

بررسی رابطه تیتتر CRP سرم و مایع نخاع بانوع باکتریال و ویرال مننژیت مراجعین به بیمارستانهای لقمان حکیم، کودکان مفید تهران و ولی عصر (عج) زنجان

دکتر محمدحسین اسدی*، شیده مهر مفخم** و عبدالرضا اسماعیل زاده***

خلاصه:

بیماری مننژیت یکی از اورژانسهای پزشکی در جهان به خصوص در جوامع در حال توسعه است. مننژیت باکتریال سیر پیشرونده سریع داشته و در صورت عدم تشخیص به موقع و درمان مناسب کشنده می باشد و مننژیت ویرال که خود کنترل می شود دو نوع شایع و مطرح این بیماری در کلینیک می باشد. معمولاً در تشخیص بین مننژیت باکتریال و ویرال مشکلاتی وجود دارد، در حال حاضر به علایم کلینیکی، آزمایشهای سیتوشیمیایی و میکروبیولوژیک تکیه می شود ولی به جهت زمان لازم جهت کشت و تأیید تشخیص و طولانی بودن آن پیدا کردن روش سریع و مطمئن که قبل از نتایج کشت عفونت باکتریال را از ویرال مشخص نماید گامی مهم در جهت نجات جان بیمار خواهد بود. در بسیاری از تحقیقات انجام شده در این خصوص نقش CRP را مورد سؤال قرار داده اند. با توجه به موارد فوق در این تحقیق در نظر است رابطه میزان تیتتر CRP سرم و مایع نخاع بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی ذیربط با نوع باکتریال و ویرال مننژیت با استفاده از روش راحت، ساده، حساس، در دسترس و ارزان slide latex agglutination تعیین شود.

تعداد کل افراد ۶۰ نفر بود که به طور مساوی در دو گروه تقسیم شدند. نتایج حاصله از یافته های این مطالعه بیانگر وجود رابطه معنی دار بین تیتتر افزاینده CRP سرم در مبتلایان به مننژیت باکتریال در مقایسه با مننژیت ویرال است ($P < 0.0001$). میانگین و انحراف معیار تیتتر CRP سرم مایع نخاع در دو گروه مورد مطالعه ($P < 0.000001$) با استفاده از آزمون mann-whitney اختلاف معنی داری را نشان می دهد. توزیع فراوانی میزان پروتئین و گلوکز مایع نخاع در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری داشته و در ارتباط با تیتتر CRP در تأیید تشخیص مننژیت باکتریال از ویرال با هم مطابقت دارد. این مطالعه نشان داد که هیچ رابطه معنی داری بین تیتتر CRP در دو گروه و تب (fever) وجود ندارد. افراد مورد مطالعه این تحقیق از نظر سنی و جنسی تفاوت معنی داری در دو گروه مورد مطالعه با هم نداشتند. با توجه به اختصاصیت و حساسیت بالای این روش و آسان، ارزان و در دسترس بودن کیت سنجش CRP و با توجه به نتایج دیگر تحقیق انجام آزمایش CRP در کنار سایر آزمایشهای روتین و رایج در جهت افتراق مننژیت باکتریال از ویرال و همچنین در جهت تأیید درمان مننژیت باکتریال توصیه می شود چرا که مطابق نتایج این تحقیق حساسیت و اختصاصیت سنجش CRP در مایع نخاع مبتلایان به مننژیت باکتریال در مقایسه با ویرال به ترتیب ۹۳/۳۳٪ و ۱۰۰٪ بود و در سرم مبتلایان به مننژیت باکتریال در مقایسه با ویرال حساسیت ۱۰۰٪ نشان داده است. لذا با توجه موارد فوق انجام تست CRP براساس آگلوتیناسیون لاتکس برای تشخیص مننژیت باکتریال توصیه می شود.

* متخصص میکروبیولوژی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان.

