

## The role of CRP in cerebrospinal fluid in the diagnosis of infectious meningitis in adults

Dr. Issa Layka<sup>1</sup>  
Dr. Youssef Zreek<sup>2</sup>  
Hadeel Abuali<sup>3</sup>

(Received 14 / 4 / 2019. Accepted 10 / 6 / 2019)

### □ ABSTRACT □

**BACKGROUND:** The rapid diagnosis of meningitis to start appropriate treatment, according to pathogens, is a major challenge in our country, so we need a quick, reliable, and cost-effective diagnostic test.

**OBJECTIVE:** To determine the role of CRP in CSF in distinguishing between different types of meningitis

**Materials and Methods:** This was a cross-sectional study at Tishreen Hospital in Lattakia, Syria, included 52 patients with symptoms and clinical signs of meningitis. Lumbar puncture was performed with complete analyzes on the CSF sample with CRP level measured in CSF by turbidimeter method. Results were statistically significant when p-value <5%.

**RESULTS:** The mean CRP in cerebrospinal fluid was  $19.84 \pm 4.8$  mg / l, while in partially treated bacterial meningitis patients was  $19.80 \pm 4.7$  mg / l, in patients with viral meningitis  $0.71 \pm 0.1$  mg / l, In patients with viral meningoencephalitis  $0.90 \pm 0.3$  mg / l. At a cut-off point 11,2 mg / l, CRP sensitivity was 88,23% in the diagnosis of pyogenic meningitis and specificity was 100%, and at a cut-off point 10,9 mg / l, CRP sensitivity was 90,9% in the diagnosis of partially treated bacterial meningitis and specificity was 100%

**CONCLUSION:** The mean CRP in CSF was higher in bacterial meningitis (PM, PTBM) than viral meningitis and meningoencephalitis with high sensitivity and specificity that makes it a reliable, easy, fast and cost-effective test for diagnosis of bacterial meningitis.

**Keywords:** meningitis, C-reactive protein, cerebrospinal fluid

---

<sup>1</sup> Professor - Department of Internal Medicine (Neurology) - Faculty of Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.

<sup>2</sup> Professor, Department of Laboratory Diagnostics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

<sup>3</sup> Postgraduate student in the Department of Internal Medicine (Neurology), Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

## دور CRP السائل الدماغي الشوكي في تشخيص التهاب السحايا الإثنائي عند البالغين

الدكتور عيسى لايقة<sup>4</sup>

الدكتور يوسف زريق<sup>5</sup>

الدكتورة هديل أبوعلي<sup>6</sup>

(تاريخ الإيداع 14 / 4 / 2019. قُبِلَ للنشر في 10 / 6 / 2019)

### □ ملخص □

خلفية: إن التشخيص السريع لالتهاب السحايا وتحديد نمطه لوضع العلاج المناسب هو تحدٍ كبير في بلدنا، لذا نحتاج لاختبار تشخيصي سهل وسريع، موثوق وقليل التكلفة.

الهدف: تحديد دور ال CRP في السائل الدماغي الشوكي CSF في التمييز بين الأنماط المختلفة لالتهاب السحايا المواد والطرق: كانت هذه دراسة تحليلية مستعرضة أجريت في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، سوريا على 52 مريضاً لديهم أعراض وعلامات سريرية موجهة لالتهاب السحايا، تم إجراء بزل قطني مع تحاليل كاملة على عينة ال CSF مع قياس مستوى ال CRP في ال CSF بطريقة التحليل العكارية. تم اعتبار النتائج هامة احصائياً عندما  $p\text{-value} > 5\%$ .

النتائج: بلغ متوسط ال CRP في ال CSF عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي القحي  $4.8 \pm 19.84$  ملغ/ل، في حين بلغ عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض  $4.7 \pm 19.80$  ملغ/ل، عند مرضى التهاب السحايا الفيروسي  $0.1 \pm 0.71$  ملغ/ل، وعند مرضى التهاب السحايا والدماغ الفيروسي  $0.3 \pm 0.90$  ملغ/ل، عند نقطة قطع  $11.2$  ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي  $88.23\%$  في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي القحي، فيما بلغت النوعية  $100\%$ . وعند نقطة قطع  $10.9$  ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي  $90.9\%$  في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض PTBM، فيما بلغت النوعية  $100\%$ .

الخلاصة: كان متوسط ال CRP في السائل الدماغي الشوكي التهاب السحايا الجرثومي (القحي والمجهض) أعلى من متوسط ال CRP في السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا والدماغ الفيروسي مع حساسية ونوعية عاليتين مما يجعله اختبار موثوق سهل وسريع وقليل التكلفة لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي القحي والمجهض.

الكلمات المفتاحية: التهاب السحايا، البروتين المتفاعل C، السائل الدماغي الشوكي

<sup>4</sup> أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (الأمراض العصبية) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

<sup>5</sup> أستاذ - قسم التشخيص المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

<sup>6</sup> طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة (الأمراض العصبية) (ماجستير) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**مقدمة:**

في الولايات المتحدة الأمريكية، يشكل التهاب السحايا بشكل عام 72 ألف حالة استشفاء سنويا بتكلفة حوالي 1,2 بليون دولار سنويا [1]

حاليا معدل حدوث التهاب السحايا عند البالغين 1-2 لكل 100 ألف سنويا  
الموتية والإمراضية مرتفعة في التهاب السحايا الجرثومي تبلغ بحدود 10-20 % في الولايات المتحدة وقد تصل ل 50% في البلدان النامية [2]  
التمييز بين أنماط التهاب هام جدا للبدء بالعلاج المناسب مما يحسن الإنذار ويقلل فترة الاستشفاء ويقلل التكلفة الاقتصادية للمرض.

تحليل السائل الدماغي الشوكي CSF هو الأساس للتفريق بين هذه الانتانات ويجب أن يجرى بأسرع ما يمكن [3]  
التحليل الخلوي والكيميائي للسائل الدماغي الشوكي قد لا يكون كافيا لوضع التشخيص.  
تلوين غرام وسيلة جيدة وسريعة لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي لكنها غير مفيدة في حال التناول السابق للصادات.

