحات [55].

تشمل التأثيرات ما قبل الالتهابية لـ CRP تفعيل المتمّمة وتحريض السيتوكينات الالتهابية والعامل النسيجي من وحيدات النوى وإفراز مستقبل إنترلوكين – ٦ . نتيجةً لذلك، قد تؤدي استجابة CRP للتخرّب النسيجي إلى تفاقم التخرّب النسيجي في بعض الحالات [56].

لم يتم شرح هجرة CRP إلى CSF بشكلٍ مناسبٍ في الأدب الطبي .كانت مستويات CRP في CSF أقل من مستوى CRP المصلي. تم تفسير هذا الاختلاف من خلال الإطلاق الكبدي المباشر لـ CRP في البلازما التي تخضع بعد ذلك للترشيح الفائق باتجاه السائل الدماغي الشوكي. تمّ إثبات انتشار الألبومين والغلوبولين عبر السحايا الملتهبة ويبدو أنّه من المعقول أن ينتشر CRP من المصل إلى السحايا بنفس الطريقة [64].

١٠-٢- دور CRP في التفريق بين الخمج الجرثومي والفيروسي

يملكُ الأشخاص الأصحّاء عموماً مستويات مصلية من CRP لا تزيد عن ١٠ مغ/ل. في المرضى المصابين بخمجٍ جرثوميّ حادٍ غازٍ، يميل مستوى CRP لأن يتراوح من ١٥٠ إلى ٣٥٠ مغ/ل.

في المرضى مع خمجٍ فيروسيٍّ، عادة ما تكون قيمة CRP أقل بكثير(أقل من ٢٠ - ٤٠ مغ/ل). ومع ذلك، فإنّ هذا التمييز ليس مطلقاً. حيث يمكن أن تُشاهد قيم CRP التي تزيد عن ١٠٠ مغ/ل

في حالات الخمج غير المختلط الذي يسببه الفيروس الغدي (adenovirus)، الفيروس المضخم للخلايا (CMV) والفيروسات التي تسبب الإنفلونزا، الحصبة والنكاف.

لا يمكن استخدام تركيز CRP بمفردهِ لتصنيف المسببات الميكروبية الدقيقة للخمج، ولكنّهُ مفيدٌ بالاقتران مع الاختبارات الأخرى في التمييز بين الخمج الفيروسي والجرثومي.

أجريت دراساتٌ عديدة لاختبار دور CRP في المصل وفي السائل الدماغي الشوكي للتمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا الفيروسي.

قام تحليل راجع بفحص فائدة قياس تراكيز CRP المصلية وفي CSF لتمييز التهاب السحايا الجرثومي عن التهاب السحايا الفيروسي [57]. في هذا التحليل، تراوحت حساسية التراكيز المصلية لـ CRP بين ٦٩% إلى ٩٩% وتراوحت النوعية من ٢٨% إلى ٩٩%، كما تم تقييم تراكيزCRP في CSF للتمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي [57]، تراوحت الحساسية من ١٨% إلى ١٠٠%، وتراوحت النوعية من ٧٥% إلى ١٠٠%.

في دراسة أخرى نُشرت بعد التحليل الراجع السابق شملت ٣٢٥ طفل مع التهاب سحايا جرثومي مثبت بزرع CSF و١٨٢ طفل مع التهاب سحايا فيروسي مثبت أو مفترض [58]، كانت تراكيز CRP في المصل قادرة على تمييز التهاب السحايا الجرثومي سلبي تلوين غرام، مع حساسية ٩٦%، نوعية ٩٣%، وقيمة تنبؤية سلبية ٩٩%.

بينت دراسة حديثة أجريت عند الأطفال بين عمر شهر واحد إلى 12 سنة أنه يمكن اعتماد CRP السائل الدماغي الشوكي كاختبار مبدئي لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي [59].

وفي دراسة أخرى تبين أن قيم CRP المصلية الأعلى من ٦٢ مغ/ل في اليوم الثالث أو الرابع من دخول المشفى للأطفال بعمر من شهرين إلى ١١ سنة والمصابين بالتهاب السحايا مرتبطة بشكل وثيق بحدوث نوبات اختلاجية، تماثل بطيء للشفاء وقيم منخفضة لغلاسكو كما أنه قد ارتبط بحدوث الإعاقة السمعية و الصمم بمعدل ٣-٧ مرات أكثر وبذلك يكون للأطفال بهذه القيم بحاجةٍ إلى المزيد من الرعاية والاهتمام المكثف [60].

قد يكون قياس تركيز CRP المصلي مفيداً في المرضى مع موجودات CSF تتماشى مع التهاب السحايا، ولكن بالنسبة للمرضى مع تلوين غرام سلبي وعند تفكير الطبيب بعدم إعطاء الصادات الحيوية، فإنّ البيانات تشير إلى أنّ قيمة CRP الطبيعية تملك قيمة تنبؤية سلبية عالية لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي.

ثانياً ـ الدراسة العمليّة

١ـ خلفيّة البحث وأهميّته :

تنبع أهمية البحث من خطورة أخماج الجملة العصبية المركزية حيث أنّ التشخيص المبكر والبدء بالعلاج المناسب فور التشخيص قد يكون منقذاً للحياة ويقي من الاختلاطات التي يمكن أن تحدث في سياق المرض. أظهرت الدراسات أنّ الأطفال المصابين بالتهاب السحايا معرّضون لخطر العديد من الاختلاطات المحتملة التي قد تنتج من تلف الجهاز العصبي بما في ذلك فقدان السمع الحسي العصبي، الصرع، صعوبات التعلم، السلوك فضلا عن انخفاض الذكاء وهذه الإعاقات تحدث في 15% من الأطفال الناجين.

إنّ معطيات الفحص السريري والبزل القطني لوحدها غير كافيةٍ للتمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي على الأقل في المراحل الباكرة للمرض لذلك هنالك حاجةٌ لمشعراتٍ مخبريةٍ مساعدةٍ في المصل والسائل الدماغي الشوكي لوضع التشخيص بشكلٍ سريعٍ وتطبيق العلاجات المناسبة.

إنّ البروتين الارتكاسي C (CRP) حسّاسٌ لوجودِ تفاعلٍ التهابي مستمرٍ، وقد أظهرت العديد من الدراسات الحديثة إمكانية معايرة CRP في السائل الدماغي الشوكي للتمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي وأوضحت تلك الدراسات أن حساسية CRP في السائل الدماغي الشوكي أعلى من نظيرتها المصلية لنفي التهاب السحايا الجرثومي.

من هنا تأتي أهمية دراسة قيمة CRP في المصل والسائل الدماغي الشوكي كمشعرٍ إنذاريٍّ مبكرٍ مرتبطٍ مع الاختلاطات و كقيمةٍ تنبؤيةٍ مبكرةٍ لتشخيص التهاب السحايا وتصنيف نوعه.

٢ـ هدف البحث :

١- تقييم قدرة تركيز CRP في المصل على التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا الفيروسي.

٢- تقييم قدرة تركيز CRP في السائل الدماغي الشوكي على التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا الفيروسي.

٣- مقارنة قيم CRP المصلي و CRP السائل الدماغي الشوكي.

٣- عينة البحث :

شملت الدراسة ١٠٠ طفل من المشخّص لديهم التهاب سحايا المقبولين في شعبة الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

معايير الإدخال في الدراسة :

١. موافقة ذوي المريض
٢. المرضى مشخصين بالتهاب السحايا
٣. عمر المرضى بين شهر – ١٣ سنة

معايير الاستبعاد من الدراسة :

١. الأطفال بعمر < شهر (لأنّ التظاهر السريري وموجودات CSF المخبرية في هذا العمر تختلف عن الأطفال الأكبر سناً) أو > ١٣ سنة
٢. التهابات السحايا السلية والفطرية
٣. الحالات التي لم يتمّ فيها إجراء بزل قطني أو كان البزل القطني رضياً
٤. المرضى مع آفات عصبية خلقية
٥. المرضى المضعفين مناعياً
٦. المرضى مع أخماج أخرى أو أمراض التهابية مزمنة مرافقة تؤثر على قيم CRP
٧. المرضى مع بيانات غير كاملة

٤ـ مواد وطرق البحث :

- **تصميم البحث**: دراسة مقطعية مستعرضة
(prospective cross- sectional study)
- **مكان البحث** : مخبر مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق.
- **مدة البحث** : عام كامل، تمّوز ٢٠١٨ – حزيران ٢٠١٩.

كان جميع ذوي المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. لم تواجه هذه الدراسة تحدياتٍ أخلاقيةٍ خطيرةٍ حيث أنّ البزل القطني وإجراء تحاليل مخبرية على CSF وتحاليل مخبرية دموية هي خطوة روتينية في مقاربة المرضى المشتبهين بالتهاب السحايا.

إنّ وضع تشخيص التهاب السحايا يتطلّب مقاربةً سريريةً ومخبريةً.

التقييم السريري :
تم أخذ قصّة مرضية مفصّلة وتسجيل المعلومات المتعلّقة بما يلي :

- العمر
- الجنس
- السوابق المرضية
- السوابق الجراحية
- السوابق الدوائية
- الأعراض التي يعاني منها الطفل ومدتها، سوابق تلقي صادات حيوية قبل مراجعة المشفى

فحص سريري شامل، وتوثيق العلامات الحيوية، العلامات العصبية الإيجابية، وموجودات فحص الجهاز العصبي.
إنّ أيَّ طفلٍ يتراوحُ عمرهُ بين ٢٨ يوم و١٣ سنة يتمّ الاشتباه لديه بعد أخذ القصة المرضية والفحص السريري بوجود التهاب السحايا، فإنّه يخضعُ لإجراء بزلٍ قطني (LP). شملت معايير الاشتباه بالتهاب السحايا ما يلي:

- الحمّى مع علامات التخريش السحائي، انتفاخ اليافوخ، التهيج غير المبرر، الغثيان المعنّد، الإقياء، طفح نمشي أو فرفريات
- تغيّرٌ غير مفسّرٍ في الوعي مع أو بدون حمّى
- الحمّى مع عدم وجودِ علاماتٍ موضعيةٍ سحائية لدى طفلٍ مريضٍ

- **المواد المستخدمة في البحث :**

١- أنابيب سحب الدم أنبوب لإجراء تعداد الدم الكامل يحوي على مانع تخثر EDTA.
٢- أنابيب جافة لا تحتوي على أي موانع تخثر.

- **الأجهزة المستخدمة في البحث :**

١ - مازجة.
٢ - جهاز تعداد دم آلي شركة (Medonic) .
٣ - مثفلة.
٤- جهاز كيمياء ألماني Cobas وعلى هذا الجهاز تم استخدام كيت لشركة Medichemالخاص بإجراء CRP في السائل الدماغي الشوكي .

الشكل (٤): جهاز تعداد الدم الألي Medonic

الشكل (٥): جهاز الكيمياء الألماني Cobas

- **طريقة العمل:**

١- العينات الدموية :
أخذت عينات الدم عند دخول الطفل إلى قسم الإسعاف (على أنبوب جاف وأنبوب EDTA) وذلك بعد فحصه ووضع التشخيص المبدئي له، حيث تجرى تحاليل CBC بشكل روتيني لجميع الأطفال المشكوك إصابتهم بالتهاب السحايا، وتم إجراء تحليل CRP ، وقد تم الاعتماد على نتائج هذه التحاليل في دراستنا و أُخذت من أضابير المرضى .
٢- عينات CSF :
بعد سحب عينة السائل الدماغي الشوكي على ثلاث أنابيب، الأنبوب الأول يتم فحص العينة تحت المجهر وتأكيد وجود كريات دم بيضاء وعدها وتصنيفها، كما يتم تلوين غرام للبحث عن الجراثيم مجهرياً في عينة السائل الدماغي الشوكي. والأنبوب الثاني للزرع الجرثومي لبيان نوع الجرثوم و وجوده أو عدم وجوده. والأنبوب الثالث لإجراء اختبارات السكر والبروتين و أُخذت جميع هذه النتائج من أضابير المرضى و اعتُمدت في دراستنا .
تم إجراء CRP في السائل الدماغي الشوكي بواسطة كيت لشركة Medichem بطريقة العكر على جهاز الكيمياء Cobas حيث تم اعتبار قيمة CRP≤٦مغ/دل إيجابية حسب نشرة الكيت المستخدم .

بعد صدور نتائج التحاليل المخبرية (للسائل الدماغي الشوكي والمصل)، تمّ وضع تشخيص التهاب السحايا كما يلي:

١- **التهاب السحايا الجرثومي:**

تمّ وضع التشخيص في حال وجود زرع جرثومي إيجابي على CSF، تلوين غرام إيجابي على CSF،في حال الزرع الجرثومي سلبي، تعداد الكريات البيض في CSF <٤٠٠٠ كرية/ميكرولتر، مع سيطرةٍ للعدلات (أكثر من ٥٠%)، انخفاض تركيز السكر (< ٤٠ مغ/دل) أو (سكر CSF/سكر الدم < 0.66)، وارتفاع البروتين (> ١٠٠ مغ/دل).

