



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MENENJİT TANISI ALAN YENİDOĞAN OLGULARIN
LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ
VE İLK 12 AY İZLEM SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah Parlakay

BURSA-2019



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MENENJİT TANISI ALAN YENİDOĞAN OLGULARIN
LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ
VE İLK 12 AY İZLEM SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah Parlakay

Danışman: Prof. Dr. Nilgün Köksal

BURSA-2019

İçindekiler

ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. Neonatal Menenjit Epidemiyolojisi	3
2. Neonatal Menenjit Etyolojisi.....	4
3. Neonatal Menenjit Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri.....	5
4. Neonatal Menenjit Klinik Bulguları	6
5. Neonatal Menenjit Tanısı ve Laboratuar Bulguları.....	7
6. Neonatal Menenjit Ayırıcı Tanısı	8
7. Neonatal Menenjit Tedavisi ve İzlemi	8
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA.....	40
SONUÇ	49
KAYNAKLAR	51
TEŞEKKÜR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	56

ÖZET

Neonatal menenjit, yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Mortalite ve uzun dönem komplikasyon oranı tanı zamanı, sebep olan etken ve tedavi başlangıç zamanına göre değişmektedir. Uzun dönemde nörolojik sekeller, görsel ve işitsel kayıp, kognitif ve davranışsal bozukluklar görülebilmektedir. Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Kliniği'nde tedavi gören ve menenjit tanısı almış olan hastaların epidemiyolojik karakteristiklerinin, klinik özelliklerinin ve ilk bir yıldaki izlem sonuçlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören ve menenjit tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların epidemiyolojik özellikleri ve ilk bir yaşları içerisindeki izlem verileri değerlendirildi.

Altı yıllık süre içerisinde neonatal sepsis tanısıyla 1360 hasta yatırılarak izlenmişti. Toplam 118 hasta menenjit tanısı almıştı. Hastaların ortalama gestasyonel yaşları 32.7 hafta (24-40 hafta), ortalama doğum ağırlıkları 1987 gram (690-5020 gram) idi. Hastaların %25'i term, %75'i preterm bebeklerdi. Ortalama menenjit tanı zamanları 11 gün (2-40gün), ortalama yatış süreleri 45 gün (13-154 gün) idi. Menenjit tanısı alan 12 (%10) olgunun tanısı erken sepsis ile, 106 (%90) olgunun tanısı geç sepsis ile birlikteydi. Hastaların %17.7'sinde kan kültürlerinde, %17.7'sinde BOS (beyin omurilik sıvısı) kültürlerinde etken izole edildi. Her iki kültürde de en sık üreyen etken *Staphylococcus Epidermidis*'di. Hastaların mortalite oranı %15.2 olarak saptanırken, taburcu olan hastaların %30'unun kraniyal MR'da (manyetik rezonans görüntüleme) patoloji saptandı. İlk bir yıllık izlemlerini tamamlamış olan hastalarda ABR (BERA, beyinsapı işitsel davranımı) testlerinde işitme problemi çıkan hasta oranı %25 iken, hastaların %23'ünde birinci yaşlarında nöromotor gerilik mevcuttu.

Çalışmamızda menenjit tanısında risk faktörleri literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet, prematürite, C/S (sezaryen) ile doğum, düşük doğum

ağırlığı (<2500 gram) ve annede EMR (erken membran rüptürü) öyküsü olarak belirlenmiştir. Kültürde izole edilen mikroorganizmaların yüksek oranda gram pozitif etkenler olması gelişmekte olan ülkelerdeki çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Kültürde etken izole edilemeyen olgularda BOS bulgularının kullanılabilirliğini destekleyen bulgular elde edilmiştir. Menenjit tanısı alan olgularda kötü prognoz göstergeleri yüksek BOS proteini ve BOS lökosit sayısı, düşük BOS glukozu, düşük 5.dk APGAR skoru, nöbet öyküsü ve işitme kaybı olarak belirlenmiştir. BOS bulgularının mortalite ve morbidite üzerine etkisini gösteren veriler bizim çalışmamızda da güncel çalışmalarla benzer bulunmuştur. Kötü prognoza sahip olduğu belirlenen olgularda diğer çalışmalardan farklı olarak geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgu oranı daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Neonatal menenjit, morbidite, izlem, risk faktörleri.

SUMMARY

EVALUATION OF LABORATORY AND IMAGING FINDINGS OF NEWBORN PATIENTS WITH THE DIAGNOSIS OF MENINGITIS AND THE FIRST 12 MONTHS' RESULTS

Neonatal meningitis is one of the important causes of mortality and morbidity in newborns. Mortality and long-term complication rates vary according to the time of diagnosis, the causative agent and the time of onset of treatment. Long term neurological sequelae, visual and auditory loss, cognitive and behavioral disorders can be seen. In this study, it was aimed to reveal the epidemiological and clinical characteristics and the results of the first year follow-up of the patients who were treated from diagnosis of meningitis in Neonatal Intensive Care Unit of Uludag University.

Our study included patients who were diagnosed meningitis and hospitalized between January 2010 and December 2015 in Neonatal Intensive Care Unit of Uludag University. Patients' files were reviewed retrospectively. The epidemiological characteristics of the patients and follow-up data in the first year of life were evaluated.

In the six-year period, 1360 patients were hospitalized with the diagnosis of neonatal sepsis. A total of 118 patients were diagnosed meningitis. Mean gestational ages of the patients were 32.7 weeks (24-40 weeks) and mean birth weight were 1987 gram (690-5020 gram). The rate of term patients was 25% and the rate of preterm patients was 75%. Mean diagnosis time was 11th day (2-40 day), mean hospital stay was 45 days (13-154 days). Patients who were diagnosed meningitis within early sepsis had a ratio of 10 (n:12) and within late sepsis had a ratio of 90 (n:106). In 17.7% of patients blood cultures and in 17.7% CSF (cerebrospinal fluid) cultures were positive. *Staphylococcus Epidermidis* was the most commonly produced microorganism in both cultures. Mortality rate was determined as 15.2% and pathology was found in cranial MR (magnetic resonance imaging) of 30% of

discharged patients. The rate of patients with hearing problems in ABR (Auditory Brainstem Response) tests was 25% and 23% of patients had neuromotor retardation in their first year.

In our study, risk factors in the diagnosis of meningitis were determined as male gender, prematurity, C/S (cesarean) birth, low birth weight (<2500 gram) and maternal PMR (premature membrane rupture) history. Microorganisms isolated in culture were found to be highly gram positive and similar to studies in developing countries. Findings supporting the availability of CSF findings were obtained in patients within non-isolated active culture was obtained. Poor prognosis in patients with meningitis was determined related with high CSF protein and CSF leukocyte count, low CSF glucose, low 5th minute APGAR score, seizure history and hearing loss. Data showing the effect of CSF findings on mortality and morbidity were similar in our study to the current studies. The rate of cases with meningitis accompanying late sepsis was found to be higher in patients with poor prognosis.

Key words: Neonatal meningitis, morbidity, follow-up, risk factors.

GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, hayatın ilk ayında yaşamın diğer herhangi bir zamanından daha sık görülür (1). Yenidoğan döneminde hücrel ve humoral bağışıklığın olgunlaşmaması, enfeksiyonların lokalize edilemeyip kolaylıkla bakteriyemiye neden olması sebebiyle merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına daha sık rastlanmakta, mortalite ve morbiditeleri de diğer yaş gruplarına göre daha fazla olmaktadır.

Literatürde neonatal menenjit insidansı 1000 canlı doğumda 0.25-0.32 olarak bildirilmektedir. Erken başlangıçlı sepsis olgularına %5-10, geç başlangıçlı sepsis olgularına ise %25 oranında menenjit eşlik etmektedir. Neonatal menenjit için mortalite ve uzun dönem komplikasyon oranı %15-50 arasındadır ve tanı zamanı, sebep olan etken ve tedavi başlangıç zamanına göre değişmektedir. Yenidoğanda menenjit insidansı ve mortalite oranı son 50 yılda antenatal takip, intrapartum antibiyotik kullanımı ve yenidoğanın yoğunbakım ünitesindeki uygun takibi nedeniyle azalmıştır. Uzun dönemde nörolojik sekeller, görsel ve işitsel kayıp, kognitif ve davranışsal bozukluklar görülmektedir (1).

Neonatal menenjit için risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı (<2500 g), preterm doğum, erken membran rüptürü, septik veya travmatik doğum, fetal hipoksi ve maternal peripartum enfeksiyon sayılabilir (1).

Gelişmiş ülkelerde, grup B streptokok (GBS), *Escherichia coli* ve diğer gram-negatif basiller etyolojide en sık görülen etkenlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006-2009 yılları arasında yaklaşık 400.000 yenidoğanın prospektif bir sörveyans çalışmasında, doğumdan sonraki ilk 72 saatte sepsis veya menenjit tanısı alan olguların %72'sinde GBS ve *E. coli*'nin etken olduğu görülmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde, neonatal menenjit mikrobiyolojisi coğrafi olarak değişir, ancak GBS belirgin bir etken olmaya devam etmektedir (2).

Neonatal menenjit olgularında mortalite ve morbiditeyi artıran faktörler düşük doğum ağırlığı (<2500 g), preterm doğum (<37 hafta), lökopeni (WBC <5000/ microL) ve nötropeni, tanıdan sonraki ilk 72 saat içinde gerçekleşen

nöbet, fokal nörolojik defisitler, mekanik ventilatör desteği ve BOS kültüründe üreme olarak gösterilmiştir (2).

Neonatal menenjitin akut komplikasyonları arasında vazojenik veya sitotoksik beyin ödemi, kafa içi basınç artışı, ventrikülit, ensefalit, hidrosefali, beyin absesi, serebral infarkt, subdural efüzyon görülebilmekteyken kronik komplikasyonları olarak hidrosefali, multikistik ensefalomalazi, porenselali ve serebrokortikal ve beyaz cevherde atrofi gibi durumlar karşımıza çıkmaktadır. Uzun dönemde ise klinik olarak büyüme gelişme geriliği (%25), geç başlangıçlı nöbetler (%20), serebral palsy (%20), işitme kaybı (%10) ve görme kaybı (%10) görülebilmektedir (3).

Bu çalışmada yenidoğan döneminde menenjit tanısı almış olan vakaların antenatal özellikleri, etkenlerin dağılımı, laboratuvar ve klinik bulgularının incelenmesi ve hastaların ilk bir yıllık izleminde ortaya çıkan morbiditelerinde bu bulguların etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Neonatal Menenjit Epidemiyolojisi

Enfeksiyonlar, yenidoğanlarda ve hayatın ilk yılında morbidite ve mortalitenin sık ve önemli bir nedenidir. Enfeksiyöz ajanlar, anneden fetüse veya yenidoğan bebeğe farklı yollarla iletilebilir. Yenidoğan bebekler, bağışıklık sisteminin yeterli düzeyde olgunlaşmaması nedeniyle enfeksiyona daha az yanıt verebilirler. Prematüre veya çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sağkalım oranları son zamanlarda iyileşmiş olmakla birlikte, uzun süreli hastane yatışları enfeksiyonlar için sürekli risk oluşturmaktadır (4).

Neonatal menenjit neonatal sepsisli olguların %15'inde görülür (1). Gelişmiş ülkelerde kültürle kanıtlanmış menenjit insidansı her 1000 canlı doğumda 0.25, mortalite oranları ise %10-15 olarak bildirilmektedir. Prematüre bebeklerde mortalite iki kat daha fazladır (5).

Yenidoğanlarda bakteriyel menenjit insidansı, 1970'lerden beri maternal tarama yöntemlerinin geliştirilmesi, intrapartum antibiyotik profilaksisi kullanımının yaygınlaşması doğrultusunda erken başlangıçlı grup B streptokok (GBS) menenjitinin önlenmesi ve yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde bebeklerin hızlı ve uygun bir şekilde değerlendirilmesinden dolayı büyük ölçüde azalmıştır (6). İnvaziv GBS hastalığı olan bebeklerde, erken başlangıçlı enfeksiyonların % 5-10'unda ve geç başlangıçlı enfeksiyonların yaklaşık %25'inde menenjit tanısı konulmaktadır (7,8). Erken başlangıçlı enfeksiyonlar doğum öncesi veya doğum sırasında vertikal bulaş ile oluşur (9). Geç başlangıçlı enfeksiyonlar hastane veya toplum kaynaklı mikroorganizmalar ile gelişir (10).

Geç başlangıçlı menenjit tanısı alan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin üçte birinde kan kültürünün negatif sonuçlandığı görülür. Bu nedenle bu bebeklerde geç başlangıçlı enfeksiyon şüphesi olduğunda ve ayrıca pozitif kan kültürü sonuçları olan tüm bebeklerde de beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü çalışılması çok önemli ve değerlidir (4).

2. Neonatal Menenjit Etyolojisi

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanda menenjitin en sık görülen bakteriyel etkenleri grup B streptokok (GBS), *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes*'tir (11-14).

Erken başlangıçlı enfeksiyonlarda (ilk 72 saat) annenin genital florasından kaynaklanan etkenler görülür. Genitoüriner veya alt gastrointestinal kanalda yaşayan herhangi bir mikroorganizma, intrapartum ve postpartum enfeksiyona neden olabilir. En yaygın bakteriler GBS, enterik organizmalar, gonokoklar ve klamidyalardır. Yaygın saptanan virüsler ise CMV, HSV, enterovirüsler ve HIV'dir.