الزروع الجرثومية تتطلب بعض الوقت وأيضاً نقل إيجابيتها بعد ساعات من تناول الصادات لتتناقص إيجابيتها من 88% إلى 55% بعد 4 ساعات فقط من تناول الصادات [4]

في عصر الإفراط في استخدام المضادات الحيوية، تلقى العديد من حالات التهاب السحايا الجرثومي بالفعل العلاج بالمضادات الحيوية، مما يشكل معضلة في تفسير نتائج اختبار CSF.

تفاعل البوليمراز المتسلسل PCR للسائل الدماغي الشوكي يمكن أن يكشف وجود العوامل الممرضة الفيروسية والجرثومية بحساسية ونوعية >90% خلال ساعات ودون أن يتأثر بالإعطاء المسبق للصادات [5] لكنه للأسف مكلف وغير متوفر بسهولة في بلدنا، لذا نحتاج لاختبارات سريعة وغير مكلفة تساعدنا للتمييز بين أنماط التهاب السحايا.

البروتين الارتكاسي c (CRP) هو من بروتينات الطور الحاد، يتم اصطناعه في الكبد ويفرز بكميات كبيرة خلال 6 ساعات من أي تحريض التهابي حاد في المصل أو سوائل وأنسجة الجسم  
تم كشف ارتفاع CRP السائل الدماغي الشوكي مترافقا مع ارتفاع CRP المصل في التهاب السحايا الجرثومي مما يقترح ان الانتان الجرثومي يعزز نفوذية ال CRP عبر الحاجز الوعائي الدماغي [6]. وبناء على ذلك تم اجراء العديد من الدراسات على CRP السائل الدماغي الشوكي لمعرفة امكانية استخدامه كمشعر مخبري في التهاب السحايا الإنتاني.

السبب المحتمل ل CRP المرتفع في ال CSF غير مؤكد حتى الآن. آلية ارتفاعه قد تكون بسبب الأذية في الحاجز الدموي الدماغي مما يؤدي إلى ارتشاح الجزيئات الكبيرة من المصل إلى الدماغ، والتي عادة لا تظهر في CSF، وبالتالي فإن CRP في المصل قد يظهر في CSF.

آلية أخرى هي الإنتاج المحلي من CRP. كما سبق ذكره فإن IL-1 و TNF هي المحرضات القوية لإنتاج CRP. والتي عند دخولها المصل فإنها تستطيع التأثير على أعضاء بعيدة. على الرغم من أن المصادر الرئيسية IL-1 و TNF هي خلايا الدم الوحيدات، خلايا بلعمية تبطن الكبد والطحال والأنسجة الأخرى، فإن البالعات الكبيرة يمكن أن تنتجها أيضا. مما قد يحفز إنتاج CRP

تم إجراء العديد من الدراسات [7، 8] خلال العقود الماضية لتقييم دور CRP في ال CSF في تشخيص التهاب السحايا الفيحي ولكن معظمها أجري عند الأطفال كما كانت مبنية على تقدير CSF CRP عن طريق تراس اللاتكس (طريقة شبه كمية)، وعدد قليل جدا منها ذكر القيمة الحدية لأنواع مختلفة من التهاب السحايا. أجريت الدراسة الحالية لتقييم مدى فعالية ال CRP في السائل الدماغي الشوكي كوسيلة سريعة ورخيصة ومتوفرة لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي (الحاد والمعالج جزئياً) عند البالغين، وللتمييز بينه وبين الأشكال الأخرى من التهاب السحايا.

### أهمية البحث وأهدافه:

تهدف هذه الدراسة إلى:

- تحديد دور ال CRP في ال CSF في التمييز بين الأنماط المختلفة لالتهاب السحايا
- تحديد الحساسية والنوعية لمستوى CRP في ال CSF في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي (الفيحي والمجهض).

### عينة البحث:

شملت هذه الدراسة مرضى التهاب السحايا البالغين المقبولين في شعبة الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي في الفترة الممتدة ما بين تشرين الثاني 2017- تشرين الثاني 2018 وبلغ عددهم (53) مريضاً ومريضة.

### معايير الاشتمال في البحث:

المرضى البالغين الذين لديهم أعراض وعلامات سريرية موجهة لالتهاب السحايا المقبولين في شعبة الأمراض العصبية في مشفى تشرين الجامعي.

### معايير الاستبعاد من البحث

- المرضى الذين لديهم إلتان حاد خارج الجملة العصبية
- المرضى الذين لديهم مضاد استطباب لإجراء البزل القطني
- المرضى الموضوعون بالفعل على علاج التهاب السحايا
- المرضى الذين لديهم أعراض عصبية بسبب إصابة ال CNS في سياق stroke أو أورام أو التهابات الأوعية أو الأمراض المناعية الذاتية.
- المرضى الذين لديهم قصور كيدي شديد لأن ذلك يؤثر على إنتاج ال CRP

## طرائق البحث ومواده:

تصميم الدراسة: دراسة تحليلية مستعرضة (Cross Sectional Analytic)

مكان الدراسة مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

زمن الدراسة: تشرين الثاني 2017- تشرين الثاني 2018.

خضع جميع المرضى في هذا البحث لتقييم سريري، ومخبري، وشعاعي (عند وجود استنطاب)

### 1- التقييم السريري:

شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات المتعلقة بما يلي:

- العمر
  - الجنس
  - السوابق المرضية والدوائية والتحصية.
  - بدء الأعراض
  - الأعراض السريرية (الترفع الحروري، الصداع، الغثيان والإقياء، التخليط واضطراب الوعي، الاختلاجات)
- كما تم إجراء فحص عصبي كامل للمرضى مع فحص العلامات السحائية (صلابة النقرة، كيرينغ، برودزنسكي العلوية والسفلية)

### 2- التقييم الشعاعي

تم إجراء طبقي محوري للدماغ للمرضى حسب توصيات جمعية الأمراض الانتانية الأميركية [5] في الحالات التالية:

1- حالة تثبيط أو نقص مناعي 2- قصة مرض عصبي مركزي (آفة كتلية، سكتة، إنتان موضع) 3- بدء حديث للنوب الاختلاجية < أسبوع من القبول 4- موجودات عصبية شاذة خاصة (اضطراب مستوى الوعي - شلول حملقة - شلول وجه - اضطراب لغة)

تم إجراء رنين مغناطيسي للدماغ MRI للمرضى الذين يشتبه بإصابتهم بالتهاب سحايا ودماغ فيروسي

### 3- التقييم المخبري:

تم إجراء بزل قطني للمرضى وإجراء تحاليل كاملة على عينات السائل الدماغي الشوكي (تعداد وصيغة، غلوكوز، بروتين، CRP، زرع جرثومي وتحسس، تحري العصبية المقاومة للحمض، PCR ال CSF حسب التوجه السريري وعند الإمكان)

تمت معايرة سكر الدم لحظة البزل للمقارنة بين سكر ال CSF وسكر المصل.