٢- **التهاب السحايا الفيروسي:**

عدم تلقي صادات حيوية قبل البزل القطني، تعداد الكريات البيض في CSF بين ٥-٥٠٠كرية/ميكرولتر مع سيطرة للمفاويات (أكثر من ٥٠%)، سكر CSF طبيعي، بروتين CSF < ١٠٠ مغ/دل، زرع جرثومي سلبي وتلوين غرام CSF سلبي

٣- **التهاب السحايا المعالج جزئياً:**
في حال تلقي صادات حيوية لـ ≤ ٢٤ ساعة قبل المراجعة وإجراء البزل، زرع جرثومي سلبي وتلوين غرام CSF سلبي، زيادة خلايا CSF (> ٥ كريات بيض/ميكرولتر مع سيطرة العدلات).

٥- الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة ٢٠) (IBM Corporation، Armonk، New York، USA) و كذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من ٠,٠٥ (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).

- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- اختبار ت ستودنت (t – student test) و التعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة

- اختبار كاي مربع (chi-square) و التعبير عنه بـ "X^2" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي .

- اختبار تحليل التباين الأحادي (ANOVA ONE WAY) للمقارنة بين متوسطات عينات مستقلة.

تم حساب الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية، لتحليل CRP لتمييز نوع التهاب السحايا:

- الحساسية (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلاً، وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على كشف الحالات المرضية في العينة المدروسة.

- النوعية (specificity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات السلبية إلى عدد الحالات السلبية فعلاً، وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على استبعاد الحالات المرضية في العينة المدروسة.

- القيمة التنبؤية السلبية (negative predictive value) (NPV): تعبر عن احتمالية أن شخص خالي من المرض ونتيجة الاختبار عنده سلبية.

- القيمة التنبؤية الإيجابية (positive predictive value) (PPV): تعبر عن احتمالية أن شخص مصاب حقيقي بالمرض ونتيجة الاختبار عنده إيجابية

- الدقة (Accuracy): مجموع الحالات الإيجابيّة الحقيقيّة والسلبيّة نسبة للمجموع.

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر ويجب أن تكون هاتان القيمتان ركيزتين للاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، الثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

ونعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث.

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم المخبر
استمارة بحث علمي

أهمية البروتين الارتكاسي C في السائل الدماغي الشوكي والمصل للتفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي عند الأطفال

د.تيماء القطلبي

الاسم :	العمر :	الجنس:
تاريخ القبول :	رقم الإضبارة :	رقم الهاتف :
أعراض التظاهر :		
علامات الفحص السريري :		
نتائج التحاليل المخبرية		
التحاليل المخبرية الدموية : - WBC: - لمفاويات: - عدلات : - خضاب : - صفيحات: - CRP:		**التحاليل المخبرية على CSF :** - WBC : - لمفاويات: - عدلات : - بروتين: - سكر : - CRP : - زرع CSF : - تلوين غرام:
الاختلاطات :		
التشخيص النهائي :		

الشكل (٦): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث.

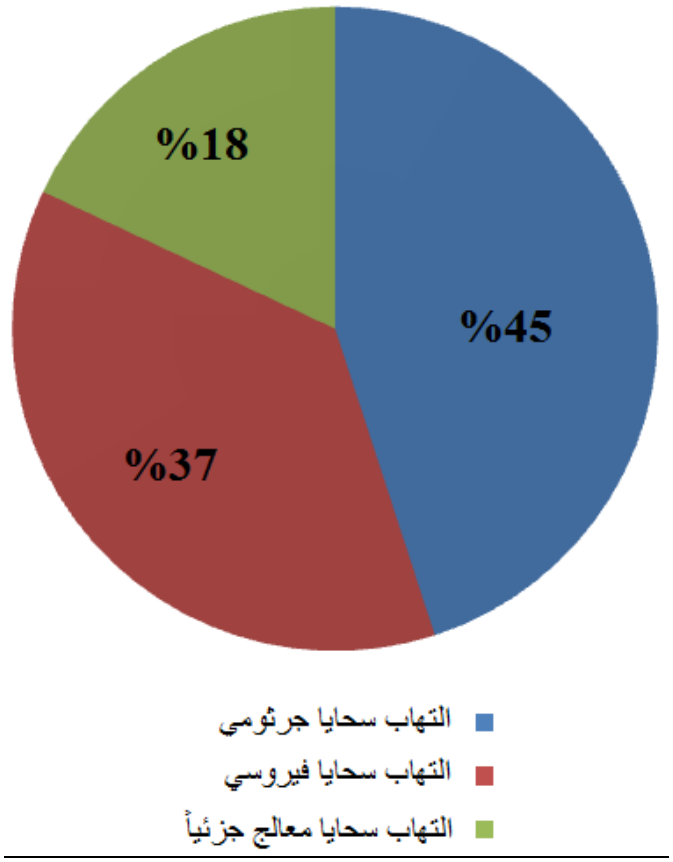
النتائج

❖توزع المرضى حسب نوع التهاب السحايا

يوضّح الجدول (٥) والشكل (٧) توزّع مرضى البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص، حيث تم التشخيص وفق معايير التشخيص المخبري والسريري المذكورة سابقاً.

ويبين الشكل أن التهاب السحايا الجرثومي كان له النصيب الأكبر من عدد الإصابات (٤٥%) حيث أنها قاربت على كونها المسبب الرئيسي في نصف حالات التهاب السحايا، وأما التهاب السحايا الفيروسي فأتى في المرتبة الثانية بنسبة (٣٧%) من مجموع مرضى الدراسة، وكانت نسب التهاب السحايا المعالج جزئياً هي الأقل (١٨%).

الجدول (٥): توزّع أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص		
التشخيص	العدد(العدد الكلي١٠٠)	النسبة المئوية
التهاب سحايا جرثومي	٤٥	%٤٥
التهاب سحايا فيروسي	٣٧	%٣٧
التهاب سحايا معالج جزئياً	١٨	%١٨



الشكل (٧): توزّع مرضى البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص

❖توزع المرضى حسب العمر

بلغ متوسّط عمر مرضى التهاب السحايا في البحث ٢,٧ ± ٣,٤ سنة (المجال من ١ شهر حتى ١٣ سنة).

وتم تقسيم المرضى الى مجموعتين حسب العمر (من ١ – ١٢ شهر و ١ – ١٣ سنة) وذلك لمعرفة إن كان هناك فروق إحصائية بين المجموعتين في نوع التهاب السحايا المشخص.

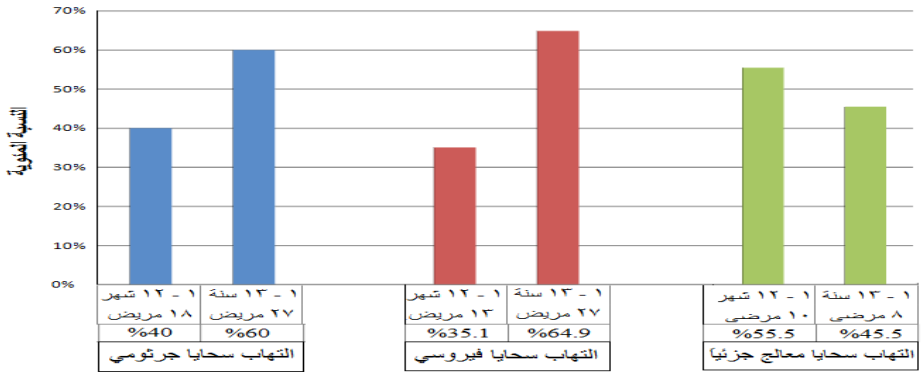
بلغ عدد حالات التهاب السحايا ضمن الفئة العمرية (١ – ١٢ شهر) ٤١ مريضاً (٤١%)، وضمن الفئة العمرية (١- ١٣ سنة) ٥٩ مريضاً (٥٩%).

يوضّح الجدول (٦) والشكل (٨) توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية حسب نوع التهاب السحايا المشخّص.

الجدول (٦): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية حسب نوع التهاب السحايا المشخّص

التشخيص (العدد الكلي١٠٠مريض)	الفئات العمرية		X^2 - test	P – value
	١ – ١٢ شهر (٤١ مريضاً)	> ١ - ١٣ سنة (٥٩ مريضاً)		
التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريض)	١٨ (٤٠%)	٢٧ (٦٠%)	2.12	0.346
التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريض)	١٣ (٣٥,١%)	٢٤ (٦٤,٩%)		
التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريض)	١٠ (٥٥,٥%)	٨ (٤٥,٥%)		

مستوى الدلالة هو 0.05 ، قيمة الإحصائي كاي مربع X^2 الجدولية عند درجة حرية 2 مساوية لـ 5.99.لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في نوع التهاب السحايا المشخص بين المرضى بعمر ≥ ١ سنة و المرضى بعمر > ١ سنة ($P>0.05$) (X^2 – test < 5.99) أي لم يكن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين الفئات العمرية و نوع التهاب السحايا المشخص.



الشكل (٨): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية حسب نوع التهاب السحايا المشخّص.

❖توزع المرضى حسب الجنس

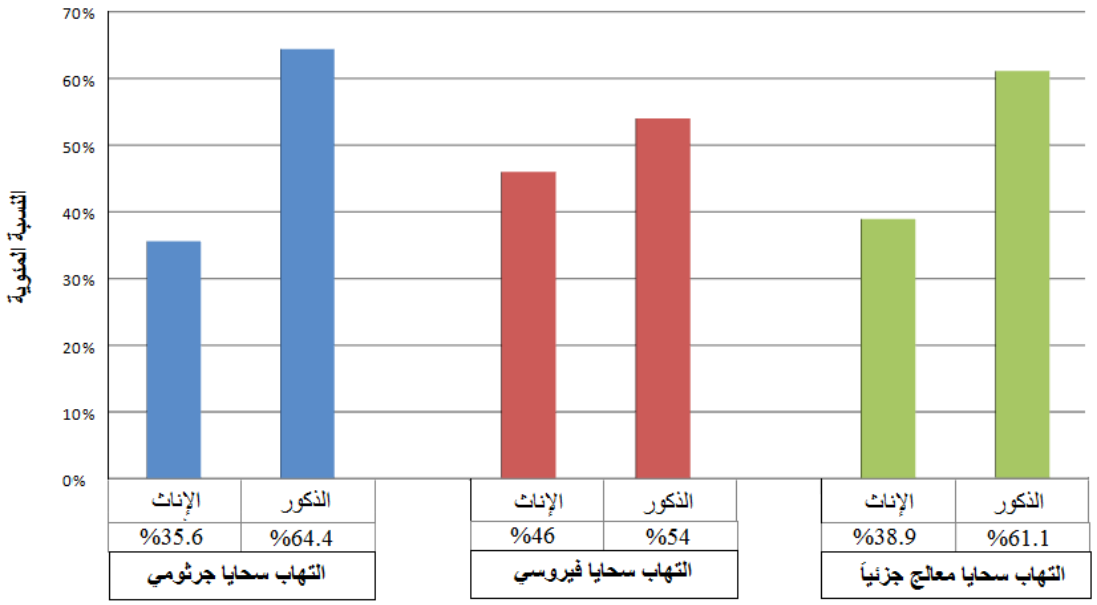
بلغ عدد الذكور في عينة البحث ٦٠ مريضاً (٦٠%)، والإناث ٤٠ مريضةً (٤٠%) يوضّح الجدول (٧) والشكل (٩) توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس حسب نوع التهاب السحايا المشخّص.

الجدول (٧): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس حسب نوع التهاب السحايا المشخّص

التشخيص (العدد الكلي١٠٠مريض)	الجنس		X^2 – test	P – value
	ذكور	إناث		
التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريض)	٢٩ (٦٤,٤%)	١٦ (٣٥,٦%)	0.925	0.629
التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريض)	٢٠ (٥٤%)	١٧ (٤٦%)		
التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريض)	١١ (٦١,١%)	٧ (٣٨,٩%)		

مستوى الدلالة هو 0.05 ، قيمة الإحصائي كاي مربع X^2 الجدولية عند درجة حرية 2 مساوية لـ 5.99.

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع الذكور والإناث على مجموعات البحث الثلاث ($P>0.05$) (X^2 – test < 5.99) أي لم يكن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس (ذكور، أناث) و نوع التهاب السحايا المشخص.



الشكل (٩): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس حسب نوع التهاب السحايا المشخّص

❖توزع المرضى حسب التظاهر السريري

لمعرفة ما هي الأعراض الأكثر شيوعاً ضمن كل نوع من أنواع التهاب السحايا المشخص أي هل كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الأعراض تم استخدام اختبار تحليل التباين الأحادي" One Way ANOVA " وهذا الاختبار المعلمي يصلح لمقارنة متوسطات عينات مستقلة (تم حساب متوسطات النسب المئوية حيث تم اعتبار وجود العرض ١٠٠% واعتبار عدم وجوده ٠%) كما هو مبين بالجدول (٨) الذي يبيّن توزّع مرضى البحث وفقاً لأعراض وعلامات التظاهر حسب نوع التهاب السحايا المشخص.