Geç başlangıçlı enfeksiyonlarda (ilk 3 günden sonra) hastane kaynaklı etkenler görülür. Ancak bebekte kolonize olabilen maternal etkenler de hala sebep olabilir. Sıklıkla nozokomiyal enfeksiyona neden olan ajanlar, koagülaz-negatif stafilokok, gram-negatif basiller, enterokoklar, *S.aureus* ve *Candida* türleridir. Nozokomiyal neonatal enfeksiyonlarda saptanan virüsler arasında enterovirüsler, CMV, hepatit A, adenovirüsler, influenza, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs, parainfluenza, HSV ve rotavirüs yer alır (4,9,10). Yenidoğanda menenjit etyolojisinde sık görülen bakteriyel etkenlerin tanı zamanına göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde (<1500 gr) GBS haricindeki gram pozitif etkenler de görülmektedir (enterokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, *S.aureus*, *L.monositogenes*, alfa hemolitik streptokoklar gibi). Ancak, bu organizmaların hiçbiri vakaların %4'ünden fazlasını oluşturmamaktadır (15,16).

Neisseria meningitidis, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Herpes Simplex Virus* daha nadir de olsa görülebilir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından, 1990-1999 yılları arasında yapılmış olan Aktif Bakteriyel Temel Sürveyans Programı'nda tanımlanan 22 neonatal invaziv meningokokal hastalık vakasının 16'sında (%73) beyin omurilik sıvısından *N.meningitidis* izole edilmiştir (17).

Tablo-1: Neonatal Menenjit Etkenleri

0-3 gün	4-7 gün	7 gün ve üzeri
GBS	GBS	Gram pozitif etkenler
<i>E.coli</i>	<i>E.coli</i>	
<i>L.monocytogenes</i>		
A grubu streptokoklar <i>H.influenza</i> <i>N.Meningitidis</i>	<i>Serratia marcescens</i> <i>L.monocytogenes</i> <i>P.Aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> <i>Stenotrophomonas spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>

3. Neonatal Menenjit Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri

Doğum kanalının aerobik ve anaerobik organizmalarla kolonize olması nedeniyle, asendan yol ile amniyotik enfeksiyon ve/veya doğum sırasında yenidoğanın kolonizasyonu oluşabilir. Koryoamniyonit oranı membran rüptürü süresi ile doğrudan ilişkilidir ve yenidoğanın gestasyonel haftası ile ters orantılıdır. Erken membran rüptürü, grup B streptokoklarla (GBS) erken başlangıçlı enfeksiyon insidansını önemli ölçüde artırmaktadır.

Yenidoğandaki kolonizasyonun enfeksiyona yol açmasını etkileyen faktörler iyi anlaşılamamıştır fakat prematürite, altta yatan hastalık, invaziv prosedürler, mikroorganizmanın virülansı, genetik yatkınlık, doğal immün sistem, konakçı yanıtı ve transplasental maternal antikolar sorumlu tutulmaktadır.

Postnatal enfeksiyonlar hastane personeli, anne veya diğer aile üyeleri ile doğrudan temas yoluyla, anne sütünden (HIV, CMV) veya kontamine ekipman gibi cansız kaynaklardan edinilmektedir. Hastanede yatan yenidoğanlardaki postnatal enfeksiyonların en yaygın kaynağı, sağlık personelinin el kontaminasyonudur.

Menenjit vakaları büyük oranda hematogen yayılım sonucu oluşmaktadır. Daha az sıklıkla, açık nöral tüp defektleri gibi konjenital

anomaliler nedeniyle oluşan bulaştan kaynaklanır. Apse oluşumu, ventrikülit, septik infarktlar, hidrosefali ve subdural efüzyonlar, yenidoğan bebeklerde çocukluk çağında geçirilen menenjitlere göre daha sık görülen komplikasyonlardır.

Yenidoğan döneminde hücresel ve humoral bağışıklık olgunlaşmamıştır. Nötrofillerin ve enfeksiyona yanıtla ilgili diğer hücrelerin, hem term hem de preterm bebeklerde işlevlerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Kompleman sisteminin de benzer şekilde niceliksel ve niteliksel kusurlara sahip olduğu belirlenmiştir. Preterm bebekler ise düşük konsantrasyonlarda immünoglobulinlere sahip olabilirler (4).

4. Neonatal Menenjit Klinik Bulguları

Neonatal menenjitin klinik prezentasyonu tipik olarak neonatal sepsisten ayırt edilemez. En sık bildirilen klinik belirtiler vücut sıcaklığında dengesizlik, letarji, huzursuzluk, beslenememe ve kusmadır (18).

Vücut sıcaklığında dengesizlik en yaygın bulgudur (19). Bakteriyel menenjitli yenidoğanların yaklaşık %60'ında sıcaklık instabilitesi mevcuttur (18). Term bebeklerde sıklıkla yüksek ateş (>38°C) görülürken, preterm bebekler hipotermiye (<36°C) daha yatkındır. Nörolojik belirtiler arasında letarji, huzursuzluk, hipotoni, titreme veya seğirme ve nöbetler sayılabilir. Huzursuzluk %60 oranında en sık görülen nörolojik semptomdur. Nöbet %20-50 oranında en sık erken bulgu olarak bildirilmiştir ve gram negatif bakterilerin sebep olduğu menenjitte daha sık görülür. Sıklıkla fokal nöbetler görülür, generalize nöbetler daha nadirdir (18). Fontanel bombeliği de menenjitin erken bulgularındandır. Pulsatil fontanel ise hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Ense sertliği görülme oranı yaklaşık %15 olarak bildirilmiştir (20). Diğer klinik bulgular olarak ise beslenememe ve kusma, solunum sıkıntısı (takipne, retraksiyonlar, solunum seslerinde azalma), apne ve ishal görülebilir (18,20).

5. Neonatal Menenjit Tanısı ve Laboratuvar Bulguları

Menenjitin kesin tanısı BOS kültürü veya PCR incelemesi ile konur. Erken başlangıçlı sepsis şüphesi olan term bebekler için ilk olarak kan kültürü ve tam kan sayımı incelemesi yapılmalıdır, çünkü bakteriyel menenjitli yenidoğanların %70-85'i pozitif kan kültürü sonuçlarına sahiptir. Term bebeklerde BOS'un incelenmesi ve kültürü, semptomlar ve/veya bakteriyemi saptandığında yapılır. Erken başlangıçlı enfeksiyon şüphesi olan ancak solunumsal ve/veya kardiyovasküler riskler nedeniyle klinik olarak stabil olmayan özellikle preterm bebeklerde LP ertelenebilir. Bu durumlarda kan kültürü yapılmalı ve LP güvenli bir şekilde uygulanana kadar menenjit için tedaviye başlanmalıdır. Bu tür bebeklerde BOS kültürü steril ise menenjit tanısını koymak için artmış BOS hücre sayımı ve protein konsantrasyonu yeterli olmaktadır (4). BOS lökosit sayısında artış (>20-30 hücre/mm³), protein yoğunluğunda artış (pretermelerde >150 mg/dl, termlerde >100 mg/dl) ve glukoz yoğunluğunun azalması (pretermelerde <20 mg/dl, termlerde <30 mg/dl, ya da eş zamanlı kan glukoz değerinin %70-80'inden az olması) neonatal menenjit tanısı koyduran BOS laboratuvar özellikleridir. Neonatal menenjit tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2 : Menenjit tanısında BOS laboratuvar bulguları

	BOS WBC	BOS Protein	BOS Glukoz
Preterm	>20-30/mm ³	>150 mg/dl	<20 mg/dl
Term	>20-30/mm ³	>100 mg/dl	<30 mg/dl

İntrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanması erken başlangıçlı grup B streptokok (GBS) enfeksiyonlarının yaklaşık %80'ini önler (6). Bebeğin enfekte olması ve bakteriyel patojenin annenin aldığı antimikrobiyal ajana karşı duyarlı olması durumunda bebekte kan kültürü klinik tablo sepsis lehine olsa da steril olabilir (1). Kültür-negatif menenjit ayrıca beyin apsesi varlığında ya da *Mycobacterium hominis*, *Ureoplasma urealyticum*, *Bacteroides fragilis*, *Enterovirüs* ya da HSV ile enfeksiyon durumunda görülebilir (4).

Tam kan sayımında lökosit sayısı genellikle yüksektir, nötrofil hakimiyetindedir (>%70-90), sayı genellikle >1000'dir, ancak nötropeni olan veya hastalığın erken döneminde olan bebeklerde <100 olabilir. Trombositopeni sık görülür (4).

6. Neonatal Menenjit Ayırıcı Tanısı

Klinik veya laboratuvar verilerine dayalı olarak menenjit şüphesi olan bebeklerde kan ve beyin omurilik sıvısı kültürleri negatif ise, özellikle tedavi edilebilir durumları tanımlamak amacıyla menenjitin ayırıcı tanısı gözden geçirilmelidir.

Preterm bebeklerde artmış BOS protein ve lökosit değerleri ile azalmış glukoz intraventriküler kanama sonrasında da görülebilir. Subaraknoid kanama, travmatik lomber ponksiyon ve malignite (teratom, medulloblastom, koroid pleksus papillom ve karsinomu) akla gelmelidir.

Doğum ve perinatal öykünün gözden geçirilmesi, özellikle maternal hastalıkların sorgulanması, hayvan teması ve seyahat öyküsü, bebeğin fokal bulgular açısından incelenmesi (örn. oftalmolojik muayene), uzun kemiklerin, kafatası ve beynin radyolojik incelenmesi ayırıcı tanı için önemlidir (20).

7. Neonatal Menenjit Tedavisi ve İzlemi

Menenjit tanısı alan tüm yeni doğanlar ilk olarak yoğunbakım ortamında destek tedavileri almalıdır. Destekleyici bakım önlemlerinin etkisini ölçmek için yeterli veri olmamasına rağmen yeterli oksijenasyon, yeterli ve uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, hipogliseminin önlenmesi, etkili antikonvülzan tedavi, intrakraniyal hipertansiyonun kontrolü ve beyin kan akımındaki dalgalanmaların önlenmesi menenjitli yenidoğanların bakım ve yönetiminin önemli bileşenleri olarak kabul edilir (21).

Erken başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonların ilk ampirik tedavisi ampisilin ve bir aminoglikozit (genellikle gentamisin) olmalıdır. Patojen tanımlandıktan ve antibiyotik duyarlılıkları belirlendikten sonra en uygun ilaç veya ilaçlar seçilmelidir (22). Gram-negatif enterik bakterilerin çoğu için ampisilin ve aminoglikozit veya 3.kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır. Enterokoklar için her iki ilacın kombinasyonuna

gereksinim olduğundan hem penisilin (ampisilin veya piperasilin) hem de aminoglikozit ile tedavi edilmelidir. Tek başına ampisilin *L.monocytogenes* için, tek başına penisilin GBS için yeterlidir. Klindamisin veya metronidazol anaerobik enfeksiyonlar için uygundur. *P.aeruginosa* menenjitte seftazidim ile, *Herpes simpleks* meningoensefaliti asiklovir ile tedavi edilmelidir. BOS'da mononükleer pleositozu olan semptomatik bebeklerde ampirik tedavi düşünülmelidir (4).

Tablo-3 :Neonatal menenjit tedavisinde etkenlere göre antimikrobiyal ajanlar

Etken	Tedavi	Süre
GBS	Ampisilin	14 gün
<i>E.coli</i>	Sefotaksim / Ampisilin+ Aminoglikozid	14-21 gün
Gram negatif enterik bakteriler	Sefotaksim + Aminoglikozid/Meropenem	14-21 gün
<i>Pseudomonas</i>	Seftazidim + Aminoglikozid/Meropenem	21 gün
<i>Candida</i>	Amfoterisin B + Flukonazol	4 hafta

Sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler kanıtlanmış neonatal sepsis ve menenjitte tedavi etmek için değerli ilaçlardır çünkü gram-negatif enterik basillerin tedavisi için gerekli olan bu ajanların minimal inhibitör konsantrasyonları aminoglikozidlerinkinden çok daha düşüktür, BOS'a

geçişleri çok iyidir ve gerektiğinde yüksek dozlarda kullanılmaları mümkündür. Serumda ampisilin-aminoglikozit kombinasyonları ile elde edilenden daha yüksek bakterisidal titreler BOS'da elde edilebilir. Bununla birlikte, 3.kuşak sefalosporinlerin rutin kullanımı dirençli organizmaların hızlı ortaya çıkma potansiyeli ve *Candida* sepsisi ile olası bir bağlantı nedeniyle uygun değildir (23). Etkenlere göre tedavi süreleri ve kullanılacak ajanlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

GBS'nin neden olduğu menenjit genellikle 24-48 saat içinde tedaviye yanıt verir ve 14 gün boyunca tedavi edilmelidir. Gram-negatif basiller uygun antibiyotik kullanımına rağmen tedaviden sonraki 72-96 saat boyunca tekrarlanan BOS örneklerinden izole edilmeye devam edebilir. Bu nedenle bu etkenlerin yol açtığı menenjitin tedavisi 21 gün boyunca veya BOS'un sterilizasyonundan en az 14 gün sonrasına kadar (hangisi daha uzunsa) sürdürülmelidir (4).

Antibiyotik tedavisi başladıktan sonraki 24-48 saat içerisinde lomber ponksiyon tekrarlanmalıdır (24,25). BOS'un tekrar değerlendirilmesi antibiyoterapinin etkinliğine ve kombinasyonuna karar verilmesi, nörolojik sekel açısından ileri tetkik ve görüntüleme için değerlendirme yapılması açısından önemlidir. Transfontanel USG, enfeksiyonun erken döneminde en kullanışlı ve yararlı yöntemdir. Ventrikül boyutları, kanama olup olmadığı, parankim ekojenitesi gibi bulguları saptayabilir. Yatakbaşında yapılabilmesi nedeniyle, özellikle nöbeti ve fokal nörolojik bulgusu olan olgularda komplikasyonların seyrinin değerlendirilmesinde önemlidir (26,27). Kraniyal BT şüpheli ventrikülit, hidrosefali, serebral apse ve beklenmedik bir şekilde komplike seyreden (uzamış koma, fokal nörolojik defisitler, persistan veya tekrarlayan ateş) hastalar için önerilmektedir. Kraniyal MR erken dönemde özellikle beyin ödemi, BOS akışında obstrüksiyon, infarkt, abse ve sıvı kolleksiyonları gibi durumları gösterir. Geç dönemde ise persistan enfeksiyon bulgularını, ensefalomalazik alanları ve serebrokortikal ve beyaz cevher alanlarında oluşan atrofiyi gösterir (28).