### 4- قياس مستويات ال CRP في السائل الدماغي الشوكي:

باستخدام جهاز Mindray bs 350 وبالاعتماد على طريقة التحليل العكارية Turbidimeter تم تحديد مستوى CRP في كل عينة من عينات السائل الدماغي الشوكي.

تم تصنيف المرضى في أربع مجموعات:

- المجموعة الأولى: التهاب السحايا الجرثومي القححي الحاد (PM) Pyogenic meningitis
- المجموعة الثانية: التهاب السحايا الجرثومي المجهض (PTBM) Partially treated bacterial meningitis
- المجموعة الثالثة: التهاب السحايا الفيروسي (VM) Viral meningitis

- المجموعة الرابعة: التهاب السحايا والدماغ الفيروسي (VME) Viral meningoencephalitis
- تم تشخيص حالة وحيدة من التهاب السحايا السلي تم استبعادها من الدراسة الاحصائية
- تم تصنيف المرضى في المجموعات وفقاً للمعايير التالية: [9، 10، 11]
- المجموعة الأولى: التهاب السحايا الجرثومي القيحي الحاد (PM)
- بدء حاد لترفع حروري أكثر من 38,5 درجة مئوية مع أحد المظاهر التالية (صلابة نقرة او تدني مستوى الوعي أو علامات تخريش سحائي أخرى) يضاف له أحد الموجودات المخبرية التالية:
- 1- موجودات ال CSF تظهر على الأقل واحداً مما يلي: 1- مظهر عكر 2- خلايا <100 خلية/مم<sup>3</sup> مع غلبة العدلات 3- زيادة خلايا (10-100) خلية/مم<sup>3</sup> مع ارتفاع بروتين <100مغ/دل أو مع انخفاض سكر > 40% من سكر المصل
- 2- كشف العامل الممرض الجرثومي بالزرع أو تلوين غرام أو ال PCR في الدم أو ال CSF.
- المجموعة الثانية: التهاب السحايا الجرثومي المعالج معالج ناقصة (PTBM)
1. قصة تناول للصادات الحيوية الفموية خلال الشكاية الحالية
2. مظاهر سريرية للتخريش السحائي مع أو بدون ترفع حروري (حاد أو تحت حاد)
3. ببزل ال CSF: بروتين مرتفع مع غلوكوز منخفض - سلبية تلوين غرام والزرع الجرثومية ال CSF
- المجموعة الثالثة: التهاب السحايا الفيروسي (VM)
- متلازمة سحائية حادة مع أعراض التخريش السحائي
- موجودات ال CSF:
- تعداد كريات بيض 25-250 كرية/مم<sup>3</sup> مع غلبة للنفويات
  - الغلوكوز طبيعي أو منخفض قليلاً لكنه أعلى من 40 ملغ /دل
  - البروتين طبيعي أو مرتفع قليلاً لكن أقل من 100ملغ/دل
- المجموعة الرابعة: التهاب السحايا والدماغ الفيروسي (VME)
- تغير بالحالة العقلية أكثر من 24 ساعة دون وجود تشخيص بديل (وسن، تدني مستوى الوعي، اضطراب سلوك)
  - متلازمة سحائية تحت حادة مع أعراض تخريش سحائي
  - مع 3 على الأقل مما يلي:
- حرارة مقاسة أكثر من 38 درجة مئوية خلال ال 72 ساعة قبل او بعد بدء الاعراض
- نوب اختلاجية غير مسببة بمرض صرعي سابق
- أعراض عصبية بؤرية حديثة البدء
- تعداد الكريات البيض <5/مم<sup>3</sup> في السائل الدماغي الشوكي
- اضطرابات تنفق مع التهاب الدماغ في الاستقصاءات الشعاعية جديدة
- شذوذات بمخطط كهربية الدماغ تتفق مع التهاب الدماغ وغير عائدة لإمراضيات أخرى

## الطرق الإحصائية المتبعة:

## 1- إحصاء وصفي Description Statistical

مقاييس النزعة المركزية (Central Tendency)، مقاييس التشتت (Measures of dispersion) التكرارات (Frequencies)، النسب المئوية (Percentile Values)

## 2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

إيجاد الحساسية Sensitivity والنوعية Specificity والقيمة التنبؤية الايجابية PPV والقيمة التنبؤية السلبية NPV

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$

تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

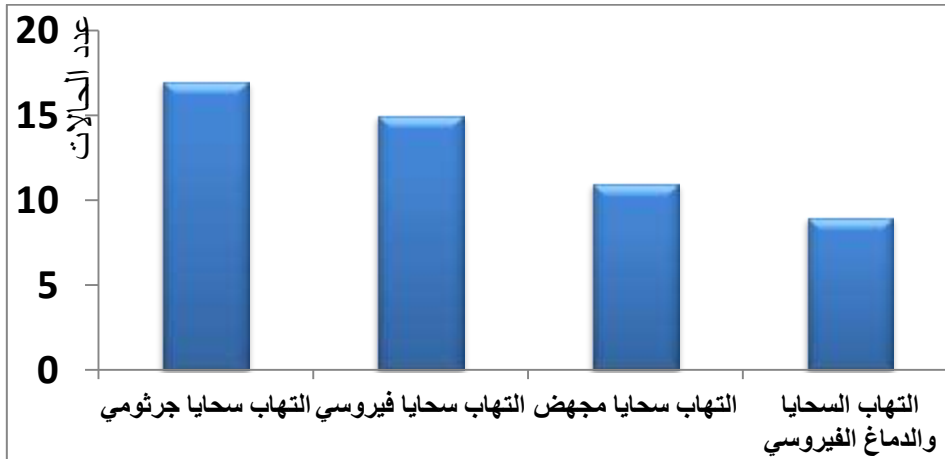
## النتائج والمناقشة:

## النتائج:

شملت عينة الدراسة 52 مريضاً (29 ذكر ، 23 انثى)

شكل الذكور 55.8 % من عينة البحث فيما شكلت الإناث 44.2 % من عينة البحث

بلغ عدد مرضى التهاب السحايا الجرثومي 28 مريضاً، كان منهم 17 مريض التهاب السحايا جرثومي قيحي (PM) بنسبة 32.6 % من أفراد البحث، و 11 مريضاً التهاب السحايا جرثومي مجهض (PTBM) بنسبة 21.15 % من عينة البحث، بينما بلغ عدد مرضى التهاب السحايا الفيروسي (VM) 15 مريضاً بنسبة 28.84 % من أفراد البحث، وبلغ عدد مرضى التهاب السحايا والدماغ الفيروسي (VME) 9 مرضى بنسبة 17.30 % من أفراد البحث. يوضح الشكل (1) توزع عينة البحث وفقاً لنمط التهاب السحايا.