** عضو هیئت علمی گروه ایمنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

*** کارشناس ارشد ایمنولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان.

واژه‌های کلیدی: مننژیت باکتریال، مننژیت ویرال، پروتئین واکنشی - سی

مقدمه:

هنوز بیماری مننژیت بعلت مننگوکوک بطور گسترده بعنوان یک مشکل جهانی مطرح است. این بیماری به خصوص در جوامع در حال توسعه همراه با تلفات زیادی میباشد بطوریکه از سال ۱۹۶۰ در ایالات متحده میزان بیماری مننژیت منگوکوکی در محدوده ۹/ تا ۱/۵ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت باقی مانده است؛ عبارت دیگر ۲۵۰۰ تا ۳۰۰۰ نفر در سال مبتلا میشوند (۱). طبق برآوردهای Feldman در طول سالهای ۱۹۳۹ تا ۱۹۶۹ حدود ۶۰۰/۰۰۰ مورد بیماریهای در جهان وجود داشته که بیش از ۱۰۰/۰۰۰ نفر از آنها دچار مرگ شده‌اند (۲). مننژیت باکتریال سیر پیشرونده، سریع داشته و در صورت عدم تشخیص به موقع و درمان مناسب کشنده میباشد در مقابل مننژیت ویرال خود بخود کنترل میشود؛ و لزوم افتراق این دو از هم از فوریتهای پزشکی محسوب میگردد. در حال حاضر به علایم کلینیکی، آزمایشهای بیوشیمیایی سرم و مایع نخاع، رنگ آمیزی و کشت مایع نخاع تکیه می‌شود در بسیاری موارد آزمایشهای بیوشیمیایی و علائم کلینیکی مننژیت باکتریالی را مطرح مینمایند اما به منظور تأیید و شروع درمان مناسب ۴۸ ساعت جهت نتیجه کشت زمان لازم است که این خود تهدیدی برای جان بیمار میباشد. پیدا کردن روشی سریع و مطمئن که قبل از کشت عفونت باکتریال را از ویرال مشخص نماید گامی مهم در جهت نجات جان بیمار خواهد بود. در مطالعات زیادی به نقش پروتئین واکنشی - سی^(۱) (CRP) در تمایز این دو از یکدیگر تاکید شده است (۳ و ۴). افزایش چشمگیر (CRP) در مننژیت باکتریال نسبت به مننژیت ویرال در بسیاری از مقالات به

عنوان یک پارامتر تعیین کننده نوع بیماری مطرح شده است (۱۱ و ۱۰ و ۹ و ۸ و ۷ و ۶ و ۵). در مقابل عده‌ای از محققین لزوم انجام (CRP) را مورد سوال قرار داده‌اند (۱۱). با توجه به موارد فوق در این تحقیق در نظر است ارتباط میزان (CRP) با نوع مننژیت باکتریال و ویرال در جمعیت مورد نظر محققین تعیین شود.

مواد و روشها:

روش مطالعه این تحقیق عبارتست از مطالعه تحلیلی (Analytical study) از نوع مورد - شاهدهی که با مراجعه به بیمارستانی لقمان حکیم، کودکان مفید تهران و ولیعصر زنجان کلیه بیماران را که به این مراکز مراجعه کرده‌اند مورد بررسی قرار داد. در ابتدا پرسشنامه‌ای از بیماران تکمیل شده و بر اساس آن و معاینات پزشک متخصص، بیمارانی که دچار سردرد، سرگیجه، تب، استفراغ و گرفتگی عضلات گردن بودند انتخاب و در نهایت آنهایی که دارای حداقل دو علامت استفراغ و سردرد بودند به عنوان افراد مشکوک به مننژیت وارد تحقیق شدند.

برای تشخیص قطعی بیماری مننژیت و نوع آن از بیماران^{CC} ۳ خون وریدی توسط تکنسین آزمایشگاه و^{CC} ۱/۵ مایع نخاع از طریق پونکسیون کمری (LP) توسط پزشک اخذ و جهت انجام آزمایشهای شمارش گلبولهای سفید (WBC)^(۲) در خون و مایع نخاع، قند و پروتئین توتال مایع نخاع و^{CC} ۵/ مایع نخاع جهت انجام کشت و رنگ آمیزی گرم مایع نخاع به آزمایشگاه فرستاده شد.

یافته‌های جدول شماره (۲) میانگین، انحراف معیار تیتراژ CRP مایع نخاع در دو گروه مورد مطالعه با $P < 0/000001$ با استفاده از آزمون mann-whitney اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد.

در جدول (۳) توزیع فراوانی میزان پروتئین مایع نخاع به تفکیک در دو گروه مورد مطالعه با $P < 0/000001$ با استفاده از آزمون mann-whitney اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد.

در جدول (۴) توزیع فراوانی مقدار گلوکز مایع نخاع در دو گروه مننژیت باکتریال و مننژیت ویرال با استفاده از آزمون mann-whitney اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0/000001$).

