

# XÂY DỰNG PHƯƠNG TRÌNH DỰ ĐOÁN ĐA BIẾN GIÚP CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT VIÊM MÀNG NÃO MỦ VÀ VIÊM MÀNG NÃO SIÊU VI

*Lê Văn Minh<sup>1</sup>, Nguyễn Trần Chính<sup>2</sup>*

## TÓM TẮT

Những bệnh nhân viêm màng não thông thường phải được nhập viện và được chỉ định kháng sinh phổ rộng trước khi có kết quả nuôi cấy, bởi vì phân biệt viêm màng não mủ (VMNM) và viêm màng não siêu vi (VMNSV) thường khó khăn.

**Mục tiêu:** Xây dựng phương trình dự đoán đa biến đơn giản giúp chẩn đoán phân biệt VMNM với VMNSV ở người lớn.

**Thiết kế nghiên cứu:** Hồi cứu, phân tích.

**Kết quả:** Với thang điểm A: Chúng tôi xác định điểm ngưỡng tốt nhất để giúp chẩn đoán phân biệt VMNM với VMNSV là 0. Khi thang điểm  $\geq 0$  khả năng dự đoán VMNM với độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và diện tích dưới đường cong ROC là: 100%, 98,39%, of 98,51%, 100% và 0,998. Với thang điểm B Chúng tôi cũng xác định điểm ngưỡng tốt nhất để giúp chẩn đoán phân biệt VMNM với VMNSV là 0. Khi thang điểm  $\geq 0$  khả năng dự đoán VMNM với độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và diện tích dưới đường cong ROC là: 95,45%, 90,32%, 91,30%, 94,92% và 0,927.

**Kết luận:** Cả hai thang điểm có điểm ngưỡng tốt nhất là 0. Hai thang điểm đơn giản và dễ dàng sử dụng.

## ABSTRACT

### Development of a Multivariable Predictive Model to Distinguish Bacterial From viral Meningitis

The patients with meningitis are routinely admitted to the hospital and administered broad-spectrum antibiotics pending culture results because distinguishing bacterial meningitis (BM) from viral meningitis (VM) is often difficult.

**Objective:** To develop a simple multivariable model to distinguish bacterial meningitis from viral meningitis in adults.

**Design:** Retrospective, analysis study.

**Patients:** 128 adults, including 66 with confirmed BM and 62 with VM.

**Results:** With A scale: We have identified the best cut off for distinguishing bacterial meningitis from viral meningitis was 0. The A scale  $\geq 0$  predicted bacterial meningitis with the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and receiver operating characteristic (ROC) curve were 100%, 98,39%, of 98,51%, 100% và 0,998. With B scale: We have also identified the best cut off for distinguishing bacterial meningitis from viral meningitis was 0. The B scale  $\geq 0$  predicted bacterial meningitis with the sensitivity, specificity, PPV, NPV and ROC curve were 95,45%, 90,32%, 91,30%, 94,92% và 0,927.

**Conclusions:** The cut off of both scale was 0. Both the scale are simple and easy to use.

<sup>1</sup> BS, Giảng viên Bộ Môn Tâm Thần Kinh, ĐHYD CẦN THƠ

<sup>2</sup> TS, Trưởng Bộ Môn Nhiễm, ĐHYD TP HCM

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phân biệt VMNM với VMNSV trong giai đoạn sớm thường rất khó khăn. Điều này khiến cho một số bác sĩ có khuynh hướng điều trị kháng sinh đối với mọi trường hợp viêm màng não, dù chưa xác định được tác nhân là vi trùng. Các xét nghiệm chẩn đoán xác định VMNM thường được sử dụng là: cấy DNT tìm vi khuẩn gây bệnh, nhuộm gram hay tìm kháng nguyên hòa tan trong DNT. Những xét nghiệm này có độ chuyên cao nhưng độ nhạy thấp, đặc biệt là các trường hợp đã được điều trị kháng sinh trước đó [9-11], [13]. Bên cạnh những xét nghiệm này, còn có những xét nghiệm có thể gợi ý nguyên nhân VMN là do vi trùng hay siêu vi như công thức bạch cầu trong máu, CRP máu và DNT, công thức cùng số lượng bạch cầu trong DNT, lactate trong DNT, nồng độ protein và đường trong DNT. Tuy nhiên, độ nhạy và độ chuyên của từng chỉ số xét nghiệm riêng lẻ này không cao nên chúng chỉ có tính chất gợi ý chẩn đoán.