Neonatal menenjitin uzun dönem komplikasyonları arasında hidrosefali, multikistik ensefalomalazi ve porenselali (multifokal parankimal hasarın devamlılığı) ve serebral kortikal ve beyaz cevher atrofisi yer alır (29).

Klinik olarak olguların yaklaşık %25'inde gelişme geriliği, %20'sinde geç başlangıçlı nöbetler, %20'sinde serebral palsy, %10'unda işitme kaybı (akut olarak gerçekleşir), %10'unda kortikal körlük görülmektedir. Yaygın sinüs trombozu, ilerleyici miyelopati, araknoidit ve infantil spazmlar gibi ek olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir (30-32).



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 01/01/2010—31/12/2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Kliniği'nde yatmış ve menenjit tanısı almış olan olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların antenatal özellikleri, doğum bilgileri, postnatal öyküleri, menenjit sürecindeki bulguları ve ilk bir yıllık izlemdeki bulgularının incelendiği hasta izlem formu oluşturuldu.

Hasta izlem formundaki bulgular şu şekildedir:

- 1.Cinsiyet
- 2.EMR öyküsü
- 3.Preeklampsi/eklampsi öyküsü
- 4.Gestasyonel hafta
- 5.Doğum şekli
- 6.APGAR
- 7.Doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve persentilleri
- 8.Menenjit tanı günü
- 9.Yatış süresi
- 10.Tanı anındaki lökosit sayısı ve AFR
- 11.Tanı anındaki BOS bulguları
- 12.Kan ve BOS kültür sonuçları
- 13.40.haftadan sonra yapılan MR görüntüleme sonuçları
- 14.İşitme testi (ABR) sonuçları
- 15.DENVER değerlendirme sonuçları
- 16.Nöbet öyküsü
- 17.Nöromotor gerilik öyküsü

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27/12/2016 tarih ve 2016-21/13 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1.Beyin omurilik sıvısı laboratuvar bulgularının menenjit tanı kriterlerinden en az birini karşılıyor olması

a) Lökosit sayısı $>20-30$ hücre/mm³

b) Protein yoğunluğunda artış (pretermelerde >150 mg/dl, termelerde >100 mg/dl)

c) Glukoz yoğunluğunun azalması (pretermelerde <20 mg/dl, termelerde <30 mg/dl, ya da eş zamanlı kan glukoz değerinin %70-80'inden az olması) veya

2.Kültürde etkenin üretilmesi ve

3.İlk 12 ay içerisinde düzenli izlemelerine gelmiş ve önerilen nörolojik takiplerini yaptırmış olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1.Nöromotor gelişimini etkileyen başka hastalığı olması

a) MSS anomalisi

b) Kromozomal anomali

c) MSS etkileyen sendromik hastalıktanısı almış olması

olarak belirlendi.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın istatistiksel analizinde; sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler belirtici istatistik olarak normallik dağılıma uygunluk göstermeleri durumunda ortalama ve standart sapma; göstermemeleri durumunda ise medyan, minimum, maksimum değerleri ile ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda Kruskal Wallis, Mann Whitney U ya da bağımsız çift örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler gruplar arasında ki-kare ya da Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda anlam düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hastanemiz yenidoğan yoğunbakım ünitesinde altı yıllık süreçte sepsis tanısıyla yatırılarak izlenen 1360 hasta olduğu belirlendi. Bu hastalarda erken sepsis tanısı alan 326 (%23) olgu, geç sepsis tanısı alan 1034 (%77) olgu mevcuttu. Menenjit tanısı alan 118 hasta olduğu görüldü. Bu hastalardan 12 (%10) olgunun tanısı erken sepsis ile, 106 (%90) olgunun tanısı geç sepsis ile birlikteydi.

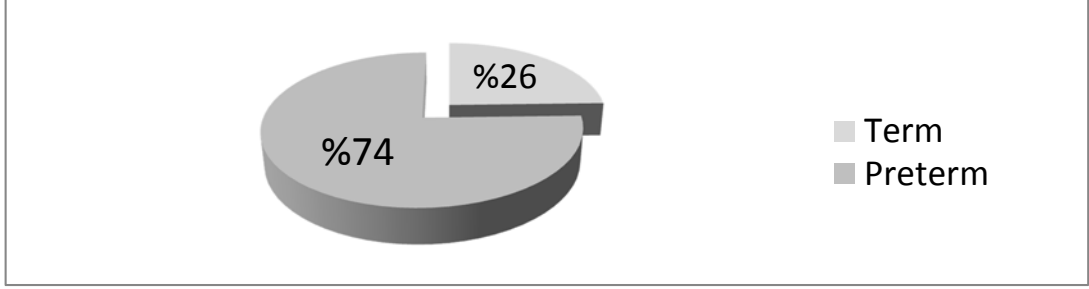
Menenjit tanısı alan 118 olguda mortalite oranı %15.2 (n:18) olarak bulundu. Hastaların ilk bir yıllık izlem sonuçları değerlendirilirken, izlemi tamamlayamadan eksitus olan 18 hasta dışarıda bırakılarak toplam 100 hasta incelendi.

İlk bir yıllık izlemi tamamlayan 100 olgunun demografik verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: İlk bir yıllık izlemi tamamlayan hastaların epidemiyolojik ve demografik özellikleri

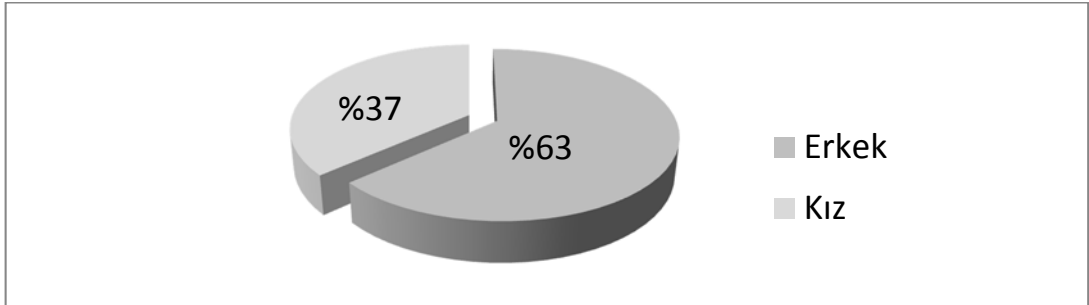
Preterm Doğum, n (%)	74 (74)
Doğum Ağırlığı, g	1987 (690-5020)
Düşük 5.dk APGAR skoru, n (%)	8 (8)
Doğum Haftası	32.3 (24-40)
C/S, n (%)	71 (71)
Erkek Cinsiyet, n (%)	63 (63)
Menenjit Tanı Zamanı, gün	11.1 (2-40)
Yatış Süresi, gün	45.6 (13-154)
Erken Sepsis, n (%)	11 (11)
EMR Öyküsü, n (%)	13 (13)
Preeklampsi /Eklampsi Öyküsü, n (%)	20 (20)

Veriler **medyan(minimum-maksimum)** ve **n(%)** olarak ifade edilmiştir.
g, gram; C/S, sezeryan ile doğum; dk, dakika; EMR, erken membran rüptürü.



Şekil-1: Olguların gestasyonel haftalarına göre dağılımı gösterilmiştir.

Olgular doğum haftasına göre değerlendirildiğinde 74(%74) olgu prematüreydi. Bu hastalardan 55'inin de (%74) 32 hafta ve altında (erken preterm) olduğu görüldü. Doğum haftası ortalama=32 hafta (en düşük=24 en yüksek=40) olarak saptandı. Ortalama doğum ağırlığının 1987 gram (en düşük=690 en yüksek=5020) olduğu belirlendi. Menenjit tanısı konulan gün ortalama=11 (en düşük=2 en yüksek=40) olarak saptandı. Erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan 11(%11) olgu saptandı. Yatış süresinin ortalama=45 gün (en düşük=13 en yüksek=154) olduğu belirlendi. APGAR skorları değerlendirildiğinde olguların 8'inde (%8) 5.dk APGAR skorunun 4 veya 4'ten düşük olduğu görüldü. Doğum şekli incelendiğinde 71 (%71) olgu C/S ile doğurtulmuştu. Cinsiyet oranına bakıldığında olgularda %63 (n=63) oranı ile erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görüldü. Olguların antenatal özellikleri incelendiğinde annede preeklampsi/eklampsi öyküsü %20 (n=20), annede EMR öyküsü %13 (n=13) olguda görüldü.



Şekil-2: Olguların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-5: İlk bir yıllık izlemine tamamlayan olguların menenjit tanı gününe göre demografik özelliklerinin dağılımı

	Erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:11)	Geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:89)	p
Prematürite	8 (72)	66 (74)	0.115 ^a
Erkek cinsiyet	5 (45)	58 (65)	0.840 ^a
Ortalama doğum ağırlığı (g)	2288 (1250-4600)	1950 (690-5020)	0.1 ^b
C/S ile doğum	8 (72)	63 (70)	0.863 ^a
EMR öyküsü	1 (9)	12 (13)	0.726 ^a
Preeklampsi/Eklampsi öyküsü	1 (9)	19 (21)	0.1 ^a

Veriler n (%) ve medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. ^aKi-kare testi

^bMann-Whitney U testi.

g, gram; C/S, sezeryan ile doğum; EMR, erken membran rüptürü.

Olgular menenjit tanı gününe göre değerlendirildiğinde, erken ve geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgularda prematürite, erkek cinsiyet, C/S ile doğum, annede EMR ve preeklampsi/eklampsi öyküsü oranlarının ve ortalama doğum ağırlığının her iki grupta benzer olduğu görüldü. Olguların demografik özelliklerinin menenjit tanı gününe göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Yenidoğan yoğunbakım ünitesindeki izleminde ya da taburculuk sonrası ilk bir yıllık izlemine tamamlayamadan eksitus olan 18 olgunun 13'ü (%72) prematüreydi. Eksitus olan olguların ortalama doğum ağırlığının 1966 gram (en düşük=760 en yüksek=3590) olduğu belirlendi. Doğum haftası ortalama 31 haftaydı (en düşük=23 en yüksek=40). Olguların %22'sinde (n=4) 5.dk APGAR skorunun 4 ve 4'ten düşük olduğu görüldü. C/S doğum oranı %66 (n=12), erkek cinsiyet oranı %66 (n=12) olarak belirlendi. Menenjit tanısı konulan gün ortalama=10 (en düşük=3 en yüksek=26) olarak bulundu, 1 (%5.5) hastada menenjit tanısı erken sepsise eşlik etmekteydi. Annede

EMR öyküsü 2 (%11) olguda, preeklampsi/eklampsi öyküsü 4 (%22) olguda görüldü. Eksitus olan olguların demografik verileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Eksitus olan hastaların epidemiyolojik ve demografik özellikleri

Preterm Doğum, n (%)	13 (72)
Doğum Ağırlığı (gram)	1966 (760-3590)
Düşük 5.dk APGAR skoru , n (%)	4 (22)
Doğum Haftası	31 (23-40)
C/S , n (%)	12 (66)
Erkek Cinsiyet, n (%)	12 (66)
Menenjit Tanı Zamanı (gün)	10 (3-26)
Yatış Süresi (gün)	62 (10-194)
Erken Sepsis, n (%)	1 (5)
EMR Öyküsü, n (%)	2 (11)
Preeklampsi /Eklampsi Öyküsü, n (%)	4 (22)

Veriler **medyan (minimum-maksimum)** ve **n(%)** olarak ifade edilmiştir.

C/S, sezeryan ile doğum; dk, dakika; EMR, erken membran rüptürü.

Epidemiyolojik ve demografik veriler ilk bir yıllık izlemine tamamlayan ve tamamlayamadan eksitus olan olgularda karşılaştırmalı olarak incelendiğinde prematürite, C/S ile doğum ve erkek cinsiyet oranları benzer bulunmuştur. Ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığı ile menenjit tanı günü açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Eksitus olan olgularda 5.dk APGAR skoru 4 ve 4'ten düşük olan olgu oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Olguların karşılaştırmalı değerlendirme sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Epidemiyolojik ve demografik verilerin karşılaştırılması

	İlk 1 yıllık izlemi tamamlanan olgular (n:100)	İlk 1 yıllık izlemi tamamlanamadan eksitus olan olgular (n:18)	p
Preterm doğum	74 (74)	13 (72)	0.842 ^a
Ortalama doğum haftası	32 (24-40)	31 (23-40)	0.1 ^a
Ortalama doğum ağırlığı (gr)	1987 (690-5020)	1966(760-3590)	0.2 ^b
Düşük 5.dk APGAR skoru	8 (8)	4 (22)	0.02^a
C/S ile doğum	71 (71)	12 (66)	0.863 ^a
Erkek cinsiyet	63 (63)	12 (66)	0.703 ^a
Ortalama menenjit tanı günü	11 (2-40)	10 (3-26)	0.927 ^b

Veriler n (%)ve medyan (minimum-maksimum)olarak ifade edilmiştir. ^aKi-kare testi

^bMann-Whitney U testi.

g, gram; C/S, sezeryan ile doğum; dk, dakika.