الجدول (٨): توزّع مرضى البحث وفقاً لأعراض وعلامات التظاهر حسب نوع التهاب السحايا المشخص

الأعراض والعلامات		التشخيص			
		التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريضاً)	**التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريضاً)**	**التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريضاً)**	اختبار كاي مربع **(P– value)**
الأعراض	حمّى	٤٣ (٩٥,٥%)	٣٧ (١٠٠%)	١٧ (٩٤,٤%)	0.392
	إقياء	٢٧ (٦٠%)	١٧ (٤٦%)	١٣ (٦٦,٧%)	0.156
	صداع	١٩ (٤٢,٢%)	١٥ (٤٠,٥%)	٩ (٥٠%)	0.794
	اختلاجات	١١ (٢٤,٤%)	٩ (٢٤,٣%)	٤ (٢٢,٢%)	
	ميل للنوم	٧ (١٥,٥%)	٦ (١٦,٢%)	٤ (٢٢,٢%)	
	رفض الرضاعة	١٠ (٢٢,٢%)	٤ (١١%)	١ (٥,٥%)	
	إسهال	٣ (٦,٧%)	٣ (٨,١%)	١ (٥,٥%)	
	نقص شهية	٢ (٤,٥%)	٣ (٨,١%)	٢ (١١%)	
	وهن عام	٤ (٩%)	١ (٢,٧%)	١ (٥,٥%)	
	حساسية للضوء	١ (٢,٢%)	١ (٢,٧%)	٠ (٠%)	
اختبار تحليل التباين الأحادي	P– value	0.000	0.000	0.000	
	القرار	يوجد فروق	يوجد فروق	يوجد فروق	
العلامات	صلابة نقرة	١٧ (٣٧,٨%)	١١ (٢٩,٧%)	٦ (٣٣%)	0.744
	علامة برودزنسكي	٦ (١٣,٣%)	٧ (١٩%)	٥ (٢٧,٨%)	0.396
	انتفاخ اليافوخ	١٠ (٢٢,٢%)	٤ (١١%)	٢ (١١%)	
	علامة كيرينغ	٣ (٦,٧%)	٢ (٥,٤%)	١ (٥,٥%)	
اختبار تحليل التباين الأحادي	P– value	0.001	0.026	0.112	
	القرار	يوجد فروق	يوجد فروق	لا يوجد فروق	

لدى مرضى التهاب السحايا الجرثومي وباستخدام اختبار تحليل التباين الأحادي وجد أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الاعراض ($P<0.05$)، حيث كانت الحمّى أكثر أعراض التظاهر شيوعاً ووجدت لدى ٩٥,٥%، تلاها الإقياء الذي وجد لدى ٦٠%، فيما كانت حساسية للضوء أقل أعراض التظاهر شيوعاً حيث وجدت فقط لدى ٢,٢%.

ولدى مرضى التهاب السحايا الفيروسي وجد أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الأعراض ($P<0.05$) أيضاً، فكانت الحمّى أيضاً أكثر أعراض التظاهر شيوعاً. حيث وجدت لدى ١٠٠%،

تلاها الإقياء الذي وجد لدى ٤٦%، فيما كانت الأعراض (حساسية للضوء ، وهن عام) أقل أعراض التظاهر شيوعاُ حيث وجدت فقط لدى ٢,٧% .

ولدى مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً كذلك وجد أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الاعراض($P<0.05$). فكذلك كانت الحمّى أيضاً أكثر أعراض التظاهر شيوعاُ، حيث وجدت لدى ٩٤,٤%، تلاها الإقياء الذي وجد لدى ٦٦,٧% ، فيما كانت حساسية للضوء أقل أعراض التظاهر شيوعاُ حيث لم توجد لدى أي مريض ٠%.

ولم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع الأعراض كالحمى والإقياء والصداع والعلامات كصلابة النقرة وعلامة برودزنسكي على مجموعات البحث الثلاث ($P>0.05$) أي لم يكن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين الأعراض والعلامات (موجودة، غير موجودة) و نوع التهاب السحايا المشخص.

لدى مرضى التهاب السحايا الجرثومي وباستخدام اختبار تحليل التباين الأحادي وجد أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين العلامات ($P<0.05$). فكانت صلابة النقرة أكثر علامات التظاهر شيوعاُ. حيث وجدت لدى ٣٧,٨%، تلاها انتفاخ اليافوخ الذي وجد لدى ٢٢,٢% ، فيما كانت علامة كيرينغ أقل علامات التظاهر شيوعاً حيث وجدت فقط لدى ٥,٤% .

ولدى مرضى التهاب السحايا الفيروسي أيضاً وجد أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين العلامات ($P<0.05$) . فكانت صلابة النقرة أيضاً أكثر علامات التظاهر، حيث وجدت لدى ٢٩,٧%، تلاها علامة برودزنسكي التي وجدت لدى ١٩% ، فيما كانت علامة كيرينغ أقل العلامات شيوعاُ حيث وجدت فقط لدى ٥,٤ % .

ولدى مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً وجد أنه لا يوجد هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين العلامات ($P>0.05$)، حيث كان هناك انتشار متشابه لعلامات التظاهر لدى مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً.

- نستنتج مما سبق أنه لا يوجد فروق بين أنواع التهاب السحايا المشخص من ناحية توزع الأعراض والعلامات حيث أنها تكون بنسب انتشار متقاربة بين جميع الأنواع ولا يوجد علامة أو عرض موجود في نوع واحد من التهاب السحايا وغير موجود في الأنواع الأخرى.
  أما بنفس نوع التهاب السحايا المشخص فكان هناك اختلاف بنسب انتشار الأعراض والعلامات، حيث كانت الحمى هي العرض الأكثر انتشاراً في مجموعات الدراسة الثلاث، وكانت صلابة النقرة هي العلامة الأكثر شيوعاً في الثلاث مجموعات أيضاً.
  وبالتالي يتم الاعتماد على الأعراض والعلامات من أجل التوجه لتشخيص التهاب السحايا ولكن لا يمكن الاعتماد عليها لمعرفة نوع التهاب السحايا المصاب به المريض.

❖توزع المرضى حسب التحاليل المخبرية الدموية

تم تقسيم مجموعة مرضى الدراسة حسب نوع التهاب السحايا المشخص إلى عدة مجموعات حسب التحاليل الدموية الروتينية التي يتم إجراؤها للمرضى. حيث تم التقسيم إلى ثلاث مجموعات حسب تعداد الكريات البيض < ٤٠٠٠ كرية/مم٣(قلة بيض) و بين ٤٠٠٠ – ١١٠٠٠ كرية/مم٣ (تعداد طبيعي) و > ١١٠٠٠ كرية/مم٣(كثرة بيض)، وكذلك تم التقسيم إلى ثلاث مجموعات حسب تعداد الصفيحات الدموية < ١٥٠ألف/مم٣ (قلة صفيحات)

١٥٠- ٤٥٠ألف/مم٣ (مستوى طبيعي) و > ٤٥٠ ألف/مم٣ (كثرة صفيحات)، وإلى مجموعتين حسب سيطرة الخلايا (عدلات ولمفاويات).

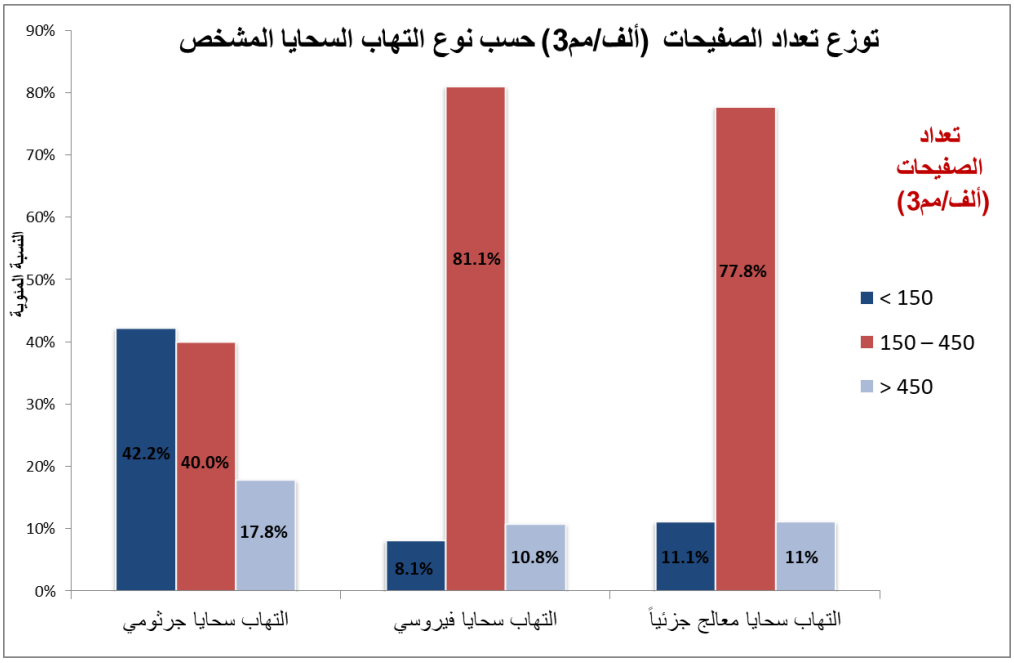
يوضّح الجدول (٩) نتائج التحاليل الدموية لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص.

الجدول (٩): نتائج التحاليل الدموية حسب نوع التهاب السحايا المشخص					
التحاليل الدموية		التشخيص			
		التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريضاً)	التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريضاً)	التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريضاً)	**P– value**
تعداد الكريات البيض (خلية/مم٣)	< ٤٠٠٠	٦ (١٣,٣%)	٤ (١٠,٨%)	٤ (٢٢,٢%)	0.790
	٤٠٠٠ – ١١٠٠٠	٢٨ (٦٢,٢%)	٢٣ (٦٢,٢%)	١١ (٦١,١%)	
	> ١١٠٠٠	١١ (٢٤,٥%)	١٠ (٢٧%)	٣ (١٦,٧%)	
تعداد الصفيحات (ألف/مم٣)	< ١٥٠	١٩ (٤٢,٢%)	٣ (٨,١%)	٢ (١١,١%)	0.001
	١٥٠ – ٤٥٠	١٨ (٤٠%)	٣٠ (٨١,١%)	١٤ (٧٧,٨%)	
	> ٤٥٠	٨ (١٧,٨%)	٤ (١٠,٨%)	٢ (١١,١%)	
الخلايا	سيطرة عدلات	٣٩ (٨٦,٦%)	10 (27%)	١٧ (٩٤,٤%)	0.000
	سيطرة لمفاويات	٦ (١٣,٤%)	27 (73%)	١ (٥,٦%)	

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات تعداد الكريات البيض (< ٤٠٠٠، ٤٠٠٠- ١١٠٠٠، > ١١٠٠٠كرية/مم٣) على مجموعات البحث الثلاث (P>0.05) أي لم يكن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات تعداد الكريات البيض ونوع التهاب السحايا المشخص.

بينما كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات تعداد الصفيحات (< ١٥٠، ١٥٠- ٤٥٠ ، > ٤٥٠ألف/مم٣) على مجموعات البحث الثلاث (P < 0.05) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات تعداد الصفيحات و نوع التهاب السحايا المشخص، فقد كان ١٩ مريض بنسبة ٤٢% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي مصابين بقلة صفيحات بينما لدى أغلبية المرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي والمعالج جزئياً كانت مستويات الصفيحات لديهم طبيعية. ويبين الشكل رقم (١٠) توزع تعداد الصفيحات لدى المرضى حسب نوع التهاب السحايا المشخص.

كان هناك فارق هام إحصائياً في توزع سيطرة العدلات واللمفاويات على مجموعات البحث الثلاث ($P < 0.05$) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين سيطرة العدلات واللمفاويات ونوع التهاب السحايا المشخص، فقد كان لدى أغلبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي والمعالج جزئياً سيطرة عدلات، بينما لدى أغلبية المرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي سيطرة لمفاويات.



الشكل (١٠): توزع تعداد الصفيحات حسب نوع التهاب السحايا المشخص.

نلاحظ من الجدول رقم (٩) أن المرضى المصابين بالتهاب السحايا المعالج جزئياً كانت لديهم أغلب النسب ضمن المجالات الطبيعية مع وجود عدد قليل من المرضى الذين كانت لديهم نتائج مرضية وقد يعود السبب إلى عدم انتهاء الكورس العلاجي من الصادات الحيوية أو أن الصادات لم تعطي مفعولها الكامل بعد.

❖توزع المرضى حسب تحاليل CSF

تم تقسيم مجموعة مرضى الدراسة حسب نوع التهاب السحايا المشخص إلى عدة مجموعات حسب تحاليل السائل الدماغي التي قمنا بإجرائها وهي (تلوين غرام، سكر CSF، بروتين CSF وتعداد البيض لمعرفة سيطرة الخلايا).

