وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

The importance of cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from viral meningitis

أهمية تركيز حمض اللاكتات السائل الدماغي الشوكي في التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي

دراسة أعدت لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

باشراف الاستاذ الدكتور: رئاسة القسم :

أ.د.محمد شحادة اغا أ.د.حسام الدين الشبلي

إعداد الطالب:د. سليمان مروان الغربي

القسم النظري:

- مقدمة:
- مقاربة مريض خمج الجملة العصبية المركزية:
- تعريف التهاب السحايا الحاد:
- الوبائيات:
- العوامل المسببة:
- الإمراضيات:
- تشخيص التهاب السحايا الحاد:

A. الأعراض والعلامات السريرية

B. المخبريات

- اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي:

-لمحة فيزيولوجية والقيم الطبيعية

-الأهمية السريرية في التشخيص التفريقي

- التشخيص التفريقي :
- العلاج :
- الإنذار:

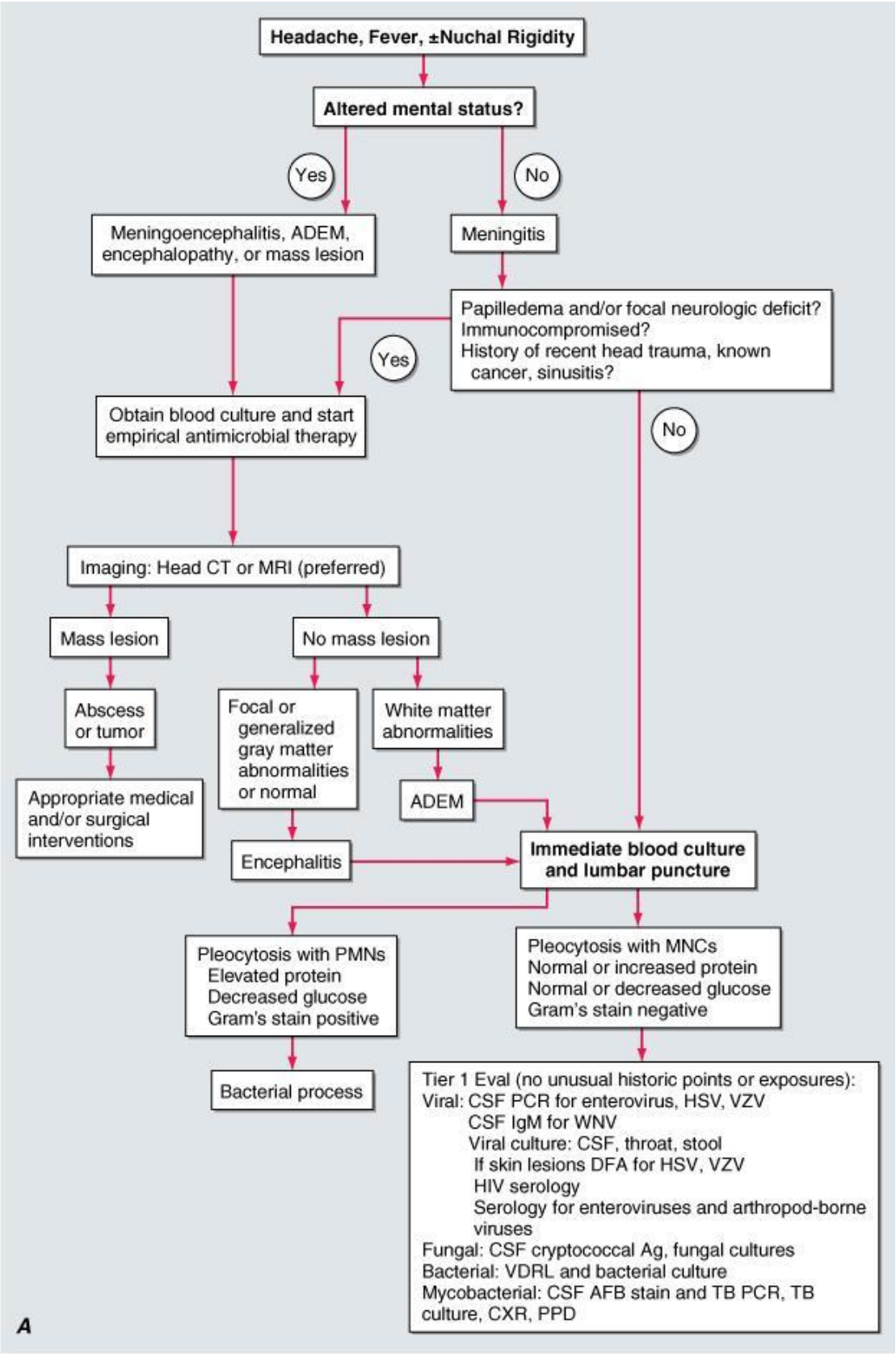
- ***مقدمة:***

- الخمج الحاد في الجملة العصبية المركزية CNS من بين اهم المشاكل والامراض في الطب ,لان تشخيصه المبكر والسرعة في البدأ بالعلاج قد يكون منقذاً للحياة.
- هذا الخمج يتضمن التهاب السحايا الجرثومي الحاد acute bacterial meningitis والتهاب السحايا الفيروسي الحاد acute viral meningitis، التهاب دماغ encephalitis، خمج موضع مثل خراج دماغ brain abscess وخراج تحت الجافية subdural empyema،او فوق الجافية epidural empyema، والتهاب الوريد الخثاري الخمجي infectious thrombophlepitis.
- تبدأ كل منها بأعراض غير نوعية من حرارة وصداع الى أعراض أشد وأكثر نوعية مثل تغيرالحالة العقلية ومستوى الوعي وعلامات عصبية بؤرية وحتى صرع.
- الهدف في هذه الحالات الإسعافية هو التمييز السريع بينها, والعلاج الباكر بالصادات المناسبة .

- ***مقاربة مريض التهاب الجملة العصبية :***

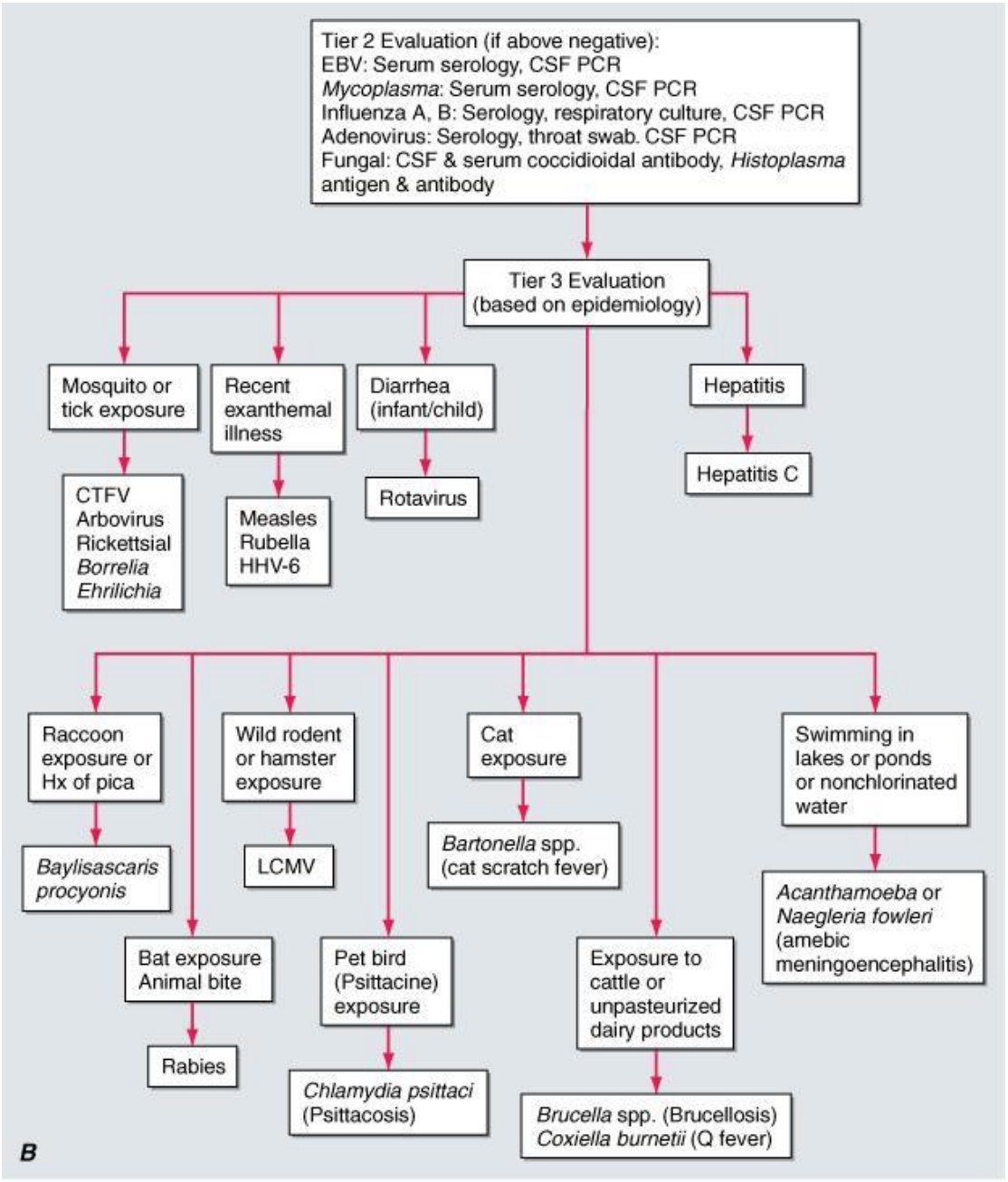
المهمة الاولى هو تحديد فيما اذا كان الخمج او الإنتان مسيطر ومتوضع في المسافة العنكبوتية subarachnoid space (التهاب سحايا)، أو هناك دلائل او علامات تتضمن اذية النسيج الدماغي brain tissue في نصفي الكرة المخيتين او المخيخ او جزع الدماغ.