رسم توضيحي 1 توزع عينة البحث وفقاً لنمط التهاب السحايا

تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 18-85 سنة، وبلغ واسط أعمارهم (Median) 36.5 سنة وكان غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي القيحي والفيروسي ضمن الفئة العمرية 20-40 سنة، بلغ واسط أعمار تلك المجموعتين = 25،35 سنة بالترتيب.

بينما غالبية مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض كذلك التهاب السحايا والدماع الفيروسي كانت مع الفئات العمرية 40 سنة وأكثر، بلغ واسط اعمار تلك المجموعتين (58، 48) سنة بالترتيب والجدول (1) يظهر توزع عينة الدراسة حسب الفئات العمرية.

جدول 1 توزع عينة الدراسة حسب الفئات العمرية

نوع التهاب السحايا الفئات العمرية (سنة)	PM	PTBM	VM	VME
أقل من 20	1	1	2	1
20 - 40	10	0	11	2
40 - 60	3	6	1	5
أكثر من 60	3	4	1	1

الموجودات السريرية وفقاً لنمط التهاب السحايا:

كان الترفع الحروري هو العرض الأشيع عند مرضى التهاب السحايا الفيروسي في دراستنا (82.3% من أفراد هذه المجموعة)

بينما كان الصداع هو العرض الأشيع عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض وكذلك التهاب السحايا الفيروسي والنسب هي (81.8%، 80%) بالترتيب.

التخليط واضطراب الوعي كان العرض الأشيع عند مرضى التهاب السحايا والدماع الفيروسي بنسبة 88.9% وكان التخليط هو العرض الوحيد عند مريضين من هذه المجموعة.

الاختلاجات والأعراض البؤرية كانت أكثر شيوعاً في مرضى التهاب السحايا والدماع بنسبة (55.5%، 22.2%) والجدول (2) يبين توزع الأعراض السريرية عند مرضى التهاب السحايا في دراستنا.

جدول 2 توزع الأعراض السريرية عند مرضى التهاب السحايا في دراستنا

الاعراض السريرية	نوع التهاب السحايا			
	PM	PTBM	VM	VME
ترفع حروري	14(82.3%)	7(63.6%)	11(73.3%)	7(77.8%)
الصداع	13(76.5%)	9(81.8%)	12(80%)	4(44.4%)
الغثيان والقيء	9(52.9%)	4(36.4%)	7(46.7%)	4(44.4%)
الاختلاجات	3(17.6%)	1(9%)	2(13.3%)	5(55.5%)
تخليط واضطراب الوعي	6(35.2%)	3(27.3%)	3(20%)	8(88.9%)
الاعراض البؤرية	2(11.7%)	1(9%)	0	2(22.2%)



## موجودات السائل الدماغي الشوكي CSF:

عدد الخلايا وفقاً لنمط التهاب السحايا:

حوالي 50 % من مرضى التهاب السحايا القحي في دراستنا كان تعداد خلايا ال CSF لديهم أكثر من 400 خلية /م<sup>3</sup>

بينما كانت معظم حالات التهاب السحايا الفيروسي والجرثومي المجهض والتهاب السحايا والدماغ الفيروسي لديها تعداد خلايا CSF أقل من 100 خلية/م<sup>3</sup> وكانت نسبهم (93.3%، 90.9%، 77.8%) على الترتيب.

والجدول التالي يبين عدد خلايا ال CSF عند مرضى التهاب السحايا في دراستنا

جدول 3 نتائج فحص السائل الدماغي الشوكي (تعداد الخلايا) تبعاً للأنماط المختلفة للتهاب السحايا

تعداد الخلايا (خلية/م <sup>3</sup> )	نوع التهاب السحايا			
	PM	PTBM	VM	VME
أقل من 100	1(5.9%)	10(90.9%)	14(93.3%)	7(77.8%)
200 - 101	5(29.4%)	1(9.1%)	1(6.6%)	2(22.2%)
300 - 201	2(11.7%)	0	0	0
400 - 301	1(5.9%)	0	0	0
أكثر من 400	8(47%)	0	0	0

قيم البروتين وفقاً لنمط التهاب السحايا:

في التهاب السحايا القحي والمجهض كانت غالبية الحالات لديها بروتين CSF أكثر من 50ملغ/دل (باستثناء حالة وحيدة)

بينما في التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا والدماغ الفيروسي كانت أغلب الحالات لديها بروتين CSF أقل من 50ملغ/دل بنسب (86.7%، 66.7%) على الترتيب.

بلغت حساسية ارتفاع البروتين في السائل الدماغي الشوكي أكثر من 50 ملغ/دل في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي القحي 94.1 % بينما بلغت النوعية 79.1 %، بينما بلغت حساسيته في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض 100% مع نوعية 79.1 %.

والجدول التالي يبين قيم بروتين ال CSF وفقاً لنمط التهاب السحايا

جدول 4 نتائج فحص السائل الدماغي الشوكي (البروتين) تبعاً لأنماط المختلفة لالتهاب السحايا

البروتين (ملغ/دل)	نوع التهاب السحايا			
	PM	PTBM	VM	VME
<50	1(5,9%)	-----	13(86,7%)	6(66,7%)
50-100	15(88,2%)	10(90,9%)	2(13,3)	2(22,2%)
>100	1(5,9%)	1(9,1%)	—	1(11,1%)

نسبة غلوكوز ال CSF / سكر الدم عند أفراد البحث تمت معايرة غلوكوز الدم لحظة إجراء البزل القطني للمقارنة مع سكر ال CSF النسبة بين غلوكوز ال CSF / غلوكوز الدم كانت كما يلي:

أقل من 0.4 عند 70 % من مرضى التهاب السحايا القحي و 91 % من مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض أكبر من 0.5 عند 86.7 % من مرضى التهاب السحايا الفيروسي و 66.7 % من مرضى التهاب السحايا والدماغ الفيروسي.