İlk bir yıllık izlemine tamamlayan olgulardan erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan 11 olgunun tanı anında alınan kan ve BOS verileri ile geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan 89 olgunun tanı anında alınan kan ve BOS verileri karşılaştırılarak incelendi. Ortalama prokalsitonin değerinin erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. BOS lökosit sayısı, BOS proteini ve BOS glukozu açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo-8: İlk bir yıllık izlemi tamamlanan olguların tanı anındaki laboratuvar bulgularının menenjit tanı gününe göre karşılaştırılması

	Erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:11)	Geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:89)	p
WBC,K/uL	11222 (6150-20900)	14469(5170-55400)	0.191 ^a
CRP,mg/dl	1.73 (0.3-5.33)	1.9 (0.3-17.6)	0.692 ^a
PCT,ng/ml	12.4 (0.3-82.6)	3.5 (0.1-49.3)	<0.001^a
BOS WBC	93 (10-800)	88 (0-2470)	0.8 ^a
BOS proteini	166 (99-392)	169 (30-965)	0.1 ^a
BOS glukoza	52 (30-82)	50(12-120)	0.3 ^a

Veriler **medyan (minimum-maksimum)** olarak ifade edilmiştir. ^aMann-Whitney U testi. WBC, kan lökosit sayısı; CRP,serum reaktif protein; PCT, prokalsitonin; BOS, beyin omurilik sıvısı.

İlk bir yıllık izlemine tamamlayan tüm olguların tanı anında alınan BOS proteini ortalama=171mg/dl (en düşük=30 en yüksek=965), BOS glukoza ortalama=51mg/dl (en düşük=12 en yüksek=116) saptandı. BOS lökosit sayısı ortalama=84/mm³ (en düşük=0 en yüksek=2470) olarak saptandı. İlk bir yıllık izlemine tamamlayamadan eksitus olan olguların BOS proteini ortalama=247mg/dl (en düşük=99 en yüksek=900), BOS glukoza ortalama=61mg/dl (en düşük=16 en yüksek=120) saptandı. BOS lökosit sayısı ise ortalama=40/mm³ (en düşük=0 en yüksek=400) olarak bulundu. Eksitus olan olgularda BOS protein düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. BOS glukoza ve BOS lökosit sayısı açısından istatistiksel anlamlılık görülmedi. BOS bulgularının karşılaştırmalı değerlendirilmesi Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo-9: Tanı anındaki BOS laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	İlk 1 yıllık izlemi tamamlanan olgular	İlk 1 yıllık izlemi tamamlanmadan eksitus olan olgular	p
BOS proteini	171mg/dl (30-965)	247mg/dl (99-900)	<0.001 ^a
BOS glukozu	51mg/dl (12-116)	61mg/dl (16-120)	0.4
BOS WBC	84/mm ³ (0-2470)	40/mm ³ (0-400)	0.05 ^a

Veriler **medyan(minimum:maksimum)** olarak ifade edilmiştir. ^aMann-Whitney U testi
WBC, kan lökosit sayısı; BOS, beyin omurilik sıvısı.

Çalışmamızda değerlendirilen tüm olguların %17.7'sinde (n:21) kan kültüründe üreme saptandı. Olguların %17.7'sinde (n:21) ise BOS kültüründe üreme olduğu görüldü. Erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan hastaların kültürlerinde etken izole edilmediği görüldü. Geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan hastaların kan ve BOS kültürlerinde izole edilen etkenler incelendiğinde en sık üreyen etken her iki kültürde de *Staphylococcus epidermidis* olarak belirlendi. Gram negatif etkenler daha az sıklıkla izole edilmişti. 4 olguda *Candida* sepsisi olduğu görüldü. Eksitus olan 18 olgunun 4'ünde BOS kültüründe üreme pozitif saptanmış olup en sık *S. Epidermidis* izole edilmişti. Tüm olguların kültürlerinden izole edilen etkenlerin daha yüksek oranda gram pozitif olduğu görüldü. Tüm olgularda etkenlerin tanı gününe göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir. İzlemi tamamlanan ve eksitus olan olguların kültür sonuçlarına göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo-10: Tüm olguların kan ve BOS kültürlerinden izole edilen etkenlerin tanı gününe göre dağılımı ve oranları

	Erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:11)		Geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:89)	
	BOS kültürü n(%)	Kan kültürü n(%)	BOS kültürü n(%)	Kan kültürü n(%)
Gram pozitif koklar	-	-	19 (90.5)	14 (66.5)
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	-	-	11 (52)	10 (47.5)
<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	-	-	3 (14)	1(4.7)
<i>Enterococcus Faecium</i>	-	-	2 (9.5)	1(4.7)
<i>Staphylococcus Capitis</i>	-	-	-	1(4.7)
<i>Staphylococcus Chromogenes</i>	-	-	-	1(4.7)
<i>Streptococcus Mitis</i>	-	-	1 (4.7)	-
<i>Micrococcus Luteus</i>	-	-	1(4.7)	-
<i>Staphylococcus Hyicus</i>	-	-	1(4.7)	-
Gram negatif basiller	-	-	1(4.7)	3 (14)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	-	-	1(4.7)	1(4.7)
<i>Serratia Marcescens</i>	-	-	-	1(4.7)
<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	-	-	-	1(4.7)
Candida Parapsilosis	-	-	-	3 (14)
Candida Albicans	-	-	1 (4.7)	1 (4.7)
Toplam	-	-	21 (100)	21 (100)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. BOS, beyin omurilik sıvısı.

Tablo 11: İzlemi tamamlanan ve eksitus olan olguların kültür sonuçlarına göre dağılımı

	BOS kültüründe üreme pozitif olan olgu sayısı	İlk 1 yıllık izlemi tamamlanan olgular		İlk 1 yıllık izlemi tamamlanamadan eksitus olan olgular	
		Kan ve BOS	BOS	Kan ve BOS	BOS
<i>S.Epidermidis</i>	11	4	4	2	1
<i>S.Haemolyticus</i>	3	-	2	-	1
<i>E. Faecium</i>	2	-	2	-	-
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1	-	1	-	-
<i>Candida Albicans</i>	1	1	-	-	-

BOS,beyin omurilik sıvısı

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 118 olgunun görüntüleme bulgularını incelediğimizde, tüm hastalar yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlendiği süre içinde en az bir kez TFUS ile değerlendirilmiş olup, 82 (%69.5) olgunun TFUS'unun normal olduğu belirlendi. Beklendiği üzere eksitus olan olgularda anormal TFUS bulguları izlemi devam eden olgulara göre daha yüksek orandaydı. 21 (%17.7) olguda tek başına intraventricüler kanama, 6 (%5) olguda tek başına hidrosefali ve 8 (%6.7) olguda ise hidrosefaliye yol açan intraventricüler kanama olduğu görüldü. Hidrosefali tanısı alan 14 olgunun 12'sine izlemde EVDS kateteri takılmış ve bu hastalardan 5'ine de kalıcı VP şant takılmış olduğu görüldü. Hastaların TFUS bulguları Tablo 12'de özetlenmiştir.

İlk bir yıllık izlemi değerlendirilen 100 hastanın kraniyal MR bulguları incelendiğinde, TFUS'unda anormal bulgular olan 27 hastadan sadece 3'ünde (%11) kraniyal MR'ın normal sınırlarda olduğu görüldü. 13 hastada non-spesifik kanama sekeli bulgular, 8 hastada periventricüler lökomalazi, 10 hastada hidrosefali, 10 hastada da kortikal atrofi bulguları mevcuttu. Kraniyal MR bulguları ve gestasyonel haftaya göre dağılımı Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo-12: Olguların TFUS bulgularının dağılımı

	Normal	İVK	Hidrocefali	İVK+Hidrocefali
İlk 1 yıllık izlemi tamamlanan olgular (n:100)	73 (73)	17 (17)	3 (3)	6 (6)
İlk 1 yıllık izlemi tamamlanmadan eksitus olan olgular (n:18)	9 (50)	4 (22.2)	3 (16.6)	2 (11)
Toplam (n:118)	82 (69.5)	21 (17.7)	6 (5)	8 (6.7)

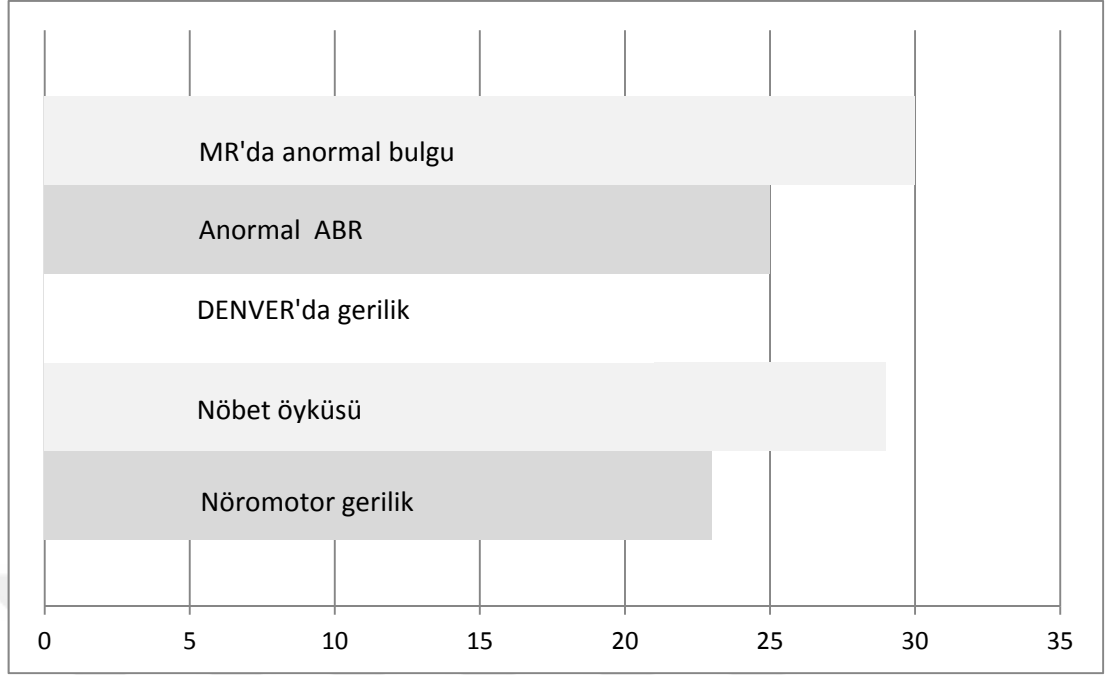
Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. TFUS, transfontanel ultrason; İVK, intraventricüler kanama.

Tablo-13: İlk 1 yıllık izlemde MR'da anormal bulgusu olan olguların gestasyonel haftaya göre dağılımı

MR'da anormal bulgu (n:30)	Preterm (n:23)	Term (n:7)
Non-spesifik İVK sekeli bulgular	10 (43.4)	3 (42.8)
Periventricüler lökomalazi	6 (26)	2 (28.5)
Hidrocefali	8 (34.7)	2 (28.5)
Kortikal atrofi	8 (34.7)	2 (28.5)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. MR, manyetik rezonans; İVK, intraventricüler kanama.

İlk bir yıllık izlemi değerlendirilen 100 olgunun izlemde ortaya çıkan morbiditeleri incelendiğinde %30'unda (n:30) kranial MR'da anormal bulgu, %25'inde (n:25) işitme kaybı, %21'inde (n:21) DENVER testinde gerilik, %29'unda (n:29) nöbet geçirme öyküsü, %23'ünde (n:23) nöromotor gerilik olduğu belirlendi.



Şekil-3: İlk 1 yıllık izlemi yapılan 100 olguda görülen morbidite oranları gösterilmiştir

İlk bir yıllık izlemi değerlendirilen hastalardan nöbet geçirme öyküsü olan 29 hastanın EEG bulguları, nöbet takibi ve ilaç kullanım öyküsü incelendiğinde, preterm olguların %36.3'ünün (n:8) EEG'sinin normal, %54.5'inin (n:12) EEG'sinin epileptiform olduğu görüldü. 2 hastanın EEG sonuçlarının kaydına ulaşılamadı. EEG'si normal olan tüm olguların ve EEG'si anormal olan olgulardan da 2 olgunun ilk bir yıldan sonraki izlemlerinde nöbetin sebat etmediği ve antiepileptik ilacının kesildiği, EEG'si anormal olan 12 olgunun 10'unun ise antiepileptik kullanmaya devam ettiği belirlendi. Term olguların %42.8'inin (n:3) EEG'sinin normal, %57.2'sinin (n:4) EEG'sinin epileptiform olduğu belirlendi. Preterm olguların ise %36.3'ünün (n:8) EEG'sinin normal, %54.5'inin (n:12) EEG'sinin epileptiform olduğu belirlendi. EEG'si normal olan tüm olguların ilk bir yıldan sonraki izleminde nöbetin sebat etmediği ve antiepileptik ilacının kesilmiş olduğu görüldü. Nöbet öyküsü olan hastalarda EEG'si epileptiform olup antiepileptik kullanımı devam eden olgu oranı ile EEG'si normal olup antiepileptik ilacı izleminde kesilen olgu oranı preterm ve term olgularda benzer saptandı. EEG bulguları Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo-14: Nöbet öyküsü olan hastaların EEG bulguları ve gestasyonel haftaya göre dağılımı

EEG bulguları	Preterm (n:22)	Term (n:7)
Normal	8 (36.3)	3 (42.8)
Epileptiform anomali	12 (54.5)	4 (57.2)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. EEG, elektroensefalografi.

İlk bir yıllık izlemi tamamlanan olguların bir yaşında bakılmış olan baş çevresi persentilleri incelendiğinde, 100 olgudan 16'sının baş çevresi persentili 10'dan küçük, 3 olgunun ise baş çevresi persentilinin 90'dan büyük olduğu belirlendi.