مطابق جدول (۵) توزیع فراوانی مبتلایان در دو گروه مورد و شاهد در ارتباط با وجود یا عدم وجود تب و افزایش تیتراژ CRP رابطه معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

مطابق یافته‌های تحقیق توزیع تیتراژ CRP سرم در دو گروه مننژیت باکتریال (گروه ۱) و مننژیت ویرال (گروه ۲) در نمودار شماره (۱) نشان داده شده است. در نمودار شماره (۲) توزیع تیتراژ CRP مایع نخاع در دو گروه مننژیت باکتریال (گروه ۱) و مننژیت ویرال (گروه ۲) نمایش داده شده است.

افراد مورد مطالعه از نظر سنی و جنسی در گروه‌های باکتریال و ویرال تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند.

بحث:

مننژیت یکی از بیماری‌های عفونی و از مشکلات مهم اپیدمیولوژیک و اورژانس‌های پزشکی محسوب می‌گردد و لزوم تصمیم‌گیری سریع با توجه به یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی و درمان مناسب را طلب می‌کند. تشخیص و افتراق مننژیت باکتریال از ویرال تعیین‌کننده است چرا که پروتکل درمانی و نگهداری بیمار با توجه به نوع عامل

شمارش (WBC) به وسیله دستگاه کولترسیسمکس (K1000)، آزمایش‌های بیوشیمیایی توسط دستگاه اتوآنالیزور (RA1000) و پروتئین مایع نخاع به روش سولفوسالسیلیک اسید انجام شد. باقی‌مانده سرم مایع نخاع جهت آزمایش و تیتراسیون CRP به روش Latex agglutination Slide باکیت Cenogenics-USA آزمایش گردید.

تعداد بیماران در این تحقیق جمعاً ۶۰ نفر بود که به دو گروه ۳۰ نفری مننژیت باکتریال و غیر باکتریال (ویرال) پس از نتایج کشت و آزمایش‌های بیوشیمیایی تقسیم شدند. از نظر سن و جنس دو گروه تفاوتی با هم نداشتند. افراد مورد مطالعه طبق پرسشنامه‌ای تنظیمی فاقد بیماری‌های عفونی، تب روماتیسمی، هیپاتیت و بیماری‌های کبدی، نقایص بارز سیستم ایمنی، سابقه انفارکتوس در یک ماهه اخیر و سابقه واکسیناسیون اخیر بودند و از هیچگونه داروی سرکوبگر ایمنی و آنتی‌بیوتیک استفاده نکرده بودند.

یافته‌ها:

این تحقیق بر روی ۳۰ مورد بیمار مبتلا به مننژیت باکتریال و ۳۰ نفر مبتلا به مننژیت ویرال که به مراکز مورد نظر تحقیق مراجعه کرده بودند و پس از معاینه و آزمون‌های پاراکلینیکی بر روی سرم و مایع نخاع تشخیص مسجل شده بود انجام گردید و نمونه CRP سرم و مایع نخاع به روش Latex agglutination آزمایش و تعیین معیار گردید.

میانگین، انحراف معیار و دامنه تغییرات تیتراژ CRP سرم ۳۰ مورد از مبتلایان به مننژیت باکتریال (مورد) در مقایسه با ۳۰ نفر از مبتلایان به مننژیت ویرال (شاهد) مطابق اطلاعات جدول ۱ با استفاده از آزمون mann-whitney معنی‌دار است ($P < 0/0001$). مطابق

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار تیتتر CRP سرم در دو گروه مورد مطالعه افراد با مننژیت باکتریال و ویرال

گروهها	شاخصها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	دامنه تغییرات	نتیجه آزمون
(مورد)	مننژیت باکتریال	۳۰	۱۳۷۵	۱۴۶۱	۸۰-۲۵۶۰	Signicant
(شاهد)	مننژیت ویرال	۳۰	۲۶/۶۷	۴۹/۰۸	۰-۱۶۰	$P < .00001$

جدول (۲): میانگین و انحراف معیار تیتتر CRP مایع نخاع در دو گروه مورد مطالعه افراد با مننژیت باکتریال و ویرال

گروهها	شاخصها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	دامنه تغییرات	نتیجه آزمون
(مورد)	مننژیت باکتریال	۳۰	۲۱۶	۱۶۹/۶	۰-۶۴۰	$P < .0000001$
(شاهد)	مننژیت ویرال	۳۰	۲	۸/۰۵	۰-۴۰	