Trước những thực tế này, đã có vài công trình nghiên cứu nhằm xây dựng mô hình chẩn đoán phân biệt giữa VMNM và VMNSV bằng cách xây dựng các chỉ số pABM (công thức dự đoán khả năng VMNM) hay các thang điểm. Các chỉ số pABM và các thang điểm có độ nhạy và độ chuyên khá cao để giúp chẩn đoán phân biệt VMNM với VMNSV. Tuy nhiên, cách tính của các chỉ số pABM và các thang điểm này khá phức tạp, khó áp dụng trong thực tế lâm sàng.

Với những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xây dựng một mô hình chẩn đoán mới, đơn giản, phù hợp với các đặc điểm của người Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU:** hồi cứu, cắt ngang phân tích.

### 2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### DÂN SỐ CHỌN MẪU

Những bệnh nhân  $\geq 16$  tuổi được chẩn đoán là VMNM và VMNSV tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới từ ngày 01/1/2002 đến ngày 31/12/2004 và có các tiêu chuẩn chọn bệnh sau:

**TIÊU CHUẨN CHỌN VÀO NHÓM VMNM:** Khi có đủ 2 tiêu chuẩn sau:

1. Lâm sàng có dấu hiệu gợi ý VMN.

2. Khi có ít nhất một trong các điều kiện sau [12]:

- Cấy DNT có vi trùng mọc.
- Nhuộm gram DNT dương tính.
- Phản ứng latex tìm kháng nguyên hòa tan của vi khuẩn (+) cho *N. meningitidis*.
- $\geq 10$  bạch cầu/mm<sup>3</sup>DNT và cấy máu (+) với *H. influenzae type b*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ...

**TIÊU CHUẨN CHỌN VÀO NHÓM VMNSV:** Khi bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sau [3]:

1. Lâm sàng có dấu hiệu gợi ý viêm màng não.
2. Bạch cầu trong DNT có ít nhất 7 tb/mm<sup>3</sup>.
3. Cận lâm sàng DNT không có bất kỳ tiêu chuẩn nào của nhóm bệnh VMNM.
4. Diễn tiến tự hồi phục không cần điều trị kháng sinh.

#### TIÊU CHUẨN LOẠI RA

Khi bệnh nhân có bệnh lý khác phối hợp làm thay đổi dịch não tủy như: viêm màng não do lao, nấm, chấn thương sọ não, hậu phẫu thần kinh, xuất huyết não màng não, nhiễm HIV. Chọc DNT chạm mạch hoặc bệnh nhân được phẫu thuật cắt lách hay dùng thuốc UCMD.

### 3. PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

**Bước 1:** Phân tích đơn biến để chọn ra những biến nào có tầm quan trọng trong việc phân biệt VMNM với VMNSV để đưa vào bước tiếp theo.

**Bước 2:** Phân tích hồi quy đa biến logistic.

Đầu tiên chúng tôi thành lập được phương trình biểu hiện sự liên quan của các biến độc lập với biến phụ thuộc (VMNM và VMNSV) – đó là phương trình hồi quy logistic có dạng như sau:

$$Y = b + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_iX_i \quad [4]$$

Sau đó, từ phương trình Y này, chúng tôi sẽ xây dựng nên một công thức tính điểm (thang điểm) để chẩn đoán phân biệt VMNM với VMNSV.

**Bước 3:** Aùp dụng thang điểm vừa được thành lập lên mẫu nghiên cứu. Từ đây chúng tôi xác định điểm ngưỡng nào là tối ưu nhất để chẩn đoán phân biệt VMNM với VMNSV.

### III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 1. PHÂN TÍCH ĐƠN BIẾN

Bảng 3.1: tóm tắt kết quả phân tích đơn biến

Biến	VMNM	VMNSV	p
Giới tính(nam %)	77,3	64,5	P > 0,05
Tuổi	42,8 ± 1,9	29 ± 1,7	<b>P &lt; 0,0001</b>
Nhiệt độ(°C)	38,3 ± 0,2	38 ± 0,1	<b>P &lt; 0,05</b>
Tam chứng mề đay (%)	77,3	79	P > 0,05
Dấu hiệu LS nặng (%)	68,2	50	<b>P &lt; 0,05</b>
Đường trong DNT (mg/dL)	29,27 ± 2,41	69,09 ± 3,12	<b>P &lt; 0,0001</b>
Tỉ số đường DNT/đường máu	0,24 ± 0,02	0,59 ± 0,02	<b>P &lt; 0,0001</b>
Protein trong DNT(mg/dL)	240,21 ± 16,04	62,76 ± 3,97	<b>P &lt; 0,0001</b>
Lactate trong DNT(mmol/L)	10,33 ± 0,73	2,58 ± 0,12	<b>P &lt; 0,0001</b>
Chlor trong DNT(mEq/L)	111,91 ± 1,35	114,57 ± 1,03	P > 0,05
BC trong DNT(tb/mm <sup>3</sup> )	2475 ± 522	112 ± 15	<b>p &lt; 0,0001</b>
BC lymphocytes trong DNT(tb/mm <sup>3</sup> )	267 ± 39	192 ± 30	P > 0,05
BC neutrophils trong DNT(tb/mm <sup>3</sup> )	2220 ± 508	53 ± 11	<b>p &lt; 0,001</b>
BC trong máu(x10 <sup>3</sup> tb/mm <sup>3</sup> )	17,42 ± 0,95	11,64 ± 0,59	<b>p &lt; 0,0001</b>
BC neutrophils trong máu(x10 <sup>3</sup> tb/mm <sup>3</sup> )	15,19 ± 0,90	8,66 ± 0,57	<b>p &lt; 0,0001</b>

Trong bước phân tích đơn biến, có 11 biến có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm VMNM và VMNSV (bảng 3.1). Trong 11 biến này có ba cặp biến có giá trị trùng lập với nhau (bảng 3.2) nên chúng được so sánh để chọn ra biến nào có giá trị hơn để đưa vào bước phân tích tiếp theo.

## SO SÁNH DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG ROC CỦA MỘT SỐ CẶP BIẾN

Bảng 3.2: So sánh các cặp biến về diện tích dưới đường cong ROC

Biến	Diện tích dưới đường cong Roc
Đường trong DNT	0,919
Tỉ số đường DNT/đường máu	<b>0,929</b>
BC neutrophils trong DNT	0,880
BC trong DNT	<b>0,907</b>
BC trong máu	0,737
BC neutrophils trong máu	<b>0,782</b>

## XÁC ĐỊNH NGƯỠNG CHẨN ĐOÁN CỦA BIẾN ĐỊNH LƯỢNG

Bảng 3.3: Xác định ngưỡng chẩn đoán của các biến định lượng

Biến	Ngưỡng	Độ nhạy(%)	Độ chuyên(%)	ROC
Tỉ số đường DNT/đường máu	$\leq 0,4$	81,82	93,55	0,877
Protein trong DNT(mg/dL)	$\geq 120$	80,30	96,77	0,885
Lactate trong DNT(mmol/L)	$\geq 4$	90,91	93,55	0,922
BC trong DNT( $\text{tb}/\text{mm}^3$ )	$\geq 310$	77,27	85,48	0,814
BC neutrophils trong máu ( $\times 10^3 \text{tb}/\text{mm}^3$ )	$\geq 12$	57,58	87,1	0,723

## 2. PHÂN TÍCH HỒI QUY ĐA BIẾN LOGISTIC

Qua các bước phân tích trên, chúng tôi chọn ra được 8 biến có giá trị để đưa vào phân tích hồi quy đa biến logistic. Các biến đó là: tuổi, nhiệt độ, dấu hiệu lâm sàng nặng, tỉ số đường DNT/đường máu  $\leq 0,4$ , protein trong DNT  $\geq 120$  mg/dL, bạch cầu trong DNT  $\geq 310$   $\text{tb}/\text{mm}^3$ , lactate trong DNT  $\geq 4$  mmol/L, bạch cầu neutrophils trong máu  $\geq 12(\times 10^3 \text{tb}/\text{mm}^3)$ .

Do xét nghiệm lactate trong DNT không được phổ biến nhiều nên trong phần phân tích này chúng tôi đưa ra hai trường hợp. Một trường hợp có xét nghiệm lactate trong DNT, và một trường hợp không có xét nghiệm lactate trong DNT.

### KHI CÓ XÉT NGHIỆM NỒNG ĐỘ LACTATE TRONG DNT

Sau khi phân tích hồi quy đa biến logistic 8 biến nói trên, chúng tôi thành lập được phương trình hồi quy logistic có dạng như sau:

Phương trình 3.(1)

$$Y' = -56,568 + 37,62(\text{tỉ số đường DNT/đường máu} \leq 0,4) + 37,652(\text{BC trong DNT} \geq 310 \text{ tb}/\text{mm}^3) + 37,65(\text{lactate trong DNT} \geq 4 \text{ mmol/L}) + 19,609(\text{protein trong DNT} \geq 120 \text{ mg/dL})$$

Để đơn giản, ta chia cả hai vế của phương trình Y' cho 19,609 và làm tròn số ta có phương trình mới như sau:

Phương trình 3.(2)

$$Y = Y'/19,609 = -3 + 2(\text{tỉ số đường DNT/đường máu} \leq 0,4) + 2(\text{BC trong DNT} \geq 310 \text{ tb}/\text{mm}^3) + 2(\text{lactate trong DNT} \geq 4 \text{ mmol/L}) + 1(\text{protein trong DNT} \geq 120 \text{ mg/dL})$$

Dựa vào phương trình hồi quy trên [phương trình 3.(2)], chúng tôi lập ra công thức tính điểm số như sau và đặt tên là thang điểm A:

### Thang điểm A:

---


$$\begin{aligned} \text{Điểm số} &= -3 + 2 \text{ (nếu tỉ số đường DNT/đường máu } \leq 0,4) \\ &+ 2 \text{ (nếu BC trong DNT } \geq 310 \text{ tb/mm}^3) \\ &+ 2 \text{ (nếu lactate trong DNT } \geq 4 \text{ mmol/L)} \\ &+ 1 \text{ (nếu protein trong DNT } \geq 120 \text{ mg/dL)} \end{aligned}$$


---

### XÁC ĐỊNH NGUỖNG THANG ĐIỂM A

Khi áp dụng thang điểm A lên dân số nghiên cứu. Chúng tôi xác định điểm ngưỡng tốt nhất phân biệt VMNM với VMNSV là  $\geq 0$ . Khi đó, giá trị của thang điểm tại điểm ngưỡng này với độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm khi dự đoán khả năng VMNM là: 100%, 98,39%, 98,51%, 100%.

### KHI KHÔNG CÓ XÉT NGHIỆM NỒNG ĐỘ LACTATE TRONG DNT

Kết quả từ phân tích hồi quy đa biến logistic, chúng tôi xây dựng được phương trình hồi quy logistic có dạng như sau:

Phương trình 3.(3)

---


$$G' = -4,52 + 5(\text{protein trong DNT } \geq 120 \text{ mg/dL}) + 4,43(\text{tỉ số đường DNT/đường máu } \leq 0,4) + 3,26(\text{BC trong DNT } \geq 310 \text{ tb/mm}^3)$$


---

Để đơn giản, ta nhân cả hai vế của phương trình  $G'$  cho 0,8849 và làm tròn số. Khi đó, ta có phương trình mới như sau:

Phương trình 3.(4)

---


$$G = G'(0,8849) = -4 + 5(\text{protein trong DNT } \geq 120 \text{ mg/dL}) + 4(\text{tỉ số đường DNT/đường máu } \leq 0,4) + 3(\text{BC trong DNT } \geq 310 \text{ tb/mm}^3)$$


---

Dựa vào phương trình hồi quy trên [phương trình 3.(4)], ta suy ra công thức tính điểm số như sau và đặt tên là thang điểm B:

### Thang điểm B:

---


$$\begin{aligned} \text{Điểm số} &= -4 + 5 \text{ (nếu protein trong DNT } \geq 120 \text{ mg/dL)} \\ &+ 4 \text{ (nếu tỉ số đường DNT/đường máu } \leq 0,4) \\ &+ 3 \text{ (nếu BC trong DNT } \geq 310 \text{ tb/mm}^3) \end{aligned}$$


---

### XÁC ĐỊNH NGUỖNG CỦA THANG ĐIỂM B

Khi áp dụng thang điểm B lên dân số nghiên cứu. Chúng tôi nhận thấy điểm ngưỡng tốt nhất phân biệt VMNM với VMNSV là  $\geq 0$ . Khi đó, giá trị của thang điểm tại điểm ngưỡng này với độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm khi dự đoán khả năng VMNM là: 95,45%, 90,32%, 91,30%, 94,92%.

So với các chỉ số pABM hay các thang điểm của các tác giả khác (bảng 3.4), hai thang điểm chúng tôi có giá trị tương đương thậm chí tốt hơn dù chênh lệch này không nhiều (đối với thang điểm A). Hơn nữa, cách tính thang điểm của chúng tôi đơn giản và dễ nhớ hơn.

Bảng 3.4: Giá trị các chỉ số pABM hay thang điểm theo các tác giả

Tác giả	Độ nhạy	Độ chuyên	PPV	NPV
Phan Việt Hưng[1]	90,24%	98,9%	97,37%	95,54%
Bonsu và cs [2]	98%	62%		
Hoen và cs [5]	97%	82%	85%	99%
Leblebicioglu và cs [6]	100%	82%	90,5%	100%
Nigrovic và cs[7]	100%	97%	69%	
<b>Thang điểm A</b>	<b>100%</b>	<b>98,39%</b>	<b>98,51%</b>	<b>100%</b>
<b>Thang điểm B</b>	<b>95,45%</b>	<b>90,32%</b>	<b>91,30%</b>	<b>94,92%</b>

SO SÁNH HAI THANG ĐIỂM VỚI CÁC XÉT NGHIỆM KHÁC VỀ KHẢ NĂNG CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT VMNM VỚI VMNSV

Bảng 3.5: Tóm tắt giá trị từng xét nghiệm

Xét nghiệm	Độ nhạy	Độ chuyên	PPV	NPV	ROC
Thang điểm A	<b>100%</b>	<b>98,39%</b>	<b>98,51%</b>	<b>100%</b>	<b>0,998</b>
Thang điểm B	<b>95,45%</b>	<b>90,32%</b>	<b>91,30%</b>	<b>94,92%</b>	<b>0,927</b>
Lactate trong DNT $\geq 4$ mmol/L	90,91%	93,55%	93,75%	90,63%	0,922
Protein trong DNT $\geq 120$ mg/dL	80,30%	96,77%	96,36%	82,19%	0,885
Tỉ số đường DNT/đường máu $\leq 0,4$	81,82%	93,55%	93,10%	82,86%	0,877
BC trong DNT $\geq 310$ tb/mm <sup>3</sup>	77,27%	85,48%	85,00%	77,94%	0,814
BC neutrophils trong máu $\geq 12 \times 10^3$ tb/mm <sup>3</sup>	57,58%	87,1%	82,61%	65,85%	0,723

#### IV. KẾT LUẬN

1. Dựa vào hai phương trình hồi quy logistic, chúng tôi xây dựng được hai thang điểm giúp chẩn đoán phân biệt VMNM với VMNSV. Chúng tôi gọi đó là thang điểm A và thang điểm B.

2. Ngưỡng tốt nhất để phân biệt VMNM với VMNSV của hai thang điểm là  $\geq 0$ .

3. Hai thang điểm A và B đơn giản, dễ sử dụng và có giá trị hơn so với các chỉ số pABM hay thang điểm của các tác giả khác khi được sử dụng để chẩn đoán nguyên nhân của VMN do vi trùng hay siêu vi.

#### V. KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu đã thực hiện, chúng tôi xin có một số kiến nghị như sau:

1. Thực hiện định lượng nồng độ lactate trong dịch não tủy cùng lúc với các xét nghiệm cổ điển của dịch não tủy như đường, protein, tế bào, vi trùng khi nghi ngờ bệnh nhân có viêm màng não.

2. Có thể sử dụng một trong hai thang điểm A hoặc B như một trong những phương tiện giúp chẩn đoán phân biệt giữa viêm màng não mủ với viêm màng não siêu vi.

3. Đây chỉ là nghiên cứu bước đầu để thành lập thang điểm. Nếu công trình này tiếp tục được nghiên cứu để kiểm chứng giá trị của thang điểm, cũng như điều chỉnh ngưỡng chẩn đoán tối ưu sẽ giúp cho thang điểm ngày một hoàn thiện hơn và gia tăng giá trị áp dụng vào thực tế.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

## TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Phan Việt Hưng (2005), "Giá trị của công thức tính xác suất viêm màng não do vi trùng trong chẩn đoán phân biệt viêm màng não do vi trùng và do siêu vi ở trẻ em", *Luận văn Thạc sĩ Y khoa, Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh*.

## TÀI LIỆU TIẾNG ANH

2. Bonsu B K and Harper M B (2004), "Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model", *Pediatr Infect Dis J*, **23**(6), p. 511-7.
3. Brivet F G, Ducuing S, Jacobs F, Chary I, Pompier R, Prat D, et al. (2005), "Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach", *Intensive Care Med*, **31**(12), p. 1654-60.
4. Dawson-Saunders B and Trapp RG (1994), "Statistical Methods for Multiple Variables", 2nd ed, Appleton & Lange, 210 - 231.
5. Hoen B, Viel J F, Paquot C, Gerard A and Canton P (1995), "Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **14**(4), p. 267-74.
6. Leblebicioglu H, Esen S, Bedir A, Gunaydin M and Sanic A (1996), "The validity of Spanos' and Hoen's models for differential diagnosis of meningitis", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **15**(3), p. 252-4.
7. Nigrovic L E, Kuppermann N and Malley R (2002), "Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era", *Pediatrics*, **110**(4), p. 712-9.
8. Saunders BD and Trapp RG (1994), "Evaluating diagnostic procedures", 2 ed, *Basic and clinical biostatistics*, ed. Vol. 39. New York, A Lange medical book, Appleton & Lange, 229 - 244.
9. Seehusen D A, Reeves M M and Fomin D A (2003), "Cerebrospinal fluid analysis", *Am Fam Physician*, **68**(6), p. 1103-8.
10. Tunkel AR and Scheld W M (2005), "Acute meningitis", 6th ed, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed. Vol. 1. New York, Churchill Livingstone Inc, 1083 - 1125.
11. Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Kaufman B A, Roos K L, Scheld W M, et al. (2004), "Practice guidelines for the management of bacterial meningitis", *Clin Infect Dis*, **39**(9), p. 1267-84.
12. World\_Health\_Organization (2001), "Comparison of 5 vs 10 days of ceftriaxone therapy for bacterial meningitis in children", **WHO/CAH ID 98011**, p. 19.
13. Wright J P and Ford H L (1995), "Bacterial meningitis in developing countries", *Trop Doct*, **25**(1), p. 5-8.