İlk bir yıllık izlemi tamamlanamadan eksitus olan 18 olgu incelendiğinde, 1 olguda erken sepsise eşlik eden menenjit, 17 olguda ise geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı olduğu görüldü. En sık mortalite nedeni sepsis olarak belirlendi. Sepsis nedeniyle eksitus olan 12 olgudan 2'sinde şant enfeksiyonu, 4 olguda böbrek yetmezliği, 2 olguda da NEK tanısı olduğu belirlendi. Diğer mortalite nedenleri incelendiğinde 2 olguda metabolik hastalık, 1 olguda hipoplastik sol kalp ve 1 olguda pulmoner atrezi olmak üzere 2 olguda kardiyak hastalık, 1 olguda artrogripozis multipleks ve 1 olguda da ağır HİE tanısı olduğu görüldü. Mortalite sebepleri Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo-15: Mortalite sebepleri ve menenjit tanı gününe göre dağılımı

	Erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:1)	Geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgular (n:17)
Sepsis (n:12)	1	11 (64.7)
Böbrek yetmezliği		4
NEK		2
Şant enfeksiyonu		2
Metabolik hastalık	-	2 (11.7)
Kardiyak hastalık	-	2 (11.7)
Diğer nedenler	-	2 (11.7)

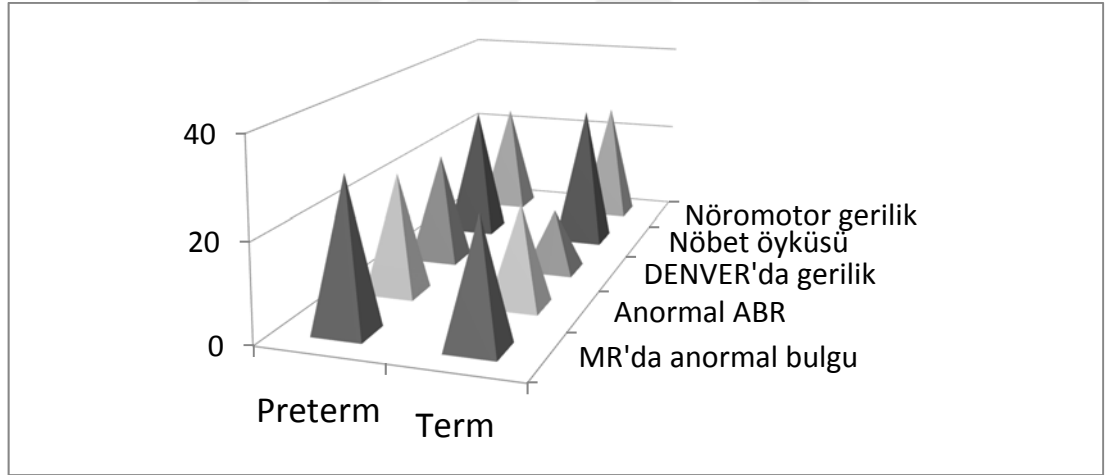
Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. NEK, nekrotizan enterokolit.

İlk bir yıllık izlemi yapılan 100 olgu morbiditeler açısından gestasyonel haftaya göre incelendiğinde, kraniyal MR'da anormal bulgu preterm bebeklerin %29.8'inde (n:23), term bebeklerin %30.4'ünde (n:7) saptandı. İşitme kaybı preterm bebeklerin %25.9'unda (n:20), term bebeklerin %21.7'sinde (n:5) saptandı. DENVER testinde gerilik preterm bebeklerin %23.3'ünde (n:18), term bebeklerin %13'ünde (n:3) saptandı. Nöbet geçirme öyküsü preterm bebeklerin %28.5'inde (n:22), term bebeklerin %30.4'ünde (n:7) saptandı. Nöromotor gerilik preterm bebeklerin %22'sinde (n:17), term bebeklerin %26'sında (n:6) saptandı. Kraniyal MR'da anormal bulgu ve nöbet öyküsü oranlarının preterm ve term olgularda benzer olduğu görüldü. İşitme kaybı ve DENVER'da gerilik oranları preterm olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İşitme kaybı olan olgulardan 3'üne izlemde işitme cihazı takılmış olduğu belirlendi, bu olguların tümü prematüreydi. Nöromotor gerilik oranının term olgularda daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İlk bir yıllık izlemde görülen morbiditelerin gestasyonel haftaya göre dağılımı Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: İlk 1 yıllık izlemde görülen morbiditelerin gestasyonel haftaya göre dağılımı

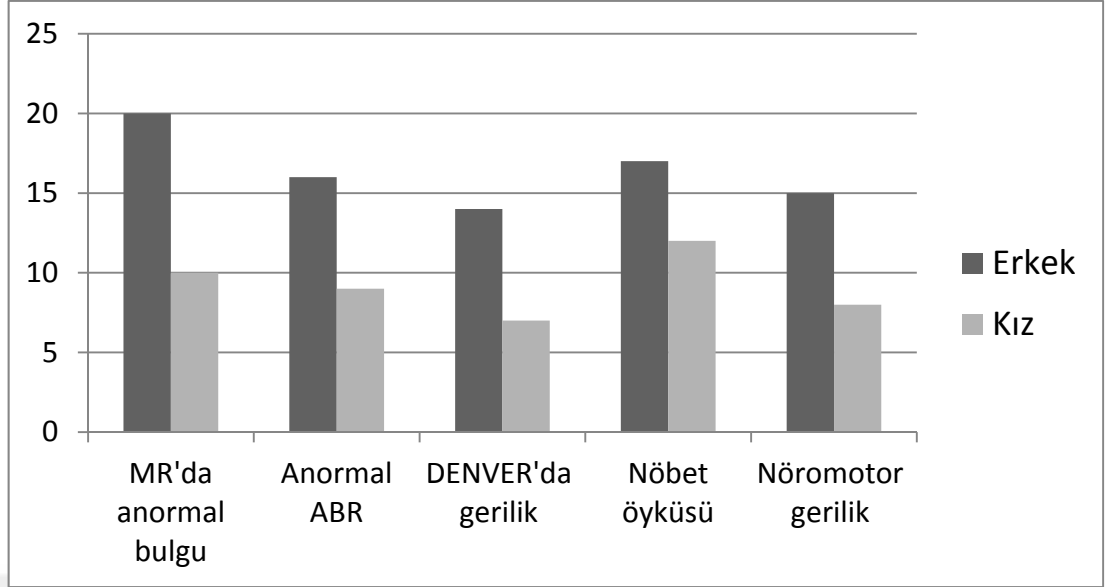
İlk 1 Yıllık İzlemde Saptanan Morbiditeler	Toplam (n:100)	Preterm Olgular (n:77)	Term Olgular (n:23)	p
MR'da anormal bulgu	30 (30)	23 (29.8)	7 (30.4)	0.9 ^a
Anormal ABR	25 (25)	20 (25.9)	5 (21.7)	0.04^a
DENVER'da gerilik	21 (21)	18 (23.3)	3 (13)	0.006^a
Nöbet Öyküsü	29 (29)	22 (28.5)	7 (30.4)	0.861 ^a
Nöromotor gerilik	23 (23)	17 (22)	6 (26)	0.354 ^a

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir ^aKi-kare testi. MR, manyetik rezonans; ABR, işitsel beyinsapı davranımı.



Şekil-4: İlk 1 yıllık izlemi yapılmış olan 100 olguda görülen morbidite oranları ve gestasyonel haftaya göre dağılımları gösterilmiştir.

İlk bir yıllık izlemine tamamlayan 100 olgudan 63'ünün erkek olduğu görüldü. Morbiditeler açısından incelendiğinde morbidite gelişen hastalar ile gelişmeyenlerin oranları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İlk bir yıllık izlem sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 17'de özetlenmiştir.



Şekil-5: İlk 1 yıllık izlemi yapılmış olan 100 olguda görülen morbidite oranlarının cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-17: İlk 1 yıllık izlem sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

İlk 1 Yıllık İzlemede Saptanan Morbiditeler		Erkek (n:63)	Kız (n:37)	p
MR'da anormal bulgu	var:30	20 (33)	10 (27)	0.510 ^a
	yok:70	43 (66)	27 (73)	
Anormal ABR	var:25	16 (25.4)	9 (24.3)	0.905 ^a
	yok:75	47 (74.6)	28 (75.7)	
DENVER'da gerilik	var: 21	14 (22.2)	7 (18.9)	0.695 ^a
	yok:79	49 (77.8)	30 (81.1)	
Nöbet öyküsü	var:29	17 (27)	12 (32.4)	0.562 ^a
	yok:71	46 (73)	25 (67.6)	
Nöromotor gerilik	var:23	15 (23.8)	8 (21.6)	0.802 ^a
	yok:77	48 (76.2)	29 (78.4)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir ^aKi-kare testi. MR, manyetik rezonans; ABR, işitsel beyinsapı davranımı

İlk bir yıllık izlemde gelişen morbiditeler olguların doğum ağırlığına göre karşılaştırılarak incelendiğinde MR’da görülen anormal bulgulardan periventriküler lökomalazi, hidrosefali ve kortikal atrofi bulgularının beklendiği üzere 2500 gramdan daha küçük doğan olgularda daha yüksek oranda görüldüğü belirlendi. İşitme kaybı ve DENVER’da gerilik de 2500 gramdan küçük doğmuş olan olgularda diğer gruba göre daha yüksek oranda bulundu. Nöbet öyküsü ve nöromotor gerilik oranlarının doğum ağırlığına göre anlamlı farklılık göstermediği belirlendi. İlk bir yıllık izlem sonuçlarının doğum ağırlığına göre dağılımı Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo-18: İlk bir yıllık izlem sonuçlarının doğum ağırlığına göre dağılımı

	Doğum ağırlığı		Toplam (n:100)	p
	<2500 g (n:74)	>2500g (n:26)		
MR’da anormal bulgu	24 (32.4)	6 (23)	30	0.43 ^a
Non-spesifik İVK sekeli bulgular	9 (12.1)	4 (15.3)	13	0.52 ^a
PVL	7 (9.4)	1 (3.8)	8	0.03
Hidrosefali	9 (12.1)	1 (3.8)	10	9^a
Kortikal atrofi	9 (12.1)	1 (3.8)	10	0.02
				8^a
				0.02
				8^a
İşitme kaybı	20 (27)	5 (19.2)	25	0.04
				7^a
DENVER’da gerilik	18 (24.3)	3 (11.5)	21	0.04^a
Nöbet öyküsü	21 (28.3)	8 (30.7)	29	0.88 ^a
Nöromotor gerilik	19 (25.6)	4 (15.3)	23	0.58 ^a

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir ^aKi-kare testi.

MR, manyetik rezonans; İVK, intraventriküler kanama; PVL, periventriküler lökomalazi.

İlk bir yıllık izlemde gelişen morbiditeler ile hastaların antenatal ve perinatal özellikleri karşılaştırılarak incelendiğinde kraniyal MR'da anormal bulgu saptanan hastalarda saptanmayanlara göre EMR öyküsü, preeklampsi/eklampsi öyküsü ve C/S ile doğum öyküsü oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Ancak kraniyal MR'da anormal bulgu saptanan olgularda saptanmayanlara göre 5.dk APGAR skoru 4 ve 4'ten düşük olan olgu oranı daha yüksek bulundu. İşitme kaybı gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre ve DENVER'da gerilik saptanan hastalarda saptanmayanlara göre EMR öyküsü, preeklampsi/eklampsi öyküsü, C/S ile doğum öyküsü ve düşük 5.dk APGAR skoru oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Nöbet geçirme öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre EMR öyküsü, preeklampsi/eklampsi öyküsü ve C/S ile doğum öyküsü oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Nöbet geçirme öyküsü olan olgularda olmayanlara göre 5.dk APGAR skoru düşük olan olgu oranı daha yüksek bulundu.

Tablo-19: İlk 1 yıllık izlem sonuçlarının antenatal ve perinatal özelliklere göre karşılaştırılması

İlk 1 Yıllık İzlemede Saptanan Morbiditeler		EMR öyküsü n: 13	P/E öyküsü n: 20	C/S ile doğum n: 71	Düşük 5.dk APGAR skoru n: 71
MR'da anormal bulgu	var:30	4 (13)	5 (16.1)	25 (80.6)	5 (16.1)
	yok:70	9 (13)	15 (21.7)	46 (66.6)	2 (2.8)
	p	1 ^b	0.517 ^a	0.154 ^a	0.029^{b**}
Anormal ABR	var: 25	3 (12)	4 (16)	17 (68)	2 (8)
	yok: 75	10 (13.3)	16 (21.3)	54 (72)	5 (6.6)
	p	1 ^b	0.564 ^a	0.703 ^a	1 ^b
DENVER'da gerilik	var: 21	4 (19)	5 (23.8)	12 (57.1)	1 (4.7)
	yok: 79	9 (11.4)	15 (18.9)	59 (74.6)	6 (7.5)
	p	0.464 ^b	0.759 ^a	0.115 ^a	1 ^b
Nöbet öyküsü	var: 29	4 (13.8)	5 (17.2)	21 (72.4)	5 (17.2)
	yok: 71	9 (12.7)	15 (21.1)	50 (70.4)	2 (2.8)
	p	1 ^b	0.659 ^a	0.842 ^a	0.017^{b**}
Nöromotor gerilik	var: 23	4 (17.4)	4 (17.3)	16 (69.5)	4 (17.3)
	yok: 77	9 (11.7)	16 (20.7)	55 (71.4)	3 (3.8)
	p	0.489 ^b	1 ^b	0.863 ^a	0.040^{b**}

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir. ^aKi-kare testi, ^bFisher'in kesin ki-kare testi.

EMR, erken membran rüptürü; P/E, preeklampsi/eklampsi; C/S, sezeryan ile doğum; dk, dakika; MR, manyetik rezonans; ABR, işitsel beyinsapı davranımı.

İlk bir yıllık izleminde nöromotor gerilik gelişen olgularda gelişmeyenlere göre EMR öyküsü, preeklampsi/eklampsi öyküsü, C/S ile doğum öyküsü oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Nöromotor gerilik gelişen olgularda gelişmeyenlere göre 5.dk APGAR skoru düşük olan olgu oranı daha yüksek bulundu. İlk bir yıllık izlem

sonuçlarının antenatal ve perinatal özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 19'da özetlenmiştir.

İlk bir yıllık izlemde morbidite gelişen hastaların tanı anında alınan AFR değerleri incelendiğinde kraniyal MR'da anormal bulgu saptanan hastaların saptanmayanlara göre kan lökosit sayıları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diğer morbiditelerde ve diğer akut faz reaktanı verilerinde anlamlı farklılık saptanmadı. AFR verileri Tablo 20'de gösterilmiştir.