تم تقسيم المرضى على حسب مستويات نتيجة تلوين غرام إلى مجموعتين إيجابي وسلبي، وإلى مجموعتين حسب تركيز السكر في CSF < ٤٠مغ/دل (منخفض) و ≤ ٤٠ مغ/دل (طبيعي)، وكذلك تم التقسيم إلى مجموعتين حسب تركيز البروتين في CSF ≤ ١٠٠مغ/دل (مرتفع) و< ١٠٠مغ/دل (طبيعي)، وكذلك تم التقسيم على أساس سيطرة كل من العدلات و اللمفاويات.

بلغ متوسّط تركيز السكر في CSF لدى جميع أفراد البحث ٤٩,٨ ± ١٦,٧ مغ/دل (بمجال تراوح ما بين ٢٠ – ١١١ مغ/دل).

بلغ متوسّط تركيز البروتين في CSF لدى جميع أفراد البحث ٨٦,٥ ± ١٢٨ مغ/دل (بمجال تراوح ما بين ٧ – ٩٧٠ مغ/دل).

يوضّح الجدول (١٠) نتائج تحليل CSF لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص

الجدول (١٠): نتائج تحليل CSF حسب نوع التهاب السحايا المشخص					
التحاليل		التشخيص			
		التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريضاً)	التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريضاً)	التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريضاً)	P– value
تلوين غرام	نتيجة إيجابية	٢٨ (٦٢,٢%)	٠ (٠%)	٠ (٠%)	0.000
	نتيجة سلبية	١٧ (٣٧,٨%)	٣٧ (١٠٠%)	١٨ (١٠٠%)	
السكر (مغ/دل)	< ٤٠	٤٢ (٩٣,٣%)	١ (٢,٧%)	٢ (١١,١%)	0.000
	≤ ٤٠	٣ (٦,٧%)	٣٦ (٩٧,٣%)	١٦ (٨٨,٩%)	
نسبة سكر CSF/سكر الدم	< ٠,٦٦	٣٧ (٨٢,٢%)	١٩ (٥١,٤%)	١١ (٦١,١%)	0.011
	≤ ٠,٦٦	٨ (١٧,٨%)	١٨ (٤٨,٦%)	٧ (٣٨,٩%)	
البروتين (مغ/دل)	≤ ١٠٠	٤٠ (٨٨,٩%)	٩ (٢٤,٣%)	٨ (٤٤,٤%)	0.000
	< ١٠٠	٥ (١١,١%)	٢٨ (٧٥,٧%)	١٠ (٥٥,٦%)	
الخلايا	سيطرة العدلات	٣٧ (٨٢,٨%)	٤ (١١%)	١٨ (١٠٠%)	0.000
	سيطرة لمفاويات	٨ (١٧,٨%)	٣٣ (٨٩%)	٠ (٠%)	

كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع نتائج تلوين غرام (نتيجة إيجابية، نتيجة سلبية) على مجموعات البحث الثلاث (P < 0.05) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين نتائج تلوين

غرام ونوع التهاب السحايا المشخص، فقد كانت نتيجة تلوين غرام إيجابية لدى ٢٨ مريض بنسبة ٦٢,٢% من المرضى المشخصين بالتهاب السحايا الجرثومي، بينما كان كل المرضى المشخصين بالتهاب السحايا الفيروسي والمعالج جزئياً لديهم نتيجة سلبية لتلوين غرام.

كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات السكر في CSF (< ٤٠، ≤ ٤٠) على مجموعات البحث الثلاث ($P < 0.05$) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات الغلوكوز في CSF ونوع التهاب السحايا المشخص، فقد كانت مستويات الغلوكوز في CSF لدى غالبية المرضى المشخصين بالتهاب سحايا الجرثومي منخفضة (<٤٠)، بينما لدى غالبية المرضى المشخصين بالتهاب سحايا فيروسي والمعالج جزئياً كانت مستويات الغلوكوز لديهم في CSF طبيعية.

كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات نسبة سكر CSF/سكر دم (< ٠,٦٦، ≤٠,٦٦) على مجموعات البحث الثلاث ($P < 0.05$) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات سكر CSF/سكر دم ونوع التهاب السحايا المشخص، فلدى غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي كانت النسبة < ٠,٦٦، وكانت النسبة لدى غالبية مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً ولكن بنسبة أقل < ٠,٦٦. بينما لدى مرضى التهاب السحايا الفيروسي فقد تساوت النسب المئوية لمستويات سكر csf/سكر دم (< ٠,٦٦ ، ≤ ٠,٦٦).

كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات البروتين في CSF (≤ ١٠٠، < ١٠٠) على مجموعات البحث الثلاث ($P < 0.05$) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات البروتين في CSF ونوع التهاب السحايا المشخص، فقد كانت مستويات البروتين في CSF لدى غالبية المرضى المشخصين بالتهاب سحايا الجرثومي مرتفعة ≤ ١٠٠)، بينما لدى غالبية مرضى التهاب سحايا فيروسي مستوى البروتين < ١٠٠. في حين أنه لدى مرضى التهاب سحايا معالج جزئياً كلا المستويين من البروتين (≤ ١٠٠) و (< ١٠٠) بنسب متقاربة.

كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات الخلايا (سيطرة العدلات ، سيطرة لمفاويات) على مجموعات البحث الثلاث ($P < 0.05$) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات سيطرة كل من العدلات واللمفاويات ونوع التهاب السحايا المشخص، فلدى غالبية كل من مرضى التهاب سحايا جرثومي والتهاب سحايا معالج جزئياً كان لديهم سيطرة للعدلات ، بينما لدى غالبية مرضى التهاب سحايا فيروسي كان لديهم سيطرة للمفاويات.

- يمكن أن تفسر النسب المختلفة لتركيز السكر والبروتين لدى مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً بسبب أن الصادات الحيوية المعطاة للمرضى لم تكمل دورها العلاجي النهائي وأن ارتفاع تركيز السكر أو انخفاض تركيز البروتين في السائل الدماغي الشوكي يحتاج وقتاً أطول بعد إعطاء الصاد الحيوي. وبالتالي فإن وقت أخذ عينة السائل الدماغي الشوكي يمكن أن تؤثر على النتائج حسب درجة سير المرض، وأخذ العينات في أوقات مختلفة من تطور المرض يمكن أن يفسر أيضاً سيطرة العدلات لدى مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً على الرغم من النتيجة السلبية لتلوين غرام لديهم.

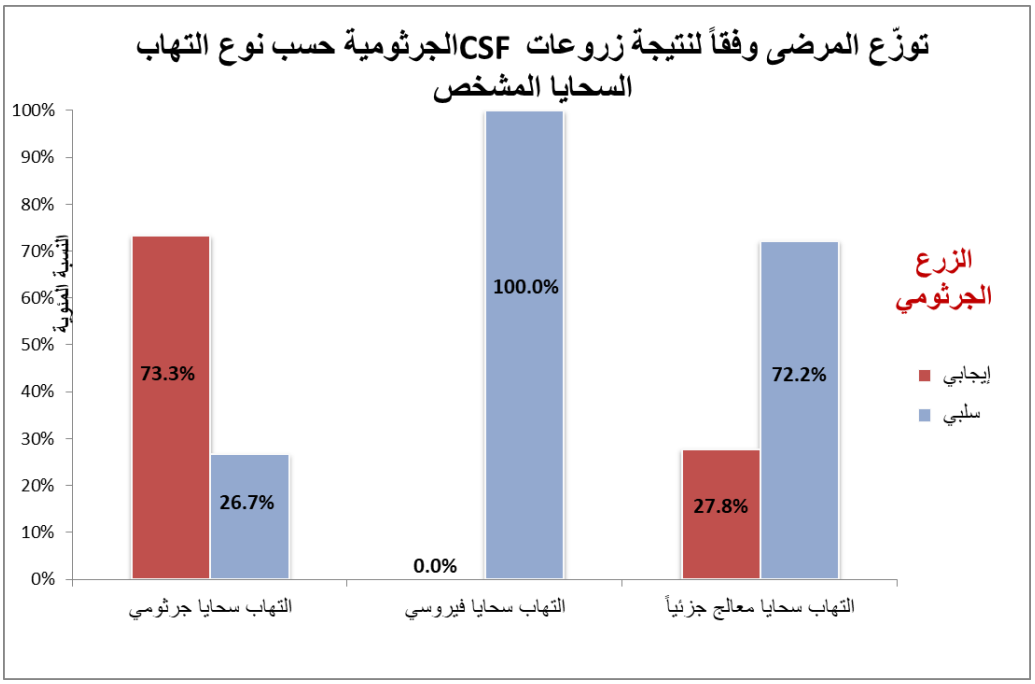
❖نتيجة زروعات CSF الجرثومية

يوضّح الجدول (١١) توزّع المرضى وفقاً لنتيجة زروعات CSF الجرثومية حسب نوع التهاب السحايا المشخص.

الجدول (١١): توزّع المرضى وفقاً لنتيجة زروعات CSF الجرثومية حسب نوع التهاب السحايا المشخص

الزرع الجرثومي	التشخيص			
	التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريضاً)	التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريضاً)	التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريضاً)	P– value
إيجابي	٣٣ (٧٣,٣%)	٠ (٠%)	٥ (٢٧,٨%)	0.000
سلبي	١٢ (٢٦,٧%)	٣٧ (١٠٠%)	١٣ (٧٢,٢%)	

كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع نتائج الزرع الجرثومي (إيجابي، سلبي) على مجموعات البحث الثلاث ($P < 0.05$) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين نتائج الزرع الجرثومي (إيجابي، سلبي) ونوع التهاب السحايا المشخص، فلدى غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي كان الزرع الجرثومي إيجابياً، بينما كانت نتيجة الزرع الجرثومي عند جميع المرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي سلبي. أما المرضى المشخصين بالتهاب السحايا المعالج جزئياً فكانت نسبة ٧٢,٢% من المرضى لديهم زرع جرثومي سلبي و٢٧,٥% من المرضى كانت نتيجة الزرع الجرثومي لديهم إيجابية .



الشكل (١١):توزّع المرضى وفقاً لنتيجة زروعات CSF الجرثومية حسب نوع التهاب السحايا المشخص.

يوضّح الجدول (١٢) العوامل الجرثومية المسببة لالتهاب السحايا في دراستنا

الجدول (١٢): العوامل الجرثومية المسببة لالتهاب السحايا في دراستنا		
العامل الجرثومي	العدد	النسبة المئوية
المكورات الرئوية	١٨	%٤٧,٤
سلبيات غرام أخرى	٨	%٢١
المكورات السحائية	٧	%١٨,٤
المستدمية النزلية	٥	%١٣,٢

وجد من الجدول أن المكورات الرئوية هي أكثر العوامل الجرثومية شيوعاُ المسببة لالتهاب السحايا لدى مرضى التهاب السحايا حيث وجدت لدى ٤٧,٤%. تلاها سلبيات غرام الذي وجد لدى ٢١% ، فيما كانت المستدمية النزلية أقل العوامل الجرثومية شيوعاُ حيث وجدت فقط لدى ١٣,٢%.

- بمقارنة الجدولين (١١) و(١٢) نستنتج أن نسبة التهاب السحايا الجرثومي المشخص بواسطة الزرع الجرثومي (٧٣,٣%) كانت أعلى من نسبة المشخص بواسطة تلوين غرام (٦٢,٢%)، كما زادت حساسية اكتشاف التهاب السحايا الجرثومي لدى المرضى المعالجين جزئياً حيث لم يظهر بتلوين غرام أي نتيجة إيجابية ولكن ظهر في الزرع الجرثومي ٥ حالات إيجابية .

❖دور CRP المصلي في تشخيص التهاب السحايا

تم تقسيم مجموعة مرضى الدراسة حسب نوع التهاب السحايا المشخص إلى مجموعتين حسب قيمة CRP في المصل حيث تم اعتبار التركيز الطبيعي < ٦مغ/دل حسب نشرة الكيت المستخدم في إجراء دراستنا .

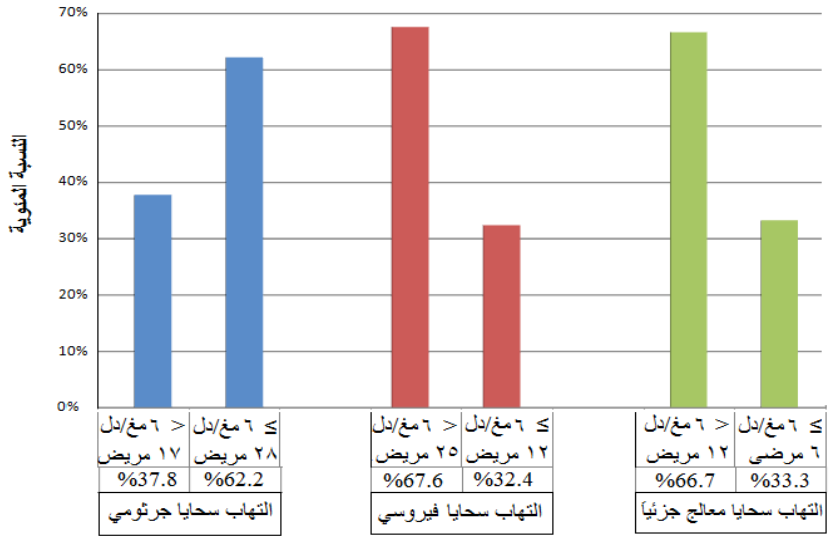
بلغ متوسط تركيز CRP المصلي لدى جميع أفراد البحث ٣٩,١٤±٧٠ مغ/دل (بمجال تراوح بين ٠,٣٦– ٤٢٠ مغ/دل) .