وهذا مخطط يوضح مقاربة مريض انتان الجملة العصبية :



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

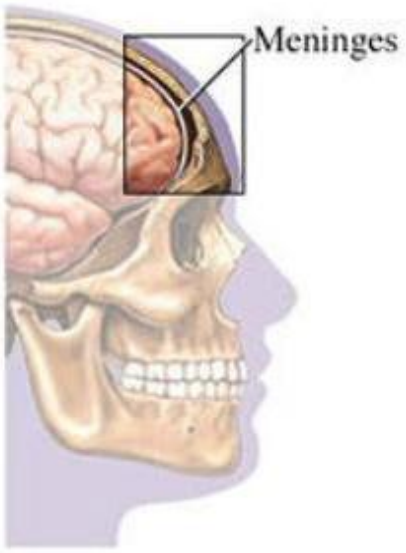


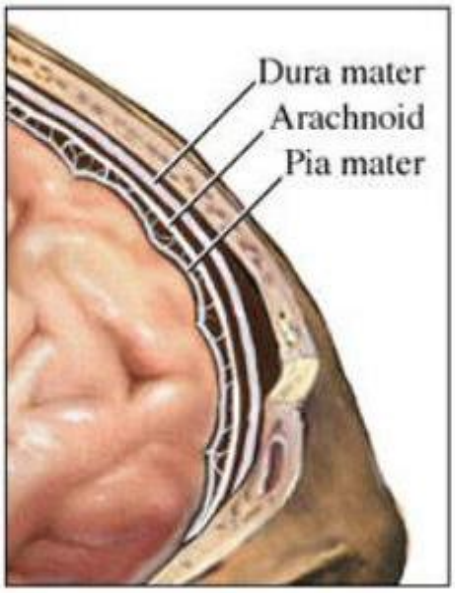
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ـــ تعريف التهاب السحايا الحاد Definition of acute meningitis:

- السحايا meninges هي ثلاث طبقات تغلف الدماغ والنخاع الشوكي والتي تتألف من الغشاء الداخلي المسمى الأم الحنون pia mater الغشاء العنكبوتي archnoid mater والغشاء الخارجي الذي يدعى الأم الجافية dura mater بالاضافة للسائل الدماغي الشوكي الذي يتواجد في المسافة العنكبوتية والبطينات.





- يعرف التهاب السحايا meningitis أنه مرض التهابي inflammatory يصيب الأغشية السحائية leptomeninges حيث يكون هناك عدد غير طبيعي من الكريات البيض white Blood cells في السائل الدماغي الشوكي CSF cerebrospinal fluid.
- أما التهاب السحايا الحاد الجرثومي والفيروسي acute meningitis bacterial and viral هو خمج infection في الأغشية السحائية والسائل الدماغي الشوكي CSF مع وجود دلائل للعامل الممرض الذي يمكن أن يكون جرثومي bacterium أو فيروسي Virus.

ـ الوبائيات epidemiology:

- التهاب السحايا هو المرض الإنتاني العاشر الأشيع الذي يسبب الوفاة فهو مسؤول عن 135.000 حالة وفاة سنوياً(1).
- التهاب السحايا الحاد الجرثومي هو مرض عالمي وشائع فهناك مايقارب 1.2 مليون حالة التهاب سحايا جرثومي تحدث سنوياً حول العالم (1)، بمعدل حدوث اكثر من 2.5 حالة شهرياً لكل 100.000 شخص.
- بينما معدل حدوث التهاب السحايا الفيروسي بما يقارب 75000حالة سنوياً في العالم، وتزداد معدل الاصابة في فصل الصيف وبداية فصل الخريف حيث تكثر الاصابة بالفيروسات المعوية enterovirus ،بمعدل حالة واحدة شهريا لكل 100.000 شخص.

ـــ العوامل المسببة: Causative factors:

- يختلف العامل المسبب لالتهاب السحايا الحاد باختلاف العمر وكذلك باختلاف التوزع الجغرافي، وبسبب حملة التلقيح الواسعة وخاصة للجراثيم المستدميات النزلية Haemophilus influenzae type b والعقديات الرئوية Streptococcus pneumoniae أصبح تواتر التهاب السحايا الحاد أقل وانحرفت ذروة حدوثه من الأطفال ما دون 5 سنوات إلى الاعمار الأكبر.

ولكن يبقى بشكل عام أشيع الجراثيم المسببة للالتهاب السحايا الحاد عند البالغين هي:

1-العقديات الرئوية S. pneumoniae

2-النيسريات السحائية N. meningitidis

3-المستدميات النزلية H. influenzea

- هناك العديد من العوامل التي تزيد خطر الاصابة بالرئويات واهمها ذات الرئة بالعنقوديات الرئوية pneumococcal pneumonia ,بالاضافة الى التهاب الجيوب الحاد او المزمن ,او التهاب الاذن الوسطى بنفس العامل الممرض،بالاضافة الى الكحوليين ومرضى داء السكري ومرضى مستأصلي الطحال ومرضى نقص الغلوبينات المناعية hypogammaglobulinemiaونقص المتممة complement deficiency، وحتى مرضى رضوض الدماغ، وتصل نسبة الوفيات بالاصابة بها حتى 20%بالرغم من العلاج بالصادات الواسعة والمناسبة .

- تعتبر الاصابة بالعصيات المعوية سلبية الغرام enteric gram-negative bacilli من الاسباب الشائعة لالتهاب السحايا، والتي تزداد وخاصة عند اصحاب الامراض المزمنة والمدنفين كمرضى الداء السكري والكحوليين ومرضى التشمع الكبدي ومرضى التهاب المزمن للطرق البولية .
- التهاب السحايا بالجراثيم سلبية الغرام gram-negative meningitis ممكن ان يكون اختلاطاً للاجراءات والعمليات الجراحية العصبية وخاصة حج القحف craniotomy.
- التهاب السحايا بالعقديات group B streptococcus B شائعة ومسؤولة بشكل خاص عن التهاب السحايا عند الولدان neonatal اقل من شهر ،لكن هناك ذروة حدوث اخرى عند الاشخاص فوق 50 سنة وخاصة عند الاشخاص الذين لديهم امراض اخرى .
- اما الليستريا L.monocytogenes اصبحت من الاسباب المهمة وخاصة عند الولدان اقل من شهر, وعند الحوامل,والمتقدمين بالعمر اكثر من 60 سنة, ومرضى المضعفين مناعيا ، الاصابة تحدث عند تناول الطعام الملوث والمحتوي عالجراثيم الليستريا .
- تعتبر العنقوديات المذهبة staphylococcus aureus والعنقوديات سلبية الخثار coagulase negative staphylococci من اهم العوامل الممرضة لالتهاب السحايا بعد العمليات الجراحية وخاصة الشنط الدماغي.
- اما الفيروسات الأشيع المسببة للالتهاب السحايا الحاد الفيروسي الفيروسات المعوية enterovirus ومنها: /coxsackie viruses /echoviruses human enterviruses 68-71.

- فبالرغم من الاجراءات والاختبارات المتطورة مثل CSF-PCR لا يمكن تحديد اكثر من 75 –90%من الفيروسات المسببة لالتهاب السحايا.

الإمراضية: Pathophysiology:

- الجراثيم الاشيع الرئويات والنيسريات المسببة للالتهاب السحايا تكون بداية مستعمرات في البلعوم الانفي مرتبطة بالخلايا الظهارية ، تنتقل من بين هذه الخلايا الظهارية الى داخل الاوعية بواسطة تفكيك الروابط القوية بينها apical tight junction.
- وعندما تصبح في مجرى الدم bloodstream تستطيع هذه الجراثيم الانفلات من البلعمة phagocytosis والمتممات القاتلة للجراثيم classic complement-mediated bactericidal activity بواسطة المحفظة العديدة السكاريد polysaccharide capsule .
- تصل الجراثيم الى الضفائر المشيمية choroid plexus داخل البطينات وتخمج بشكل مباشر الخلايا الظهارية لهذه الضفائر ويحصل زيادة بالسائل الدماغي الشوكي CSF.
- بعض الجراثيم مثل الرئويات pneumoniae تستطيع ان تلتصق بالخلايا الظهارية للشعيرات الدموية المخية وتهاجر من بين ومن خلال الخلايا لتصل الى السائل الدماغي الشوكي.
- تستطيع الجراثيم أن تتكاثر بشكل سريع في السائل الدماغي الشوكي بسبب غياب الوسائل المناعية الدفاعية للجسم، بسبب احتواء السائل بشكل طبيعي على القليل من الكريات البيض وكمية قليلة نسبياً من المتممات والغلوبينات المناعية، هذا ما يجعل عملية البلعمة والطهي opsonization محدودة .

- وهذا جدول يوضح الجراثيم الاشيع لالتهاب السحايا والعموامل المساعدة على الاصابة بها :

تواتر الأصابة والانتان	الجراثيم	الأمراض المرافقة
شائعة عند جميع الأعمار شائعة عند الأطفال	العقديات الرئوية المستدميات النزلية	خلل في عملية الطهي
نادرة	العقديات الرئوية النيسريات السحائية	استئصال الطحال او خلل في عمله
نادرة	النيسريات السحائية	اضطراب في المتممة
نادرة	العقديات الرئوية	كسر في الجمجمة

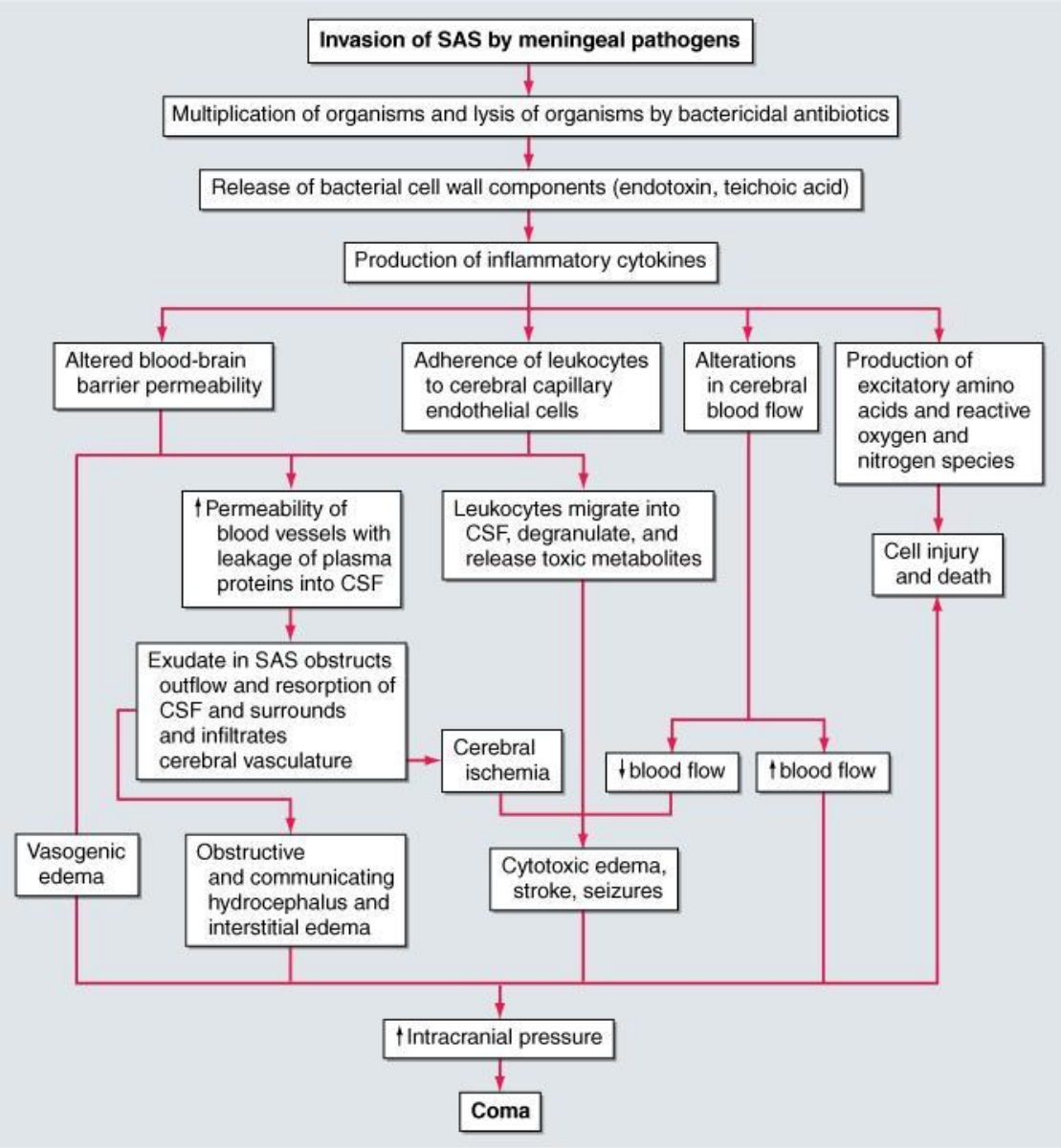
- تحدث الأحداث الأساسية في الأمراضية في التهاب السحايا نتيجة الرد المناعي inflammatory reaction المحرضة بالجراثيم والعوامل الممرضة الغازية اكثر من تأثير العامل الممرض نفسه ، فالاذية الدماغية ممكن ان تتطور حتى لو كان السائل الدماغي الشوكي عقيم بواسطة العلاج بالصادات (3-2).
- يحرر انحلال الجراثيم مكونات الجدار الخلوي في المسافة العنكبوتية كخطوة اولى في تحريض الرد المناعي للجسم. من مكونات الجدار الخلوي مثل عديد السكاريد الشحمي lipopolysaccharide في الجراثيم سلبية الغرام ، وحمض تيكويك teichoic acid والببتيد السكري peptidoglycans في الرئويات تحرض على بدء عملية الالتهاب

inflammation في السحايا وذلك بواسطة تحريض انتاج الستوكينات cytokines و chemokines من الخلايا الدبقية microglia والخلايا النجمية astrocytes ووحيدات الخلايا monocytes والكريات البيض الموجودة في السائل الدماغي الشوكي .

- هذه الستوكينات مسؤولة عن ازدياد تركيز البروتينات والكريات البيض في السائل الدماغي الشوكي .
- بالاضافة الى أن هذه الجراثيم والسيتوكينات الالتهابية تحرض على انتاج الجذور الاوكسجين الحرة free oxygen radicals واكسيد النتريت nitric oxide وعوامل سامة اخرى تؤدي بالنهاية الى اذية وتموت بالخلايا الدماغية .
- تقوم الكريات البيض الملتصقة بالاوعية الشعرية بزيادة نفوذيتها، والتي تؤدي الى تسريب بروتينات البلازما الى السائل الدماغي الشوكي .
- هذا وتقوم الكريات البيض بطرح حبيباتها degranulation التي تحتوي على مستقلبات سامة تؤدي بالنهاية الى وزمة خلوية سامة cyotoxic edema واذية خلوية وتموت بالخلايا.

- خلال المراحل الباكرة جدا من التهاب السحايا تزداد التروية الدموية للدماغ لكن يتبعها نقص بالصبيب الدموي لنصفي الكرتين المخيتين واضطراب في التنظيم الوعائي المخي ، وهذا يؤدي الى نقص تروية ischemia واحتشاء infraction وحتى حدوث خثار في الجيوب المخية الوريدية cerebral venous sinuses.

- ويؤدي اجتماع الوذمة الخلوية والوعائية والوزمة السمية الى ازدياد وارتفاع في التوتر داخل القحف ICP وحتى السبات coma.
- الانفتاق المخي cerebral herniation غالبا ما ينتج عن تأثير الوزمة المخية كانت موضعة أو معممة.
- وبالنهاية لا بد من التنويه ان نقص التروية الدماغية تؤدي بالخلايا إلى الاستقلاب اللاهوائي للسكر لانتاج الطاقة anaerobic glycolysis ومايُنتج عنه حمض اللاكتات Lactic acid في السائل الدماغي الشوكي CSF.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

هذا المخطط يلخص الامراضية في التهاب السحايا.

ـــ تشخيص التهاب السحايا الحاد: diagnosis:

A – الأعراض والعلامات السريرية:

- مريض التهاب السحايا مريض معتل وغالباً مايحضر إلى المستشفى خلال أول 24 ساعة من بداية الأعراض بشكل حاد وخاطف acute ، ولكن ممكن ان ياتي ايضا بشكل تحت حاد subacute يتطور خلال ايام.
- الثلاثي التقليدي للالتهاب السحايا من حرارة وصلابة نقرة وتغير بالحالة العقلية (4-5).
- الصداع كذلك شائع ويوصف بأنه معمم وشديد ويفرق عن الصداع الشائع بسهولة، الحرارة fever موجودة في 95% من الحالات، وصلابة النقرة موجودة في 88 % ,أما تغير الحالة العقلية 78% من الحالات.
- يأتي 44% من المرضى بـــ 3 أعراض شائعة بينما يأتي 95% من المرضى بـــ 2 من 4 من الأعراض الشائعة (صداع – حرارة – صلابة نقرة – تغير بالحالة العقلية).
- وكذلك من الأعراض أو العلامات السريرية الأخرى: الصرع ـــ علامات عصبية بؤرية (إصابة أعصاب قحفية) – وذمة حليمة البصري.

- قد يكون الصرع جزء من الصورة السريرية الاولى التي ياتي بها المريض في 20–40% من الحالات، ممكن ان يكون بؤريا focal seizure بسبب نقص التروية او الاحتشاء او حتى النزوف البؤرية، وممكن ان يكون معمم generalized seizure ويكون بسبب نقص الصوديوم الشديد

hyponatremia او نقص الاكسجة للدماغ cerebral anoxia وبشكل اقل شيوعا نتيجة سمية الصادات مثل الجرعات الكبيرة من البنسلين .

- غالبا ما يراجع مرضى التهاب السحايا الفيروسي الحاد بصداع وحرارة وعلامات لتخريش السحايا، وهنا يكون الصداع جبهي يترافق مع رهاب ضياء photophobia وألم عند تحريك العينين.
- وكذلك صلابة النقرة وعلامات تخريش السحايا تكون موجودة في معظم الحالات لكنها تكون خفيفة وتقتصر على تحديد خفيف بحركة الرقبة.
- غالبا ما يترافق مع التهاب السحايا وخاصة الفيروسي تعب وألم عضلي myalgia وقمه anorexia واقياءات وغثيان وألم بطني .
- التبدل في مستوى الوعي او الذهول stupor التخليط الذهني confusion غير شائعة في التهاب السحايا الفيروسي وعند وجودها تقترح وجود التهاب دماغ او تشخيص بديل، وكذلك الصرع والعلامات العصبية البؤرية.
- هناك بعض العلامات المميزة حسب العامل الممرض:

مثلاً في التهاب السحايا الليستريا M.Listeria تزداد النزعة لحدوث الصرع.

في التهاب النيسريات ممكن أن تسبب طفح جلدي مميز أو التهاب مفاصل.

في enterovirus غالباً ماتترافق مع طفح بقعي حطاطي maculapapular exathemaous.

الحويصلات أو القرحات الفموية أو التناسلية تترافق مع التهاب السحايا الحاد المسبب بالفيروسات الهربس HSVI + HSVII.

وغالباً مايترافق الشلل الرخو غير المتناظر Asymmetric PARAlYSIS flaccid مع إنتان فيروس غرب النيل .west nile v.

- أما الفحص السريري :فأهم الموجودات هي العلامات التي تدل على تخريش السحايا ،وأهمها صلابة النقرة nuchal rigidity التي تعتبر علامة واسمة لإتهاب السحايا وهي عبارة عن مقاومة الرقبة عند العطف المنفعل .
- كذلك علامة برودنوسكي brudzinski's sign وعلامة كرينغ Kering's sign تدلان على التخريش السحائي، علامة كرينغ تكون ايجابية عندما يتحرض الألم عند عطف الركبة على الفخذ المعطوف على الجذع عند المريض المستلقي .
- اما علامة برودنوسكي فتكون ايجابية عندما يحرض عطف الرقبة المنفعل عطف الركبة والورك .
- حساسية ونوعية كلتا العلامتان غير واضحة، وغالبا ما تكون غائبتان او ارتكاس خفيف عند مرضى صغار العمر او كبار السن او المرضى المثبطين مناعيا ومرضى غياب الوعي .
- يؤدي الانتشار الكبير لأمراض الرقبة عند كبار السن الى ايجابية كاذبة عالية لصلابة النقرة.

- *B – المخبريات laporatory:*

- الموجودات المخبرية في التهاب السحايا: ارتفاع تعداد الكريات البيض مع الانحراف نحو الايسر وارتفاع مؤشرات الالتهاب الحاد من ESR – CRP بالإضافة إلى اضطراب في التخثر DIC (التخثر المنتشر داخل الأوعية) وحماض استقلابي مع فجوة وهبوط الصوديوم hyponatremia في الحالات الشديدة.
- زرع الدم غالباً ما نجريه في حالات التهاب السحايا الجرثومي حيث يكون إيجابياً في 50% من الحالات (6) .
- أما أهم دراسة مخبرية فهي تحليل السائل الدماغي الشوكي الذي يعتبر الحجر الأساسي في تشخيص التهاب السحايا.
- يجب إجراء تصوير طبقي محوري للدماغ C.T قبل البزل القطني في الحالات التالية:(7)

1–المرض المضعفين مناعية immunocompromised مثلاً (HIV)

2–المرضى الذين لديهم سوابق أمراض الجملة العصبية مثل (كتلة mass - stroke...)

3–صرع حديث new onset seizure

4–وذمة حليمة العصب البصري papilledema

5–تغير بالوعي

6–أعراض عصبية بؤرية.

- عند تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي MRI فاننا نلاحظ تعزيز منتشر للسحايا diffuse meningeal enhancement بعد اعطاء الغادولينيوم gadolinium .
- تعزيز السحايا ليس مشخص للالتهاب السحايا حيث انه ممكن ان يحدث في العديد من امراض الجملة العصبية المركزية التي تترافق مع ازدياد نفوذية الحاجز الدماغي الشوكي .

- تشمل دراسة السائل الدماغي الشوكي: ضغط الانفتاح والتحليل الخلوي من كريات بيض وزرع وفحص مباشر وتحليل كيماوي من بروتين وسكر وعيار حمض اللاكتات.
- ضغط الانفتاح غالباً ما يكون مرتفع في مرضى التهاب السحايا الحاد, حيث أن متوسط الضغط أكثر من 350 mm h2o [متوسط الضغط الانفتاح الطبيعي حتى 200 mm H2o].
- تشمل الدراسة الخلوية: تعداد الكريات البيض والصيغة والفحص المباشر والزرع الجرثومي وتستخدم هذه الدراسة في التفريق بين نوعي التهاب السحايا الجرثومي عن الفيروسي الحاد.
- فعند مرض التهاب السحايا الحاد الجرثومي تكون:
- – تعداد الكريات البيض WBC بين 1000 – 4000كرية في الميكروليتر مع صيغة عدلات neutrophilil > 80%.
- بينما في الالتهاب الحاد الفيروسي غالباً لا تتجاوز WBC 250 كرية في الميكروليتر مع صيغة لمفاوية .
- أما تحليل السكر والبروتين فيختلف حسب نوع الالتهاب من جرثومي إلى فيروسي.

- في الالتهاب الجرثومي فيكون سكر سائل الدماغ الشوكي أقل من 40 ملغ/دل والبروتين مرتفع 100 – 150 ملغ/دل.
- أما في الالتهاب الفيروسي فغالبا ما يكون سكر السائل طبيعي, والبروتين طبيعي إلى مرتفع قليلاً لكن أقل من 150 ملغ/دل.
- نستخدم عادة نسبة تركيز السكر في السائل الدماغي الشوكي على تركيزه في الدم لتصحيح ارتفاع سكر الدم الذي ممكن ان يخفي نقص سكر السائل الدماغي.
- حيث يكون تركيز سكر السائل الدماغي منخفض عندما تكون نسبة سكر csf على سكر الدم اقل من 0.6 وعندما تكون النسبة اقل من 0.4 تقترح بقوة التهاب سحايا جرثومي .

Wbc 4-100	Wbc 100-1000	Wbc h;ev lk 1000	بروتين 50–250	بروتين أكثر من 250	سكر 10–45	سكر اقل من 10
التهاب سحايا جرثومي في بدايته التهاب سحايا درني	التهاب سحايا جرثومي او فيروسي او درني	التهاب سحايا جرثومي	التهاب سحايا فيروسي	التهاب سحايا جرثومي	التهاب سحايا جرثومي	التهاب سحايا جرثومي
التهاب دماغ	التهاب دماغ	بعض الحالات مثل النكاف		التهاب سحايا درني	سفلس عصبي	التهاب سحايا درني او فطري

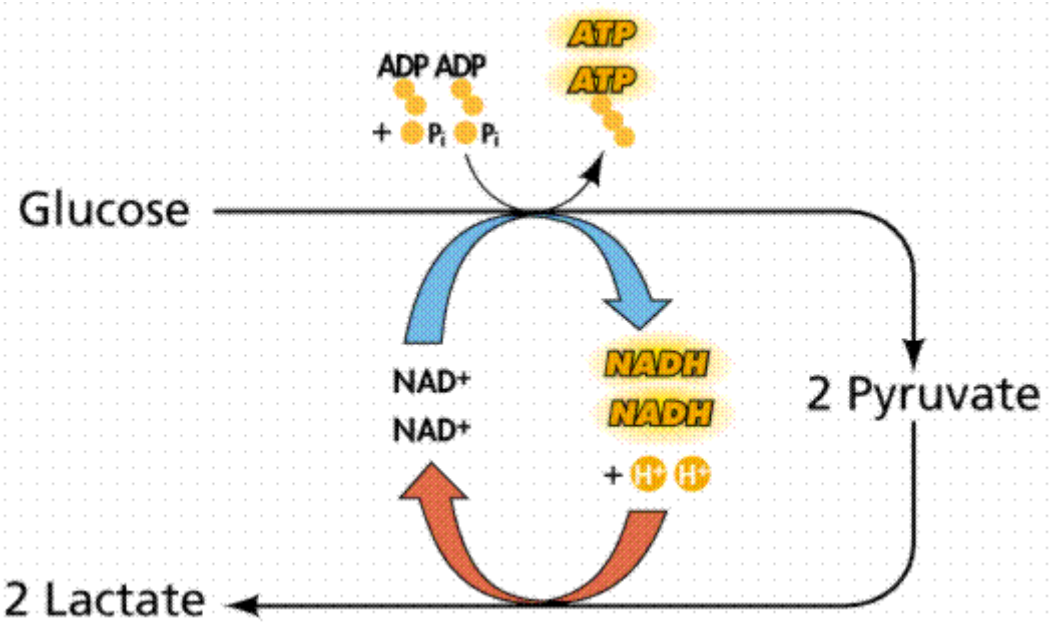
- لكن يبقى هناك العديد من الحالات والأمراض التي تترافق مع نقص سكر السائل الدماغي الشوكي مثل التهاب السحايا بالفطور او بالعصيات الدرنية أو حتى وجود النقائل الورمية carcinomatous meningitis ،مع العلم ان الجسم يحتاج حوالي 30 دقيقة لتحقيق التوازن بين سكر الدم وسكر السائل الدماغي الشوكي.
- كذلك من وسائل تشخيص التهاب السحايا استخدام تقنية PCR (polymerase chain reaction) القادرة على كشف حتى اعداد قليلة من العوامل الممرضة الحية وحتى الميتة،وغالبا ما نلجأ له عند مرضى التهاب السحايا المعالجين سابقا بالصادات قبل القدوم الى المسشفى والذين لم يظهر لديهم تلوين غرام او الفحص المباشر وحتى زرع السائل الدماغي اي نتيجة، تعتبرهذه التقنية الاختبار المشخص والجوهري في تشخيص التهاب السحايا الفيروسي.
- أما اختبار التراص باللاتكس latex agglutination يستخدم من اجل كشف المستضدات antigens للرئويات والنيسريات والانفلونزا B والعقديات في السائل الدماغي الشوكي لتشخيص التهاب السحايا، لكن استبدل مؤخرا بتقنية PCR assay.
- تصل نوعية اختبار التراص باللاتكس حتى 95–100% وحساسية حتى 30–70%،لذلك عندما يكون الاختبار ايجابيا هذا ما يرجح بقوة لالتهاب السحايا الجرثومي، ولكن عند سلبية الاختبار لا يمكن نفي التشخيص بشكل قاطع.

- نلاحظ مما سبق انه لا يوجد اختبار او فحص يساعد على وضع التشخيص بشك سريع وقاطع ،هذا ماحفز إجراء دراسات وبحوث على مشعرات parameters أخرى تساعد في التشخيص التفريقي مما له أهمية كبيرة.

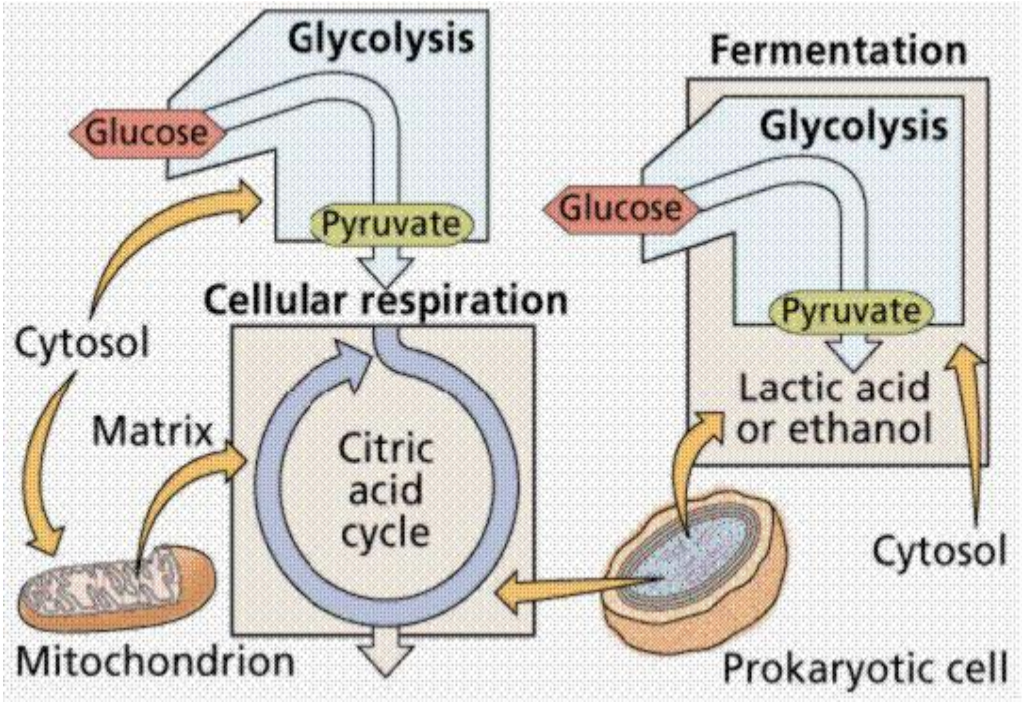
وآخر هذه الدراسات أجريت على حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي.

حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي:

- كما ذكرنا في إمراضية التهاب السحايا هناك ركيزتين هما الجرثوم او العامل الممرض والرد المناعي من الجسم تجاهها ,ومايُنتج عن إفراز سيتوكينات وعوامل التهابية تؤدي في النهاية إلى نقص تروية في الخلايا الدماغية مما تدفعها بالتحول إلى الانحلال اللاهوائي للسكر anaerobic glycolysis لإنتاج الطاقة وهذا الانحلال ينتج حمض اللاكتات Lactic acid (8).



- والجراثيم كذلك تنتج كميات مختلفة من حمض اللاكتات ما يقارب 10% من مجمل تركيز اللاكتاتtotal CSF LA (9).



- وهذا تساعد السيتوكينات على جلب الكريات البيض إلى المسافة العنكبوتية والتي تساهم في دورها في رفع حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي.
- يعتبرحمض اللاكتات جزيء متشرد ionized مايجعل عبوره للحاجز الدماغي الدموي BBB (blood brain band) صعب وبطيء مايعطيه قوة إضافية في عياره في السائل الدماغي الشوكي دون التأثير في عياره في الدم(10).
- تساعد هذه العوامل المشتركة في جعل حمض اللاكتات ذات قيم مرتفعة في التهاب السحايا الحاد وخاصة الجرثومي مايجعله مشعر جيد في التمييز بين التهاب السحايا الحاد الجرثومي عن الفيروسي وهذا مأكدته الكثير من الدراسات والبحوث العلمية (11-14-13).

العلاج treatment:

- التهاب السحايا الجرثومي حالة طبية اسعافية ،والهدف هو البدء بالعلاج بالصادات antibiotic خلال أول 60 دقيقة من وصول المريض الى غرفة الاسعاف.
- الصادات التخبرية نبدأ بها عادة عند الشك بالتهاب السحايا الجرثومي قبل ظهور نتائج التحاليل من فحص مباشر وزرع للسائل الدماغي الشوكي.
- وبما ان الرئويات والنيسريات السحائية هي الجراثيم الاشيع وبسبب زيادة مقومتها على الصادات فاننا غالبا ما نبدأ بالادوية التالية

سيفتركسون ceftriaxone او السيفتاكسيم ceftaxime وهي من الجيل الثالث من السيفالوسبورينات ،بالاضافة الى الفانكومايسينvancomycine مع dexamethasone ولا بد من اضافة acyclovir الى الخطة العلاجية عند الاشتباه بالتهاب دماغ HSV encephalitis .

- Ceftriaxone و cefatoxime من الصادات الجيدة في تغطية الجراثيم الرئويات والعقديات والانفلونزا وحتى النيسريات السحائية .
- Cefepime سيفيبيم وهو من الصادات واسعة الطيف من الجيل الرابع للسيفالوسبورينات تشابه سيفترياكسون في تغطيتها للجراثيم المسببة لالتهاب السحايا بالاضافة الى فعالية اكبر تجاه الجراثيم المعوية

enterobacterوالعصيات الزرق pseudomonas aeruginosa.

- Ampicillin الامبيسلينن يجب ان يضاف الى العلاج لتغطية الجراثيم الليستريا L.monocytogenes عند مرضى أقل من 3 سنوات أواكثر من 55 سنة وعند مرضى زرع الاعضاء organ transplantation والحوامل ومرضى السرطانات والمرضى المثبطين مناعياً.

- في علاج مرضى التهاب السحايا المكتسبة بالمشفى – hospital acquired meningitis والتهاب السحايا بعد التداخلات والجراحات العصبية والتي غالبا ما تكون العنقوديات المذهبة والعصيات سلبية الغرام مثل العصيات الزرق هي المسببة فان العلاج يجب ان يشمل الفانكومايسين وسيفتازيديم او سيفيبيم او الميروبينيم meropenem.

- وهنا جدول يوضح فترة العلاج المقترحة لكل عامل مرض:

Duration of antimicrobial therapy for bacterial meningitis based on isolated pathogen (A-III).

Microorganism	Duration of therapy, days
Neisseria meningitidis	7
Haemophilus influenzae	7
Streptococcus pneumonia	10–14
Streptococcus agalactiae	14–21
Aerobic gram-negative bacillia	21
Listeria monocytogenes	_21

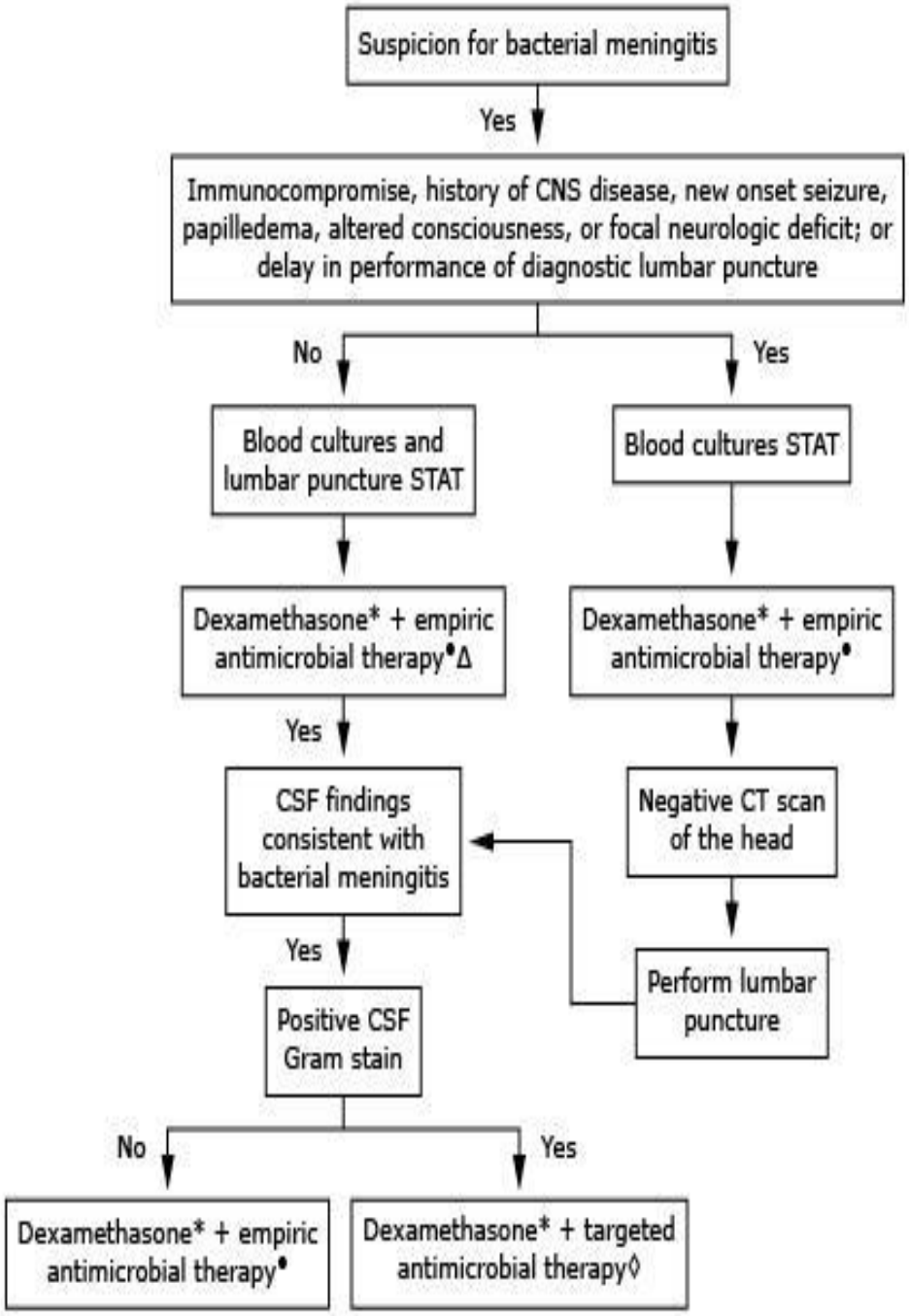
a Duration in the neonate is 2 weeks beyond the first sterile CSF culture or _3 weeks, whichever is longer.

- مرضى التهاب السحايا المعالج بالصادات المناسبة غالبا لا نحتاج الى اعادة البزل القطني للتاكيد من عقامة السائل الدماغي الشوكي ، لكن غالبا ما نلجأ الى اعادة فحص السائل عند عدم وجود تحسن بالاعراض

السريرية خلال اول 48 ساعة من بدأ العلاج ، والذي غالبا ما يكون بسبب الرئويات المقاومة للصادات .

- أما الولدان الذين لديهم التهاب سحايا بالعصيات سلبية الغرام فلا بد من اعادة البزل وحتى لو كان هناك تحسن بالحالة السريرية لأن فترة العلاج تعتمد على النتيجة .
- عند مرضى الشنت الدماغي والتهاب السحايا مراقبة نز وخروج السائل الدماغي الشوكي بعد نزع الشنت للتاكيد من أن الأنتان استجاب على الصادات والعلاج .
- لا بد من اضافة الستيروئيدات القشرية dexamethasone قبل البدأ بالصادات أو في نفس الوقت ولمدة اربع أيام، وذلك للتخفيق من عقابيل التهاب السحايا الجرثومي وخاصة نقص السمع(12).
- أما في التهاب السحايا الفيروسي فغالباً العلاج داعم وعرضي غير نوعي من مسكنات وخافضات حرارة ومراقبة الشوارد وسوائل الجسم والاستشفاء ليس ضروري عند هؤلاء المرضى والذين لم يظهروا تغيرا بالحالة العقلية أو الوعي ، وبدون اعراض بؤرية .

- هناك الكثير من الحالات الحدية نبدأ بإعطاء الصادات الواسعة بانتظار نتائج زرع السائل الدماغي الشوكي CSF والدم مع المراقبة وإعادة بزل CSF بعد 6–24 ساعة.
- في بعض الحالات التثبيط المناعي ومرض كبار العمر أو المرضى الذين تناولوا الصادات قبل الدخول إلى المشفى يفضل إعطاء صادات رغم أن CSF يوجه إلى فيروسي.



وهذا الجدول يوضح مقاربة العلاج لمرضى التهاب السحايا.

التشخيص التفريقي differential diagnosis :

- يبقى التحدي الاكبر هو التمييز بين التهاب السحايا الفيروسي عن الجرثومي وذلك بالاضافة الى اللوحة السريرية ، هناك التحاليل المخبرية وخاصة تحليل السائل الدماغي الشوكي، بالاضافة للدراسة الشعاعية للدماغ من طبقي محوري CT والمرنان المغناطيسية MRI.
- وكذلك يدخل في التشخيص التفريقي معهم المراحل الاولى من التهاب السحايا بالفطور والتهاب السحايا الدرني والتهاب السحايا باللولبيات الشاحبة (السفلس العصبي).
- هناك العديد من أمراض الجملة العصبية المركزية غير الخمجية التي تشابه بسيرها واعراضها التهاب السحايا الخمجي أو الفيروسي، مثل النزف تحت العنكبوتي subarachnoid hemorrhage SAH وكذلك التهاب السحايا الكيماوي chemical meningitis التالي لتمزق محتويات الورم في السائل الدماغي الشوكي، وكذلك التهاب السحايا التحسسي المحرض بالادوية drug –induced hypersensitivity meningitis ،والتهاب السحايا المرافق للامراض المناعية الالتهابية مثل الذئبة الحمامية الجهازية SLE وداء بهجت .

- يجب التفكير كذلك بوجود بؤرة التهابية خمجية في الجملة العصبية المركزية مثل خراجة فوق الجافية epidural empyema والخراج تحت الجافية subdural empyemaوخراجة دماغ brain abscess وخاصة عند وجود اعراض عصبية بؤرية، لذلك يجب وبدون تأخير عند الشك بوجود مثل هكذا أعراض اجراء تصوير للدماغ وخاصة بالرنين المغناطيسي للبحث عن اماكن الخمج داخل القحف وحتى خارج القحف مثل الجيوب والخشاء mastoid bone .
- يجب التنويه أنه هناك تداخلاً بين التهاب السحاياmeningitis والتهاب الدماغ encephalitis.
- فوجود أو غياب دلائل على خلل للوظائف الدماغية هامة جداً من أجل التمييز.
- مريض التهاب السحايا الحاد غالباً هو شخص منهك، غير مرتاح يشكو من صداع، لكن مرضى التهاب الدماغ encephalitis لديهم اضطراب في وظائف الدماغ مثل تغير الحالة العقلية واضطراب في الحس والحركة وتغير في السلوك والعادات الشخصية بالإضافة إلى احتمال وجود اضطراب في الحركة والكلام.
- الصرع ممكن أن يتواجد في التهاب السحايا فقط ولا يجب أن يعتبر دليل عن التهاب الدماغ.

- ويبقى تصنيف المريض يعتمد على أي من العلامات أو الأعراض هي المسيطرة على المريض وغالباً ما يستخدم مصطلح التهاب السحايا ودماغ meningoencephalitis للتعريف على المرض بشكل عام.

- ***<u>الانذار:</u>***
- أما في الإنذار فنسب الوفيات في الالتهاب الجرثومي للسحايا تعادل 25% والعقابيل العصبية المؤقتة أو الدائمة تحدث تقريباً عند 21–28% من الناجين(13) .
- تزداد نسبة الوفيات في التهاب السحايا الجرثومي عند وجود :

1–تغير بالحالة العقلية او مستوى الوعي .

2– ظهور نوب صرع خلال اول 24 ساعة من القبول .

3– علامات تدل على ارتفاع توتر داخل القحف.

4– طرفي العمر الاطفال وكبار السن.

5–تطور الحالة الى صدمة shockاو وضع المريض على جهاز التهوية الالية

6– التأخر بالعلاج.

ومن العقابيل العصبية الشائعة : اضطراب بالذاكرة – تكرر حدوث نوب صرعية –نقص سمع أو دوار – اضطراب في المشية.

- أما الالتهاب الفيروسي للسحايا فهو مرض محدد لنفسه ونسبة الإمراضيات والوفيات فيه فهي قليلة جداً.

الدراسة العملية:

الأستاذ المشرف: أ. د محمد شحادة آغا

الطالب: د. سليمان الغربي

عنوان البحث: أهمية تركيز حمض اللاكتات السائل الدماغي الشوكي في التمييز بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي.

هدف البحث :

هدف هذه الدراسة تحليل ومقارنة تركيز حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي لتقرير الأهمية التشخيصية والتفريقية في الحالات الكثيرة التي يصعب التفريق بينهما.

اهمية البحث:

وتكمن أهمية البحث ليس فقط لمعرفة التهاب السحايا الحاد الجرثومي والعلاج السريع بل للتمييز عن الالتهاب السحايا الفيروسي الذي غالباً لايحتاج إلى علاج أو حتى إلى البقاء في المشفى.

مكان الدراسة:

مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعيان

زمن الدراسة:

مابين 2012/3 و 2013/3

معايير الاشتمال:

المرضى المقبولين في الشعبة العصبية والإنتانية والمشخص لهم التهاب سحايا حاد

معايير الاستبعاد:

تم استبعاد جميع مرضى الرضوض الدماغية والأورام العصبية المركزية ومرضى التهاب السحايا المزمن.

طرق البحث methods:

- شملت الدراسة المرضى المقبولين في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين في قسم الشعبة العصبية و الإنتانية والمشخص لهم التهاب سحايا حاد (بدء الأعراض خلال 24 – 48 ساعة من القبول) وتم ملأ استمارة لكل مريض
- تم إجراء بزل سائل دماغي شوكي عند جميع المرضى لحظة القبول مع مراعاة إجراء طبقي محوري للدماغ في بعض الحالات الخاصة.

- وإجراء تحليل خلوي من كريات بيض وفحص مباشر وأحياناً زرع جرثومي للسائل الدماغي الشوكي وإجراء تحليل سكر وبروتين.
- تم تحليل حمض اللاكتات على جميع العينات من السائل الدماغي الشوكي في مخبر مشفى الأسد الجامعي بطريقة الكيمياء الجافة مع اعتبار القيم الطبيعية حتى 2.4 ممول/ل.
- بالإضافة إلى إجراء تحاليل على دم المريض من تحليل الكريات البيض والمشعرات الالتهابية و إجراء زرع دم.
- تم وضع المرضى في مجموعتين التهاب سحايا حاد جرثوي والتهاب سحايا حاد فيروسي بناءً على تحليل السائل الدماغي الشوكي والفحوص الأخرى.

حيث اعتبر المريض التهاب سحايا حاد جرثومي إذا حقق واحد أو أكثر من(14) :

1-سكر السائل الدماغي الشوكي أقل من 40 ملغ/ د ل.

2-بروتين السائل أكثر من 150 ملغ/د.

3- تعداد الكريات البيض في السائل أكثر من 1000 كرية في ميكرو ليتر.

4-تعداد المطلق لكريات البيض العدلات أكثر من 1180 كرية مع ميكرولتر.

5-زرع جرثومي أو فحص مباشر إيجابي للسائل الدماغي الشوكي.

6-زرع جرثومي إيجابي للدم .

بينما اعتبر التهاب سحايا فيروسي عند وجود مايلي في السائل الدماغي الشوكي:

1-السكر طبيعي أو منخفض قليلا لكن أعلى من 40 ملغ/دل.

2-البروتين طبيعي أو مرتفع قليلاً لكن أقل من 150 ملغ/دل.

3-تعداد السكريات البيض أقل من 1000 كرية في ميكرو لتر.

تم استبعاد مرض السكتة الدماغية Stroke أو أمراض الجملة العصبية أو المرضى الذين اكتشف لديهم جرثوم Mycobacteriumtuberculosis .

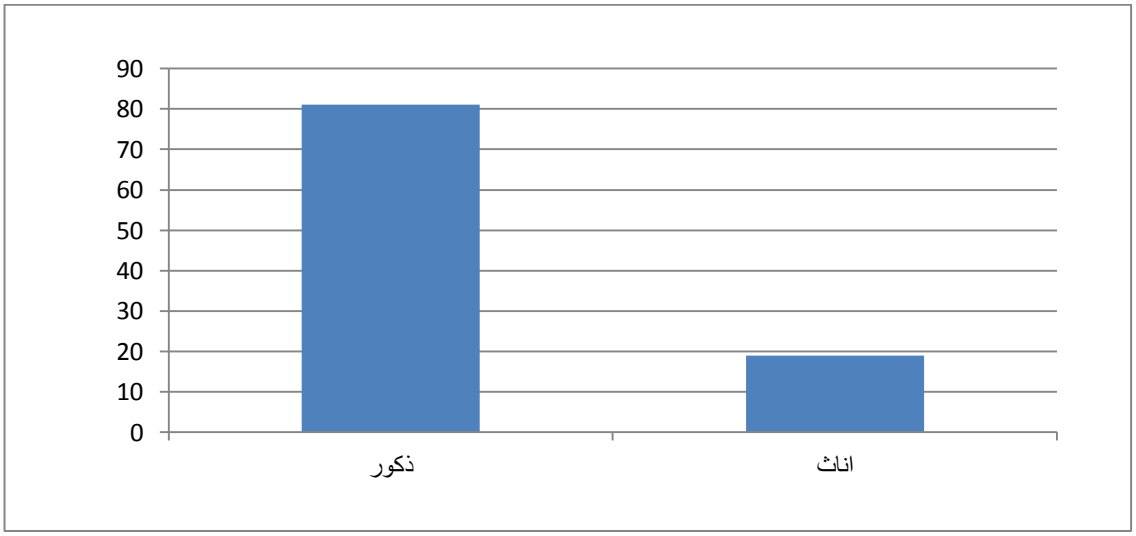
ثم متابعة المرضى خلال مكوثهم في المشفى من حيث قبول العلاج والتحسن أو حتى تطور عقابيل عصبية خلال أسبوعين.

الفرضية البحثية: research hypothesis :

تفترض الدراسة وجود علاقة بين ارتفاع اللاكتات السائل الدماغي الشوكي والتهاب السحايا الجرثومي وبالتالي اعتباره مشعر جيد يمكن اعتماده في التميز بينه وبين التهاب سحايا فيروسي.

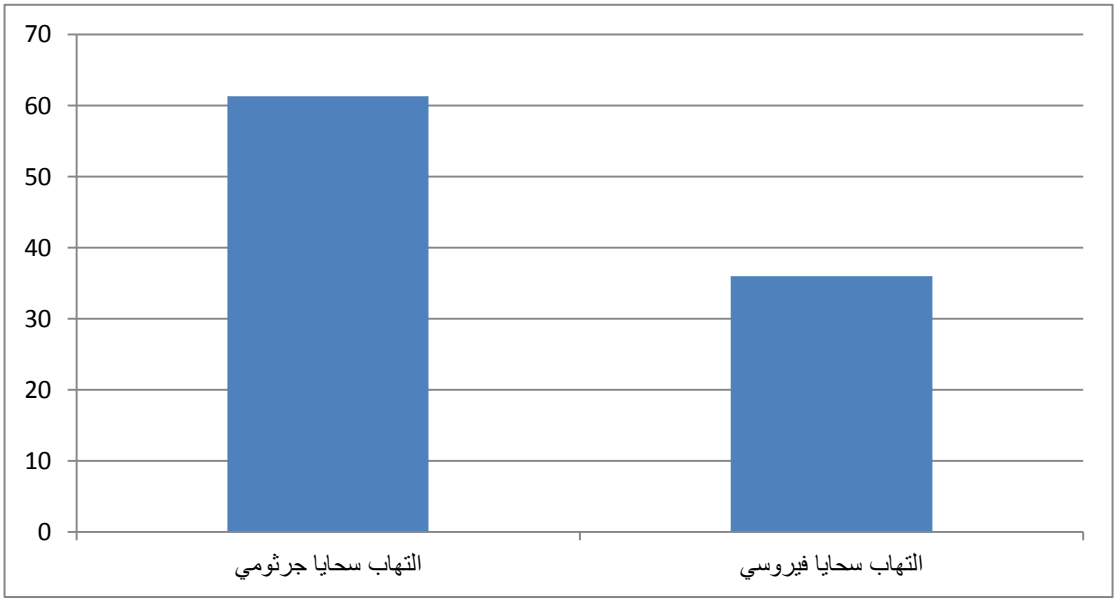
نتائج وتفاصيل الدراسة Results:

العدد الإجمالي للمرضى الذين شملهم البحث 93 مريض، ذكور 76 مريض (81.72%) و 17 مريضة (18.28%)



- متوسط للعمر 11.5 ± 37 سنة الأعمار بين 17 – 65 سنة.

- 57 (61.29%)مريض شخص لهم التهاب سحايا جرثومي حاد مقابل 36(38.7%) مريض التهاب سحايا فيروسي حاد.



- وكان الزرع السائل CSF إيجابي عند حوالي 35 مريض 37.6% من المرضى و 5 زروعات دم 5.38% وبمجمل 43.1% من عدد المرضى بشكل عام وبمعدل 70.1% من مرضى التهاب السحايا الجرثومي .

حيث تم اعتماد على معايير أخرى من أجل تشخيص التهاب السحايا جرثومي.

وحسب نتائج الزروع لـــ 40 مريض إيجابي:

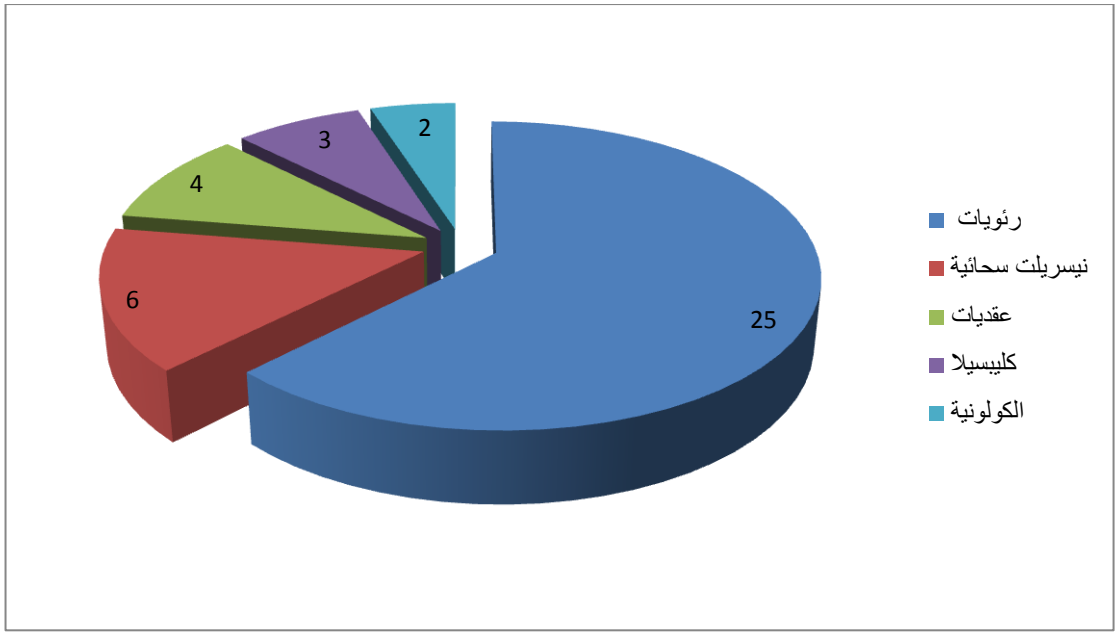
25 زرع كان S.pneumonea رئويات

6 زروع كان بـــ meningocci سحائيات

4 زروعات بـــ staphylococcus coagulase negative

3 زروع بـــ Klepsila كليبسيلا.

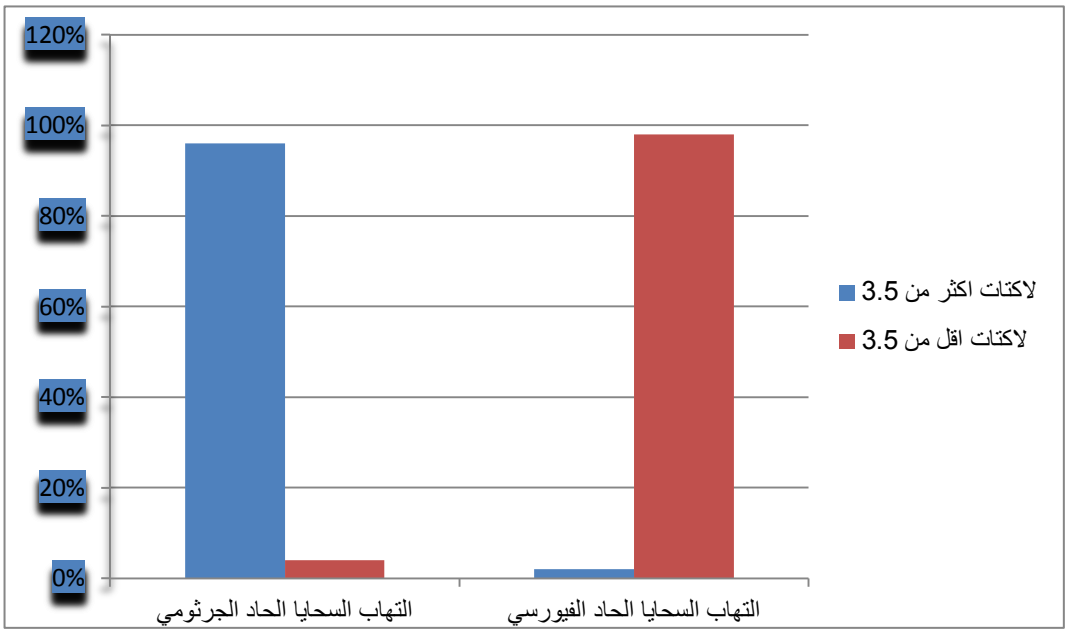
2 زروع بـــ E.coli ايشرشيا كولي.



مخطط دائرة لتبيان نتائج الزروعات

- تم اعتماد القيمة الحدية cut-off لمعايرة حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي هي 3.5 ممول/ل,وذالك اعتمادا على دراسات عالمية اجريت على عدد كبير من المرضى(11-13) .
- أظهرت النتائج أن معظم مرضى التهاب السحايا الجرثومي كان عيار اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي لديهم أكبر من 3.5 ممول/ل بمعدل 96.4% ،ماعدا مريضان كان عيار اللاكتات لديهم 1.6 – 1.5
- بينما مرضى التهاب السحايا الفيروسي فمعظم المرضى كان لديهم عيار اللاكتات أقل من 3.5 ممول /ل ماعدا حالة واحدة كان فيها عيار

اللاكتات 3.6 ممول/ل



	No. case	L A mean
S. pneumonea	25	17.03 ± 7.9
n.menigocci	6	17.02 ± 6.8
Staphylococcus	4	14.9
Klepsila	3	14.5
E.coli	2	14.3
Viral	36	2.3 ± 0.6

متوسط اللاكتات في مرضى التهاب السحايا الحاد الجرثومي ± 16.5

2.36بقيمة احصائية P < 0.0001

منظر عامودين يظهر الفرق بين المتوسطين

	BM	VM
LA > 3.5	55	1
LA < 3.5	2	35
total	57	36

sensitivity =55/(55+2)=96%

specificity =35/(1+35)=97%

PPV =55/(55+1)=98%

NPV=35/(2+35)=94%

BM:bacterial meningitis

VM:viral meningitis

- وكان متوسط البقاء في المشفى لمرضى التهاب السحايا الحاد الجرثومي 3.4 ± 9.5 يوم مقارنة مع الفيروسي 2.7 ± 6.82 يوم.
- أما الوفيات فكانت أعلى عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي

3 (3.22%)مرضى توفي مقارنة مع صفر مريض في التهاب السحايا الفيروسي

- كانت متوسط قيم اللاكتات في المرضى المتوفين (19.4ممول\ل).

المناقشة: discussion:

- تعتبر السرعة والدقة في تشخيص التهاب السحايا الجرثومي الحجر الأساسي وهام جداً لأن عقابيل المرضى تعتمد بشكل كبير على العلاج بالصادات بأسرع وقت ممكن بينما التهاب السحايا الفيروسي مرض محدد لنفسه وانذاره جيد ،يبقى التفريق بين التهاب السحايا الجرثومي والفيروسي

تحدي على الطبيب لأن الأعراض السريرية والعلامات وحتى النتائج المخبرية غالباً متشابهة ومتراكبة وحتى متداخلة.

- تعالج معظم مرضى التهاب السحايا الحاد بالصادات الواسعة مباشرة وقبل ظهور نتائج التحاليل, بشكل عام هذه الاستراتيجية في العلاج ليس خطيرة على مرضى التهاب السحايا الفيروسي لكن لديها الكثير من السلبيات فهي تزيد من المقاومة على الصادات وتؤدي إلى التهابات مشفوية كثيرة بالإضافة إلى التأثيرات الدوائية الجانبية، هذا بغض النظر على التكلفة الطبية العالية.
- هناك الكثير من المتغيرات أوالمشعرات parameters في تحليل السائل الدماغي الشوكي للتفريق بين المرضين من سكر وكريات بيض وبروتين لكن يبقى تفسيرهذه المتغيرات صعب في كثير من الحالات.
- فمثلاً عند مرضى التهاب السحايا الفيروسي بالفيروسات المعوية enterovirus يكون هناك ارتفاع في تعداد الكريات البيض على حساب العدلات وخاصة خلال أول 6 ساعات هذا مايجعل تفريقه عن التهاب السحايا الجرثومي صعباً، ويتأثر سكر السائل الدماغي الشوكي كثيراً بسكر الدم فعند مرضى ارتفاع السكر (مثل مرضى السكري) سيكون سكر السائل الدماغي مرتفع حتى لو كان التهاب السحايا جرثومياً.
- اظهرت هذه الدراسة أن حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي يملك حساسية للالتهاب الجرثومي للسحايا(96%) ونوعية (97%) بالإضافة إلى (98%)PPV قيمة تنبؤية إيجابية عالية، فمعظم مرض التهاب السحايا الجرثومي كان لديهم قيم مرتفعة من حمض اللاكتات ماعدا مريضين مقارنة مع قيم منخفضة عند مرضى التهاب السحايا الفيروسي.

- ويملك حمض اللاكتات مميزات اخرى هي عدم تأثره بتركيزه في الدم وسهولة إجرائه والسرعة في الحصول على النتائج وكلفته القليلة هذا ما يجعله مؤشر جيد وحتى أفضل من المعايير الأخرى في التشخيص التفريقي للالتهاب السحايا الحاد.
- ولابد من ذكر أن تركيز حمض اللاكتات مفيد أيضاً في خلال الخطة والمتابعة العلاجية ,حيث أن انخفاضه السريع عند البدء بالعلاج يعطي انذار جيد.
- ولكن يجب أن يبقى في الحسبان ان هناك العديد من الامراض التي تترافق مع ارتفاع تركيز حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي، لذلك تناقش النتائج بالتوازي مع الموجودات السريرية ومع نتائج مخبرية أخرى للسائل الدماغي الشوكي.
- ولابد من التنويه ً أن حمض اللاكتات لايملك نوعية تجاه نوع الجرثوم المسبب، و الذي نستدل عليه من خلال الفحص المباشر والزرع الخلوي لسائل الدماغي الشوكي و الدم.

الدراسات العالمية:

- دراسة Systemic review meta – analysis نشرت في نيسان 2011 أجريت في اليابان جمعت وحللت اكثر من 25 مقالة والعديد من الدراسات حول اهمية عيار حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي، أوصت بإجراء تحليل حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي للتشخيص التفريقي وتعتبره مؤشر جيد وحتى أفضل مقارنة مع تحليل سكر والبروتين وحتى الكريات البيض في السائل الدماغي الشوكي بقيمة حدية اكثر من 3.5ممول/ل(11).

- دراسة أجريت في البرازيل على 139 مريض التهاب سحايا والتي أظهرت أن لاكتات السائل الدماغي الشوكي يملك حساسية عالية80%بالاضافة الى نوعية97% وقيمة تنبؤية ايجابية 94%تجاه التهاب السحايا الحاد الجرثومي
- وخلصت الى ان هومشعر جيد في التشخيص التفريقي لالتهاب السحايا الحاد ويساعد في كثير من الحالات التي يكون فيها التشخيص غير واضح(13).
- دراسة وصفية observation study أجريت في الإمارات العربية المتحدة في مشفى رشيد نشرت عام 2009أظهرت أن لاكتات السائل الدماغي الشوكي كان بقيم عالية عند مرضى التهاب السحايا الجرثومي مقارنة مع التهاب السحايا الفيروسي بقيمة احصائية0001.> p ويعطي معلومات سريعة وقيمة في التشخيص(14).

التوصيات والخلاصة Conclusion and recommendation:

- حمض اللاكتات في السائل الدماغي الشوكي مشعر جيد وذات تكلفة قليلة ويملك حساسية ونوعية عالية في تشخيص التهاب السحايا الحاد الجرثومي مقارنة مع الفيروسي.
- لابد من تفسير وربط تحليل حمض اللاكتات مع المشعرات والمتغيرات الأخرى بالإضافة إلى النظرة السريرية العامة للمريض للوصول إلى تشخيص وعلاج مثالي للمرض.

Reference

1.Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. J Infect Dis 2002; 186 Suppl 2:S225.

2.Moser R, Schleiffenbaum B, Groscurth P, Fehr J. Interleukin 1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage. J Clin Invest 1989; 83:444

3. Quagliarello VJ, Wispelwey B, Long WJ Jr, Scheld WM. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. Characterization and comparison with tumor necrosis factor. J Clin Invest 1991; 87:1360

4. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328:21

5. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004; 351:1849

6. de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002; 347:1549

7. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 2001; 345:1727

8. Leib SL, Kim Y S, Black S M, Tureen J H, Tauber MG. Inducible nitric oxide synthase and the effect of aminogaunidine in experimental neonatal meningitis. J Infect Dis 1998; 177: 692-700

9. Salord F, Boussaid O, Eynard N, Perret C, Grando J, Chacornac R. Value ofD(-) lactate determination for the fast diagnosis of meningitis after craniotomy: an initial study. Ann Fr Anesth Reanim 1994; 13: 647-53

10. Frances T, Marshall BD. A manual of laboratory and diagnostic tests 2004; pp 290

11. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S.Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. J Infect. 2011 Apr;62(4):255-62. Epub 2011 Mar 521382412[PubMed

12. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2007; 357:2431.

13. . de Almeida SM, Faria FL, de Goes Fontes K, Buczenko GM, Berto DB, Raboni SM, Vidal LR, Nogueira MB. Quantitation of cerebrospinal fluid lactic acid in infectious and non-infectious neurological diseases**.** 19527140[PubMed - indexed for MEDLINE]

14. Ali Hassan Abro, Ahmed Saheh Abdou, Abdulla M Ustadi, Ahmed Alhaj Saleh, Nadeem Javeed Younis, Wafa F Doleh CSF lactate level: a useful diagnostic tool to differentiate acute

bacterial and viral meningitis 8, August 2009