BOS kültürlerinde üreme saptanan hastaların ilk bir yıllık izleminde gelişen morbiditeler incelendiğinde MR'da anormal bulgu saptanan, işitme kaybı gelişen ve DENVER'da geriliği olan olgularda kültürde üreme pozitifliği oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Nöbet geçirme öyküsü olan ve nöromotor gerilik gelişmiş olan olgularda ise olmayan olgulara göre kültürde üreme pozitifliği oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı. *K. Pneumoniae* üremesi olan olguda tüm morbiditelerin gelişmiş olduğu görüldü. Olguların kültür üreme oranları ve etkenlerin dağılımı Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo-20: İlk 1 yıllık izlem sonuçlarının AFR verilerine göre incelenmesi

İlk 1 Yıllık İzlemede Saptanan Morbiditeler		Kan lökosit sayısı	CRP	Prokalsitonin	SAA
MR'da anormal bulgu	var:30	14200(5820-55400)	0.7 (0.3-9.8)	0.55 (0.05-49.3)	4.7 (3.07-72.9)
	yok:70	11600 (5170-38530)	0.83 (0.3-17.6)	0.33 (0.05-82.6)	10.3 (2.86-185)
	p	0.028^a	0.692 ^a	0.153 ^a	0.870 ^a
Anormal ABR	var: 25	13230 (5320-30600)	0.43 (0.3-6.3)	0.28 (0.05-12.1)	6.27 (2.86-93)
	yok: 75	12600 (5170-55400)	0.88 (0.3-17.6)	0.54 (0.05-82.6)	10.3 (2.86-185)
	p	0.962 ^a	0.347 ^a	0.072 ^a	0.777 ^a
DENVER'da gerilik	var: 21	11200(5820-30600)	0.35 (0.3-8.1)	0.28 (0.05-12.1)	4.0 (2.86-45.5)
	yok: 79	13200(5170-55400)	0.87 (0.3-17.6)	0.54 (0.05-82.6)	10.3 (2.86-185)
	p	0.191 ^a	0.367 ^a	0.358 ^a	0.201 ^a
Nöbet öyküsü	var:29	13200 (5820-55400)	0.88 (0.3-17.6)	0.6 (0.05-12.1)	10 (2.86-152)
	yok:71	12400 (5170-38530)	0.72 (0.3-12.5)	0.33 (0.05-82.6)	8.7 (2.86-185)
	p	0.538 ^a	0.374 ^a	0.331 ^a	0.332 ^a
Nöromotor gerilik	var: 23	11600 (5820-38530)	0.7 (0.3-17.6)	0.3 (0.05-49.3)	4.7 (2.86-152)
	yok: 77	13200 (5170-55400)	0.83 (0.3-11)	0.47 (0.05-82.6)	10.3 (2.86-185)
	p	0.427 ^a	0.676 ^a	0.685 ^a	0.617 ^a

Veriler **medyan(minimum:maksimum)** olarak ifade edilmiştir. ^aMann-Whitney U testi.

CRP, serum reaktif protein; SAA, serum amiloid A; MR, manyetik rezonans; ABR, işitsel beyinsapı davranımı.

Tablo-21: İlk 1 yıllık izlem sonuçlarının kültür üreme oranları ve etkenlerin dağılımı

İlk 1 Yıllık İzlemede Saptanan Morbiditeler		BOS kültüründe üreme(n:15)	Etken
MR'da anormal bulgu	var:30	5 (16.6)	<i>S. Epidermidis</i> (n:3) <i>K. Pneumoniae</i> (n:1) <i>C.Albicans</i> (n:1)
	yok:70	6 (8.5)	<i>S. Epidermidis</i> (n:3) <i>E. Faecium</i> (n:2) <i>S. Mitis</i> (n:1)
Anormal ABR	var: 25	7 (28)	<i>S. Epidermidis</i> (n:5) <i>S. Haemolyticus</i> (n:1) <i>K. Pneumoniae</i> (n:1)
	yok: 75	6 (8)	<i>E. Faecium</i> (n:2) <i>S. Epidermidis</i> (n:1) <i>S. Mitis</i> (n:1) <i>C.Albicans</i> (n:1) <i>S. Haemolyticus</i> (n:1)
DENVER'da gerilik	var: 21	5 (23.8)	<i>S. Epidermidis</i> (n:4) <i>K. Pneumoniae</i> (n:1)
	yok: 79	5 (6.3)	<i>S. Epidermidis</i> (n:2) <i>S. Haemolyticus</i> (n:1) <i>S. Mitis</i> (n:1) <i>C.Albicans</i> (n:1)
Nöbet öyküsü	var: 29	5 (17.2)	<i>S. Epidermidis</i> (n:3) <i>E. Faecium</i> (n:1) <i>K. Pneumoniae</i> (n:1)
	yok: 71	10 (34.4)	<i>S. Epidermidis</i> (n:5) <i>S. Haemolyticus</i> (n:2) <i>S. Mitis</i> (n:1) <i>C.Albicans</i> (n:1) <i>E. Faecium</i> (n:1)
Nöromotor gerilik	var: 23	4 (17.3)	<i>S. Epidermidis</i> (n:3) <i>K. Pneumoniae</i> (n:1)
	yok: 77	9 (11.6)	<i>S. Epidermidis</i> (n:5) <i>E. Faecium</i> (n:2) <i>S. Haemolyticus</i> (n:1) <i>C.Albicans</i> (n:1)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir. BOS, beyin omurilik sıvısı; MR, manyetik rezonans; ABR, işitsel beynsapı davranımı.

İlk bir yıllık izlemde gelişen morbiditeler BOS biyokimya değerleri açısından term ve preterm bebeklerde ayrı ayrı incelendi. Term bebeklerin BOS bulgularının morbiditeler ile ilişkisi incelendiğinde morbidite gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre BOS proteinlerinin ve BOS lökosit sayılarının daha yüksek olduğu, BOS şekerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Ancak bunlardan sadece BOS lökosit sayılarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştı.

Preterm olgular incelendiğinde doğum haftası ve ağırlıkları benzer olan bebeklerin BOS bulgularının morbiditeler ile ilişkisi karşılaştırıldığında morbidite gelişen hastalarda BOS proteinlerinin ve BOS lökosit sayılarının daha yüksek olduğu, BOS şekerlerinin ise daha düşük olduğu görüldü ve bu bulgular istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştı. Term ve preterm bebeklerin bulgularının karşılaştırmalı değerlendirilmesi Tablo 22 ve 23'te gösterilmiştir.

Tablo-22: Term bebeklerde ilk 1 yıllık izlemde gelişen morbiditeler ile BOS biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

İlk 1 Yıllık İzlemde Saptanan Morbiditeler- Term Bebekler		BOS Protein	BOS WBC	BOS Glukoz
MR'da anormal bulgu	Var:6	115 ± 71	42 ± 24	47 ± 22
	Yok:17	111 ± 56	15 ± 11	58 ± 11
	p	0.8 ^a	0.005^a	0.1 ^a
Anormal ABR	Var:5	134 ± 68	26 ± 9	60 ± 16
	Yok:18	106 ± 57	22 ± 8	54 ± 15
	p	0.3 ^a	0.3 ^a	0.4 ^a
DENVER'da gerilik	Var:3	150 ± 23	70 ± 60	46 ± 15
	Yok:20	107 ± 60	17 ± 11	56 ± 15
	p	0.2 ^a	0.03^a	0.1 ^a
Nöbet öyküsü	Var:7	114 ± 83	40 ± 25	47 ± 23
	Yok:16	100 ± 44	16 ± 12	58 ± 11
	p	0.5 ^a	0.002^a	0.1 ^a
Nöromotor gerilik	Var:6	141 ± 92	44 ± 82	41 ± 20
	Yok:17	105 ± 48	18 ± 11	58 ± 12
	p	0.1 ^a	0.002^a	0.02^a

Veriler $\text{ort} \pm \text{SS}$ olarak ifade edilmiştir. ^aMann-Whitney U testi.

BOS, beyin omurilik sıvısı; WBC, lökosit sayısı; MR, manyetik rezonans; ABR, işitsel beyinsapı davranımı.

Tablo-23: Preterm bebeklerde ilk 1 yıllık izlemde gelişen morbiditeler ile BOS biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

İlk 1 Yıllık İzlemde Saptanan Morbiditeler- Preterm Bebekler		Doğum Ağırlığı	Doğum Haftası	BOS Protein	BOS WBC	BOS Glukoz
MR'da anormal bulgu	Var:24	1415±429	30 ± 2,8	179±35	147±58	37±4
	Yok:52	1567±569	31 ± 2,7	174±11	98±51	52±3
	p	0.2 ^a	0.1 ^a	0.3 ^a	0.004^a	0.001^a
Anormal ABR	Var:20	1406±444	30,2±2,4	191±42	133±22	42±5
	Yok:57	1559±556	30,9±2,9	170±11	63±53	49±3
	p	0.2 ^a	1 ^a	0.001^a	0.001^a	0.001^a
DENVER'da gerilik	Var:18	1367±444	30±3	195±47	143±73	33±4
	Yok:59	1566±549	31±2	170±10	105±47	52±2
	p	0.1 ^a	0.1 ^a	0.003^a	0.01^a	0.001^a
Nöbet öyküsü	Var:22	1578±676	30±3	195±39	107±60	38±5
	Yok:55	1492±459	30±2	168±11	117±50	51±2
	p	0.5 ^a	1 ^a	0.001^a	0.4 ^a	0.001^a
Nöromotor gerilik	Var:17	1409±438	30±3	199±47	275±148	31±4
	Yok:60	1553±555	30±2	168±10	62±18	53±2
	p	0.3 ^a	1 ^a	0.001^a	0.001^a	0.001^a

Veriler ort±SS olarak ifade edilmiştir ^a:Mann-Whitney U testi.

BOS, beyin omurilik sıvısı; WBC, lökosit sayısı; MR, manyetik rezonans; ABR, işitsel beyinsapı davranımı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz tüm olgular mortalite ve morbiditelerine göre prognoza yönelik olarak karşılaştırmalı incelendi. İzleminde nöromotor gelişimi normal olan, kraniyal görüntülemesi normal bulunan ve nöbet öyküsü mevcut olup izlemde antiepileptik ilacı kesilmiş olan olgular iyi prognoza sahip grup olarak belirlendi. Ex olan olgular, izleminde nöromotor ve mental geriliği olan olgular ve epilepsi tanısıyla antiepileptik

kullanımına devam eden olgular ise kötü prognoza sahip grup olarak belirlendi. Cinsiyet, doğum şekli ve doğum ağırlığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, menenjit tanı gününün kötü prognozlu olgularda iyi prognozlu olgulara göre daha geç olduğu görüldü. Kan ve BOS laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında kötü prognoza sahip olgularda CRP ve BOS lökosit değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Kötü prognozlu olgularda BOS proteininin daha yüksek ve BOS glukozunun daha düşük olduğu görüldü ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştı. Olguların prognoza yönelik karşılaştırmalı analizi Tablo 24'te gösterilmiştir.



Tablo 24: Olguların prognoza yönelik karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	İyi prognozlu olgular (n: 70)	Kötü prognozlu olgular (n: 48)	p
Erkek cinsiyet	44 (62)	19 (39)	0.64 ^a
Doğum ağırlığı <2500g	51 (72)	34 (70)	0.86 ^a
C/S ile doğum	51 (72)	34 (70)	0.78 ^a
Menenjit tanı günü	9.7 (2-28)	15.5 (3-138)	0.03^b
WBC	13555 (5170-33600)	15270 (5820-55400)	0.58 ^b
CRP	1.48 (0.33-11)	2.6 (0.3-17.6)	0.04^b
PCT	3.2 (0.07-82.6)	3.9 (0.05-49.3)	0.95 ^b
BOS WBC	48 (0-800)	130 (0-2470)	<0.001^a
BOSprotein	148 (43-392)	198 (91-965)	0.62 ^b
BOS glukoz	56 (24-116)	42 (10-120)	0.76 ^b

Veriler n (%) vemedyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir. ^aKi kare testi ^b Mann-Whitney U testi

g, gram; C/S, sezeryan ile doğum; WBC, lökosit sayısı; CRP, serum reaktif protein; PCT, prokalsitonin.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Türkiye'deki üçüncü basamak bir sağlık uygulama ve araştırma hastanesinin yenidoğan yoğunbakım ünitesindeki neonatal menenjit vakalarının incelenmesi ile gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan döneminde teşhis edilmesi zor olan bu yıkıcı hastalığın temel özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. İnsidans ve mortalite oranı, etken mikroorganizmaların dağılımı, maternal ve neonatal risk faktörleri, antenatal ve demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları ve ilk bir yıllık izlemlerinde ortaya çıkan morbiditelerde bu bulguların etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda incelediğimiz neonatal menenjit tanısı almış olan 118 olguda erken sepsis ile birliktelik oranı %10, geç sepsis ile birliktelik oranı ise %90 olarak daha yüksek bulunmuştur. Menenjit tanı günü ise ortalama 11.1 gün olarak belirlenmiştir. Zhao ve ark. 2018'de yayınlamış oldukları 407 vakanın incelendiği 5 yıllık çok merkezli çalışmada benzer olarak %78 oranında geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı olduğunu saptamışlardır (33). Tan ve ark. da 2015'te yapmış oldukları çalışmalarında %12.5 oranında erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgu olduğunu göstermişlerdir (34). Kumar ve ark. 2017'de yayınlanan çalışmalarında ortalama menenjit tanı gününü 11 gün olarak bulmuşlardır (35). Biz de çalışmamızda yakın zamanda yapılmış olan diğer çalışmalar ile benzer olarak geç sepsise eşlik eden menenjit tanısının daha yüksek oranda görüldüğünü belirledik.