جدول (۳): توزیع فراوانی میزان پروتئین مایع نخاع در دو گروه مورد مطالعه افراد با مننژیت باکتریال و ویرال

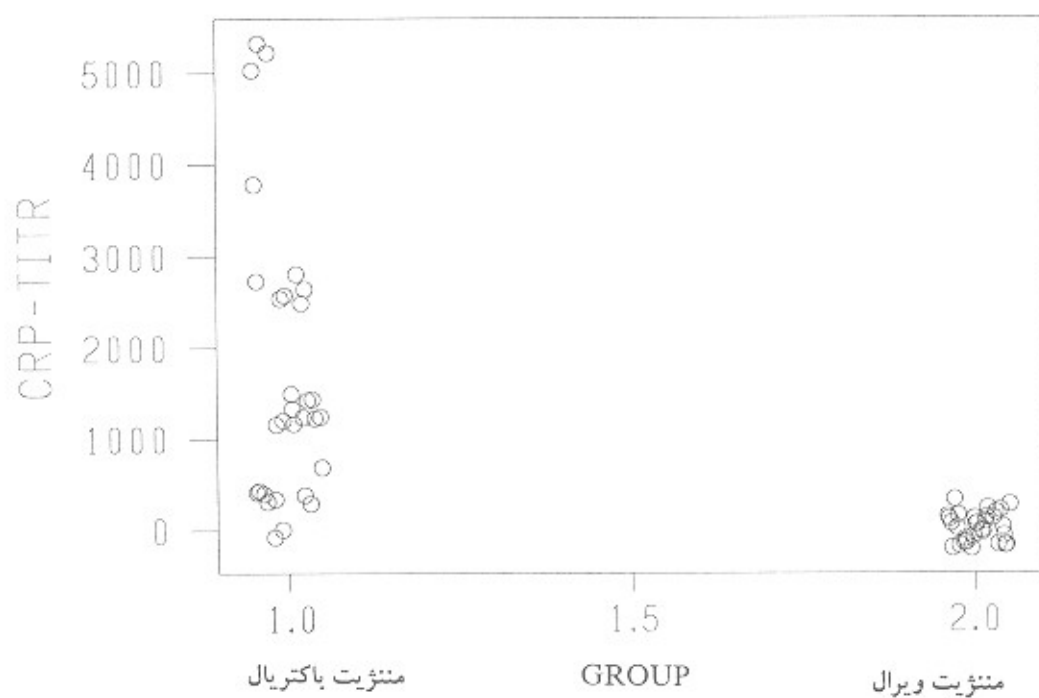
گروهها	شاخصها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	دامنه تغییرات	نتیجه آزمون
مننژیت باکتریال		۳۰	۱۴۰/۴	۳۸/۳	۸۰-۲۲۷	$P < .0000001$
مننژیت ویرال		۳۰	۳۳/۱۷	۹/۲	۱۹-۴۸	

جدول (۴): توزیع فراوانی مقدار گلوکز مایع نخاع در دو گروه مورد مطالعه افراد با مننژیت باکتریال و ویرال

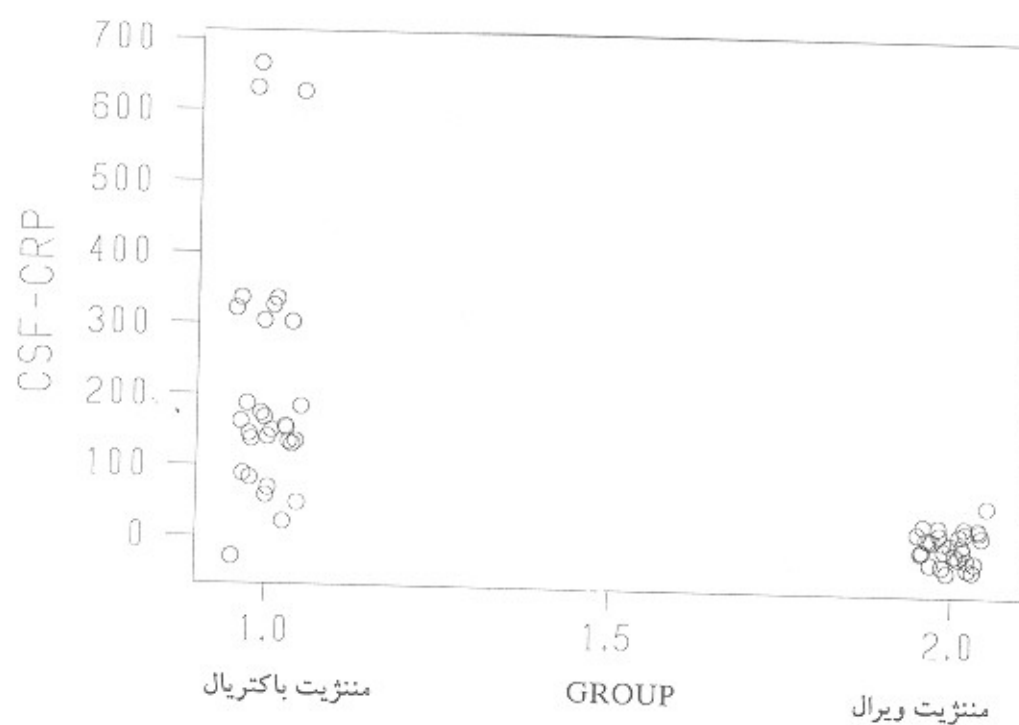
گروهها	شاخصها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	دامنه تغییرات	نتیجه آزمون
مننژیت باکتریال		۳۰	۱۷/۴۷	۶/۷۸	۵-۳۸	$P < .000001$
مننژیت ویرال		۳۰	۴۳/۳۳	۴/۶	۳۲-۵۱	

جدول (۵): توزیع فراوانی وجود یا عدم وجود تب در دو گروه مورد مطالعه

گروه	تعداد	تب (دارد) + (ندارد) -
مننژیت باکتریال	۳۰	۲۴
مننژیت ویرال	۳۰	۲۴



نمودار ۱: توزیع تیتتر CRP سرم در دو گروه مننژیت باکتریال (گروه ۱) و مننژیت ویرال (گروه ۲)



نمودار ۲: توزیع تیتتر CRP مایع نخاع در دو گروه مننژیت باکتریال (گروه ۱) و مننژیت ویرال (گروه ۲)

از ۳۰ مورد بیمار با مننژیت ویرال به ترتیب ۲۰ و ۴۰ نشان دادند). پس اختصاصیت آزمون CRP مایع نخاع با توجه به مطالب فوق در این تحقیق ۱۰۰٪ است.

نتایج حاصل از تحقیق ما با نتایج مطالعات ۱۹۸۵ مک فارلن و همکاران (۱۰) و Corral ۱۹۸۱ و همکاران (۱۲) کاملاً مطابقت دارد.

مطابق یافته‌های این مطالعه تست CRP سرم در تمام مبتلایان به مننژیت باکتریال با عیار ≥ 80 مثبت شد (حساسیت ۱۰۰٪). حساسیت یافته‌های ما با نتایج مطالعه ۱۹۹۵ Przy jalkowski و همکاران در مسکو (۵) هماهنگی کامل دارد.

همچنین حساسیت آزمون سنجش CRP در سرم مبتلایان به مننژیت باکتریال این مطالعه با کار ۱۹۹۳ بنجامین و همکاران در واشنگتن (۱۱) همخوانی دارد. در حالیکه CRP سرم فقط در ۴ مورد از مبتلایان به مننژیت ویرال با تیترا ≥ 80 مثبت گردید (حساسیت ۱۳/۳۳٪). متعاقب یافته‌های این مطالعه افزایش میزان پروتئین مایع نخاع در مبتلایان به مننژیت باکتریال نسبت به ویرال با P Value $(P < 0/0001)$ اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد. پروتئین مایع نخاع طبق یافته‌های ما در بیماران ویرال در محدوده نرمال است که با یافته‌های ۱۹۹۴ Stearman و همکارانش (۱۸) مطابقت دارد. همچنین بر طبق جدول (۴) این مطالعه میزان گلوکز مایع نخاع را در مبتلایان به مننژیت باکتریال در مقایسه با ویرال کاهش محسوسی را نشان می‌دهد و با نتایج Stearman که ۱۲ مورد از ۱۴ مورد بیمار مورد مطالعه دارای غلظت گلوکز پائین‌تر از میزان طبیعی بودند همخوانی دارد (۱۸).

مطابق جدول (۵) توزیع فراوانی وجود یا عدم وجود تب در دو گروه مننژیت باکتریال و ویرال، مشخص است که تب با تیترا CRP رابطه معنی‌داری ندارد. این نتایج با یافته‌های ۱۹۸۲ Peltola در دانشگاه هلسینکی (۲۲) که بیان می‌دارد در حین بیماری، سن بیمار، تب و درجه

ایجاد با هم فرق می‌کند. آزمونهای زیادی جهت افتراق مننژیت باکتریال از ویرال مبتنی بر یافته‌های سیتوشیمیایی و باکتریولوژیک به صورت روتین وجود دارد ولی امروزه استفاده از آزمونهای جدید تشخیصی مثل روشهای سرولوژیک در تشخیص هر چه سریعتر و دقیق‌تر بیماری توصیه می‌شود. آزمونهای سرولوژیک مختلفی جهت تشخیص مننژیت با استفاده از روشهای ایمونولوژیک - سرولوژیک مطرح است که با توجه به امکانات و تجهیزات و زمان و مکان انتخاب می‌شود. یکی از حساسترین و ساده‌ترین این تستها آزمون CRP است که جزو پروتئین‌های فاز حاد محسوب می‌شود. متعاقب هر گونه التهاب و آزدگی با علل مختلف در بدن سریعاً افزایش نشان می‌دهد. تاکنون روشهای مختلفی جهت سنجش CRP برای اهداف مختلف طراحی شده است که میزان CRP را به صورت کیفی، نیمه کمی و یا کمی اندازه می‌گیرد (۲۳) ساده‌ترین، در دسترس‌ترین و در عین حال حساسترین روش سنجش CRP مبتنی بر روشهای آگلوتیناسیون است که در همه جا مخصوصاً در آزمایشگاههای معمولی و مطبها قابل انجام است. نظر به اهمیت موضوع تشخیص افتراقی مننژیت باکتریال از ویرال با استفاده از آزمون CRP براساس Latex agglutination در این مطالعه جمعاً ۶۰ نفر، ۳۰ مورد (مننژیت باکتریال) و ۳۰ نفر شاهد (مننژیت ویرال) بعد از آزمونهای بالینی، تکمیل پرسشنامه، آزمایشهای سیتوشیمیایی و میکروبیولوژیکی با تست CRP به صورت کیفی و نیمه کمی به روش Slide Latex agglutination مورد آزمایش قرار گرفتند. بررسی نتایج و یافته‌های این مطالعه بیانگر ارزش بالای آزمون CRP برای افتراق مننژیت باکتریال از ویرال است.

مطابق یافته‌های این تحقیق آزمون CRP مایع نخاع در ۲۸ نفر از ۳۰ مورد بیمار با مننژیت باکتریال (حساسیت ۹۳/۳۳٪) با تیترا ≥ 80 مثبت گردید و با این عیار در هیچیک از نمونه‌ها با مننژیت ویرال مثبت نشد (دو مورد

- 3 - Hansson LO, Axelsson G, Linne T, Aurelius E, Lindquist L: Serum CRP in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J infect Dis* 25: 625-30, 1993.
- 4 - Lindquist L, Linne T, Hasson LO, Kalin M, Axelsson G: Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: A study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J clin microbiol infect Dis* 7:374-80, 1988.
- 5 - Przy jalkowski W, Lipowski D, Issa f: CRP and its significance in purulent meningitis. *Neurol - Neurochir- pol* 29(5): 687-93, 1995.
- 6 - Marek Paradowski, Mark lobos, Jankuydowicz, and bogulawa kubbasiewicz UJ MA: Acute phase proteins in serum and CSF in the course of bacterial meningitis. *J of clinical Biochem* 28: 459-466, 1995.
- 7 - Chen et al: Detection of CRP in patients with epidemic cerebrospinal meningitis by solid phase radio Immunoassay. *Chung-Hua-Liu-Hsing-Ping-Hsueh-Tsa-Chin*: 11:44-6 1991.
- 8 - Cucras LE, Hart CA, Molyneuxm, Mughogho GH: CRP and bacterial meningitis. *Ann Trop pediatr* 8:230-3, 1988.
- 9 - Donald PR, Starchan AF, Shoeman JF, De-Beerfc: CSF C-reactive protein in infective P: 255-261. meningitis in childhood. *J Lab clin 2med* 106: 424-7, 1985.
- 10 - Macfarlane DE, Narla VR: Cerebrospinal fluid CRP in the Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Acta Peadiatr scand* 74: 560-3, 1985.
- 11 - Benjamin DR, Opheim KE, Brewel: Is CRP usful in the managment of children with

حرارت بدن و سرعت رسوب گلبولی در مقدار CRP تأثیر معنی دار و با ارزشی ندارد مطابقت دارد. دیاگرام توزیع تیتتر CRP مایع نخاع در دو گروه (۱ و ۲) نمودار (۲) در افتراق مننژیت باکتریال از ویرال این مطالعه با نتایج Stearman ۱۹۹۴ Scatter diagram و همکاران در انگلستان (۱۸) و Ribeiro ۱۹۹۲ و همکاران در برزیل (۱۹) همخوانی دارد.

نتیجه گیری:

از آنجائی که مننژیت باکتریال از اورژانسهای پزشکی (Medical Emergency) به حساب می آید، برای تشخیص سریع و انتخاب درمان مناسب جهت جلوگیری از مرگ و میر بیماران در کنار آزمونهای رایج آزمایشگاهی برای تشخیص مننژیت باکتریال و افتراق آن از مننژیت ویرال با توجه به یافته های این تحقیق و مقالات موجود سنجش پروتئین واکنشی - سی (CRP) در تأیید تشخیص مننژیت باکتریال، قبل از درمان و افتراق مننژیت باکتریال از ویرال توصیه می شود. هر چند که روشهای مختلفی برای سنجش CRP موجود است که می توان با استفاده از آنها میزان دقیق CRP را به صورت کمی (مثل Elisa و نفلومتري) اندازه گرفت ولی به جهت قابل دسترس بودن، حساسیت بالا، انجام آسان و عدم نیاز به تجهیزات و امکانات گران و نیروی ماهر و قابلیت انجام سریع، تست CRP براساس Latex Agglutination برای تشخیص مننژیت باکتریال توصیه می گردد.

کتابنامه:

- 1 - Nancy E, Rosenstein, and et al: Meningococcal Diseases. *N, Engl j med* 344 (18), May, 2001.
- 2 - Mandell Douglas, and Bennett's: principle infectious Diseases and practical 5 th ed 2:2228 ch.1999, 2000.

- suspected bacterial meningitis? Am J Clin pathol 81:779-82, 1984.
- 12 - Corral CJ, Pepple JM , maxon ER: CRP in the CSF of children with meningitis. J pediater 90: 365-69, 1981.
- 13 - Noura S, Elatrouss, Mustapha R, Abroug S, Behir A, Belghith M: C-reactive protein in bacterial meningitis in adults. press med 22:153-6, 1993.
- 14 - Hanson LA, Jodal U, Sabel K G, wad swarth C: The diagnostic Value of CRP. Pediatr infect dis 2:87-8, 1982.
- 15 - Ainbender E, cabatu EE, Guzman DM, Sweet AY: Serum CRP and problems of newborn infants. J Pediatr 101: 438-40, 1982.
- 16 - Lembo RM, Marchant CD: Acute phase reactions and risk of bacterial meningitis among febrile infants and children. Ann Emerg med 20: 36-40, 1991.
- 17 - Nakamura H, Uetani Y, Nagata Tandetal: Serum CRP in the early diagnosis of neonatal septicemia and bacterial meningitis. Acta paediatr Jpn O Verseas Ed 31: 567-78, 1989.
- 18 - Stearman M, Southgate HY: The use of cytokine and CRP measurments in CSF during acute meningitis Ann clin Biochem Vol 31 1995.
- 19 - Ribeiro MA, Kimura R,T, Irulegui I and etal: CSF Levels of lysozyme , Igm and CRP in the identification of bacterial meningitis. J. Tropical Med and Hyg 95:87-94, 1992.
- 20 - Peltola H, Valmari P: Serum CRP as detector of pretreated childhood bacterial meningitis. Neurology 35: 251-3, 1985.
- 21 - Ahmand P, Ali-SM, Fakhir-s, chandra J: CRP in CNS infection Indian pediater V: 28(10) P:1167-70, 1991.
- 22 - Peltola HO. CRP for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1:980-3,1982.
- (۲۳) اسماعیل زاده - عبدالرضا سنجش CRP و اهمیت بالینی آن، مجله علمی - پژوهشی تشخیص، اردیبهشت ۱۳۸۰، شماره ۱۴، صفحه ۳۴-۳۷ (WWW. Tashkhis. com).