بلغت حساسية هذه النسبة عندما تكون أقل من 0.4 في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي القحي 70.6 % مع نوعية 100%، بينما بلغت حساسيتها في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض 90.9 % مع نوعية 100%.

والجدول التالي يبين نسبة غلوكوز ال CSF / سكر الدم عند أفراد البحث

جدول 5 نتائج فحص السائل الدماغي الشوكي (السكر) تبعاً لأنماط المختلفة لالتهاب السحايا للمرضى

السكر	نوع التهاب السحايا			
	PM	PTBM	VM	VME
أقل من 0.3	3(17.6%)	5(45.5%)	—	0
0.3 – 0.4	9(52.9%)	5(45.5%)	—	0
0.4 – 0.5	5(29.4%)	1(9%)	2(13.3%)	3(33.3%)
أكبر من 0.5	—	-----	13(86.7%)	6(66.7%)

قيم CRP السائل الدماغي الشوكي لدى أفراد البحث بلغ متوسط ال CRP في السائل الدماغي الشوكي عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي القحي  $4.8 \pm 19.84$  ملغ/ل في حين بلغ عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض  $4.7 \pm 19.80$  ملغ/ل وبلغ عند مرضى التهاب السحايا الفيروسي  $0.1 \pm 0.71$  ملغ/ل وبلغ عند مرضى التهاب السحايا والدماغ الفيروسي  $0.3 \pm 0.90$  ملغ/ل

كان متوسط الـ CRP في السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الجرثومي (القيحي والمجهض) أعلى من متوسط الـ CRP في السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الفيروسي و التهاب السحايا والدماغ الفيروسي مع فارق ذو قيمة إحصائية هامة  
p-value=0.0001

والجدول التالي يبين متوسط الـ CRP السائل الدماغي الشوكي حسب الانماط المختلفة لالتهاب السحايا  
جدول 6 متوسط الـ CRP في السائل الدماغي الشوكي عند أفراد البحث

CRP (ملغ/ل)	نوع التهاب السحايا			
	PM	PTBM	VM	VME
Mean	19.84	19.80	0.71	0.90
SD	4.8	4.7	0.1	0.3

توزع قيم الـ CRP في السائل الدماغي الشوكي (تبعاً للأنماط المختلفة لالتهاب السحايا) 94.1 % من مرضى التهاب السحايا القيحي و 91 % من مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض كانت لديهم قيمة CRP الـ CSF أعلى من 10 ملغ/ل  
بينما كل حالات التهاب السحايا الفيروسي و التهاب السحايا والدماغ الفيروسي كانت لديهم قيم الـ CRP في الـ CSF أقل من 5 ملغ/ل.  
والجدول التالي يبين ذلك:

جدول 7 نتائج فحص السائل الدماغي الشوكي ( CRP) تبعاً للأنماط المختلفة لالتهاب السحايا

CRP (ملغ/ل)	نوع التهاب السحايا			
	PM	PTBM	VM	VME
0 - 5	0	0	15(100%)	9(100%)
5.1 - 10	1(5.9%)	1(9%)	0	0
10.1 - 15	4(23.5%)	4(36.4%)	0	0
15.1 - 20	4(23.5%)	2(18.2%)	0	0
>20	8(47%)	4(36.4%)	0	0

وعند نقطة قطع 11.2 ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي 88.23 % في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي القيحي  
فيما بلغت النوعية 100% مع قيمة تنبؤية إيجابية 100% وقيمة تنبؤية سلبية 92.30 % مع دقة 95.12%

جدول 8 حساسية ونوعية CRP السائل الدماغي الشوكي عند نقطة قطع 11.2 ملغ/ل في التهاب السحايا الجرثومي القيحي

<b>Sensitivity</b>	<b>88.23% [83.3-94.8]</b>
<b>Specificity</b>	<b>100% [92.2-100]</b>
<b>PPV</b>	<b>100% [94.3-100]</b>
<b>NPV</b>	<b>92.30% [80.1-96.2]</b>
<b>Accuracy</b>	<b>95.12% [81.2-97.2]</b>

وعند نقطة قطع 10.9 ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي 90.9% في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض PTBM، فيما بلغت النوعية 100% والجدول التالي يوضح ذلك

جدول 9 حساسية ونوعية CRP السائل الدماغي الشوكي عند نقطة قطع 10.9 ملغ/ل في التهاب السحايا الجرثومي المجهض PTBM

<b>Sensitivity</b>	<b>90.9% [78.6-94.9]</b>
<b>Specificity</b>	<b>100% [93.4-100]</b>
<b>PPV</b>	<b>100% [92.2-100]</b>
<b>NPV</b>	<b>96% [91.2-97.3]</b>
<b>Accuracy</b>	<b>97.1% [87.4-99.5]</b>

### المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

التشخيص المبكر لالتهاب السحايا وتحديد نمطه حسب العامل المسبب بأسرع وقت ممكن هو حاجة ملحة لوضع العلاج المناسب وتحديد الإنذار.

التحليل الخلوي والكيميائي للسائل الدماغي الشوكي CSF قد لا يكون كافياً لوضع التشخيص.

الزرع الجرثومية تتطلب وقتاً طويلاً وهي غير مفيدة في حال تناول السابق للصادات.

تفاعل البوليمراز المتسلسل PCR اختبار عالي الحساسية والدقة لكنه مكلف وغير متوفر دائماً.

يرتفع ال CRP في التهاب السحايا في ال CSF بسبب الانتشار المنفعل عبر الأغشية السحائية الملتهبة [6]

تم إجراء هذا البحث لتقييم فعالية CRP السائل الدماغي الشوكي كوسيلة سريعة ورخيصة ومتوفرة لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي (الحاد القيحي والمجهض) عند البالغين، وللتمييز بينه وبين الأشكال الأخرى من التهاب السحايا.

شمل البحث 52 مريضاً (29 ذكر، 23 أنثى) لديهم أعراض وعلامات سريرية موجهة لالتهاب السحايا، تم إجراء بزل قطني مع تحاليل كاملة على عينة ال CSF مع قياس مستوى ال CRP في ال CSF.

تم تصنيف المرضى حسب الموجودات السريرية والمخبرية إلى أربع مجموعات:

1- مجموعة التهاب السحايا القيحي PM (17 مريض)

2- مجموعة التهاب السحايا المجهض PTBM (15 مريض)

3- مجموعة التهاب السحايا الفيروسي VM (11 مريض)

4- مجموعة التهاب السحايا والدماغ الفيروسي VME (9 مريض).

تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 18-85 سنة، وبلغ وسط أعمارهم Median 36.5 سنة.

غالبية مرضى التهاب السحايا القيحي والتهاب السحايا الفيروسي كانوا ضمن الفئة العمرية (20-40) سنة، بينما

غالبية مرضى التهاب السحايا المجهض وكذلك مرضى التهاب السحايا والدماغ الفيروسي كانوا أكبر من 40 سنة.

التخليط واضطراب الوعي كان العرض الأشيع لدى مرضى التهاب السحايا والدماغ الفيروسي في دراستنا (8 مرضى من

أصل 9) وكان هو العرض الوحيد عند مريضين من هذه المجموعة، مما يؤكد على ضرورة إجراء بزل قطني لكل

مريض اضطراب وعي غير مفسر.

النتيجة الرئيسية لهذه الدراسة كانت ارتفاع قيم ال CRP في ال CSF في التهاب السحايا الجرثومي القيحي والمعالج

معالجة ناقصة (المجهض)، إذ كانت غالبية حالات PM و PTBM لديها قيم CRP في السائل الدماغي الشوكي أعلى

من 10ملغ/ل، بينما كانت كل حالات VM و VME لديها قيم CRP أقل من 5ملغ/ل في ال CSF.

كان متوسط ال CRP في السائل الدماغي الشوكي عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي (القيحي والمجهض) أعلى

من متوسط ال CRP في السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا والدماغ الفيروسي مع

فارق ذو قيمة إحصائية هامة  $p\text{-value}=0.0001$

عند نقطة قطع 11.2 ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي 88.23% في تشخيص التهاب السحايا

الجرثومي القيحي، فيما بلغت النوعية 100%. وعند نقطة قطع 10.9 ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي

الشوكي 90.9% في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض PTBM، فيما بلغت النوعية 100% مما يجعله

اختباراً موثقاً لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي القيحي والمجهض

### المقارنة مع الدراسات العالمية:

في دراسة أجراها Aharwer S [12] عام 2016 على 70 مريض التهاب السحايا تم تصنيفهم إلى 30 مريض PM و 4

مرضى VM و 36 مريض TBM حسب موجودات ال CSF، قام بقياس مستويات ال CRP في ال CSF مستخدماً

طريقة التحليل العكارية (Turbidimeter) وهي نفس الطريقة المستخدمة في دراستنا، كان نصف مرضى PM في

هذه الدراسة ضمن الفئة العمرية (20-40) سنة وهو ما يتوافق مع دراستنا، كانت الحرارة أشيع الأعراض في مرضى

ال PM وهو ما يتفق مع دراستنا، وكان الصداع هو العرض الرئيسي في VM مع تفاوت هام بالنسب حيث بلغت

نسبة الصداع في دراسة Aharwer S 100% بينما بلغت في دراستنا 80% وقد يكون سبب هذا الاختلاف هو

صغر عينة VM في دراسته.

بينما في دراسة مصرية ل Fouad R 2014 [13] على 623 مريض التهاب السحايا منهم 457 جرثومي كان الترفع الحروري هو العرض الأشيع في PM بنسبة 87.8% في حين كانت في دراستنا 82.3%، حدثت الاختلاجات عند 23.4% من مرضى PM في الدراسة المصرية مقابل 17.6% في دراستنا، كانت صلابة النقرة وكيرينغ في الدراسة المصرية موجودة عند 71.8%، 40.9% بالترتيب من مرضى PM يقابلها 82.3%، 58.8% بالترتيب في دراستنا وتعكس الاختلافات في الأرقام اختلاف حجم العينة بين الدراستين.

في دراسة Aharwer S بلغ متوسط ال CRP في CSF عند مرضى  $16 \pm 5.8$  PM /مغ/ل في حين بلغ في دراستنا  $4.8 \pm 19.84$  /مغ/ل بينما بلغت مستوياته في مرضى  $0.8 \pm 0.4$  VM /مغ/ل في دراسة Aharwer S يقابلها  $0.1 \pm 0.71$  /مغ/ل في دراستنا حيث استنتج Aharwer S أن CSF CRP من المشعرات الجيدة لتشخيص التهاب السحايا الفيحي PM مع حساسية ونوعية بلغت (90% ، 97.5%) بالترتيب عند نقطة قطع 10/مغ/ل وهي نتيجة قريبة من نتائج دراستنا، في حين في دراسة Jain S 2016 [14] بلغت الحساسية 93.5% والنوعية 94.4% عند نقطة القطع 10/مغ/ل في تشخيص التهاب السحايا الفيحي PM وقد أجريت هذه الدراسة على 138 مريض التهاب السحايا متوقع، تم تصنيفهم مخبرياً إلى 31 مريض PM و 24 مريض VM و 83 مريض TBM وقد كانت متوسطات ال CSF-CRP في هذه الدراسة أعلى من القيم في دراستنا إذ بلغ متوسط CSF-CRP في التهاب السحايا الفيحي في دراسة Jain S  $32.51 \pm 2.03$  /مغ/ل وفي التهاب السحايا الفيروسي  $2.42 \pm 0.36$  /مغ/ل يمكن تفسير ذلك باختلاف الطريقة المستخدمة في معايرة ال CSF-CRP.

كما أنه في دراسة إيرانية نشرت عام 2008 أجريت على 60 مريض لديهم أعراض مبكرة لالتهاب السحايا في مشافي مدينة زنجان، تم تقسيم المرضى الى مجموعتين متساويتين من التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي وتم أخذ عينات CSF وإجراء اختبارات كيميائية وخلوية عليها، أظهرت النتائج ارتفاع CRP في السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الجرثومي مقارنة بالفيروسي دون وجود تأثير هام لمدة المرض، العمر، الجنس ودرجة حرارة الجسم على قيم CRP مع حساسية 93.3% ل CSF-CRP في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي. [15]

بينما في دراسة أخرى في مدينة كومكور الهندية أجراها Belagavi عام 2011 [16] على 50 مريض تم تشخيص التهاب السحايا لديهم اعتماداً على الموجودات السريرية وتحليل CSF مع قياس مستويات CRP و ADA ضمن السائل الدماغي الشوكي لديهم، وجد أن CRP السائل الدماغي الشوكي كان أعلى بشكل ملحوظ في التهاب السحايا الفيحي مقارنة بغير الفيحي مع حساسية 83,3% ونوعية 100% ودقة 98%. وهو ما يتوافق تماما مع الحساسية والنوعية في دراستنا.

تتفق كل الدراسات السابقة بأن CSF-CRP اختبار سهل وسريع وذو نوعية عالية لالتهاب السحايا الفيحي ويفسر ارتفاعه في ال CSF في حالة التهاب السحايا بزيادة نفوذية الحاجز الدموي-الدماغي في حالة الالتهاب مما يسمح بارتشاح الجزيئات الكبيرة مثل CRP.

كما أن ارتفاعه في التهاب السحايا بالجراثيم سلبية الغرام مقارنة بإيجابية الغرام قد يفسر بقدره عديد السكريد الشحمية الداخلية المنشأ، الموجودة في الجراثيم سلبية الغرام ولكن ليس في إيجابية الغرام على التأثير على نفوذية الحاجز الدموي الدماغي، أكسيد النيتريك في ال CSF قد يكون متورطاً في هذه الآلية إذ أن تركيزه في CSF أعلى في التهاب السحايا بالجراثيم سلبية الغرام. هذا الاحتمال يدعمه فعالية أعلى من قبل الجراثيم سلبية الغرام في تحريض البالعات على إنتاج أكسيد النيتريك، التفسير الآخر المثير للاهتمام هو ملاحظة أن عديدات السكريد الشحمية التي تنتجها

الجراثيم سلبية الغرام تحرض الإنتاج المحلي ل CRP في الجهاز العصبي المركزي، يمكن إنتاج CRP في الخلايا العصبية، ويمكن لعديدات السكاريد الشحمية أن تحفز إنتاج ال CRP في مواقع الكبد الإضافية. هذا قد يفسر أيضا الزيادة النسبية ل CRP المصل في حالات التهاب السحايا بالجراثيم سلبية الغرام. [17، 18]

تختلف دراستا Aharwer S و Jain S عن دراستنا بعدد مرضى التهاب السحايا السلي حيث بلغ عددهم 36 من أصل 70 مريض في دراسة Aharwer S و 83 من أصل 138 مريض في دراسة Jain S في حين تم تشخيص حالة التهاب سحايا سلي وحيدة في دراستنا تم استبعادها. ويفسر ذلك بالتدبير الجيد للسائل الرئوي في بلادنا إذ أدى وجود مراكز خاصة ومجانية لعلاج مرضى السل في بلدنا إلى تناقص هام في حالات السل خارج الرئوي ومنها التهاب السحايا السلي.

في دراسة Kumar 2010 [19] على 45 مريض (15 مريض PM، 15 التهاب سحايا غير قيجي، 15 شاهد) أعمارهم فوق 18 سنة، كان متوسط مستوى CSF CRP أعلى بكثير في مجموعة التهاب السحايا القيجي (28.88 ملغم / لتر)، مقارنة بالتهاب السحايا غير القيجي (1.84 ملغم / لتر) ومجموعات الشواهد (0.15 ملغم / لتر) الذي كان ذات دلالة إحصائية ( $P < 0.0001$ )

تختلف الدراسات المذكورة سابقاً عن دراستنا بعدم وجود عينة من مرضى التهاب السحايا الجرثومي المعالج معالجة ناقصة (PTBM) المتزايدة أعدادهم بسبب تناول العشوائى للصادات المتزايد، حيث يؤثر تناول الصادات على نتائج الزرع الجرثومي والموجودات الخلوية ل CSF مما يجعل تشخيصهم تحدياً كبيراً للطبيب مما يستوجب البحث عن معايير سهلة ومتوفرة تساعد في تشخيصهم. حيث نقل إيجابية الزرع الجرثومية من 88% إلى 55% بعد 4 ساعات من البدء بالصادات مما يقلل من أهمية تلوين غرام والزرع الجرثومية في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي [4] كما أن العديد من الدراسات المجرة على ال CSF عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي المعالجين بالصادات بشكل غير كافٍ أظهرت نقص في نسبة المعتدلات مع سيطرة للمفاويات في هؤلاء المرضى دون تأثير السكر والبروتين [20]

في دراستنا بلغ متوسط CSF-CRP عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض  $4.7 \pm 19.80$  ملغم/ل، حيث 91% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض كانت لديهم قيمة CRP ال CSF أعلى من 10 ملغم/ل، وعند نقطة قطع 10.9 ملغم/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي 90.9% في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض PTBM، فيما بلغت النوعية 100% مما يجعله اختباراً موثقاً لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض، وهي نتائج مختلفة عن دراسة نييالية [21] ل Malla K 2013 على 140 طفل (32 PM، 27 PTBM، 36 VM، 10 TBM، 37 شواهد) كان متوسط CSF-CRP عند مرضى PTBM (23.11 ملغم/ل) وبلغت حساسيته 66.66% والنوعية 63.71% في تشخيص التهاب السحايا المجهض، قد يعود تدني الحساسية والنوعية في هذه الدراسة عن دراستنا إلى اختلاف الفئة العمرية المدروسة. وقد قمنا بهذه المقارنة لعدم وجود دراسات على التهاب السحايا المجهض عند البالغين.

يحد من قوة الدراسة التي أجريناها صغر عينة الدراسة رغم إدخال كل الحالات المقبولة بشك التهاب سحايا في الشعبة العصبية خلال سنة كاملة في الدراسة، وقد يكون من ضمن التفسير المحتمل لذلك هو قصر زمن الدراسة، وتناقص حالات التهاب السحايا في الفترة الأخيرة بسبب اللقاحات حيث في النشرة الوبائية السورية الصادرة عن وزارة الصحة السورية عام 2012 سجلت 339 حالة التهاب سحايا جرثومي في سوريا في عام 2012، مما يقترح دراسة تستمر زمنياً أطول مع إدخال أكبر عدد ممكن من المشافي والمراكز الصحية في دراسة مستقبلية أوسع.

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

- تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 18-85 سنة، وبلغ واسط أعمارهم 36.5Median سنة.
- غالبية مرضى التهاب السحايا القيحي والتهاب السحايا الفيروسي كانوا ضمن الفئة العمرية (20-40) سنة، بينما غالبية مرضى التهاب السحايا المجهض وكذلك مرضى التهاب السحايا والدماع الفيروسي كانوا أكبر من 40 سنة.
- الترفع الحروري هو العرض الأشيع عند مرضى التهاب السحايا القيحي في دراستنا، والصداع هو العرض الأشيع عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي المجهض والفيروسي بينما التخليط واضطراب الوعي هو العرض الأشيع لدى مرضى التهاب السحايا والدماع الفيروسي في دراستنا (8مرضى من أصل 9) وهو العرض الوحيد عند مريضين من هذه المجموعة.
- 94.1% من مرضى PM و91% من مرضى PTBM كان لديهم قيم CRP في السائل الدماغي الشوكي أعلى من 10ملغ/ل، بينما كانت كل حالات VM و VME لديها قيم CRP أقل من 5ملغ/ل في ال CSF.
- كان متوسط ال CRP في السائل الدماغي الشوكي عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي (القيحي والمجهض) أعلى من متوسط ال CRP في السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الفيروسي والتهاب السحايا والدماع الفيروسي مع فارق ذو قيمة إحصائية هامة  $p\text{-value}=0.0001$
- عند نقطة قطع 11.2 ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي 88.23% في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي القيحي، فيما بلغت النوعية 100%. وعند نقطة قطع 10.9 ملغ/ل بلغت حساسية CRP السائل الدماغي الشوكي 90.9% في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي المجهض PTBM، فيما بلغت النوعية 100% مما يجعله اختبارةً موثوقاً لتشخيص التهاب السحايا الجرثومي القيحي والمجهض

### التوصيات:

- قياس مستوى ال CRP في السائل الدماغي الشوكي كإجراء روتيني عند المرضى الذين لديهم مظاهر سريرية موجبة لالتهاب السحايا بسبب حساسيته ونوعيته العاليتين في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي القيحي والمعالج معالجة ناقصة.
- التشجيع على تطبيق هذا التحليل المخبري في المشافي دون أن ننسى ضرورة تطوير الاجراءات الاستقصائية الأكثر دقة : PCR ، الزرع والتحصن الجرثومي لعينة ال CSF .
- إمكانية مشاركة مشافي أخرى في دراسات مماثلة/ خاصة أمام سهولة الإجراء المخبري .
- رفع مستوى إحصاء حالات التهاب السحايا في المحافظة .

### المراجع

1. van Ettehoven CN, van de Beek D, Brouwer MC. *Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges*. Clin Microbiol Infect. 23(9),2017; 601–6.
2. Van de beek D, et al. *Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data*. Lancet Neurol. vol (3) 2010254-63.
3. Brouwer MC, Thwaites GE, et al. *Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis*. Lancet; 380, 2012:1684-92.



4. Nigrovic LE, Malley R, et al. *Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis*. Pediatrics 2008; 122:726-30.
5. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis*. Clin Infect Dis.39(9), 2004:1267–84.
6. Smith E. C-reactive protein in the emergency department. Emer Med J, vol23; 2006:(2413)
7. Sharad B, Rimzim G, et al. “*Quantitative levels of C- Reactive Protein in Cerebrospinal Fluid in Children with Bacterial and Other Meningitis*”. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences Vol2, Issue 25, 2013; June 24,4594-4598.
8. Mishra NR, Sahoo BK, et al. *Role of CSF c-reactive protein for rapid diagnosis and differentiation of different forms of meningitis in children*. Journal of clinical and diagnostic research., vol12(8) 2018 Aug 5-8.
9. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals; Bacterial meningitis 2017. [Http://www.who.int/vpd/sentinel](http://www.who.int/vpd/sentinel).
10. Spanos A, Harrell E, et al. *Differential diagnosis of acute meningitis .an analysis of the predictive value of initial observation*. JAMA1989; 262:2700.
11. Venkatesan A, Tunkel AR, International Encephalitis Consortium, et al. *Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium*. Clin Infect Dis.2013; 57:1114–28.
12. Aharwer S, Kansal A, et al. *Usefulness of cerebrospinal fluid C-Reactive Protein in patients of meningitis*. Journal of Evolution and Research in General Medicine, 2016,29(1)1-5.
13. Fouad R, Khairy M, et al. *Role of clinical presentation and routine CSF analysis in the rapid diagnosis of acute bacterial meningitis in cases of negative gram-stained smears*. Journal of Tropical Medicine. 2014;213762(1-7).
14. Jain S et al. *Role of C- reactive proteins in cerebro-spinal fluid in differentiating pyogenic from nonpyogenic meningitis*. Int J Res Med Sci. 2016 Jul;4(7):2839-2842.
15. Asadi D, Amini B, et al. *Survey of Cerebrospinal Fluid (CSF and C-Reactive Protein (CRP) for Differentiation of Bacterial and Viral Meningitis in Loghman Hakim, Aliasghar and Valiasr Hospitals of Zanjan*, I J Id.2008.05.1297.
16. Belagavi. A, C, Shalini.M. *Cerebrospinal Fluid C Reactive Protein and Adenosine Deaminase in Meningitis in Adult*. JAPI • September 2011 • VOL. 59; 557-560
17. Wispelwey, B., Lesse, A.J., Hansen, E.J., Scheld, W.M. 1988. *Haemophilus Influenza lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier induced permeability during experimental meningitis in the rat*. J. Clin. Invest.,82: 1339 1346.
18. Yasojima, K., Schwab, C., McGeer, E.G., McGeer, P.L. 2000. *Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer s disease*. Brain Res., 887: 80 89.
19. Kumar A, et al. *Significance of Cerebrospinal Fluid C-reactive Protein Level in Pyogenic and Non-pyogenic Meningitis in Adults*. JIACM 2010; 11(2): 112-5.
20. Abeledo Mezquita G. *CSF changes in partially treated bacterial meningitis*. Am Esp Pediatr 1976Jan-Feb,9(1)42-7
21. Malla K, Malla T, et al. *Is cerebrospinal fluid C-reactive protein a better tool than blood C-reactive protein in laboratory diagnosis of meningitis in children*. Sultan Qaboos University Med J 2013;13(93-99).