Çalışmamızda mortalite oranı tüm olgularda %15 olarak bulunmuştur. Preterm olgularda %15 ve term olgularda %16 olmak üzere mortalite oranları benzer bulunmuştur. Literatürde menenjit tanısı alan yenidoğanlarda mortalite oranı gelişmiş ülkelerde %3-13, gelişmekte olan ülkelerde ise %30-40 olarak tanımlanmaktadır (36). Ancak özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda neonatal menenjite bağlı mortalite oranının giderek azalmakta olup %10-15 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (37,38). Fransa'da 1995 yılında yapılmış olan Baziomo ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite oranı tüm olgularda %14, preterm olgularda %27 ve term olgularda %10

bulunmuş olup preterm olgularda belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39). İngiltere’de 1997 yılında yapılan bir çalışmada ise mortalite oranı %10 bulunmuş olup on yıl önce başka bir çalışmada bulunan %29 oranıyla karşılaştırıldığında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (40). Softic ve arkadaşlarının 2015’te yapmış oldukları çalışmada prematürite oranı %50 olup mortalite oranı %11 bulunmuştur (41). Bizim çalışmamızda da mortalite oranı son yıllarda gösterilmiş olan oranlarla benzer bulunmuştur. Ancak çalışmamızda prematürite oranı belirgin yüksek olmasına rağmen mortalite oranında farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda preterm doğum oranı %74 bulunmuştur. Ortalama doğum ağırlığı 1987 gram, doğum ağırlığı 2500 gram ve altında olan 85 (%72) olgu saptanmıştır. Lin ve ark. 2012’de yapmış oldukları çalışmada prematürite oranını %25 bulmuşlardır (42). Krebs ve ark. 2007’de yaptıkları çalışmada 2500 gram ve altında doğmuş olan olgu oranını %39 saptamışlardır (43). Softic ve ark. ise prematürite oranını %50, ortalama doğum ağırlığını ise 2867 gram bulmuşlardır (41). Biz çalışmamızda prematürite ve düşük doğum ağırlığı oranını daha yüksek saptadık.

Çalışmamızda menenjit tanısı olan olgularda erkek cinsiyet oranı %63 bulunmuştur. Zhao ve ark. çalışmalarında benzer şekilde erkek cinsiyet oranını %62, Lin ve ark. ise %61.5 saptamışlardır (33,42). Softic ve ark. da erkek cinsiyet oranını %83.3 bulmuşlardır (41).

Olgularımızda sezaryen ile doğum oranı %70 olarak saptanmıştır. Softic ve ark. bu oranı %44.4, Tan ve ark. %39.7, Kumar ve ark. ise %23.5 bulmuşlardır (34,35,41). Softic ve arkadaşları 200 olgunun incelendiği çalışmalarında sezaryen ile doğum oranını yüksek bulmaları üzerine (%44.4) menenjit tanısında risk faktörü olarak düşünmüşlerdir (41). Ülkemizde TNSA verilerine göre tüm doğumlarda sezaryen oranı %21’dir ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen %15 oranından yüksektir. Çalışmamızdaki yüksek sezaryen ile doğum oranının olgularımızdaki prematürite oranının da yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte sezaryen ile doğumun vajinal yolla doğuma göre neonatal sepsis ile daha ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Bu nedenle çalışmamızda menenjit tanısı almış olgularda

sezaryen ile doğum oranının yüksek olması menenjit tanısında risk faktörü olarak belirlenebileceğini düşündürmüştür.

Olgularımızda erken membran rüptürü öyküsü oranı %12.7 bulunmuştur. Kavuncuoğlu ve ark. ülkemizde yapmış oldukları çalışmalarında erken membran rüptürü oranını %12.5 bulmuş olup erken başlangıçlı menenjit vakalarında risk faktörü olarak göstermişlerdir (45). Softic ve ark. da benzer şekilde annede erken membran rüptürü öyküsü olan olgu oranını yüksek saptamış oldukları için çalışmalarında neonatal menenjitin risk faktörlerini erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum ve erken membran rüptürü ile birlikte enfekte olmuş amnion sıvısı olarak belirlemişlerdir (41).

Çalışmamızda olgularımız antenatal ve perinatal özellikler açısından incelendiğinde bulunan veriler doğrultusunda menenjit tanısı için zemin hazırlayan risk faktörleri erkek cinsiyet, prematürite, sezaryen ile doğum, düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) ve annede EMR öyküsü olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada belirlediğimiz risk faktörleri menenjit tanı gününe göre karşılaştırıldığında erken ve geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgularda risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lin ve ark. yaptıkları çalışmada menenjit tanı gününe göre cinsiyet, prematürite ve sezaryen ile doğum oranları açısından farklılık saptamamışlardır (42). Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında olgular tanı gününe göre erken ve geç olarak cinsiyet, prematürite ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılmış ve bu risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (33).

Çalışmamızda ilk bir yıllık izlemine değerlendirdiğimiz olguların tanı anında kanda bakılan akut faz reaktanlarının sonuçları menenjit tanı gününe göre karşılaştırıldığında, ortalama prokalsitonin değeri erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar prokalsitoninin bakteriyel menenjitte önemli ölçüde arttığını ve düzeyinin hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (46). Günümüzde prokalsitonin özellikle kritik hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve erken tanı için bir işaret olarak kullanılabilir (47).

Hastalarımızın tanı anında alınan BOS bulguları izlemine tamamlayan ve eksitus olan olgularda karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde BOS

proteini eksitus olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çin'de farklı yıllarda yapılmış olan iki farklı çalışmada yüksek BOS protein düzeyleriyle kötü prognoz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (42,48). Tan ve arkadaşlarının çalışmasında da yüksek BOS proteini kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmiştir (34). Franco ve ark. çalışmalarında BOS protein düzeyi yüksek olgularda mortalite oranını daha yüksek bulmuşlardır (49). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler ışığında yüksek BOS proteini kötü prognoz belirteci olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda erken sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgularda BOS kültüründe etken izole edilememiştir. Geç başlangıçlı menenjit olgularında ise BOS kültüründe üreme oranı %17.7 saptanmış olup en sık izole edilen etken *S.epidermidis* olmuştur. Gram pozitif etkenlerin daha yüksek oranda izole edildiği görülmüştür. Kavuncuoğlu ve ark. Türkiye'de yaptıkları tek merkezli çalışmada benzer olarak kültürde üreme oranını %18 bulmuşlardır. Aynı çalışmada en sık izole edilen mikroorganizma *S.epidermidis* olarak bulunmuş olup gram pozitif etkenler gram negatiflerden daha sık izole edilmiştir (45). Türkiye'de yapılan diğer çalışmalar geç başlangıçlı sepsis için BOS'da en sık saptanan etkenlerin koagülaz negatif stafilokoklar olduğunu göstermiştir. Yalaz M. ve ark. ülkemizde 2006'da yaptıkları bir çalışmada en sık görülen mikroorganizmanın koagülaz negatif stafilokoklar olduğunu belirlemişlerdir (50). Meral C. ve arkadaşlarının 2008'de yapmış oldukları çalışmalarında da en sık izole edilen etken koagülaz negatif stafilokok olarak bulunmuştur (51). Zhao ve ark. Çin'de yaptıkları çalışmada BOS kültüründe %64.3 oranında gram negatif basil ve en yaygın olarak *E. coli* ve *S.epidermidis* izole etmişlerdir (33). Farklı çalışmalar yenidoğanda patojenlerin her hastanede birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (52). Gelişmekte olan ülkelerdeki etken mikroorganizmaların batı ülkelerindekilerden daha patojenik ve çoklu dirençli oldukları bildirilmektedir (33). Çalışmamızda eksitus olan olgularda kültürde üreme pozitifliği açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu durumun daha iyi prognoza sahip olduğu bilinen gram-pozitif enfeksiyonların çalışmamızda daha yüksek oranda görülmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda incelediğimiz tüm olgularda TFUS'unda anormal bulgu olan olgu oranı %30 olarak bulunmuş olup en sık görülen bulgular İVK ve hidrosefali olarak belirlenmiştir. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının 344 vakanın incelendiği çalışmasında TFUS'da patolojik bulgu saptanan olgu oranı %17.5, prematürite oranı %45 olarak saptanmış olup en sık bulgular benzer şekilde İVK ve hidrosefali olarak bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda prematürite oranının %74 olarak daha yüksek olması nedeniyle TFUS'da anormal bulgu oranının yüksek olması beklenen bir bulgu olarak düşünülmüştür. Yıkılmaz ve ark. fontanel büyüklüğü normal olup menenjit şüphesi olan her bebek için kranial sonografinin yapılmasını önermiştir (28). Akut bakteriyel menenjitli olgularda TFUS'da anormal bulgu oranının %65'e varabileceği gösterilmiştir (53).

Çalışmamızda olgularımızın ilk bir yıllık izleminde %30'unda kranial MR'da anormal bulgu, %25'inde işitme kaybı, %21'inde DENVER testinde gerilik, %29'unda nöbet geçirme öyküsü, %23'ünde nöromotor gerilik saptanmıştır. Nöbet öyküsü olan olgularda yapılan EEG sonuçlarında epileptiform anomali saptanıp antiepileptik tedaviyle izleme alınan 12 olgudan 10'unun (%83.3) izleminde epilepsi tanısıyla antiepileptik kullanımına devam ettiği ve kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. Franco ve ark. 1992'de yapmış oldukları çalışmada neonatal menenjit tanısı almış olan 21 olgunun ilkokul çağına kadar olan izlemlerinde yarısından fazlasında nörolojik sekel saptamışlardır ve IQ oranlarını daha düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada olguların %27'sinde mental retardasyon saptanmış olup bu olgularda da nöromotor gerilik, işitme kaybı ve anormal MR bulguları görülmüştür (49). Wald ve ark. yaptıkları çalışmada neonatal menenjitli olguların izleminde %12 oranında majör nörolojik sekel (spastik kuadripleji, mental retardasyon, hemiparezi, sağırılık veya körlük) saptamışlardır (54). Klinger ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınlanan çalışmasında 101 olgunun ilk bir yıllık izlemi değerlendirilmiş ve %24 oranında morbidite saptanmış olup nöromotor gerilik, mikrosefali, hemiparezi, işitme kaybı, körlük, nöbet öyküsü ve anormal EEG bulguları kötü prognoz gösteren morbiditeler olarak gösterilmiştir (55). Kumar ve ark. ise 2017'de yayınlanan çalışmalarında 89 olgudan 59'unun ilk üç aydaki izleminde saptadıkları anormal EEG ve anormal BERA sonuçlarını

kötü prognoz belirteçleri olarak göstermişlerdir (35). Lin ve ark. 2011'de yayınlanmış olan çalışmalarında incelenen 149 olguda nöbet öyküsü, işime kaybı ve hidrosefalinin önemli morbiditeler olduğunu ve işitme kaybının kötü prognoz belirteci olduğunu göstermişlerdir (42). Anderson ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınlanmış olan çalışmasında da erken dönemde nöbet öyküsü kötü prognoz belirteci olarak gösterilmiştir (56).

Bizim çalışmamızda da bu verilere dayanarak hastalarımızın ilk bir yıllık izleminde nöromotor gelişim geriliği, nöbet öyküsü, işitme kaybı ve DENVER testinde gerilik gibi morbiditeler prognostik faktör olarak belirlenmiş ve perinatal özellikler ve laboratuvar bulguları açısından incelenmiştir.

Çalışmamızda incelediğimiz morbiditelerin tümünün preterm bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Lin ve ark. 2011'de yayınladıkları 149 olguyu inceledikleri çalışmalarında prematürite oranını %25 saptamışlardır. Bizim çalışmamıza göre toplam vaka sayısının benzer olup daha az oranda preterm vakanın olduğu bu çalışmada da benzer şekilde, menenjit tanısı alan preterm bebeklerde prognozun term bebeklerdekine göre daha kötü olduğunu göstermişler ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (42).

Çalışmamızda ilk bir yıllık izleminde morbidite gelişen hastalar ile gelişmeyenlerin cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kumar ve ark. da çalışmalarında erkek cinsiyet ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (35).

Çalışmamızda incelediğimiz morbiditeler olguların doğum ağırlığına göre karşılaştırmalı olarak incelendiğinde periventriküler lökomalazi, hidrosefali ve atrofi gibi anormal MR bulguları, işitme kaybı ve DENVER'da gerilik gibi morbiditelerin doğum ağırlığı 2500 gram ve altında olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir. Krebs ve ark. 2007'de yaptıkları çalışmalarında mortalite ve intrakraniyal hemoraji oranlarını doğum ağırlığı 2500 gram ve altında olan hastalarda daha yüksek bulmuşlardır. Ancak diğer komplikasyon oranları açısından doğum ağırlığı yönünden anlamlı farklılık saptamamışlardır (43). Philip ve arkadaşlarının çalışmasında ise düşük doğum ağırlığı kötü prognoz belirteci olarak gösterilmiştir (40). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak

doğum ağırlığı daha düşük olan olgularda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulduğumuz anormal MR bulguları ve anormal DENVER kötü prognostik belirteçler olarak düşünülmüştür. Ayrıca farklı olarak işitme kaybının bu grupta daha yüksek oranda bulunması kötü prognoz açısından dikkat edilecek bir nokta olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda morbidite gelişen ve gelişmeyen olgu grupları annede EMR ve preeklampsi/eklampsi öyküsü ve C/S ile doğum oranları açısından incelendiğinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Diğer çalışmalarda belirtilenlerden farklı olarak eksitus olan hastalarda izlemi devam edenlere göre ve ilk bir yıllık izlemde morbidite gelişenlerde gelişmeyenlere göre düşük 5.dk APGAR skoru oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle düşük APGAR skoru çalışmamızda kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmiştir ancak bu durumun beklenen bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda morbidite gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre tanı anında bakılan akut faz reaktanlarında anlamlı olarak MR'da anormal bulgusu olan olgularda olmayanlara göre lökosit sayısı daha yüksek bulunmuştur. Diğer AFR verilerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Philip ve ark. çalışmalarında lökopeni ile kötü prognoz arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (40).