يوضّح الجدول (١٣) والشكل (١٢) توزّع تركيز CRP المصلي لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص.

الجدول (١٣): توزّع تركيز CRP المصلي حسب نوع التهاب السحايا المشخّص

تركيز CRP المصلي (مغ/دل)	التشخيص			
	التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريض)	التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريض)	التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريض)	**P– value**
٦ ≤	٢٨ (٦٢,٢%)	١٢ (٣٢,٤%)	٦ (٣٣,٣%)	0.013
٦ >	١٧ (٣٧,٨%)	٢٥ (٦٧,٦%)	١٢ (٦٦,٧%)	

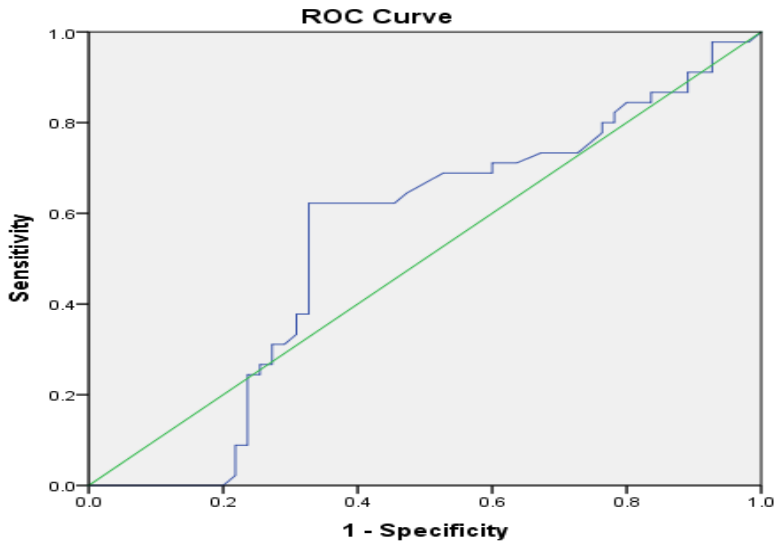
كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات تراكيز CRP المصلي (٦ ≤ ، ٦ > مغ/دل) على مجموعات البحث الثلاث ($P < 0.05$) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات تراكيز CRP المصلي ونوع التهاب السحايا المشخص، فلدى غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي كانت تراكيز CRP المصلي ≤ ٦مغ/دل ، بينما لدى غالبية مرضى التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا المعالج جزئياً كانت تراكيز CRP المصلي طبيعية.



الشكل (١٢): توزّع تركيز CRP المصلي لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص

- **دراسة الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية لـ CRP المصلي للتفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي:**

عن طريق رسم منحني روك:



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with 95% CI) =0.538 (0.442 – 0.655) .fail test

ومنه نجد ومع عدم وجود فارق احصائي في تركيز CRP المصلي أن منحني روك قد أظهر أن مشعر تركيز CRP المصلي مشعر فاشل في التفريق بين نوعي الالتهاب.

الجدول (١٤) : دور تركيز CRP المصلي في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي	
	تركيز CRP المصلي
القيمة الحدية Cutoff value	٣٦,٩
الإيجابية الحقيقية (TP)	٢٨ مريض
الإيجابية الكاذبة (FP)	١٨ مريض
السلبية الحقيقية (TN)	٣٧ مريض
السلبية الكاذبة (FN)	١٧ مريض
الحساسية (sensitivity) : (TP/TP+FN)	%٦٢,٢
النوعية (specificity) : (TN/TN+FP)	%٦٧,٣
القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) : (TP/TP+FP)	%٦٠,٨
القيمة التنبؤية السلبية (NPV) : (TN/TN+FN)	%٦٨,٥
دقة التشخيص (accuracy) : (TP + TN/N)	%٦٥

عند قيمة ٣٦,٩ نحقق أعلى حساسية ونوعية معا أي إذا كان تركيز CRP في المصل أكبر أو يساوي ٣٦,٩ تكون الحساسية ٦٢,٢ % والنوعية ٦٧,٣ % في التنبؤ عن التهاب السحايا الجرثومي .

❖دور CRP في CSF لتشخيص التهاب السحايا

تم تقسيم مجموعة مرضى الدراسة حسب نوع التهاب السحايا المشخص إلى مجموعتين حسب قيمة CRP في CSF حيث تم اعتبار التركيز الطبيعي < ٦مغ/دل حسب نشرة الكيت المستخدم في دراستنا .

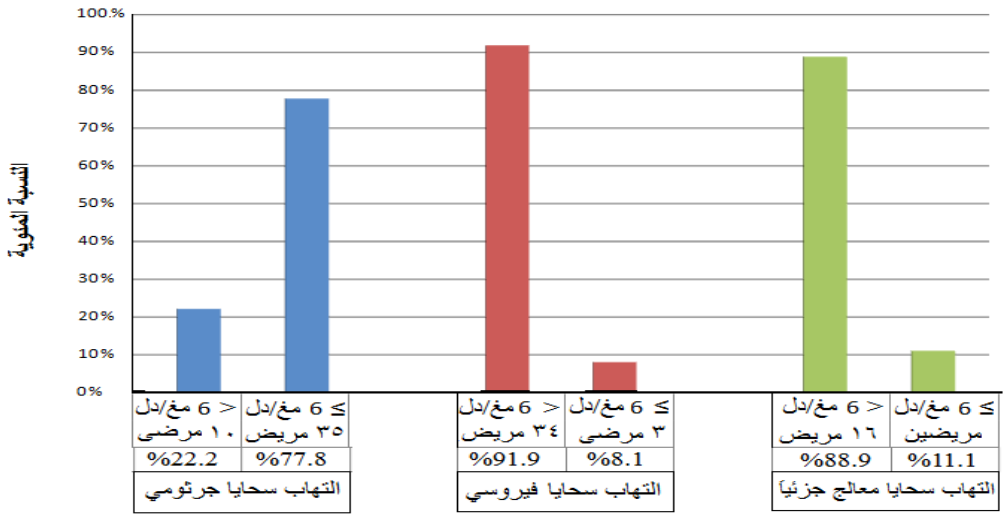
بلغ متوسط تركيز CRP في السائل الدماغي الشوكي لدى جميع أفراد البحث ٣٠,٢±٥٤ مغ/دل (بمجال تراوح بين ٠,١١ – ٣٠٠مغ/دل).

يوضّح الجدول (١٥) والشكل (١٣) توزّع تركيز CRP في CSF لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص.

الجدول (١٥): توزّع تركيز CRP في CSF حسب نوع التهاب السحايا المشخّص

تركيز CRP في CSF (مغ/دل)	التشخيص			
	التهاب سحايا جرثومي (٤٥ مريضاً)	التهاب سحايا فيروسي (٣٧ مريضاً)	التهاب سحايا معالج جزئياً (١٨ مريضاً)	P– value
٦ ≤	٣٥ (٧٧,٨%)	٣ (٨,١%)	٢ (١١,١%)	0.000
٦ >	١٠ (٢٢,٢%)	٣٤ (٩١,٩%)	١٦ (٨٨,٩%)	

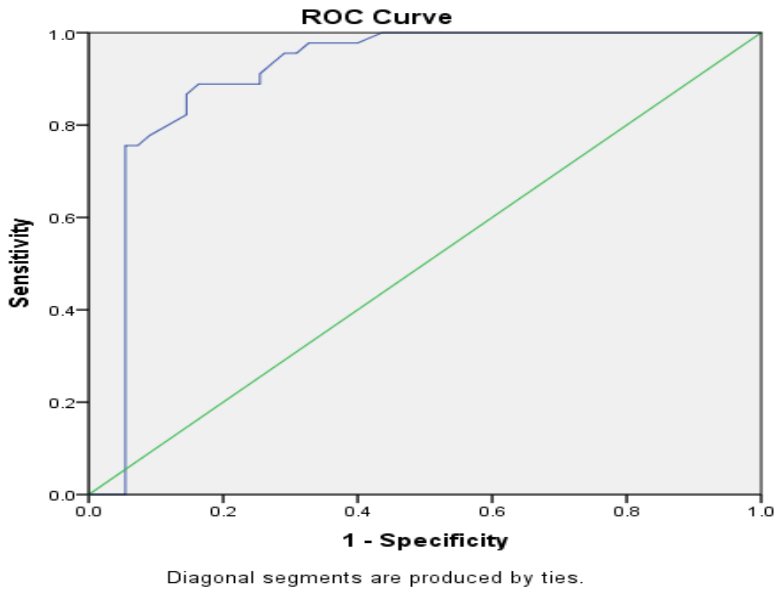
كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات تراكيز CRP في CSF (≤ ٦، > ٦مغ/دل) على مجموعات البحث الثلاث (P < 0.05) أي كان هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستويات تراكيز CRP في ونوع التهاب السحايا المشخص، فلدى غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي كانت تراكيز CRP في CSF ≤ ٦مغ/دل ، بينما لدى غالبية كل من مرضى (التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا المعالج جزئياً) تراكيز CRP في CSF >٦مغ/دل .



الشكل (١٣): توزّع تركيز CRP في CSF لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص

- **دراسة الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية لـ CRP في CSF للتفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي:**

عن طريق رسم منحني روك:



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

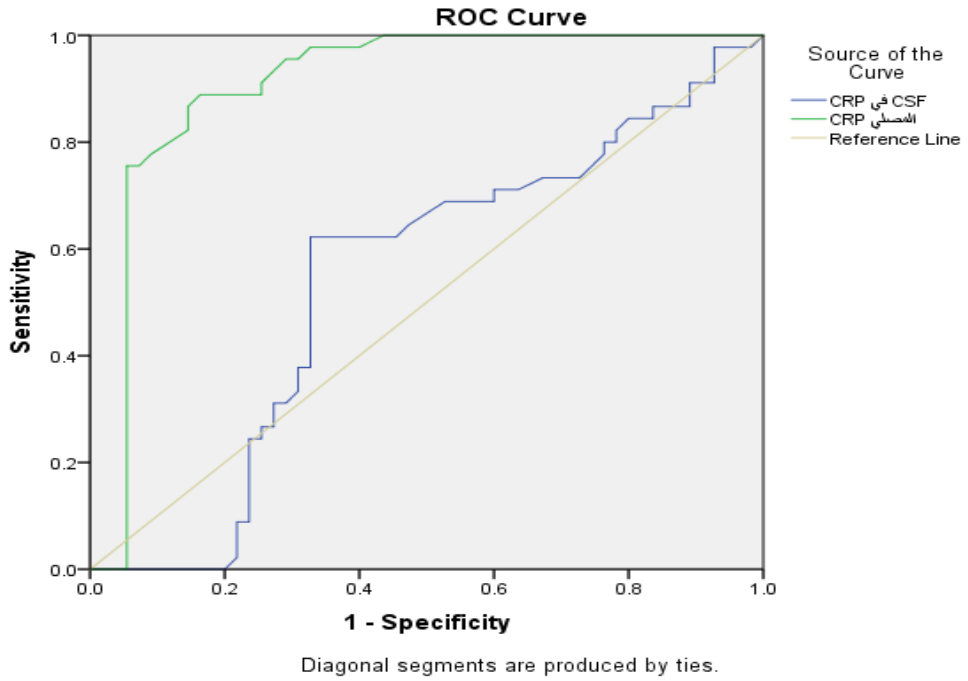
AUC(with 95% CI) =0.908 (0.842 – 0.973) .excellent test

ومنه نجد ومع وجود فارق احصائي في تركيز CRP في CSF لصالح التهاب السحايا الجرثومي أن منحني روك قد أظهر أن مشعر تركيز CRP في CSF مشعر ممتاز في التفريق بين نوعي الالتهاب.

الجدول (١٦) : دور تركيز CRP في CSF في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي	
	تركيز CRP في CSF
القيمة الحدية Cutoff value	٨,٣٥
الإيجابية الحقيقية (TP)	٣٥ مريضاً
الإيجابية الكاذبة (FP)	٥ مرضى
السلبية الحقيقية (TN)	٥٠ مريضاً
السلبية الكاذبة (FN)	١٠ مرضى
الحساسية (sensitivity) : (TP/TP+FN)	%٧٧,٨
النوعية (specificity) : (TN/TN+FP)	%٩٠,١
القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) : (TP/TP+FP)	%٨٧,٥
القيمة التنبؤية السلبية (NPV) : (TN/TN+FN)	%٨٣,٣
دقة التشخيص (accuracy) : (TP + TN/N)	%٨٥

عند قيمة ٨,٣٥ نحقق أعلى حساسية ونوعية معا أي إذا كان تركيز CRP في CSF أكبر أو يساوي ٨,٣٥ تكون الحساسية ٧٧,٨% والنوعية ٩٠,١% في التنبؤ عن التهاب السحايا الجرثومي.

- **مقارنة بين تركيز CRP المصلي وتركيز CRP في CSF في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي:**



Diagonal segments are produced by ties.

عند مقارنة الجدولين (١٤) و (١٦) نستنتج أن تركيز CRP في CSF له دور أهم في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي من تركيز CRP المصلي، حيث أن حساسية الاختبار ارتفعت من ٦٢,٢% في المصل إلى ٧٧,٨% في CSF، وكذلك ارتفعت نوعية الاختبار من ٦٧,٣% في المصل إلى ٩٠% في CSF.
كما كانت القيمة التنبؤية لـ CRP في CSF ٨٧,٥% أعلى منها في المصل (٦٠,٨%)، والقدرة التنبؤية السلبية في CSF (٨٣,٣%) كذلك أعلى منها في المصل (٦٨,٥%).

وكانت دقة التشخيص حسب تركيز CRP في CSF ٨٥% أعلى من مثيلتها في المصل (٦٥%). وهذا ما يوضحه الجدول رقم (١٨).

الجدول (١٧): مقارنة تركيز CRP المصلي وتركيز CRP في CSF في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي		
	تركيز CRP في CSF	تركيز CRP المصلي
القيمة الحدية Cutoff value	٨,٣٥	٣٦,٩
الحساسية (sensitivity) : (TP/TP+FN)	%٧٧,٨	%٦٢,٢
النوعية (specificity) : (TN/TN+FP)	%٩٠,١	%٦٧,٣
القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) : (TP/TP+FP)	%٨٧,٥	%٦٠,٨
القيمة التنبؤية السلبية (NPV) : (TN/TN+FN)	%٨٣,٣	%٦٨,٥
دقة التشخيص (accuracy) : (TP + TN/N)	%٨٥	%٦٥

❖مقارنة تشخيص التهاب السحايا الجرثومي عن طريق الزرع الجرثومي وتركيز CRP في CSF:

يوضّح الجدول (١٨) مقارنة تشخيص التهاب السحايا الجرثومي عن طريق الزرع الجرثومي وتركيز CRP في CSF.

الجدول (١٨): الطرق المستخدمة لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي				
التهاب سحايا جرثومي	الطريقة		X^2 – test	P – value
	الزرع الجرثومي (٤٥ مريضاً)	CRP في CSF (٤٥ مريضاً)		
إيجابي	(%٧٣,٣) ٣٣	(%٧٧,٨) ٣٥	٠,٢٤١	٠,٦٢٤
سلبي	(%٢٦,٧) ١٢	(%٢٢,٢) ١٠		

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع التهاب السحايا الجرثومي (إيجابي، سلبي) بين الزرع الجرثومي وتركيز CRP في CSF ($P > 0.05$) أي كان لم يكن هناك فارق بين تشخيص التهاب السحايا الجرثومي عن طريق الزرع الجرثومي وارتفاع تركيز CRP في CSF.

يوضّح الجدول رقم (١٩) دور الزرع الجرثومي وتركيز CRP في CSF في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي، حيث تم حساب كل من الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية ودقة التشخيص.

الجدول (١٩) : دور الزرع الجرثومي وتركيز CRP في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي	الزرع الجرثومي	CRP في CSF
الحساسية (sensitivity)	73.3%	%٧٧,٨
النوعية (specificity)	90.9%	%٩٠,١
القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV)	86.8%	%٨٧,٥
القيمة التنبؤية السلبية (NPV)	80.6%	%٨٣,٣
دقة التشخيص (accuracy)	83%	%٨٥

وبمقارنة النتائج نلاحظ أن لكل من الزرع الجرثومي وتركيز CRP في CSF نفس الأهمية في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي حيث كانت القيم متقاربة جداً لجميع القيم المقاسة.

مناقشة النتائج :

- تضمنت دراستنا المرضى الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وذلك خلال الفترة الواقعة بين ١-٧-٢٠١٨ وحتى ١-٧- ٢٠١٩..
- تتألف عينة البحث من ١٠٠ طفل مريض بتشخيص التهاب سحايا. بلغ متوسط عمر أفراد البحث ٢,٧ ± ٣,٤ سنة (المجال من ١ شهر حتى ١٣ سنة). بلغ عدد الذكور في عينة البحث ٦٠ مريضاً (٦٠%)، والإناث ٤٠ مريضةً (٤٠%)، وكانوا مقسمين الى ثلاث مجموعات رئيسية وفقاً للمسبب لالتهاب السحايا إما فيروسي أو جرثومي أو معالج جزئياً.
- تمّ تشخيص التهاب السحايا الجرثومي لدى ٤٥%، التهاب السحايا لفيروسي لدى ٣٧%، والتهاب السحايا المعالج جزئياً لدى ١٨%.
- وصنفت عينة البحث في التهاب السحايا الجرثومي وفقاً للجرثوم المسبب حيث أبدت المكورات الرئوية أعلى نسبة ٤٧,٤%، مقابل سلبيات الغرام بنسبة ٢١%، والمكورات السحائية ١٨,٤% والمستدمية النزلية ١٣,٢%. وهذا ما يتوافق مع ما هو منشور في الأدب الطبي بعد الانتشار واسع النطاق للقاح المستدمية النزلية. حيث أن المكورات الرئوية هي المسبب الأكبر للالتهاب.
- لم يكن هناك فرق في المظاهر السريرية بين نوع التهاب السحايا المشخص من ناحية توزع الأعراض والعلامات. كانت الحمّى أكثر أعراض التظاهر شيوعاً في جميع أنواع التهاب السحايا المشخصة في دراستنا. حيث وجدت لدى ٩٥,٥% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي، ١٠٠% من مرضى التهاب السحايا الفيروسي و ٩٤,٤% من مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً. كانت الاختلاجات موجودة في ٢٤,٤% من حالات التهاب السحايا الجرثومي و٢٤,٣% من حالات التهاب السحايا الفيروسي .
- لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع تعداد الكريات البيض في المصل بين أنواع التهاب السحايا المشخصة، بينما كان هنالك فارق هام في توزّع مستويات تعداد الصفيحات في المصل فقد كانت أغلبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي مصابين بقلة صفيحات بينما لدى أغلبية المرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي والمعالج جزئياً كانت مستويات الصفيحات لديهم طبيعية، كما كان هناك فارق هام إحصائياً في توزع سيطرة العدلات واللمفاويات في المصل على مجموعات البحث الثلاث، فقد كان لدى أغلبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي والمعالج جزئياً سيطرة عدلات، بينما لدى أغلبية المرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي سيطرة لمفاويات.
- كان هنالك فارق في توزّع مستويات تلوين غرام في CSF على مجموعات البحث الثلاث فقد كانت نتيجة تلوين غرام إيجابية لدى أغلبية المرضى المشخصين بالتهاب السحايا الجرثومي، بينما كان كل المرضى المشخصين بالتهاب السحايا الفيروسي والمعالج جزئياً لديهم نتيجة سلبية لتلوين غرام. كما كان هنالك فارق في توزّع مستويات السكر في CSF حيث كانت مستويات السكر في CSF لدى غالبية المرضى المشخصين بالتهاب سحايا الجرثومي منخفضة (<٤٠)، بينما لدى غالبية المرضى المشخصين بالتهاب سحايا فيروسي والمعالج جزئياً كانت مستويات السكر لديهم في CSF طبيعية، وبالنسبة لمستويات نسبة سكر CSF/ سكر الدم فقد كان هنالك فارق أيضاً حيث أن غالبية مرضى التهاب السحايا

الجرثومي كانت النسبة منخفضة < ٠,٦٦. وكان هنالك فارق في توزّع مستويات البروتين في CSF حيث كانت مستويات البروتين في CSF لدى غالبية المرضى المشخصين بالتهاب السحايا الجرثومي مرتفعة ≤ ١٠٠، بينما لدى غالبية مرضى التهاب سحايا فيروسي مستوى البروتين < ١٠٠. في حين أنه لدى مرضى التهاب سحايا معالج جزئياً كلا المستويين من البروتين (≤ ١٠٠) و (< ١٠٠) بنسب متقاربة.

- كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات الخلايا في CSF (سيطرة العدلات ، سيطرة لمفاويات) على مجموعات البحث الثلاث، فلدى غالبية كل من مرضى التهاب السحايا الجرثومي والتهاب السحايا المعالج جزئياً كان لديهم سيطرة للعدلات ، بينما لدى غالبية مرضى التهاب سحايا فيروسي كان لديهم سيطرة للمفاويات، وقد يعود السبب بالنسبة للمعالجين جزئياً كما ذكرنا سابقاً إلى وقت أخذ العينة حسب درجة تطور المرض أو عدم استكمال الكورس العلاجي بعد.
- كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات الزرع الجرثومي في CSF على مجموعات البحث الثلاث فلدى غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي كان الزرع الجرثومي إيجابياً، بينما كانت نتيجة الزرع الجرثومي عند جميع المرضى المصابين بالتهاب السحايا الفيروسي سلبية. أما المرضى المشخصين بالتهاب السحايا المعالج جزئياً فكانت نسبة ٧٢,٢% من المرضى لديهم زرع جرثومي سلبي و٢٧,٥% من المرضى كانت نتيجة الزرع الجرثومي لديهم إيجابية، ويمكن أن يفسر ذلك بأن عينة CSF أخذت في أوقات مختلفة من تطور المرض. وهذا ما يؤكد على أهمية الزرع الجرثومي في التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي ويوافق الدراسات العالمية.
- كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات تراكيز CRP المصلي على مجموعات البحث الثلاث فلدى غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي كانت تراكيز CRP المصلي مرتفعة ≤ ٦مغ/دل ، بينما لدى غالبية مرضى التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا المعالج جزئياً كانت تراكيز CRP المصلي طبيعية. كما كان هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع مستويات تراكيز CRP في CSF أيضاً فلدى غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي كانت تراكيز CRP في CSF مرتفعة ≤ ٦مغ/دل ، بينما لدى غالبية كل من مرضى (التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا المعالج جزئياً) تراكيز CRP في CSF طبيعية.
- وبمقارنة المعطيات التي ظهرت في دراستنا وجدنا أن تركيز CRP في CSF له دور أهم في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي من تركيز CRP المصلي، حيث أن منحني روك أظهر أن CRP المصلي يعتبر اختبار فاشل في التفريق بين نوعي الالتهاب بقيمة قطعية ٣٦,٩ على العكس من CRP في CSF الذي أظهر أنه مشعر ممتاز بقيمة قطعية ٨,٣٥. وبمقارنة منحنيات روك وجدنا أن حساسية الاختبار ارتفعت من ٦٢,٢% في المصل إلى ٧٧,٨% في CSF، وكذلك ارتفعت نوعية الاختبار من ٦٧,٣% في المصل إلى ٩٠% في CSF. كما كانت القيمة التنبؤية لـ CRP في CSF ٨٧,٥% أعلى منها في المصل (٦٠,٨%)، والقدرة التنبؤية السلبية في CSF (٨٣,٣%) كذلك أعلى منها في المصل (٦٨,٥%). وكانت دقة التشخيص حسب تركيز CRP في CSF ٨٥% أعلى من مثيلتها في المصل (٦٥%). وبالتالي فإنّ الدور التشخيصي للبروتين الارتكاسي – C في تشخيص

التهاب السحايا الجرثومي وتمييزه عن التهاب السحايا الفيروسي يفوق دور CRP المصلي وهذا ما أكّدت عليه العديد من الدراسات العالمية.

- قمنا بمقارنة نتائج كل من الزرع الجرثومي لـ CSF و تركيز CRP في CSF لمعرفة أهمية تشخيص التهاب السحايا الجرثومي لكل منهما ولم يكن هنالك فارق هام إحصائياً، وثم تم حساب كل من الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية ودقة التشخيص لكليهما واستنتجنا أنه لهما نفس الأهمية في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي حيث كانت القيم متقاربة جداً لجميع المعايير المقاسة.

ملخص المقارنة مع الدراسات العالمية :

أولاً: أجريت دراسة في الكويت في أقسام الأطفال لدى ٦ مستشفيات حكومية في الكويت خلال مدة ١- ٢٠١٠ إلى ١٢- ٢٠١٤ ونشرت عام ٢٠١٧ [61]، تم في هذه الدراسة تحديد نوع التهاب السحايا وربطه بالعمر لدى المرض كما تم دراسة الأنواع المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي والتظاهرات التي حدثت لدى المرضى، وتمت المقارنة مع دراستنا في الجدول التالي:

المتغير		دراستنا	الدراسة الكويتية Husein et al
السنة		٢٠١٨ _ ٢٠١٩	٢٠١٠ _ ٢٠١٤
العمر		شهر _ ١٣ سنة	١٢ يوم _ ١٢ سنة
عينة الدراسة		١٠٠	١٩٦
الجنس	ذكور	٦٠%	٦١,٢%
	إناث	٤٠%	٣٨,٨%
التهاب سحايا جرثومي		٤٥%	٢٩%
التهاب سحايا فيروسي		٣٧%	٥١%
التهاب سحايا معالج جزئياً		١٨%	٢٠%
علاقة نوع التهاب السحايا مع العمر (≤ سنة و > سنة)		لم يكن هناك فارق هام احصائياً	لم يكن هناك فارق هام إحصائياً
البكتيريا المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي		• مكورات رئوية ٤٧,٤% • سلبيات غرام ٢١% • مكورات سحائية ١٨,٤% • مستدميات نزلية ١٣,٢%	• مكورات رئوية ٤٠,٤% • مكورات سحائية ١٧,٦% • مستدميات نزلية ١٢,٢% • ايجابيات وسلبيات الغرام ١٩,٣% • مجموعة B عقديات ٨,٨%
التظاهرات	الحمى	٩٧%	٩٤,٤%
	الاقياء	٥٧%	٥٠%
	رفض الرضاعة	١٥%	٤٦%
	النعاس	١٧%	٣٨%
	الصداع	٤٣%	٣٣,٧%

ثانياً: أجريت دراسة في العراق في مستشفى الزهراء التعليمي خلال المدة الواقعة بين ١- ٢٠٠٩ و ١- ٢٠١٠ ونشرت عام ٢٠١٣ [62]، تم في هذه الدراسة بالإضافة إلى دراسة نوع التهاب السحايا والتظاهرات والعلامات دراسة نتائج كل من (الزرع الجرثومي، تلوين غرام، سكر CSF، بروتين CSF، سيطرة العدلات في CSF، CRP المصل و CRP-CSF) وتم حساب كل من الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية لكل من (الزرع الجرثومي، CRP المصل وCRP السائل الدماغي الشوكي)، وتمت المقارنة مع دراستنا في الجدول التالي:

المتغير		دراستنا	الدراسة العراقية Haider et al
السنة		٢٠١٨ – ٢٠١٩	٢٠٠٩ – ٢٠١٠
العمر		شهر – ١٣ سنة	شهر – ١٥ سنة
عينة الدراسة		١٠٠	١٠٠
الجنس	ذكور	٦٠%	٥١%
	إناث	٤٠%	٤٩%
التهاب سحايا جرثومي		٤٥%	٣٠%
التهاب سحايا فيروسي		٣٧%	٣٤%
التهاب سحايا معالج جزئياً		١٨%	٣٦%
البكتيريا المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي		• مكورات رئوية ٤٧,٤% • سلبيات غرام ٢١% • مكورات سحائية ١٨,٤% • مستدميات نزلية ١٣,٢%	• مستدميات نزلية ٣٦% • E.coli ١٨% • مكورات رئوية ١٤% • مكورات سحائية ١٤% • امعائيات وعقديات ١٨%
التظاهرات	الحمى	٩٧%	٩٥%
	الاقياء	٥٧%	٦٤%
	رفض الرضاعة	١٥%	٦٥%
	اختلاجات	٢٤%	٥١%

العلامات	انتفاخ اليافوخ	%١٦	%٣٩
	صلابة نقرة	%٣٤	%٥٩
	علامة كيرينغ	%٦	%٢٨
تشخيص التهاب السحايا الجرثومي	إيجابي تلوين غرام	%٦٢,٢	%٦٠
	زرع CSF إيجابي	%٧٣,٣	%٧٣
	CRP مصلي مرتفع	%٧٧,٨	%٧٧
	CRP في CSF مرتفع	%٦٢,٢	%٥٣
سكر CSF منخفض	جرثومي	%٩٣,٣	%٩٤
	فيروسي	%٢,٧	%٣
	معالج جزئياً	%١١,١	%١١
بروتين CSF مرتفع	جرثومي	%٨٨,٩	%٩٠
	فيروسي	%٢٤,٣	%٢٤
	معالج جزئياً	%٤٤,٤	%٤٤
CRP-CSF مرتفع	جرثومي	%٧٧,٨	%٧٧
	فيروسي	%٨,١	%٦
	معالج جزئياً	%١١,١	%٨
CRP مصلي مرتفع	جرثومي	%٦٢,٢	%٥٣
	فيروسي	%٣٢,٤	%١٨
	معالج جزئياً	%٣٣,٢	%٢٥
سيطرة عدلات في CSF	جرثومي	%٨٢,٨	%٨٤
	فيروسي	%١١	%١٤

	معالج جزئياً	%١٠٠	%١٠٠
الزرع الجرثومي لـ CSF	الحساسية	%٧٣,٣	%٧٣
	النوعية	%٩٠,٩	%١٠٠
	التنبؤية الايجابية	%٨٦,٦	%١٠٠
	التنبؤية السلبية	%٨٠,٦	%٩٠
CRP المصل	الحساسية	%٦٢,٢	%٧٧
	النوعية	%٦٧,٣	%٩٣
	التنبؤية الايجابية	%٦٠,٨	%٨٢
	التنبؤية السلبية	%٦٨,٥	%٩٠
CRP-CSF	الحساسية	%٧٧,٨	%٩٧
	النوعية	%٩٠,١	%٨٦
	التنبؤية الايجابية	%٨٧,٥	%٧٧
	التنبؤية السلبية	%٨٣,٣	%٩٩

ثالثاً: أجريت دراسة في نيبال في مستشفى الأطفال التعليمي خلال المدة الواقعة بين ١١- ٢٠١٣ و ١٠- ٢٠١٥ ونشرت عام ٢٠١٨ [63]، وتم في هذه الدراسة دراسة علاقة نوع التهاب السحايا مع العمر والبكتيريا المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي وتم دراسة نتائج كل من (الزرع الجرثومي، تلوين غرام وCRP-CSF)، وتمت المقارنة مع دراستنا في الجدول التالي:

المتغير		دراستنا	دراسة نيبال Mishra et al
السنة		٢٠١٨ _ ٢٠١٩	٢٠١٣ _ ٢٠١٥
العمر		شهر _ ١٣ سنة	شهر _ ١٤ سنة
عينة الدراسة		١٠٠	١٥٩
الجنس	ذكور	%٦٠	%٤٨,٩
	إناث	%٤٠	%٥١,١
التهاب سحايا جرثومي		%٤٥	%١٥,٦٥
التهاب سحايا فيروسي		%٣٧	%٢٨,٧٨
التهاب سحايا معالج جزئياً		%١٨	%٣٠,٨٠
التهاب سحايا سلي		-	%٠,٥
علاقة نوع التهاب السحايا مع العمر (≤ سنة و > سنة)		لم يكن هناك فارق هام احصائياً	لم يكن هناك فارق هام إحصائياً
البكتيريا المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي		• مكورات رئوية %٤٧,٤ • سلبيات غرام %٢١ • مكورات سحائية %١٨,٤ • مستدميات نزلية %١٣,٢	• مكورات رئوية %٣٧,٥ • عنقوديات مذهبة %٣٧,٥ • E.coli %١٢,٥ • امعائيات %١٢,٥
زرع جرثومي إيجابي	جرثومي	%٧٣,٣	%٨٠,٦
	فيروسي	%٠	-
	معالج جزئياً	%٢٧,٨	%٠
تلوين غرام إيجابي	جرثومي	%٦٢,٢	%٨٠,٦
	فيروسي	%٠	%٠
	معالج جزئياً	%٠	%٠
CRP-CSF	حساسية	%٧٧,٨	%٨٧,١
	نوعية	%٩٠,١	%٩٤,٨٧

رابعاً: أجريت دراسة في الهند في المستشفى الوطني للأطفال خلال المدة الواقعة بين ٦ ـ ٢٠١٥ و ٥ _ ٢٠١٦ ونشرت عام ٢٠١٧ [64]، وتم في هذه الدراسة دراسة نتائج كل من (سيطرة العدلات، سكرCSF، بروتين CSF، CRP-CSF) وتم حساب كل من الحساسية والنوعية

والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية ودقة التشخيص لـ CRP-CSF، وتمت المقارنة مع دراستنا في الجدول التالي:

المتغير		دراستنا	الدراسة الهنديةNatani et al
السنة		٢٠١٨ _ ٢٠١٩	٢٠١٥ _ ٢٠١٦
العمر		شهر _ ١٣ سنة	شهر _ ١٢ سنة
عينة الدراسة		١٠٠	٩٠
الجنس	ذكور	%٦٠	%٦٥
	إناث	%٤٠	%٣٥
التهاب سحايا جرثومي		%٤٥	%٥٣,٣
التهاب سحايا فيروسي		%٣٧	%٤٦,٦
التهاب سحايا معالج جزئياً		%١٨	-
البكتيريا المسببة لالتهاب السحايا الجرثومي		• مكورات رئوية %٤٧,٤ • سلبيات غرام %٢١ • مكورات سحائية %١٨,٤ • مستدميات نزلية %١٣,٢	• مكورات رئوية %٤١,٦٧ • مستدميات نزلية %٣٥,٤ • مكورات سحائية %١٨,٧٥ • E.coli %٤,١٦
سيطرة العدلات	جرثومي	%٨٢,٨	%٧٤
	فيروسي	%١١	%١٩
بروتين CSF مرتفع	جرثومي	%٨٨,٩	%١٠٠
	فيروسي	%٢٤,٣	%٣٣
سكر CSF منخفض	جرثومي	%٩٣,٣	%٨٨
	فيروسي	%٢,٧	%١,٥
CRP-CSF إيجابي	جرثومي	%٧٧,٨	%٧٢,٩
	فيروسي	%٨,١	%١٤,٣
CRP-CSF	الحساسية	%٧٧,٨	%٧٢,٩٢
	النوعية	%٩٠,١	%٨٥,٧١
	التنبؤية الايجابية	%٨٧,٥	%٨٥,٣٧
	التنبؤية السلبية	%٨٣,٣	%٧٣,٤٧
	دقة التشخيص	%٨٥	%٧٨,٨٩

الاستنتاجات

١- يشاهد سكر CSF المنخفض (< ٤٠ مغ/دل) في ٩٣,٣% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي، ٢,٧% من مرضى التهاب السحايا الفيروسي، و١١,١% من مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً.

٢- يشاهد بروتين CSF المرتفع (≤ ١٠٠ مغ/دل) في ٨٨,٩% مرضى التهاب السحايا الجرثومي، ٢٤,٣% من مرضى التهاب السحايا الفيروسي، و٤٤,٤% من مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً.

٣- أظهر تلوين غرام على CSF إيجابيةً في ٦٢,٢% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي.

٤- كانت نتيجة زرع CSF الجرثومي إيجابيةً في ٧٣,٣% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي، وكانت أشيع العوامل الجرثومية المكتشفة بالزرع هي: المكورات الرئوية ٤٧,٤%، سلبيات غرام ٢١%، المكورات السحائية ١٨,٤% والمستدمية النزلية ١٣,٢%.

٥- وجد ارتفاع CRP في CSF (≤ ٦ مغ/دل) لدى ٧٧,٨% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي، ٨,١% من مرضى التهاب السحايا الفيروسي، و١١,١% من مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً. من أجل تشخيص التهاب السحايا الجرثومي يملك ارتفاع CRP في CSF حساسية ٧٧,٨%، نوعية ٩٠,١%، قيمة تنبؤية إيجابية ٨٧,٥%، قيمة تنبؤية سلبية ٨٣,٣%، ودقة ٨٥%.

٦- وجد ارتفاع CRP المصلي (≤ ٦ مغ/دل) لدى ٦٢,٢% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي، ٣٢,٤% من مرضى التهاب السحايا الفيروسي، و٣٣,٣% من مرضى التهاب السحايا المعالج جزئياً. من أجل تشخيص التهاب السحايا الجرثومي يملك ارتفاع CRP المصلي حساسية ٦٢,٢%، نوعية ٦٧,٣%، قيمة تنبؤية إيجابية ٦٠,٨% ، قيمة تنبؤية سلبية ٦٨,٥% ودقة ٦٥%.

التوصيات:

١- نوصي بالقياس الروتيني لـ CRP في السائل الدماغي الشوكي في الحالات المشتبهة بالتهاب السحايا عند الأطفال.

٢- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تشمل المرضى الذين تمّ قبولهم باشتباه التهاب سحايا بناءً على الأعراض ثمّ تمّ لاحقاً نفي التهاب السحايا لاعتمادهم كشواهد.

٣- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل بأعداد أكبر من المرضى وتحديد أفضل قيمة قطعية (cut-off point) لقيمة CRP في CSF لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي.

٤- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل خاصة بمرضى التهاب السحايا الذين يعانون من الاختلاطات ودراسة علاقة حدوث الاختلاطات بتركيز CRP في CSF بشكل أوسع.

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (١): أعداد المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي حسب الفئة العمرية في الربع الأخير من عام ٢٠١٣..... ٥

الجدول (٢) : استطبابات تصوير CT دماغ قبل البزل القطني..... ١٢

الجدول (٣) : الفيروسات التي تسبب التهاب السحايا عند الأطفال..... ١٧

الجدول (٤): خصائص CSF المميزة لالتهاب السحايا الفيروسي..... ٢٢

الجدول (٥): توزّع أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص..... ٣٩

الجدول (٦): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية حسب نوع التهاب السحايا المشخّص ٤٠

الجدول (٧): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس حسب نوع التهاب السحايا المشخّص..... ٤١

الجدول (٨): توزّع مرضى البحث وفقاً لأعراض وعلامات التظاهر حسب نوع التهاب السحايا المشخص... ٤٣

الجدول (٩): نتائج التحاليل الدموية حسب نوع التهاب السحايا المشخص..... ٤٥

الجدول (١٠): نتائج تحليل CSF حسب نوع التهاب السحايا المشخص..... ٤٧

الجدول (١١): توزّع المرضى وفقاً لنتيجة زروعات CSF الجرثومية حسب نوع التهاب السحايا المشخص ٤٩

الجدول (١٢): العوامل الجرثومية المسببة لالتهاب السحايا في دراستنا..... ٥٠

الجدول (١٣): توزّع تركيز CRP المصلي حسب نوع التهاب السحايا المشخّص..... ٥١

الجدول (١٤): دور تركيز CRP في المصل في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي..... ٥٢

الجدول (١٥): توزّع تركيز CRP في CSF حسب نوع التهاب السحايا المشخّص..... ٥٣

الجدول (١٦) : دور ارتفاع تركيز CRP في CSF في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي..... ٥٤

الجدول (١٧): مقارنة تركيز CRP المصلي وتركيز CRP في CSF في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي..... ٥٥

الجدول (١٨): الطرق المستخدمة لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي..... ٥٦

الجدول (١٩) : دور الزرع الجرثومي وتركيز CRP في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي..... ٥٦

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

الشكل (١) : صورة توضيحية للأغشية السحائية..... ٣

الشكل (٢): الأسباب والفيزيولوجيا المرضية لالتهاب السحايا..... ٥

الشكل (٣) : رسم تصويري للبروتين الارتكاسي C..... ٢٦

الشكل (٤): جهاز تعداد الدم الألي Medonic..... ٣٣

الشكل (٥): جهاز الكيمياء الألماني Cobas..... ٣٣

الشكل (٦): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث ٣٧

الشكل (٧): توزّع مرضى البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص ٣٩

الشكل (٨): توزّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية حسب نوع التهاب السحايا المشخّص..... ٤١

الشكل (٩): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس حسب نوع التهاب السحايا المشخّص ٤٢

الشكل (١٠): توزع تعداد الصفيحات حسب نوع التهاب السحايا المشخص ٤٦

الشكل (١١):توزّع المرضى وفقاً لنتيجة زروعات CSF الجرثومية حسب نوع التهاب السحايا المشخص... ٤٩

الشكل (١٢): توزّع تركيز CRP المصلي لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص ٥١

الشكل (١٣): توزّع تركيز CRP في CSF لدى أفراد البحث وفقاً لنوع التهاب السحايا المشخّص ٥٣

المراجع

1. Mount, Hillary R., and Sean D. Boyle. "Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention." *American family physician* 96.5 (2017): 314-322.
2. WHO, Number of suspected meningitis cases and deaths reported 2010 epidemiological season.
3. Roos, Karen L. "Acute bacterial meningitis." *Seminars in neurology*. Vol. 20. No. 03. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662, 2000.
4. Zueter, AbdelRahman M., and Amani Zaiter. "Infectious meningitis." *Clinical Microbiology Newsletter* 37.6 (2015): 43-51.
5. Thigpen MC، Whitney CG، Messonnier NE، et al. Bacterial meningitis in the United States، 1998-2007. N Engl J Med 2011; 364:2016.
6. منظمة الصحة العالمية، وزارة الصحة السورية، النشرة الوبائية السورية الأمراض السارية المبلغ عنها ربعياً حسب العمر لعام ٢٠١٣.
7. Nigrovic, Lise E., et al. "Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era." Academic Emergency Medicine 15.6 (2008): 522-528.
8. Wenger, Jay D., et al. "Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study." Journal of infectious diseases 162.6 (1990): 1316-1323.
9. Kaplan, Sheldon L., 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 113.3 (2004): 443-449.
10. Zueter, AbdelRahman M., and Amani Zaiter. "Infectious meningitis." Clinical Microbiology Newsletter 37.6 (2015): 43-51.
11. Tunkel, Allan R., and W. Michael Scheld. "Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis." Clinical Microbiology Reviews 6.2 (1993): 118-136.
12. Sáez-Llorens, Xavier, and George H. McCracken Jr. "Bacterial meningitis in children." The lancet 361.9375 (2003): 2139-2148.
13. Dharmarajan, Lavanya, Lucrecia Salazar, and Rodrigo Hasbun. "Gender differences in community-acquired meningitis in adults: clinical presentations and prognostic factors." *Journal of meningitis* 1.1 (2016).
14. Curtis S، Stobart K، Vandermeer B، et al. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. Pediatrics 2010; 126:952.
15. Van de Beek, Diederik, et al. "Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis." New England Journal of Medicine 351.18 (2004): 1849-1859.

16. Kaplan, Sheldon L. "Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis." Infectious Disease Clinics 13.3 (1999): 579-594.
17. Feigin, R. D. "Bacterial meningitis beyond the neonatal period." *Textbook of pediatric infectious diseases* (1981): 293-308.
18. Geiseler, P. Jan, and Kenrad Edwin Nelson. "Bacterial meningitis without clinical signs of meningeal irritation." *Southern medical journal* 75.4 (1982): 448-450
19. Roine, Irmeli, et al. "Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis." *Clinical infectious diseases* 46.8 (2008): 1248-1252.
20. Levy, Maurice, E. Wong, and Daniel Fried. "Diseases that mimic meningitis: analysis of 650 lumbar punctures." *Clinical pediatrics* 29.5 (1990): 254-261.
21. Arditi, Moshe, et al. "Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use." *Pediatrics* 102.5 (1998): 1087-1097.
22. Talan, David A., et al. "Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art." *Clinical Infectious Diseases* 10.2 (1988): 365-376.
23. Kanegaye, John T., Peyman Soliemanzadeh, and John S. Bradley. "Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment." *Pediatrics* 108.5 (2001): 1169-1174.
24. Haslam, Robert HA. "Role of computed tomography in the early management of bacterial meningitis." *The Journal of pediatrics* 119.1 (1991): 157-159.
25. Runde, Tyler J., Fatima Anjum, and John W. Hafner. "Bacterial Meningitis." StatPearls [Internet] (2020).
26. Nigrovic, Lise E., Samir S. Shah, and Mark I. Neuman. "Correction of cerebrospinal fluid protein for the presence of red blood cells in children with a traumatic lumbar puncture." *The Journal of pediatrics* 159.1 (2011): 158-159.
27. Neuman, Mark I., Sarah Tolford, and Marvin B. Harper. "Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid gram stain in children." *The Pediatric infectious disease journal* 27.4 (2008): 309-313.
28. Tunkel, Allan R., et al. "Practice guidelines for the management of bacterial meningitis." *Clinical infectious diseases* 39.9 (2004): 1267-1284.
29. Kanegaye, John T., Peyman Soliemanzadeh, and John S. Bradley. "Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment." *Pediatrics* 108.5 (2001): 1169-1174.
30. Maxson, Suzanne, Mary Jo Lewno, and Gordon E. Schutze. "Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies." *The Journal of pediatrics* 125.2 (1994): 235-238.
31. Kotilainen, Pirkko, et al. "Diagnosis of meningococcal meningitis by broad-range bacterial PCR with cerebrospinal fluid." *Journal of Clinical Microbiology* 36.8 (1998): 2205-2209.

32. Nigrovic, Lise E., et al. "Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis." *Pediatrics* 122.4 (2008): 726-730.
33. Logan, Sarah AE, and Eithne MacMahon. "Viral meningitis." *Bmj* 336.7634 (2008): 36-40.
34. Cecilia Di Pentima, M. D. "Viral meningitis: Clinical features and diagnosis in children."
35. Rotbart, Harley A. "Viral meningitis." *Seminars in neurology*. Vol. 20. No. 03. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662, 2000.
36. Fleisher, Gary R., and Stephen Ludwig, eds. *Textbook of pediatric emergency medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
37. Sawyer MH، Rotbart HA. Aseptic and viral meningitis. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases، 2nd، Long SS، Pickering LK، Prober CG (Eds)، Churchill Livingstone، New York 2008. p.305.
38. Méndez, C. Pérez, et al. "Enteroviral meningitis. Clinical and laboratory findings in a series of 60 children." *Anales espanoles de pediatria* 55.1 (2001): 11-14.
39. Logan, Sarah AE, and Eithne MacMahon. "Viral meningitis." *Bmj* 336.7634 (2008): 36-40.
40. Cherry JD, Shields WD, Bronstein DE. Encephalitis and meningoencephalitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.504.
41. Cantey, Joseph B., et al. "Use of blood polymerase chain reaction testing for diagnosis of herpes simplex virus infection." *The Journal of pediatrics* 161.2 (2012): 357-361.
42. Jaffe, M., et al. "The ameliorating effect of lumbar puncture in viral meningitis." *American Journal of Diseases of Children* 143.6 (1989): 682-685.
43. Seiden, Jeffrey A., et al. "Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system." *Pediatric emergency care* 26.2 (2010): 77-81.
44. Verboon-Maciolek, M. A., et al. "Diagnosis of enterovirus infection in the first 2 months of life by real-time polymerase chain reaction." *Clinical infectious diseases* 37.1 (2003): 1-6.
45. Kupila, Laura, et al. "Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens." *Clinical infectious diseases* 40.7 (2005): 982-987.
46. Wolthers, Katja C., et al. "Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children." *Clinical infectious diseases* 47.3 (2008): 358-363.
47. Overall Jr, J. C. "Is it bacterial or viral? Laboratory differentiation." *Pediatrics in review* 14.7 (1993): 251-261.
48. Roos, Karen L. "Pearls and pitfalls in the diagnosis and management of central nervous system infectious diseases." *Seminars in neurology*. Vol. 18. No. 02. © 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc., 1998.

49. Williamson MA، Snyder LM، Wallach JB. Wallach's interpretation of diagnostic tests. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
50. Casas, J. P., et al. "C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review." *Journal of internal medicine* 264.4 (2008): 295-314.
51. McPherson, Richard A. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods: First South Asia Edition_e-Book*. Elsevier India, 2017.
52. Devaraj, Sridevi, Uma Singh, and Ishwarlal Jialal. "Human C-reactive protein and the metabolic syndrome." *Current opinion in lipidology* 20.3 (2009): 182.
53. Marnell, Lorraine, Carolyn Mold, and Terry W. Du Clos. "C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation." *Clinical immunology* 117.2 (2005): 104-111.
54. Volanakis, John E. "Human C-reactive protein: expression, structure, and function." *Molecular immunology* 38.2-3 (2001): 189-197.
55. Kapur, Rick, et al. "C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia." *Blood* 125.11 (2015): 1793-1802.
56. Griselli, M., et al. "C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction." *The Journal of experimental medicine* 190.12 (1999): 1733-1740.
57. Gerdes, Lars Ulrik, et al. "C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis." Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation 58.5 (1998): 383-394.
58. Sormunen, Päivi, et al. "C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain–negative bacterial meningitis from viral meningitis in children." *The Journal of pediatrics* 134.6 (1999): 725-729.
59. Natani, Bhagwan S., et al. "Study of CSF C-reactive protein in meningitis to differentiate bacterial meningitis from aseptic meningitis in children between 1 month and 12 years of age." *Int J ContempPediatr* 4.3 (2017): 943-946.
60. Peltola, Heikki, et al. "Predicting outcome of childhood bacterial meningitis with a single measurement of C-Reactive protein." *The Pediatric infectious disease journal* 35.6 (2016): 617.
61. Sadeq, Hussain, et al. "Childhood meningitis in Kuwait in the era of post pneumococcal conjugate vaccination: A multicenter study." *Journal of infection and public health* 10.6 (2017): 766-769.
62. Abd, Haider Nadhim. "Acute Meningitis in Children: Clinical and Laboratory Profiles." *Al-Qadisiyah Medical Journal* 9.16 (2013): 109-123.
63. Mishra, Nihar Ranjan, Bijay Kumar Sahoo, and Rashmi Ranjan Das. "Role of CSF C-Reactive Protein for Rapid Diagnosis and Differentiation of Different Forms of Meningitis in Children." *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 12.8 (2018).
64. Bhagwan S. Natani، Pardeep Goyal، Ankit Agarwal، Sumit Bhatia، Malvika Kumar. Study of CSF C-reactive protein in meningitis to differentiate bacterial meningitis from aseptic meningitis in children between 1 month and 12 years of age. Int J Contemp Pediatr. 2017 May;4(3):943-946.