Çalışmamızda BOS kültürlerinde üreme olan hastalarda gelişen morbiditeler incelendiğinde MR'da anormal bulgu saptanan, işitme kaybı gelişen ve DENVER'da geriliği olan olgularda kültürde üreme pozitifliği oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda gram pozitif etkenler daha sık izole edilmiştir. Franco ve ark. çalışmalarında bizim çalışmamızla benzer olarak morbidite gelişen hastalarda gram pozitif etkenlerin yüksek oranda izole edildiğini göstermişlerdir (49). Fitzhardinge ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak gram pozitif etken üremesiyle iyi prognoz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (57). Bizim çalışmamızda tüm olguların kültür sonuçlarında yüksek oranda gram pozitif etkenler izole edilmiş olmasının morbidite sonuçlarına da yansımış olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada incelenen olgulardan morbidite gelişen term bebeklerin BOS proteinlerinin ve BOS lökosit sayılarının morbidite gelişmeyenlere göre

daha yüksek olduğu, BOS şekerlerinin daha düşük olduğu görüldü. Ortalama doğum haftası ve ağırlıkları benzer olan preterm olgular incelendiğinde morbidite gelişenlerde gelişmeyenlere göre BOS proteinlerinin ve BOS lökosit sayılarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, BOS şekerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Fitzhardinge ve ark. 1974'te yapmış oldukları çalışmada BOS protein konsantrasyonlarının sağkalımı belirlemede önemli bir gösterge olduğunu saptamışlardır (57). Lin ve ark. çalışmalarında yüksek BOS protein düzeylerinin kötü prognoz belirteci olduğunu göstermişlerdir (42). Chang ve ark. çalışmalarında yüksek BOS proteini ve düşük BOS glukoz konsantrasyonlarını neonatal menenjit sonrası gelişen komplikasyonlarda önemli prognostik faktörler olarak kabul etmişlerdir (48). Klinger ve ark. düşük BOS glukoz düzeylerini kötü prognoz ile ilişkili bulmuşlardır (55). Tan ve ark. yaptıkları çalışmada neonatal menenjit tanısı almış olup kötü prognoza sahip olgularda prognozu iyi olan olgulara göre BOS proteini düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır ve bu olgularda iki haftalık tedavi sonrasında da BOS protein düzeylerinin yüksek kaldığını göstermişlerdir (34).

Çalışmamızda incelediğimiz olgular saptadığımız veriler doğrultusunda iyi ve kötü prognozlu olarak iki gruba ayrılarak risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Kötü prognozlu olguların diğerlerine göre daha geç başlangıçlı menenjit tanısı aldığı görülmüştür. Tatishvili ve ark. farklı olarak kötü prognoz ile erken başlangıçlı menenjit arasında ilişki bulmuşlardır (58). Kumar ve arkadaşlarının çalışmasında prognoz açısından erken ve geç başlangıçlı menenjit tanısı alan olgularda farklılık saptanmamıştır (35). Bizim çalışmamızda belirlediğimiz kötü prognostik faktörlere sahip olgularımızın diğer olgulara göre daha geç başlangıçlı menenjit tanısı aldıkları gösterilmiştir.

Kötü prognozlu grupta BOS lökosit değerlerinin iyi prognozlu gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte yine kötü prognozlu olgularda BOS protein değerlerinin daha yüksek, BOS glukoz değerlerinin daha düşük olduğu da gösterilmiştir. İki farklı retrospektif çalışmada benzer olarak yüksek BOS

proteini ve düşük BOS glukozu kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmiştir (55,56).

BOS kültürü negatif olan bir çok yenidoğan olgunun merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçirdiği kabul edilmektedir. Yukarıda sözü edilen veriler, BOS kültürü negatif olan olgularda BOS biyokimya parametrelerinin tek başına veya kombinasyon halinde tanısal belirteçler olarak kullanılabilceğini desteklemektedir.



SONUÇ

Çalışmamızda yenidoğan menenjitinde demografik özellikler, etyoloji, risk faktörleri ve prognoza yönelik olarak gelişmiş ülkelerdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında önemli farklılıklar saptanmıştır. Çalışmamızda menenjit tanısında risk faktörleri literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet, prematürite, sezaryen ile doğum, düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) ve annede EMR öyküsü olarak belirlenmiştir. Tanı anında alınan akut faz reaktanlarından prokalsitonin erken sepsise eşlik eden olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup güncel çalışmalarla uyumlu saptanmıştır. Çalışmamızda kültürde izole edilen mikroorganizmaların yüksek oranda gram pozitif etkenler olması gelişmekte olan ülkelerdeki çalışmalar ile benzer bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılığı mikrobiyolojik olarak doğrulanmış vakaların oranının az olmasıdır. Ancak kültürde etken izole edilemeyen olgularda BOS bulgularının kullanılabilirliğini destekleyen bulgular elde edilmiştir. BOS bulgularının mortalite ve morbidite üzerine etkisini gösteren veriler bizim çalışmamızda da güncel çalışmalarla benzer bulunmuştur. Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık retrospektif bir çalışma olmasıdır. Mortalite ve nörogelişimsel izlemi değerlendiren prospektif bir çalışma, yenidoğanda BOS parametrelerinin kullanımını daha iyi tanımlayacaktır.

Çalışmamızda menenjit tanısı alan olgularda kötü prognoz göstergeleri yüksek BOS proteini ve BOS lökosit sayısı, düşük BOS glukozu, düşük 5.dk APGAR skoru, nöbet öyküsü ve işitme kaybı olarak belirlenmiştir. Kötü prognoza sahip olduğu belirlenen olgularda diğer çalışmalardan farklı olarak geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgu oranı daha yüksek bulunmuştur.

Neonatal menenjitler yenidoğanlar için önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. Yaşayan hastaların önemli bir kısmında uzun dönemde nöromotor geriliğe ve işitme problemlerine yol açmaktadır. Erken teşhis ve tedavi esastır. Epidemiyolojide gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki farklılıklar bilinmektedir. Hastaların çoğunu yenidoğan servislerinde yatışları devam eden prematüre bebekler

oluşturmakta olup nazokomiyal enfeksiyonların azaltılması, neonatal menenjitlerin de azalmasını sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. Edwards M, Baker C, Kaplan SL, Weisman S, Armsby C. Bacterial meningitis in the neonate: Clinical features and diagnosis. UpToDate, 2016.
2. Edwards M, Baker C, Kaplan SL, Weisman S, Armsby C. Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome, UpToDate, 2016
3. Edwards M, Baker C, Kaplan SL, Weisman S, Armsby C. Neurologic complications of bacterial meningitis in the neonate, UpToDate, 2016
4. Abbott MB, Myles B, Vlasses CH, et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th edition. Philadelphia:2011.
5. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. Clin Perinatol 2015;42:29-45.
6. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2010; 59:1-36.
7. Phares CR, Lynfield R, Farley MM et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. The Journal of the American Medical Association 2008; 299:2056-65.
8. Jordan HT, Farley MM, Craig A et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:1057-64.
9. May M, Daley AJ, Donath S et al. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90:F324-27.
10. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F173-78.
11. Chang CJ, Chang WN, Huang LT et al. Neonatal bacterial meningitis in southern Taiwan. Pediatr Neurol 2003; 29:288-94.
12. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. Pediatrics 2000; 106:477-82.
13. Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. Pediatr Infect Dis J 2011; 30:212-17.
14. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011; 127:817-26.
15. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. Pediatrics 2004; 113:1181-84.
16. Shattuck KE, Chonmaitree T. The changing spectrum of neonatal meningitis over a fifteen-year period. Clin Pediatr (Phila) 1992; 31:130-5.
17. Shepard CW, Rosenstein NE, Fischer M. Neonatal meningococcal disease in the United States, 1990 to 1999. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:418-22.
18. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. Infect Dis Clin North Am 1999; 13:711-33.

19. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr* 1992; 121:428-33.
20. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed. Philadelphia 2011. p.222.
21. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed. Philadelphia 2016. p.217.
22. Alarcon A, Peña P, Salas S, et al. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:295-99.
23. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-15.
24. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-84.
25. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.914.
26. Shah DK, Daley AJ, Hunt RW, et al. Cerebral white matter injury in the newborn following *Escherichia coli* meningitis. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9:13-17.
27. Raju VS, Rao MN, Rao VS. Cranial sonography in pyogenic meningitis in neonates and infants. *J Trop Pediatr* 1995; 41:68-73.
28. Yikilmaz A, Taylor GA. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants. *Pediatr Radiol* 2008; 38:129-37.
29. McCracken GH Jr, Threlkeld N, Mize S, et al. Moxalactam therapy for neonatal meningitis due to gram-negative enteric bacilli. A prospective controlled evaluation. *The Journal of the American Medical Association* 1984; 252:1427-32.
30. Kline MW, Kaplan SL. *Citrobacter diversus* and neonatal brain abscess. *Pediatr Neurol* 1987; 3:178-80.
31. Campbell JR, Diacovo T, Baker CJ. *Serratia marcescens* meningitis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:881-86.
32. Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics* 2012; 130:8-15.
33. Zhao Z, Yu J, Zhang H, Li J, Li Z. Five-year multicenter study of clinical tests of neonatal purulent meningitis. *Clinical Pediatrics* 2018, vol.57:389-97.
34. Tan J, Kan J, Qiu G, et al. Clinical prognosis in neonatal bacterial meningitis: the role of cerebrospinal fluid protein. *PLoS One* 2015.
35. Kumar M, Tripathi S, Kumar H, Singh S. Predictors of Poor Outcome in Neonates with Pyogenic Meningitis in a Level-Three Neonatal Intensive Care Unit of Developing Country. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2018, 64, 297–03.

36. Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: a prospective study of mortality and morbidity. *Semin Perinatol* 1999;23:218–25.
37. Bundy L, Noor A. Neonatal Meningitis. StatPearls Publishing; 2018.
38. Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 112 (3rd series) Pediatric Neurology Part II.
39. Baziomo JM, Krim G, Kremp O et al. Retrospective analysis of 1131 cerebrospinal samples from neonates suspected to be infected. *Arch Pediatr* 2 1995: 833–39.
40. Philip AGS. Neonatal meningitis in the New Millennium. *Neoreviews* 2003;4:73-80
41. Softić I, Tahirović H, Hasanhodžić M. Neonatal bacterial meningitis: Results from a cross-sectional hospital based study. *Acta Medica Academica* 2015;44:117-23
42. Lin M, Chi H, Chiu N, Huang F, Ho C. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2012) 45: 442-47.
43. Krebs VL, Costa GA. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65: 1149–53.
44. Wankaew N, Jirapradittha J, Kiatchoosakun P. Neonatal morbidity and mortality for repeated cesarean section vs. normal vaginal delivery to uncomplicated term pregnancies at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:654-60.
45. Kavuncuoğlu S, Gürsoy S, Türel Ö, Aldemir EY, Hoşaf E. Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7:73-81
46. Prasad R, Kapoor R, Mishra OP, Srivastava R, Kant Singh U. Serum procalcitonin in septic meningitis. *Indian J Pediatr*. 2013;80:365-70.
47. Wei TT, Hu ZD, Qin BD, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:3079.
48. Chang CJ, Chang HW, Chang WN, et al. Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 2004;31: 165-71.
49. Franco SM, Cornelius VE, Andrews BF. Long-term outcome of neonatal meningitis. *Am J Dis Child*. 1992;146:567-71.
50. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-3 NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr*. 2006;48:13-18.
51. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T. The Retrospective Analysis of Neonatal Sepsis Cases and Causes. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2009: 8: 329-32.
52. Jiang HC, Kui LY, Huang HL, Su M, Wen BP. Frequency distribution and antibiotic resistance of pathogens from the cerebrospinal fluid of 116 children with bacterial meningitis. *Chin J Contemp Pediatr*. 2013;15:264-67.
53. Han BK, Babcock DS, McAdams L. Bacterial meningitis in infants: sonographic findings. *Radiology* 1985;154:645–50

54. Wald ER, Bergman I, Taylor HG, Chiponis D, Porter C, Kubek K. Long-term outcome of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics* 1986; 77:217-21.
55. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000;106:477-82.
56. Anderson SG, Gilbert GL. Neonatal gram negative meningitis: a 10-year review, with reference to outcome and relapse of infection. *J Paediatr Child Health*. 1990; 26: 212–16
57. Fitzhardinge PM, Kazemi M, Ramsay M, Stern L. Long-term sequelae of neonatal meningitis. *Dev Med Child Neurol*. 1974;16:3-10.
58. Tatishvili NA, Sirbiladze TV, Kipiani TB, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome of neonatal bacterial meningitis [in Russian]. *Georgian Med News* 2005;129:82–4.



TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan ve pediyatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan, desteğini benden hiç esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof.Dr. Nilgün Köksal'a teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca hekimlik ahlakı ve tıp etiği konusunda çok şey öğrendiğim ve pediyatri eğitimimde üzerimde emekleri olan sayın hocam Doç.Dr. Hilal Özkan'a ve tüm hocalarıma, tezimin yapılması ve yazılmasında destek olan Uzm.Dr. Bayram Ali Dorum ve Uzm.Dr. Çağrı Çakır'a, beraber çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarıma ve her zaman desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her daim koşulsuz yanımda olan, desteğini, sabrını ve sevgisini esirgemeyen anneme, babama ve kardeğime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Bursa'da doğdum. İlköğretimi Bursa, Merkez Merinos İlköğretim Okulu'nda okudum. Ortaokul ve lise öğrenimimi Bursa Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi'nde tamamladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2005 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2011 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Bursa Orhaneli Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. Geçici görevlendirme ile Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iki yıl, Harmancık Devlet Hastanesi'nde altı ay pratisyen hekim olarak çalıştım. Nisan 2014 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. 20 Ağustos 2014'ten itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaktayım.