TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE MENENJİT TANISI ALAN VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE PROGNOZLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Turan LAÇİNBALA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömer ERDEVE

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE MENENJİT TANISI ALAN VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE PROGNOZLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Turan LAÇİNBALA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömer ERDEVE

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde Menenjit Tanısı Alan ve Tedavi Edilen Hastaların Tedavi Yaklaşımları ve Prognozlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 13.08.2020 tarihinde, İ7-433-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Turan LAÇİNBALA

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Turan Laçinbala
Ödev başlığı:	YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE MENENJİT TANISI AL...
Gönderi Başlığı:	YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE MENENJİT TANISI AL...
Dosya adı:	ALARIN_TEDAV_YAKLA_IMLARI_VE_PROGNOZLARIN_DE_ERLEN...
Dosya boyutu:	2M
Sayfa sayısı:	66
Kelime sayısı:	16,796
Karakter sayısı:	110,253
Gönderim Tarihi:	03-Mar-2022 11:59ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1775433518



YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE MENENJİT TANISI ALAN VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE PROGNOZLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%5	%5	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Turan LAÇİNBALA	**Sınav tarihi:** 04/ 04 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer ERDEVE	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE MENENJİT TANISI ALAN VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE PROGNOZLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne
☐ Reddine
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Saadet ARSAN
Yenidoğan Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ömer ERDEVE
Yenidoğan Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Fatma Nur SARI
Yenidoğan Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hem hekimlik hem de etik değerler adına çok şey öğrendiğim başta anabilim dalı başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Saadet ARSAN olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Beraber çalışmaktan onur duyduğum, aydınlığından bizi hiçbir zaman mahrum etmeyen, tez çalışmam boyunca bilgisini ve desteğini asla esirgememiş olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer ERDEVE'ye,

Tez hazırlama sürecinde değerli katkı ve emeklerinden dolayı Doç. Dr. Emel OKULU'ya,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni hem maddi hem de manevi açıdan ziyadesiyle destekleyen sevgili anne ve babam; Yeter ve Mehmet LAÇİNBALA'ya,

Tanıştığımız andan itibaren zor günlerimde bana büyük bir motivasyon kaynağı olan tez yazım sürecinde en az benim kadar fedakarlık yapmış olan değerli eşim Latife LAÇİNBALA'ya,

Dört yıllık eğitim hayatım boyunca beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Turan LAÇİNBALA

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i

Özgünlük Raporu ii

Kabul Onay Sayfası iii

Teşekkür iv

İçindekiler v

Simgeler ve Kısaltmalar vii

Şekiller Dizini ix

Tablolar Dizini ix

1. ÖZET 1

2. ABSTRACT 4

3. GİRİŞ VE AMAÇ 7

4. GENEL BİLGİLER 9

4.1 Neonatal Menenjit Epidemiyolojisi 9

4.2. Neonatal Menenjit Etiyolojisi 10

4.3.1. Kan-Beyin Bariyeri 11

4.3.2. Yenidoğan Menenjiti Patofizyolojisi 13

4.3.3. Yenidoğan Menenjiti Risk Faktörleri 15

4.4 Neonatal Menenjit Klinik Bulguları 16

4.5. Neonatal Menenjit Tanısı, Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri 16

4.5.1. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri 16

4.5.1.1. Lomber Ponksiyon 17

4.5.1.2. Gram boyama, BOS Kültürü, BOS Biyokimyası ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Testi İncelemeleri 18

4.5.2. Görüntüleme Yöntemleri 19

4.6. Neonatal Menenjit Ayırıcı Tanısı 20

4.7. Neonatal Menenjit Tedavisi ve İzlemi 21

4.7.1. Neonatal Menenjit Tedavisi ve Süresi 21

4.7.2. Yenidoğan Menenjiti Prognozu 22

5. GEREÇ VE YÖNTEM **24**
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri **25**
5.3. İstatistiksel Yöntem **26**
6. BULGULAR **27**
6.1. Genel Populasyon Verileri **27**
6.1.1. Demografik Özellikler **27**
6.1.2. Klinik Bulgular **30**
6.1.3. Laboratuvar Bulguları **32**
6.1.4. Görüntüleme Bulguları **32**
6.1.5. Mikrobiyoloji **33**
6.1.6. Tedavi **35**
6.2. Erken ve Geç Neonatal Menejit Hastalarının Karşılaştırılması **36**
6.3. Yaşayan ve Ölen Hastaların Karşılaştırılması **42**
6.4. Genel Populasyonun Komplikasyon ve Prognoz Dağılımı **48**
6.5. Mortalite Risk Faktörleri ve Regresyon Analizi **51**
7. TARTIŞMA **52**
7.1. Demografik Veriler **52**
7.2. Klinik Bulgular **56**
7.3. Laboratuvar **57**
7.4. Görüntüleme **59**
7.5. Tedavi **60**
7.6. Mikrobiyoloji **61**
7.7. Komplikasyonlar **63**
7.8. Prognoz **64**
7.9. Parametrelerin Mortalite İle İlişkileri **65**
7.10. Erken ve Geç Neonatal Menejit Karşılaştırması **68**
8. SONUÇ VE ÖNERİLER **72**
9. KAYNAKÇA **76**
10. EKLER **83**
Ek-1: Hasta Formu **83**

SİMGELER VE KISALTMALAR

α : Alfa

µL **:** Mikrolitre

BİPAP **:** Bilevel Positive Airway Pressure

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CA 19-9 : Karbonhidrat antijen 19-9

CMV **:** Sitomegalovirüs

CPAP **:** Continuosus Positive Airway Pressure

CRP : C-Reaktif Protein

ÇDDA : Çok Düşük Doğum Ağırlıklı

dl : Desilitre

EMR : Erken membran rüptürü

ESBL **:** Extended spectrum beta lactamases

g : Gram

GBS : Grup B streptokoklar

HİE : Hipoksik iskemik ensefalopati

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HSV : Herpes Simpleks Virüsü

HCT : Hematokrit

İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu

KBB **:** Kan-Beyin Bariyeri

KNS : Koagülaz Negatif Stafilokoklar

L : Litre

LP : Lomber Ponksiyon

mg : Miligram

mm3 **:** Milimetreküp

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MRKNS : Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

MSSA : Metisilin Duyarlı Stafilokok Auerus

NEK : Nekrotizan enterokolit

ng **:** Nanogram

NVY **:** Normal vajinal yol

PCR **:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PLT **:** Platelet

ROP : Prematüre retinopatisi

PPV **:** Positive Pressure Ventilation

RSV : Respiratuvar Sinsityal Virüs

USG : Ultrasonografi

vs **:** versus

WBC : White Blood Cell (Beyaz Küre Hücresi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Neonatal menenjit uzun dönem komplikasyonları 8
Şekil 4.1. Dünyada yenidoğan menenjit insidansı. 10
Şekil 4.2. Beyin omurilik sıvı (BOS) bölmesinin makroskopik anatomisi 12
Şekil 4.3. Kan-beyin bariyerinin multisellüler yapısı 13
Şekil 4.4. Kan-beyin bariyeri ile bakteriyel etkileşim 15
Şekil 4.5. Yenidoğan ve infantlarda lomber ponksiyon 17
Şekil 4.6. Hücre içi ve dışında bakterilerle kendini gösteren yoğun nötrofillerle karakterize bakteriyel menenjitli beyin omurilik sıvısı gram boyama örneği 18
Şekil 4.7. Menenjitli bir yenidoğanın kraniyal USG ve MR görüntülemesi 20
Şekil 6.1. Hasta akış şeması 27
Şekil 6.2. Beyin omurilik sıvısı örneklerinde tespit edilen etkenlerin dağılımı 33
Şekil 6.3. Gram pozitif bakterilerin dağılımı 34
Şekil 6.4. Gram negatif bakterilerin dağılımı 34
Şekil 6.5. Hasta akış şeması (Devamı) 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Erken ve geç başlangıçlı menenjitlerde bakteriyel etiyoloji 11
Tablo 4.2. Neonatal menenjit beyin omurilik sıvısı laboratuvar tanı kriterleri 18
Tablo 4.3. Neonatal menenjit tedavisinde etkenlere göre antimikrobiyal ajanlar ve tedavi süreleri 22
Tablo 6.1. Konjenital anomalisi olan hastalar, BOS'ta üreyen etkenler ve son durumları 28
Tablo 6.2. Hastaların genel özellikleri 29
Tablo 6.3. Hastalara eşlik eden klinik bulgular 31
Tablo 6.4. Hastaların laboratuvar bulguları.....32
Tablo 6.5. Hastaların görüntüleme bulguları 33
Tablo 6.6. Hastaların antibiyotik ve solunum destek tedavilerinin dağılımları 35
Tablo 6.7. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları, menenjit tanı zamanı ve hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması.....36
Tablo 6.8. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması 37
Tablo 6.9. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması 38
Tablo 6.10. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....39
Tablo 6.11. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların görüntüleme bulgularının karşılaştırılması 40
Tablo 6.12. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların tedavi karşılaştırmaları.....40
Tablo 6.13. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların solunum destek süresi ve menenjit antibiyotik kullanım sürelerinin karşılaştırılması 41
Tablo 6.14. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların komplikasyon karşılaştırmaları 41

Tablo 6.15. Taburcu olan erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit hastaların prognoz karşılaştırmaları....42
Tablo 6.16. Yaşayan ve ölen hastaların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları, menenjit tanı zamanı ve hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması....43
Tablo 6.17. Yaşayan ve ölen hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması....44
Tablo 6.18. Yaşayan ve ölen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması....45
Tablo 6.19. Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması....46
Tablo 6.20. Yaşayan ve ölen hastaların görüntüleme bulgularının karşılaştırılması....47
Tablo 6.21. Yaşayan ve ölen hastaların tedavi karşılaştırmaları....47
Tablo 6.22. Yaşayan ve ölen hastaların solunum destek süresi ve menenjit antibiyotik kullanım sürelerinin karşılaştırılması....48
Tablo 6.23. Hastaların komplikasyon dağılımları....50
Tablo 6.24. Hastaların prognoz açısından dağılımları....50
Tablo 6.25. Ölüm için multivariate lojistik regresyon analizi....51
Tablo 7.1. Prokalsitonin aralıkları ve yorumları....59
Tablo 7.2. Bazı serilerin karşılaştırmalı komplikasyonları....64

1. ÖZET

Amaç: Menenjit, meninkslerin iltihabı olarak tanımlanan farklı patojenlerin neden olduğu, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili ciddi bir enfeksiyondur. Yenidoğan döneminde diğer yaş gruplarına göre daha sık görülür. Etkilenen bebeklerde iyi sonuçlara ulaşmak için hızlı tanı ve tedavi şarttır. Yenidoğan sepsisine benzer olarak erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tip yenidoğan menenjit paterni tanımlanmıştır. Uzun dönemde klinik olarak büyüme gelişme geriliği, geç başlangıçlı nöbetler, serebral palsi, işitme kaybı ve görme kaybı görülebilmektedir. Bu çalışmada neonatal menenjit tanısı almış hastaların perinatal özellikleri, eşlik eden enfeksiyon veya sepsis varlığı, etkenlerin dağılımı, laboratuvar ve klinik bulgularının nörolojik görüntülemelerin incelenmesi, kullanılan antibiyoterapi ve özellikleri ile hastaların izleminde ortaya çıkan morbiditelerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01/01/2015—31/12/2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde yatmış ve menenjit tanısı almış olan ve BOS kültüründe üreme olan ve/veya BOS PCR ile etken gösterilen olguların dosyaları incelendi. Retrospektif olgu serisinin değerlendirilmesi yöntemi ile yapılan çalışmada belirlenmiş bilgilere hastanemiz arşivinde bulunan hasta dosyalarından ve bilgi işlem sistemi kayıtlarından ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 77 bebeğin %41.6'sı kız idi. Tüm hastaların ortalama gestasyon haftası 31.4±5.5 hafta ve doğum ağırlığı 1626±1001 g idi. Hastalarımızın %75.3'ü preterm idi.

Çalışmaya katılan 77 hastanın 43'ünün (%56.1) BOS kültüründe Gram pozitif bakteri, 31'inde (%40) Gram negatif bakteri, ikisinde (%2.6) mantar üremesi görüldü ve birinde (%1.3) ise PCR testi ile viral etken tespit edildi.

Hastaların %68.8'inin ampirik menenjit tedavisi türü Vankomisin+Meropenem olup menenjit tedavi süresi ortalaması 11.8±7.6 gün idi.

Erken neonatal menenjit olan hastalarda koryoamniyonit olma oranı (%25'e karşın %4.1, p=0.010) ve doğum salonu canlandırma oranı (%50'ye karşın %26.5, p=0.038) daha yüksek idi.

Erken neonatal menenjit olan hastalarda solunum sıkıntısı bulgusu daha fazlayken (%53.6'ya karşın %26.5, p=0.018), geç neonatal menenjit hastalarında hipertermi bulgusuna daha sık rastlandı (%14.3'e karşın %0, p=0.044).

Erken neonatal menenjit vakalarında hematokrit yüzdesi (ortalama 37.8'e karşın 33.5, p=0.042) daha yüksek ve trombosit sayısı ise (mm^3 'te ortalama 157642'ye karşın 270020, p=0.005) daha düşüktü.

Geç neonatal menenjit olan hastaların hidrosefali komplikasyonu oranları daha yüksek idi (%23.7'ye karşın %0, p=0.045). Erken neonatal menenjit olan hastalarda ise ölüm oranları daha yüksek idi (%67.9'a karşın %32.7, p=0.003).

Geç neonatal menenjit olan hastalarda görme problemi olma oranları daha yüksek (%48.5'e karşın %11.1, p=0.003) idi.

Ölen hastaların yaşayanlara göre gebelik haftaları (ortalama 30.1'e karşın 32.6 hafta, p=0.035), doğum ağırlıkları (ortalama 1405'e karşın 1811 g, p=0.018), 5.dakikadaki APGAR skorları (ortanca değeri 7.5'e karşın 8, p=0.047), menenjit başlangıç günleri (ortanca değeri 6'ya karşın 11.5 gün, p=0.005) ve hastanede yatış günleri (ortanca değeri 8'e karşın 38, p<0.001) daha düşük idi.

Ölen hastalarda doğum salonu canlandırma ihtiyacı (%51.4'e karşın %21.4, p=0.006) ve erken neonatal menenjit olma olasığı (%54.3'e karşın %21.4, p=0.003) daha fazla idi.

Ölen hastalarda solunum sıkıntısı (%57.1'e karşın %19, p=0.001), bradikardi (%37.1'e karşın %9.5, p=0.004) ve hipotansiyon (%45.7'ye karşın %7.1, p<0.001) oranları yaşayanlara göre daha fazla idi.

Ölen hastalarda BOS glukoz değerleri daha yüksek (ortalama 85'e karşın 68 mg/dl, p=0.048), trombosit sayısı daha düşük (mm^3'te ortalama 143705'e karşın 297354, p<0.001) idi.

Komplikasyon olarak hastaların %18'inde nöbet, %17'sinde hidrosefali, %4'ünde ventrikülit ve %4'ünde iskemik infarkt görüldü.

Hastaların prognozları incelendiğinde çalışmaya katılan 77 hastanın 35 tanesi (%45.5) izlemde kaybedildi. Hasta popülasyonunundan ölenlerin 28'i (%80) preterm iken, sağ kalanların da 30'u (%71) pretermdi. Sağ kalan hastaların üçünde (%7.1) uzun dönemde nöbet hikayesi, ikisinde (%4.8) işitme kaybı, dokuzunda (%21.4) motor problemler ve 13'ünde (%31) gelişimsel gerilik, 17'sinde (%40.4) görme problemleri olduğu görüldü.

Ölüme etki eden bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik model sonucunda; hipotonsiyon ve bradikardi varlığı ölüm için etkin risk faktörleri olarak bulundu (sırası ile p=0.018 ve p=0.039)

Sonuç: Günümüzde menenjitler yenidoğan dönemi için önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedirler. Hayatta kalan hastaların önemli bir bölümünde uzun dönemde işitme kaybı, motor problemler, görme problemleri ve gelişimsel gerilik

görülebilmektedir. Erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyonların azaltılmasının neonatal menenjitlerin de azalmasına katkı sağlayacağı unutulmamalıdır. Ayrıca menenjit olguları uzun dönem izlemlerinde multidisipliner takip edilmeli ve prognozu daha da kötüleştirebilecek komplikasyonlar önlenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Neonatal menenjit, morbidite, mortalite, erken neonatal menenjit, beyin omurilik sıvısı kültürü

2. ABSTRACT

Aim: Meningitis, defined as inflammation of the meninges, is a serious infection caused by different pathogens, associated with high morbidity and mortality. It is more common in the neonatal period than in other age groups. Early diagnosis and treatment are essential to achieve good outcomes in affected infants. Similar to neonatal sepsis, two types of neonatal meningitis patterns have been defined as early and late onset. Growth and development retardation, late-onset seizures, cerebral palsy, hearing loss and vision loss can be seen clinically in the long term. In this study, it was aimed to investigate the antenatal and perinatal characteristics of the patients diagnosed with neonatal meningitis, the presence of concomitant infection or sepsis, the distribution of the microbial agents, the laboratory and clinical findings, the examination of the neurological imaging, the antibiotic therapy used and its characteristics, and the morbidities in the follow-up of the patients.

Methods: In our study, the files of the patients who were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit of Ankara University Faculty of Medicine between 01/01/2015-31/12/2020 and diagnosed with meningitis, had growth in CSF culture and/or were found an agent by CSF PCR, were reviewed. The information determined in the study, which was carried out by the evaluation method of retrospective case series, was obtained from the patient files in our hospital archive and data processing system records.

Results: 41.6% of 77 infants included in the study was female. The mean gestational week of all patients was 31.4±5.5 weeks and birth weight was 1626±1001 g. 75.3% of our patients was preterm.

Gram-positive bacteria in the CSF of 43 (56.1%) of the 77 patients included in the study, Gram-negative bacteria in 31 (40%) and fungal growth in two (2.6%) were observed. In one (1.3%), viral agent was detected by PCR test.

The empirical meningitis treatment type of 68.8% of the patients was Vancomycin + Meropenem, and the mean duration of meningitis treatment was 11.8±7.6 days.

The rates of chorioamnionitis (4.1% vs 25%, p=0.010) and delivery room resuscitation (26.5% vs. 50%, p=0.038) were higher in patients with early onset neonatal meningitis.

While respiratory distress was more common in patients with early onset neonatal meningitis (53.6% vs. 26.5%, p=0.018), hyperthermia was more common in patients with late onset neonatal meningitis (14.3% vs. 0%, p=0.044).

In early onset neonatal meningitis cases, the percentage of hematocrit (mean 37.8 vs. 33.5, p=0.042) and platelet count were lower (mean 157642 vs. 270020 per mm3, p=0.005).

Patients with late onset neonatal meningitis had a higher complication rate of hydrocephalus (23.7% vs. 0%, p=0.045). Mortality rate was higher in patients with early onset neonatal meningitis (67.9% vs. 32.7%, p=0.003).

The rate of vision problems was higher in patients with late onset neonatal meningitis (48.5% vs. 11.1%, p=0.003).

Gestational weeks (mean 30.1 vs. 32.6 weeks, p=0.035), birth weights (mean 1405 vs. 1811 g, p=0.018), APGAR score at 5 minutes (median value 7.5 vs. 8, p=0.047), meningitis onset day (median 6 vs. 11.5 days, p=0.005) and hospitalization days (median 8 vs. 38, p<0.001) were lower in patients who died.

The need for resuscitation in the delivery room (51.4% vs. 21.4%, p=0.006) and the probability of early neonatal meningitis (54.3% vs. 21.4%, p=0.003) were higher in patients who died.

The rates of respiratory distress (19% vs. 57.1%, p=0.001), bradycardia (9.5% vs. 37.1%, p=0.004) and hypotension (45.7% vs. 7.1%, p<0.001) were higher in patients who died.

In patients who died, CSF glucose values were higher (mean 85 vs. 68 mg/dl, p=0.048), and platelet count was lower (mean 143705 vs. 297354 vs. p<0.001 per mm3).

As complications, seizure was observed in 18% of the patients, hydrocephalus in 17%, ventriculitis in 4%, and ischemic infarction in 4%.

When the prognoses of the patients were examined, 35 (45.5%) of the 77 patients included in the study died during the follow-up. Of the patient population, 28 (80%) deaths were preterm, while 30 (71%) survivors were preterm. Three (7.1%) of the survivors had a long-term seizure history, two (4.8%) had hearing loss, nine (21.4%) had motor problems, 13 (31%) had developmental delay, and 17 (40.4%) had vision problems.

As a result of the logistic model created with the independent variables affecting the death; presence of hypotension and bradycardia were found to be effective risk factors for death (p=0.018 and p=0.039, respectively).

Conclusion: Today, meningitis continues to be an important cause of morbidity and mortality for the neonatal period. Hearing loss, motor problems, vision problems, and developmental delay can be seen in a significant portion of surviving patients in long-term. Early diagnosis and treatment are important. It should not be forgotten that reducing hospital-acquired infections will also contribute to the reduction of neonatal meningitis. In addition, meningitis cases should be followed multidisciplinary in their long-term follow-up and complications that may worsen the prognosis should be prevented.

Keywords: Neonatal meningitis, morbidity, mortality, early onset neonatal meningitis and late onset, cerebrospinal fluid culture

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, meninkslerin iltihabı olarak tanımlanan farklı patojenlerin neden olduğu, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili ciddi bir enfeksiyondur. Yenidoğan döneminde diğer yaş gruplarına göre daha sık görülür. Etkilenen bebeklerde iyi sonuçlara ulaşmak için hızlı tanı ve tedavi şarttır. Genel insidans ve mortalite yıllar içinde azalmış olsa da son birkaç on yılda, neonatal menenjit ile ilişkili morbidite neredeyse değişmemiştir. Yenidoğan sepsisine benzer olarak erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tip yenidoğan menenjit paterni tanımlanmıştır (1).

Neonatal menenjit, literatürde her 1000 canlı doğumda 0,1-0,4 insidansında bildirilmektedir ancak pretermlerde ve kronik hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılmış olan bebeklerde insidansın daha yüksek olduğu bilinmektedir (2). Bakteriyel menenjit, tarihsel olarak günümüzden neredeyse iki yüzyıl önce klinik ve patolojik olarak olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, yirminci yüzyılda antibiyotiklerin piyasada bulunmasından önce neredeyse mutlak ölümcül bir hastalıktı. Modern yoğun bakım yöntemlerin geliştirilmesi ve yeni antibiyotikler bebeklik döneminde ölüm oranının düşmesine öncülük etmiştir. Etkili aşı çalışmalarına, hızlı tanı yöntemlerine, etkili antimikrobiyal tedaviye rağmen neonatal menenjitler dünya genelinde nörolojik sekellere önemli oranda katkıda bulunmaya devam etmektedirler. Yenidoğan menenjitinin ısrarcılığı, preterm doğumlardan hayatta kalan hasta sayısının artması ve gelişmekte olan ülkelerde tıbbi kaynaklara ulaşımın zorluğundan kaynaklanmaktadır. Etkilenen bebeklerin yaklaşık %10'u ölür ve hayatta kalanların %20-50'sinde ise nöbetler, bilişsel yetersizlikler, motor anormallikler, işitme ve görme bozuklukları gelişir (3).

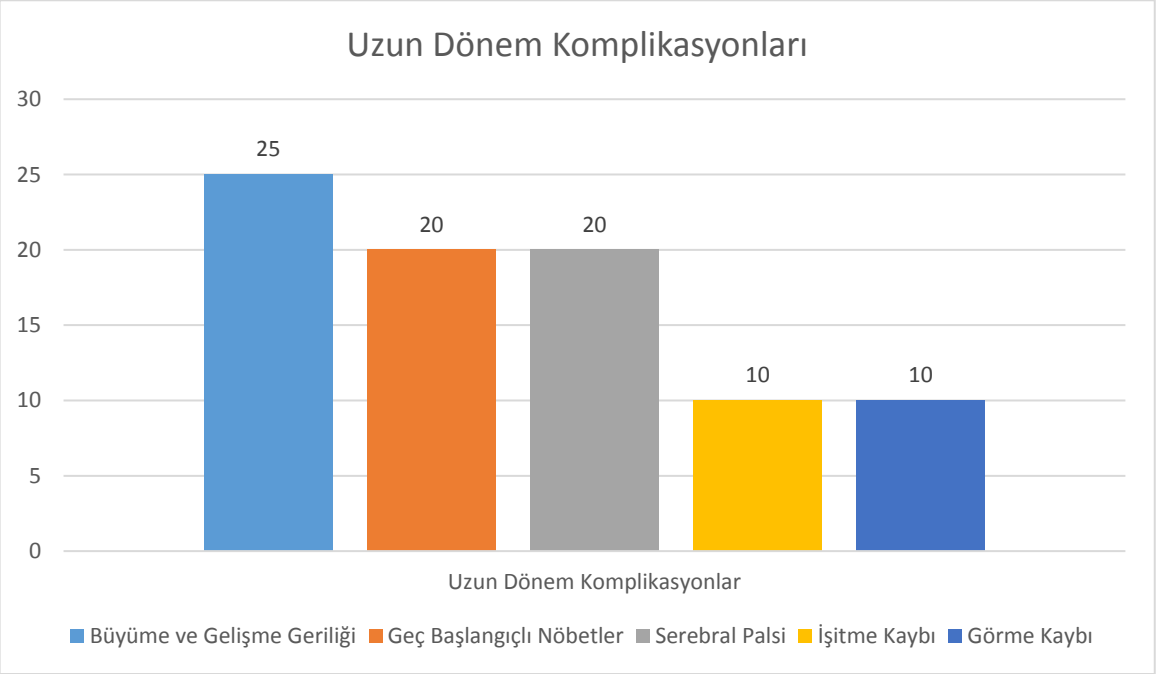
Neonatal menenjitin spesifik klinik bulgularının yokluğu bu hastalığın yenidoğan döneminde tanısını çocuklara ve yetişkinlere göre daha da zorlaştırmaktadır. Yenidoğanlar olgunlaşmamış hücresel ve hümoral immünite ve fagositoz fonksiyonları nedeni ile diğer yaş gruplarına göre sepsis ve menenjit gelişim açısından daha fazla risk altındadırlar. Neonatal menenjit için risk faktörleri arasında santral sinir sistemi anomalilerinin olması, düşük doğum ağırlığının (<2500 g) olması, preterm doğum, erken membran rüptürü (EMR), septik veya travmatik doğum, fetal hipoksi ve maternal peripartum enfeksiyonları sayılabilir (4).

Gelişmekte olan dünyanın yenidoğan menenjitinin etiyolojisi gelişmiş dünyadan farklıdır. Gelişmiş ülkelerde yenidoğanlarda beyin omurilik sıvısından (BOS) çoğunlukla izole edilen

baskın patojenler Grup B streptokoklar (GBS), Escherichia coli (E.coli), Listeria monocytogenes ve diğer gram-negatif enterik bakterilerdir (5).

Neonatal menenjit olgularında mortalite ve morbiditeyi artıran faktörler düşük doğum ağırlığı (<2500 g), preterm doğum (<37 hafta), lökopeni (Beyaz küre <5000/ microL) ve nötropeni, tanıdan sonraki ilk 72 saat içinde gerçekleşen nöbet, fokal nörolojik defisitler, mekanik ventilatör desteği ve BOS kültüründe üreme olarak gösterilmiştir (6).

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, porensefali ve serebrokortikal ve beyaz cevherde atrofi gibi durumlar karşımıza çıkmaktadır. Uzun dönemde ise klinik olarak büyüme gelişme geriliği (%25), geç başlangıçlı nöbetler (%20), serebral palsi (%20), işitme kaybı (%10) ve görme kaybı (%10) görülebilmektedir (7) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Neonatal menenjit uzun dönem komplikasyonları (7).

Bu çalışmada, ünitemizde yenidoğan döneminde menenjit tanısı almış olan olguların antenatal ve perinatal özellikleri, eşlik eden enfeksiyon veya sepsis varlığı, etkenlerin dağılımı, laboratuvar ve klinik bulgularının nörolojik görüntülemelerin incelenmesi, kullanılan antibiyoterapi ve özellikleri ile hastaların izleminde ortaya çıkan morbiditelerin araştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

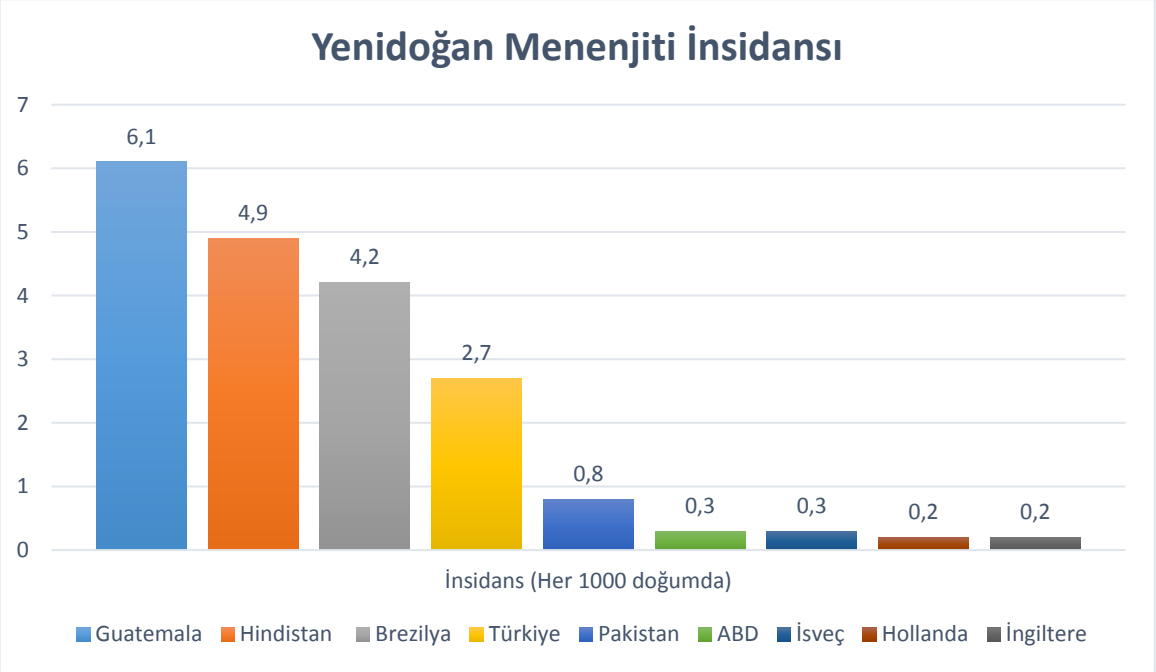
4.1 Neonatal Menenjit Epidemiyolojisi

Enfeksiyon, 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 (8).

Yenidoğanlarda bakteriyel sepsis, yaşamın ilk ayında bakteriyeminin eşlik ettiği sistemik enfeksiyon belirtileri ile karakterize klinik bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8 arasında bildirilmektedir (9). Yenidoğanda menenjit ise genellikle bakteriyeminin bir sekelidir ve menenjit ile sepsis tipik olarak ortak bir nedeni ve patogenezi paylaşır. Kemik, eklem ve yumuşak doku, solunum yolu, genitoüriner ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına da bakteriyemi eşlik edebilir ancak bunların klinik özellikleri, teşhisi ve yönetimi ayrı bir tartışma konusuna izin verecek kadar farklıdır (9).

Menenjit, yaşamı tehdit eden bakteriyel, viral, mantar ve paraziter enfeksiyon kaynaklı olabilen beyin ve omuriliğin enflamatuar bir hastalığıdır. Bakteriyel menenjit, bakteriyemili yenidoğanların %15'inde görülür ve bakteriyel menenjit insidansı, kullanılan tanıma bağlı olarak her 1000 canlı doğumda 0.25 ile 0.32 arasında değişmektedir (4).

Yenidoğanlarda bakteriyel menenjit insidansı, 1970'lerden bu yana, büyük oranda erken başlangıçlı GBS menenjitin maternal taramalar ve intrapartum antibiyotik profilaksisi yoluyla önlenmesi ve iyi tanımlanmış maternal risk faktörlerine sahip yenidoğanların hızlı değerlendirilmesi nedeniyle önemli ölçüde azalmıştır (10). Yenidoğan menenjit insidansı coğrafi konuma göre değişir (Şekil 4.1). Gelişmiş ülkelerde kültürle kanıtlanmış menenjit insidansı her 1000 canlı doğumda 0.25 ve mortalite %10-15 olarak bildirilmektedir. Prematüre bebeklerde mortalite 2 kat daha fazladır. Gelişmekte olan dünyada ise yetersiz bildirim bir zorluk olsa da neonatal menenjitle ilişkili mortalite %40 ile %58 arasında değişmektedir (11).



Şekil 4.1. Dünyada yenidoğan menenjit insidansı (11).

4.2. Neonatal Menenjit Etiyolojisi

Yenidoğan menenjitinde yaygın olarak gözlenen organizmaların türleri ve dağılımı doğum sonrası yaşa, lokasyona ve gebelik yaşına bağlıdır. Yenidoğan menenjitinde görülen organizmaların dağılımı yenidoğan sepsisine benzer (11). Yine sepsis ile uyumlu olarak neonatal menenjitin bakteriyel etiyolojisi açısından gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklar vardır. Sanayileşmiş ülkelerde en yaygın yenidoğan bakteriyel menenjit ajanları Streptococcus agalactiae (Grup B Streptokok) ve E.Coli'dir. Düşük-Orta-Gelirli Ülkelerde E.coli hariç diğer gram negatif basiller muhtemelen kötü hijyen nedeniyle daha yaygın görünmektedir. Bununla beraber Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus ve Haemophilus influenzae de aynı coğrafyalarda sık görünmektedir (12).

Erken başlangıçlı menejitlerde (doğumdan sonraki ilk hafta) annenin genital florasından kaynaklanan etkenler görülür. Genitoüriner veya alt gastrointestinal kanalda yaşayan herhangi bir mikroorganizma, intrapartum ve postpartum enfeksiyona neden olabilir. Maternal intrapartum profilaksiye rağmen, GBS 1980'lerin başlarından beri neonatal sepsis ve menenjitin en yaygın nedeni olmaya devam etmekte ve tüm erken başlangıçlı enfeksiyonların % 40'ından fazlasından sorumlu tutulmaktadır (11). E.Coli erken başlayan enfeksiyonlarda en yaygın ikinci patojendir ve kültürlerin %30'unda izole edilmiştir (13). 1990'lardan beri, E. coli çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; yani, <1500 g doğum ağırlığı) yenidoğanların arasında erken başlangıçlı sepsis ve menenjitin en yaygın nedeni olarak ortaya çıkmıştır (11).

Geç başlangıçlı menenjitlerde (ilk 7 günden sonra) ise sıklıkla hastane kaynaklı etkenler görülür. Ağırlıklı olarak prematüre bebeklerde görülür ve görülme sıklığı doğrudan gebelik yaşı ve doğum kilosunun azalmasıyla ilgilidir. 1998-2000 yılları arasında 6956 adet çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanın izleminde geç başlangıçlı sepsis etkenleri arasında koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%48) ve Staphylococcus aureus (*S.aureus,* %8) sırasıyla birinci ve ikinci en sık görülen patojen olarak tespit edilmiştir. E coli (%5) ve Klebsiella spp (%4) geç başlangıçlı enfeksiyonların gram negatif nedenleri arasında en yaygın olanlarıydı (11). Sıklıkla nozokomiyal enfeksiyona neden olan ajanlar: KNS, gram-negatif basiller, enterokoklar, *S.aureus* ve *Candida* türleridir ve bunun yanında geç başlangıçlı neonatal enfeksiyonlarda saptanan virüsler arasında enterovirüsler, sitomegalovirüs (CMV), hepatit A, adenovirüsler, influenza, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs, parainfluenza, Herpes Simpleks Virüsü (HSV) ve rotavirüs yer alır (8). Yenidoğanda menenjit etiyolojisinde sık görülen bakteriyel etkenlerin tanı zamanına göre sınıflandırılması Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Erken ve geç başlangıçlı menenjitlerde bakteriyel etiyoloji

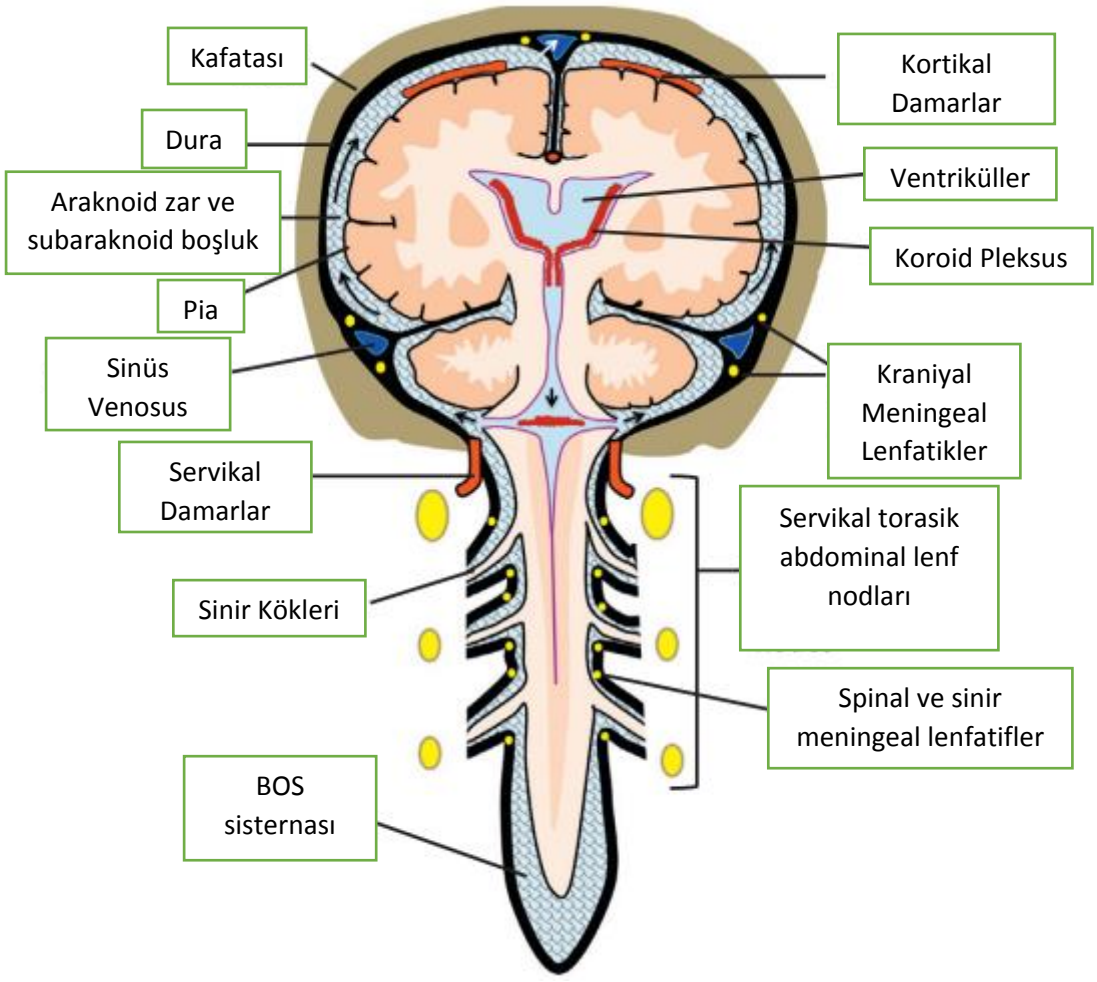
Erken Başlangıçlı	Geç Başlangıçlı
Sık Görülenler Grup B Streptokok Escherichia coli Listeria *monocytogenes*	**Sık Görülenler** Koagülaz Negatif Stafilokoklar *Stafilokok Aureus* Escherichia coli
Nadir Görülenler A grubu streptokoklar *Haemophilus influenza* *Neisseria Meningitidis*	**Nadir Görülenler** *Serratia marcescens* *Listeria monocytogenes* *Pseudomonas Aeruginosa* Grup B Streptokok Enterobacter spp *Acinetobacter* *Stenotrophomonas spp.* *Klebsiella spp.* *Enterokok spp*

4.3. Neonatal Menenjit Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri

4.3.1. Kan-Beyin Bariyeri

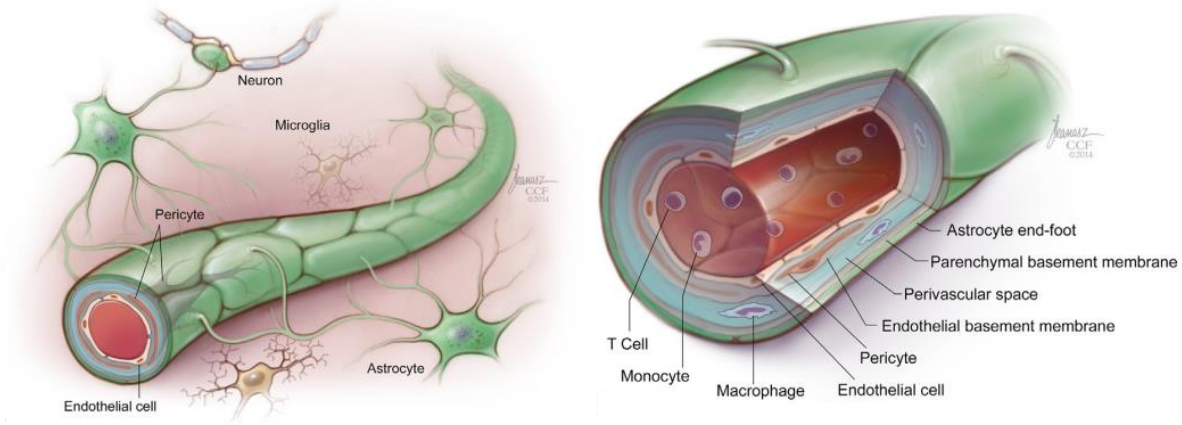
Kan-beyin bariyeri (KBB), beynin mikrovasküler endotel hücreleri tarafından oluşturulan, kan dolaşımı ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında maddelerin geçişine seçici olarak izin veren veya kısıtlayan, beyni kanda dolaşan herhangi bir mikrop ve toksinden koruyan

benzersiz özelliklere sahip multisellüler kompleks bir yapıdır. Serebrovasküler ağacın tüm seviyelerinde var olan endotelyal KBB ve beyin ventriküler sistemindeki koroid pleksuslarda bulunan ve sırasıyla, beyin interstisyel sıvısını ve BOS'u periferik dolaşımdan ayıran epitelyal kan beyin omurilik sıvısı bariyeri olmak üzere iki farklı KBB vardır. BOS beyin interstisyel sıvısı, periferik kan ve lenfatik bölmeler arasında anahtar bir arayüzdür. BOS beyinde koroid pleksus tarafından üretilmekte olup beynin travmadan korunması, beslenmesi, atıklarının taşınması ve immün gözetimi konularında kolaylık sağlayarak santral sinir sisteminin mekanik, biyokimyasal ve immunolojik hemostazına katkı sağlar (14). Beyin ventrikülleri ve subaraknoid boşluk sisternalar, beyin sinir kılıfları ve spinal kord BOS'un dolaştığı benzersiz anatomik sınırları oluşturmaktadır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Beyin omurilik sivi (BOS) bölmesinin makroskopik anatomisi (14).

Mikrovasküler endotel hücreleri, perisitler, astrositler ve bazal membran KBB'nin temel unsurlarıdır. Yapıyı oluşturan ana anatomik element kan damarı duvarını oluşturan ve interendotelyal bağlantılar tarafından sıkıca kapatılmış vasküler endotel hücreleridir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kan-beyin bariyerinin multisellüler yapısı (14).

4.3.2. Yenidoğan Menenjiti Patofizyolojisi

Erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonlar annenin genital yolundaki mikroorganizmalara maruz kalarak vertikal yolla edinilir. Yenidoğan enfeksiyonu öncelikle mikroorganizmaların doğumun başlamasıyla ya da membran yırtılmasından sonra amniyotik sıvıya ulaşmasıyla meydana gelir (15).

Yenidoğandaki kolonizasyonun enfeksiyona neden olmasını sağlayan faktörler net olarak anlaşılamamıştır ama altta yatan hastalık, prematürite, girişimsel işlemler, mikroorganizmanın virülansı, genetik yatkınlık, doğal immün sistem, konakçı yanıtı ve transplasental maternal antikorlar patolojileri sorumlu tutulmaktadır. Postnatal enfeksiyonlar ise hastane çalışanları, 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 sık kaynağı, sağlık çalışanlarının el kontaminasyonudur (8).

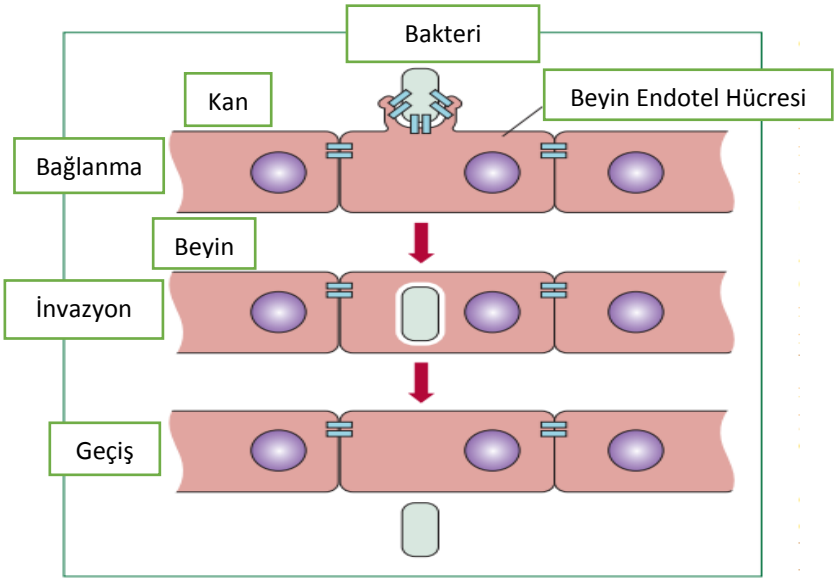
Hematojen yayılım menenjit olgularında büyük oranında görülmektedir. Doğumdan sonra meninksler enfekte bir cilt lezyonundan da yumuşak dokular, kafatası süturları ve tromboze köprü damarları boyunca doğrudan invaze edilebilir ancak çoğu zaman, bakteriler sepsis sırasında kan dolaşımı yoluyla koroid pleksusa, beyne erişim sağlar. Orta hat dermal sinüs veya miyelomeningosel gibi gelişimsel kusurları olan bebekler, altta yatan sinir dokusunun invazyonuna özellikle duyarlıdır (9). Toparlayacak olursak, öncelikli olarak olarak sepsis kaynaklı bir enfeksiyonun yine kan yoluyla MSS'ye ulaşması, osteomiyelit gibi bir enfeksiyon odağının kan dolaşımı ile MSS'ye ulaşması, sinus kavernozus gibi doğrudan MSS'ye açılan bir anatomik yapının enfeksiyonu ya da anatomik bütünlüğün bozulmasına neden olan

kafa travması, beyin cerrahisi ya da konjenital defektlerin neden olduğu yayılım menenjit gelişim mekanizmalarını oluşturmaktadır (11).

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. Yenidoğanlarda bakteriyel sepsis ve menenjit riskini en belirgin artıran faktör düşük doğum ağırlığıdır (16).

Bebekler ve çocuklarda nispeten az sayıda mikrobiyal patojenin menenjit vakalarının çoğundan sorumlu olduğu gösterilmiştir ancak bu patojenlerin KBB'yi nasıl aştığı ve menenjite neden olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Deneysel hayvan modelleri ve insan menenjit vakaları E coli ve B grubu streptokokların beyin damarlarını direk penetre ederek nüfuz ettiklerini düşündürmektedir. KBB beynin mikrovasküler endotel hücreleri tarafından oluşturulan beyni kanda dolaşan herhangi bir mikrop ve toksinden koruyan yapısal ve fonksiyonel bariyerdir. Buna rağmen, E. coli, GBS, S. pneumoniae ve N. meningitidis dahil menenjite neden olan patojenlerin canlı bir bakteri olarak KBB'yi geçtiği gösterilmiştir (17). Serebral mikrovasküler endotele ve koroid pleksusa bağlandıktan sonra, bakteriler BOS'a endotelyal hücre boyunca transselüler hareket (örn. GBS, E.coli), hücreler arası sıkı bağlantıların bozulmasıyla paraselüler hareket ve fagositler içinde KBB boyunca taşınma (örneğin, L.monositogenleri) gibi mekanizmalarla geçebilmektedir. Mediyatörler daha sonra bakteriyel ürünlerin mevcudiyetine yanıt olarak BOS'a salınır, bu da menenjite KBB'nin artan geçirgenliğine neden olur (11). Bebekler ve çocuklarda KBB'nin transselüler geçişi, menenjite neden olan E coli, GBS ve S.pneumoniae patojenlerin çoğu için gösterilmiştir (Şekil 4.4).

Bakteriyel menenjitte beyin hasarı serebral ödem, vazospazm ve tromboz dahil olmak üzere serebral kan akışındaki değişikliklere, çözünür inflamatuar mediyatörlere ve infiltre olmuş hücrelere, serbest radikal süpürücülere ve eksitatör aminoasitlere bağlı olarak meydana gelmektedir (2).



Şekil 4.4. Kan-beyin bariyeri ile bakteriyel etkileşim (17).

4.3.3. Yenidoğan Menenjiti Risk Faktörleri

Yenidoğan menenjiti için risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı (<2500 g), erken doğum (<37 hafta gebelik, en yüksek risk <28 haftalık bebeklerde), erken ve / veya uzun süreli (>18 saat) membran rüptürü, septik veya travmatik doğum, fetal hipoksi, maternal peripartum enfeksiyonu, maternal rektovajinal GBS kolonizasyonu, invaziv fetal monitörizasyon, uzamış hastane yatışı, şant ve kateter gibi kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı, idrar yolu anormallikleri ve düşük sosyoekonomik seviye sayılabilir (2, 11).

Risk faktörlerine menenjit oluş zamanına göre bakacak olursak erken neonatal menenjit risk faktörleri: Uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit, maternal rektovajinal GBS kolonizasyonu, maternal idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve vajiniti, gebelik yaşının 32 haftadan küçük olması, düşük doğum ağırlığı, çoğul gebelik, uzamış internal fötal monitörizasyon, erkek cinsiyet, düşük APGAR skoru ve canlandırma hikayesi varlığı olarak sıralanabilir. Geç neonatal hastalık açısından ele alacak olursak risk faktörleri endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, sık damar delinmesi, santral ve periferik vasküler kateter müdahaleleri, transkütanöz oksijen ölçümü, enteral tüp yerleştirme ve uzamış parenteral nutrisyon olarak sıralanabilir (18).

4.4 Neonatal Menenjit Klinik Bulguları

Bakteriyel sepsisli yenidoğanların dörtte biri eş zamanlı olarak meningeal enfeksiyona sahiptir. Yenidoğan menenjitinin erken belirtileri ve semptomları sıklıkla septisemiden ve yenidoğan döneminde ortaya çıkan diğer bozukluklardan ayırt edilemez. Yenidoğan menenjitinin en sık belirtileri sıcaklık dengesizliği, solunum sıkıntısı, irritabilite, letarji ve emme zayıflığı veya kusmadır. GBS menenjitinin bazen başka enfeksiyon belirtileri olmaksızın hidrosefali olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ense sertliği, fontanel şişkinliği, opistotonus gibi meningeal tutulum belirtileri yenidoğan menenjitinde daha nadir görülür (19).

Başka bir kaynakta neonatal menenjit klinik bulguları sıklık sırasına göre hipotermi/hipertermi (%62), letarji/irritabilite (%52), anoreksiya/kusma (%48), solunum sıkıntısı (%41), fontanel şişkinliği (% 35), nöbet (% 31), sarılık (%28) ve ishal (%14) olarak bildirilmiştir. Artan irritabilite, bilinç değişikliği, zayıf ses tonu, titreme, dudak şapırdatması ya da yüz kaslarının veya bir ekstremitenin seğirmesi gibi bulgular menenjitin habercisi olabilmektedir. Nöbet yukarıda da bahsedildiği gibi hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir ve nöbetlerin yarısı fokal olarak görülmekte olup başlangıçlarında kolay ayırt edilemeyen (subtle) nöbetlerdir. Yenidoğanda kraniyal sutürlerin açık olmasından ötürü intrakraniyal içerik genişlemesine ve kafa çevresinin artışına izin vermektedir bu sebepten ötürü belirgin fontanel şişkinliği görülmeyebilir. Fontanel şişkinliğini varlığı gestasyonel yaşla ilintili değildir. Ense sertliği ise daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde önemli bir bulgu olup yenidoğanlarda yaygın değildir. Yenidoğanda sistemik enfeksiyon tanısını tek başına klinik bulgulara dayanarak tespit etmek zordur ve bu ciddi enfeksiyöz hastalığın klinik belirleyicilerinin duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle laboratuvar tanısı vazgeçilmezdir (9).

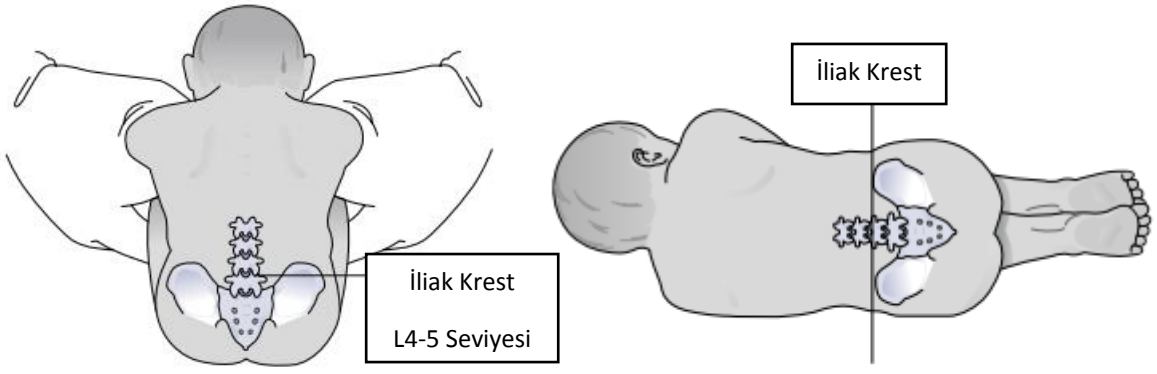
4.5. Neonatal Menenjit Tanısı, Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri

4.5.1. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

Sepsis belirtileri nedeni ile antibiyotik başlanan her bebekte tedavi öncesinde ve daha önce lomber ponksiyon (LP) yapılmamış kan kültüründe üreme olan bebekler ile antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan bebeklerde LP yapılmalıdır (20). BOS kültürü ve gram boyama yapılması için LP yapılması menenjit tanısının en önemli adımıdır (21).

4.5.1.1. Lomber Ponksiyon

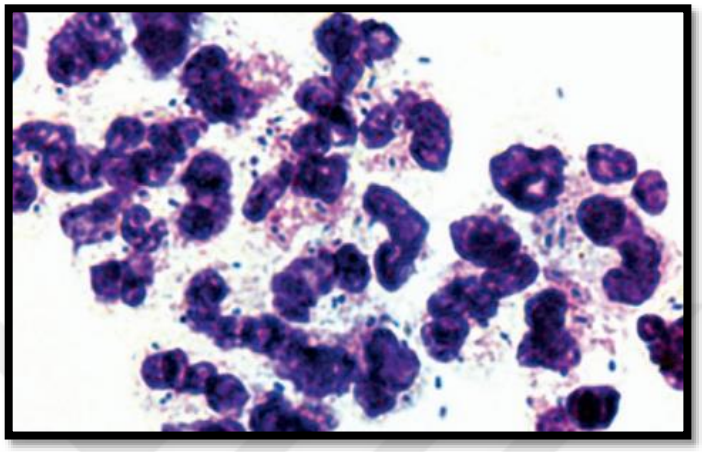
Yenidoğan ve infantlarda LP için kalçalar, dizler ve boyun fleksiyonda olmak şartıyla oturur ya da yana yatmış şekilde iki pozisyon kullanılabilir. Yenidoğanın kardiyopulmoner durumu pozisyon vermekle riske atılmamalıdır. İliak krestlerin arasından geçen hayali bir çizgi üzerinde arzu edilen intervertebral boşluk (L3-4 veya L4-5) işaretlenerek işlem gerçekleştirilir. Uygun örnek alabilmek için hastaya işlem esnasında düzgün pozisyon verilmesi, omurganın alt vertebralarda yeterli açıklık sağlayacak şekilde bükülmesi gerekir. Bunun için hasta düz bir yüzeye yan yatırılır. Dizlerin göğse doğru bükülmesi, baş ve çenenin aşağıya bükülmesi, kolların diz tarafında bitiştirilmesi ve sırtın masanın ya da yatağın ucuna gelmesi uygun bir pozisyondur. Bölge steril bir örtüyle kaplanır ve antiseptik solüsyonlarla cilt temizliği sağlanır. Ağrıyı azaltmak için lokal anestezik kullanılabilir. Hasta ve yakınlarına bilgi verilmeli ve yazılı onay alınmalıdır. Uygun pozisyon alınca spinal iğne (Tercihen 20 gauge ya da daha ince) ile sırta dik olacak şekilde üçüncü ve dördüncü lomber vertebra arasından orta hatta girilir. İğne girildikten sonra mili sık sık kontrol edilerek subaraknoid aralığa girildiği anlaşılır. İşlem sonrası mil kapatılarak iğne çekilir, bölge steril olarak kapatılır ve hastanın vital ve nörolojik bulgular izlenir (Şekil 4.5). Risk etmeni nedeniyle doğumdan sonra antibiyotik tedavisi başlanan sepsis belirtisi olmayan bebekler, genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan bebekler, trombositopenisi, ponksiyon yapılacak bölgede cilt bütünlüğü bozuk olan ve meningomyelosel kesesi bulunan bebeklere LP yapılması önerilmemektedir. Bu durumlarda kan kültürü yapılmalı ve LP güvenli bir şekilde uygulanana kadar menenjit için tedaviye başlanmalıdır (21).



Şekil 4.5. Yenidoğan ve infantlarda lomber ponksiyon (22).

4.5.1.2. Gram boyama, BOS Kültürü, BOS Biyokimyası ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Testi İncelemeleri

Gram boyama, tedavi edilmemiş bakteriyel menenjiti olan hastaların %70'inden fazlasında pozitiftir (21). Gram boyamanın duyarlılığı, menenjit tanısında altın standart olan BOS kültürü incelemesine göre zayıftır.(Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hücre içi ve dışında bakterilerle kendini gösteren yoğun nötrofillerle karakterize bakteriyel menenjitli beyin omurilik sıvısı gram boyama örneği (23).

BOS kültüründe üremenin gösterilmesi, organizmanın tanımlanmasını ve tedavinin iyileştirilmesini sağlar (11). Bebeklerde BOS kültürü steril ise menenjit tanısını koymak için artmış BOS hücre sayımı ve protein konsantrasyonu yeterli olmaktadır (21). BOS lökosit sayısında artışın (>20-30 hücre/mm3) duyarlılık ve özgüllüğü %80 dolayındadır. Gram negatif menenjitlerde artış daha fazladır. Protein yoğunluğunda artış (pretermlerde >150 mg/dl, termlerde >100 mg/dl, parameningeal enfeksiyonlar, konjenital enfeksiyonlar ve intrakraniyal kanama sonrasında da yüksek değerler saptanır) ve glukoz yoğunluğunun azalması (pretermlerde <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 (24). Neonatal menenjit tanı kriterleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Neonatal menenjit beyin omurilik sıvısı laboratuvar tanı kriterleri

Beyin Omurilik Sıvısı	Beyaz Küre sayısı	Protein	Glukoz
Preterm	>20-30/mm3	>150 mg/dl	<20 mg/dl
Term	>20-30/mm3	>100 mg/dl	<30 mg/dl

Travmatik LP'nin sıklığı %13,8-39,5 arasında değişmektedir. Pleositosis tam kan sayımındaki lökosit/eritrosit oranı ile karşılaştırılarak değerlendirilebilir. Değişik formüller

kullanılmakta olup, lökosit/eritrosit oranının >1:100 olması pleositosisi gösterir. Bir µL'de 1000 eritrosit BOS proteinini 1 mg/dL yükseltir, glukoz konsantrasyonu değişmez. 24-48 saat sonra LP tekrar edilebilir. Tedavi başlandıktan sonra gram pozitif menenjitlerde 48, Gram negatiflerde ise 72 saat sonra kültürün negatifleşmesi beklenmektedir (25).

İntrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanması erken başlangıçlı GBS enfeksiyonlarının yaklaşık %80'ini önler (10). 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. Kültür-negatif menenjit ayrıca beyin apsesi varlığında ya da Mycobacterium hominis, Ureoplasma urealyticum, Bacteroides fragilis, Enterovirüs ya da HSV ile enfeksiyon durumunda görülebilir. Tam kan sayımında lökosit sayısı genellikle yüksektir, nötrofil hakimiyetindedir (>%70-90). Trombositopeni ise sık görülür (21).

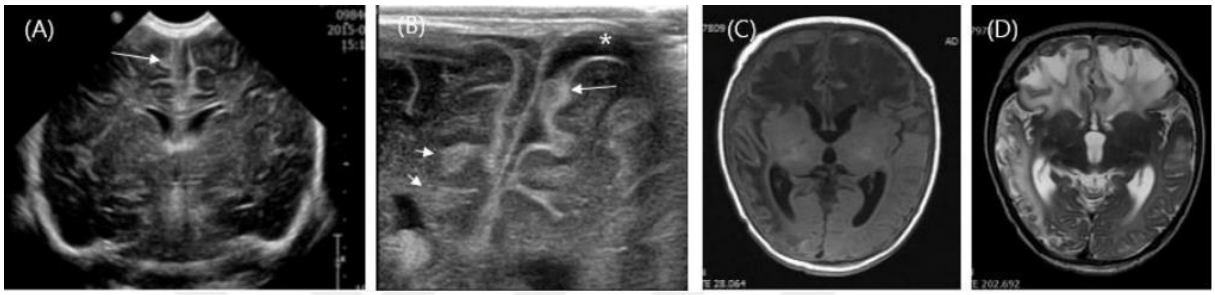
Son yıllarda, PCR testi gibi moleküler yöntemler, menenjitin etiyolojik patojenlerini tanımada ek yardım sağlamıştır. Moleküler araçların bakteri, virüs veya mantar gibi farklı mikroorganizmaları tanımlamada hızlı, ucuz ve etkili olduğu gösterilmiştir. Teknik, DNA ekstraksiyonu, spesifik oligo çiftiyle amplifikasyonu ve çoğaltılmış ürünlerin belirlenmesi olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır. PCR'nin en büyük avantajlarından biri moleküler tahlil için küçük hacimli klinik numunelerin kullanılmasıdır (26).

4.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Neonatal menenjit tanısında ve takibinde transfontanel ultrasonografi (USG), beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinin yeri vardır. Kraniyal sonografi hasta yenidoğanların yatak başında değerlendirilmesinde taşınabilirliği, mükemmel bir tarama aracı olması ve iyonlaştırıcı olmayan özellikleri nedeni ile son derece önemlidir. USG bakteriyel menenjitin başlangıç belirtilerinin yanı sıra komplikasyonların değerlendirilmesinde de yüksek doğruluğa sahiptir (27). Kraniyal USG taramaları neonatal bakteriyel menenjitli tüm vakalarda beyin apsesi ödem, hidrosefali ve kanama komplikasyonları ekarte etmek için yapılmalıdır (28).

Gelişmekte olan ülkelerde USG ile beraber en temel görüntüleme yöntemlerinden bir diğeri beyin BT'dir. Her ne kadar BT yenidoğan için radyasyon maruziyet riski taşısa da, hidrosefali için ventrikülostomi veya ampiyemin ya da apsenin cerrahi drenajı gibi potansiyel beyin cerrahisi müdahaleleri için hızlı karar verme şansı tanır (29).

Komplike olmayan bakteriyel menenjitte, organizmalar ve pürülan inflamatuar hücre eksüdası beyin yarımküreleri üzerinde sulkuslar ve perivasküler boşluklar boyunca uzanır ve yüzey damarlarının tıkanmasına neden olur ve perivasküler inflamasyondan sızan içerik meningeal ve sisternal kontrastlanmaya yol açar. Bu gelişmenin varlığı ve kapsamı, MRG'de BT taramalarından daha tutarlı bir şekilde hatta mükemmele yakın görüntü kalitesi ile belgelenmektedir (29). Ancak yenidoğan ünitelerinde klinik kullanımı maliyet, hastanın mobilize edilmesi ve nispeten uzun süren işlem süreleri gibi sorunları nedeni ile şu anda sınırlıdır (27) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Menenjitli bir yenidoğanın kraniyal USG ve MR görüntülemesi

Kraniyal USG belirgin frontal leptomeningeal kalınlaşma ve interhemisferik fissürde genişlemeyi göstermekte. Lineer yüksek frekanslı USG'de kirli ekojenik materyalli subaraknoid boşluklar (uzun ok) subdural sıvı toplanması ile gösterilmiştir (*). Fokal ekojenik lezyonlar da sağ periventriküler beyaz cevher ve frontal subkortikal alanda gösterilmiştir (kısa oklar) (A,B). MRG her iki fronto-temporo-parietal lobda yaygın yamalı bilateral ensefalomalaziyi göstermektedir (C,D) (30).

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. Daha önce de belirtildiği gibi, menenjitin belirti ve bulguları genellikle spesifik değildir ve bir dizi başka hastalıkla benzer klinik özellikleri paylaşır. Alternatif tanılar da akılda tutulmalı ancak acilen menenjite uygun ampirik antibiyotik tedavisine de başlanmalıdır. Sepsis ve diğer spesifik enfeksiyonlara (İYE, pnömoni vb.) ek olarak, semptom ve bulgular kalp, akciğer, gastrointestinal ve metabolik bozukluklar gibi bulaşıcı olmayan durumlara da bağlı olabilir. Menenjitin nörolojik özelliklerini taklit edebilen belirli bozukluklar arasında kanama, iskemik inme, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), beyin ödemi ve kaza sonucu olmayan yaralanmalara bağlı yaralanmalar da yer almaktadır (2).

Preterm bebeklerde artmış BOS protein ve lökosit değerleri ile azalmış glukoz intraventriküler kanama (İVK) sonrasında da görülebilir. BOS'ta bakteriyel patojen kanıtı

gösterilemeyen vakaların ayırıcı tanısında subaraknoid kanama, travmatik LP ve maligniteler (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 (9).

4.7. Neonatal Menenjit Tedavisi ve İzlemi

4.7.1. Neonatal Menenjit Tedavisi ve Süresi

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 basınç artışının kontrolü ve beyin kan akımındaki dalgalanmaların önlenmesi menenjitli yenidoğanların bakım ve yönetiminin önemli bileşenleri olarak kabul edilir (9).

Erken ve geç yenidoğan menenjitinde ampirik olarak ampisilin eşliğinde sefotaksim veya vankomisin eşliğinde sefotaksim kullanılabilir; bu tedaviye bir aminoglikozit de eklenebilir. Gram negatif çomaklarda çoklu ilaç direnci varsa meropenem kullanılmalıdır. Tedavi süresi etken Gram pozitif ise en az 14 gün; Gram negatif çomaksa 21 gün veya negatif kültürden sonra 14 gündür (hangisi daha uzunsa). Ventrikülit ve beyin absesinde tedavi 6-8 haftaya tamamlanmalıdır. Yardımcı tedavi olarak steroidin yararı gösterilmemiştir. İntratekal-intraventriküler tedavi; BOS'ta yeterli bakterisidal seviyeye rağmen gram negatif basiller persiste ediyorsa intratekal-intraventriküler gentamisin tedavisi uygulanabilir. Parenteral tedaviye ek intratekal-intraventriküler tedavi alanlarda mortalite ve morbidite arasında fark bulunmamıştır (24). Gram-negatif enterik bakterilerin çoğu için ampisilin ve aminoglikozit / 3.kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır. Gram negatif çomaklarda çoklu ilaç direnci varsa meropenem 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 menenjiti seftazidim ile HSV meningoensefaliti asiklovir ile tedavi edilmelidir (21).

Sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler kanıtlanmış neonatal sepsis ve menenjiti 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 kullanımına bağlı olarak dirençli organizmaların hızlı ortaya çıkma potansiyeli ve Candida sepsisi riski mevcuttur (20). Etkenlere göre tedavi süreleri ve kullanılacak ajanlar Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Neonatal menenjit tedavisinde etkenlere göre antimikrobiyal ajanlar ve tedavi süreleri

Etken	Tedavi	Süre
Grup B Streptokok	Penisilin/Ampisilin	14 gün
Escherichia coli	Sefotaksim / Ampisilin+ Aminoglikozid	14-21 gün
Gram negatif enterik bakteriler	Sefotaksim + Aminoglikozid/Meropenem	14-21 gün
Pseudomonas	Seftazidim + Aminoglikozid/Meropenem	21 gün
Candida	Amfoterisin B + Flukonazol	4 hafta

GBS'nin neden olduğu menenjit genellikle 24-48 saat içinde tedaviye yanıt verir ve 14 gün boyunca tedavi edilmelidir (21). Neonatal menenjitlerde antibiyotik tedavisi başlandıktan sonraki 24-48 saat içerisinde LP tekrarlanmalıdır. Tedavi başlandıktan sonra Gram pozitif menenjitlerde 48, Gram negatiflerde ise 72 saat sonra kültürün negatifleşmesi beklenmektedir. BOS'un tekrar değerlendirilmesi antibiyoterapinin etkinliğine ve kombinasyonuna karar verilmesi, nörolojik sekel açısından ileri tetkik ve görüntüleme için değerlendirme yapılması açısından önemlidir (24).

4.7.2. Yenidoğan Menenjiti Prognozu

Yenidoğan menenjiti epidemiyolojisi konu başlığı altında bahsettiğimiz gibi gelişmiş ülkelerde mortalite %10-15 olarak bildirilmektedir. Prematüre bebeklerde mortalite 2 kat daha fazladır. Gelişmekte olan ülkelerde ise yetersiz bildirim bir zorluk olsa da, neonatal

menenjitle ilişkili mortalite %40 ile %58 arasında değişmektedir. Yenidoğan menenjitinden sağ kalan 1717 vakanın 5 yaşına kadar izlendiği prospektif bir çalışmada, yenidoğan menenjiti olan çocukların hiç menenjit geçirmemiş olanlara göre orta veya şiddetli sekele sahip olma olasılığının 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (11).

Gram negatif enterik basil veya GBS'nin neden olduğu yenidoğan menenjitinden sağ kalan bebeklerin %17 ila %60'ında önemli sekeller gelişir. Bu sekeller zihinsel ve motor engelleri, konvülsif bozuklukları, hidrosefali, işitme kaybı ve anormal konuşma modellerini içerir (9). Yaşayan bebeklerin %21-38'inde hafif defisitler, %24- 29'unda ağır nörolojik sekeller (işitme kaybı, mental retardasyon, nöbet) ve hidrosefali saptanmaktadır (24).

Neonatal menenjitten sağ kalan hastalarda kötü nörolojik prognoz için tahmin edici unsurlar: 72 saatten uzun süren nöbetlerin varlığı, koma varlığı, inotropik destek gerektiren hipotansiyon hikayesi, kan lökosit sayısı ≤ 5000 x10^9 /L olması ve anormal elektroensefalogram bulguları olarak sıralanmıştır (11).

Gram negatif basillerin neden olduğu neonatal menenjit vakalarında trombositopeni varlığı, BOS beyaz kan hücre sayısı > 2000/mm^3 olması, BOS proteininin >200 mg/dL olması, BOS glukoz/kan glukoz oranının 0,5'ten daha az olması, uzamış (>48 saat) BOS kültürü pozitifliği, BOS'ta yükselmiş endotoksin ve IL-1 konsantrasyonları ise genel anlamda kötü prognoz habercisidir (9).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Verilerin Kaydedilmesi

Çalışmamızda 01/01/2015—31/12/2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde yatmış ve menenjit tanısı almış olan ve BOS kültüründe üreme olan ve/veya BOS PCR ile etken gösterilen olguların dosyaları incelendi. Retrospektif olgu serisinin değerlendirilmesi yöntemi ile yapılmış olan bu çalışmada hastaların belirlenmiş bilgileri toplandı. Hasta kayıtlarına Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi arşivinde bulunan hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem sistemi kayıtlarından ulaşıldı.

Term bebekler için ilk 28 gün içindeyken, preterm bebekler için ise düzeltilmiş birinci aylarına kadarki dönemleri içerisinde iseler çalışmaya dahil edildiler. Hastaların prenatal özellikleri, klinik durumları, tanı sırasında kan ve BOS laboratuvar parametreleri, kültür üreme sonuçları, uygulanan antibiyotik tedavileri ve süreleri, radyolojik inceleme sonuçları, prognozları hazırlanan hasta formlarına kayıt edildi (Ek 1).

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13 Ağustos 2020 tarih ve İ7-433-20 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı. Yapılan dosya incelemesinde çalışmanın amacını gerçekleştirmek için değerlendirilen hasta bilgileri şunlardı:

1. Gebelik haftası
2. Doğum ağrılığı
3. Cinsiyet
4. Doğum şekli
5. APGAR skoru (1.ve 5. Dakika)
6. Uzamış EMR öyküsü
7. Koryoamniyonit öyküsü
8. Annenin son bir ayda antibiyotik kullanma öyküsü
9. Antenatal steroid kullanım öyküsü
10. Doğum salonu canlandırma öyküsü
11. İntraventriküler kanama öyküsü
12. Konjenital anomali
13. Menenjit tanı zamanı

14. Yatış süresi
15. Bulguların prezentasyon şekli
16. Erken neonatal sepsis öyküsü
17. Geç neonatal sepsis öyküsü
18. Eşlik eden sepsis öyküsü
19. Eşlik eden İYE öyküsü
20. Nekrotizan enterokolit (NEK) öyküsü
21. Erken Neonatal Menenjit öyküsü
22. Geç Neonatal Menenjit öyküsü
23. Klinik bulguların varlığı (Solunum sıkıntısı, apne, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, batın distansiyonu, emmede azalma, nöbet, hipertermi, letarji, kusma, döküntü, sarılık, fontanel bombeliği, ishal, hipotermi)
24. Tanı anındaki tam kan değerleri ve akut faz reaktanları
25. Tanı anındaki BOS bulguları
26. BOS kültür sonuçları
27. Kraniyal USG, beyin BT ve beyin MRG bulguları
28. Ampirik antibiyotik tedavisi
29. Menenjit antibiyotik tedavi süresi
30. Solunum desteği öyküsü ve süresi
31. Komplikasyon varlığı (nöbet, hidrosefali, ventrikülit, iskemik infarkt, beyin absesi, ölüm)
32. Prognoz (görme problemi, gelişimsel gerilik, motor problemler, postneonatal nöbetler, işitme kaybı öyküsü)

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. İlk 28 gün veya prematüre bebekler için düzeltilmiş bir ay olana kadarki yaş grubunda olma
2. BOS kültüründe üreme olması ve/veya
3. BOS PCR ile etkenin gösterilmesi

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

1. BOS kültüründe üreme olmaması

2. BOS PCR testi ile etkenin gösterilememesi
3. Üremenin kontaminasyon sayılması ya da PCR testinde yalancı pozitiflik olması

5.3. İstatistiksel Yöntem

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

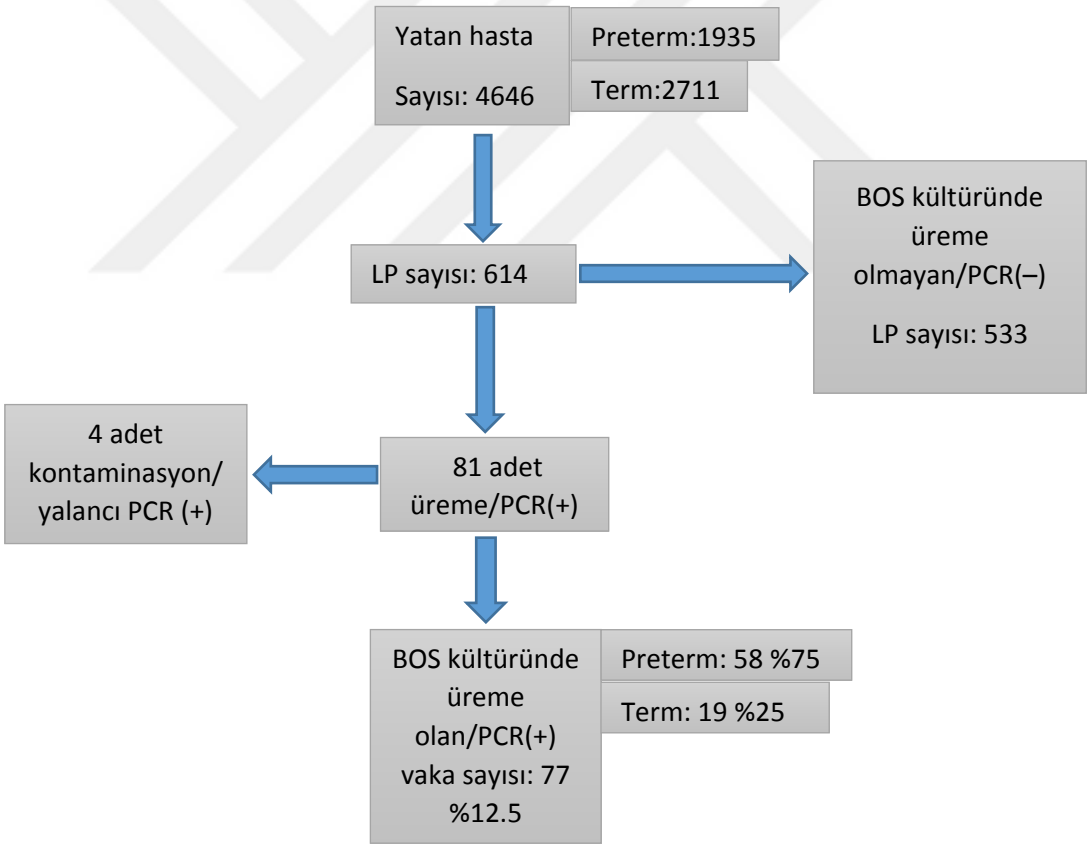
Sürekli verilerin ölen ve ölmeyenler ve erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olanların arasındaki farklılığın incelenmesinde normal dağılım gösteren verilerde t Test, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Ölüme etki eden risk faktörleri Multivariate Lojistik regresyon analizi ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Genel Populasyon Verileri

6.1.1. Demografik Özellikler

Hastanemiz yenidoğan yoğunbakım ünitesine altı yıllık süreçte toplamda 4646 adet yenidoğan bebek yatırıldı, bu yenidoğanlardan 614 tanesine (%13.2) menenjit şüphesi ile LP yapıldı. LP yapılan 533 (%87) hastanın BOS incelemelerinde kültür üremesi olmamış ve PCR testi ile etken gösterilememişti. Geri kalan 81 hastanın 4 tanesi kontaminasyon veya yanlış PCR pozitifliği nedeni ile dışlandı. Son kalan 77 hasta (%12.5) çalışma kriterlerini sağladığı için çalışmaya alındı (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Hasta akış şeması

Çalışmaya alınan 77 hastanın gebelik haftası ortalaması 31.4±5.5 hafta olup gebelik haftası minimum 23, maksimum 41.6 hafta idi. Hastaların %75.3'ü prematüre doğum idi.

Bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 1626±1001 g olup minimum 450 g, maksimum 3645 g idi. 2500 g altında doğan bebeklerin sayısı 55 (%71,4) olarak bulundu. Hastaların 1. ve 5. dakika APGAR skoru ortancaları sırası ile 6 ve 8 idi.

Hastaların menenjit başlangıç günü minimum 1, maksimum 73, ortanca 10 gün bulundu. Hastaların %60'ında doğum şekli sezaryen ve %58.4'ü erkek bebek idi. Hastaların hastanede yatış süresi ortanca 25 (1-330) gün olarak bulundu.

Hastaların %14.3'ünde uzamış EMR, %11.7'sinde koryoamniyonit bulgusu saptandı. Annelerin %22.1'inde son bir ayda antibiyotik öyküsü mevcuttu. Preterm bebeklerin %62.1'inde, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, ≤ 1500 g) bebeklerin ise %71'inde antenatal steroid kullanımı saptandı.

Hastaların %35'inde doğum salonunda canlandırma uygulanırken, %19.5'inde konjenital anomali mevcuttu (Tablo 6.1). Konjenital anomali oranı termlerde %50, pretermlerde %12 idi. Konjenital anomalisi olan hastalarda ölüm oranı %60 idi. Hastalara eşlik eden diğer klinik durumlar ise Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Konjenital anomalisi olan hastalar, BOS'ta üreyen etkenler ve son durumları

Hasta No	Konjenital Anomali	BOS kültüründe Üreyen Etken	Son Durum
1	Ventriküler Septal Defekt, Aort Koarktasyonu, Mitral Yetmezlik, Koroner Anomali, İnteratrial Açıklık, Triküspit Yetmezlik	Enterococcus Faecium	Kaybedildi
2	Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi	MRKNS	Kaybedildi
3	Meningomiyelosel	Klebsiella Pneumoniae esbl+	Taburcu
4	Meningomiyelosel	MRKNS	Taburcu
5	Prader Willi Sendromu	KNS	Taburcu
6	Konjenital Diafragma Hernisi	KNS	Kaybedildi
7	Down Sendromu + Atrioventriküler Septum Defekti	Serratia Marcescens	Kaybedildi
8	Sağ Ventrikül Çift Çıkış + Pulmoner Stenoz + Ventriküler Septal Defekt	MSSA	Kaybedildi
9	Büyük Arter Transpozisyonu	Alfa Hemolitik Streptokok	Kaybedildi
10	Artrogripozis Multiplex Konjenita	Klebsiella Pneumoniae esbl+	Kaybedildi
11	Arnold Chiari tip 2	KNS	Taburcu
12	Aort Koarktasyonu ve Distal Ark Hipoplazisi	KNS	Taburcu
13	Aort Stenozu	Klebsiella Pneumoniae esbl+	Taburcu
14	Anal Atrezi	Candida Albicans	Kaybedildi
15	Fallot Tetralojisi	Serratia Marcescens	Kaybedildi

(MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif Stafilokok, KNS: Koagülaz negatif Stafilokok, MSSA: Metisilin duyarlı Stafilokok Auerus)

Tablo 6.2. Hastaların genel özellikleri

n=77	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Gebelik haftası	31.4±5.5 30.4 (23-41.6)	
Doğum ağırlığı (g)	1626±1001 1150 (450-3645)	
Menenjit başlangıç günü (gün)	10 (1-73)	
APGAR 1	6 (0-9)	
APGAR 5	8 (1-10)	
Hastanede yatış süresi (gün)	25 (1-330)	
	n	**%**
Doğum zamanı		
Prematüre	58	75.3
Matür	19	24.7
Cinsiyet		
Kız bebek	32	41.6
Erkek bebek	45	58.4
Doğum şekli		
Normal vajinal yol	31	40.0
Sezaryen	46	60.0
Uzamış erken membran rüptürü		
Yok	66	85.7
Var	11	14.3
Koryoamniyonit		
Yok	68	88.3
Var	9	11.7
Annenin son 1 ayda antibiyotik kullanımı		
Yok	60	77.9
Var	17	22.1
Antenatal steroid kullanımı (n=58)		
Yok	22	37.9
Var	36	62.1
Doğum salonu canlandırma		
Yok	50	65
Var	27	35
İntraventriküler kanama		
Yok	70	90.9
Var	7	9.1
Konjenital anomali		
Yok	62	80.5
Var	15	19.5

Tablo 6.2. (Devamı) Hastaların genel özellikleri

n=77	n	%
Neonatal sepsis		
Erken neonatal sepsis	17	22
Geç neonatal sepsis	60	78
Nekrotizan enterokolit varlığı		
Yok	71	92.2
Var	6	7.8
Neonatal menenjit		
Erken neonatal menenjit	28	36.4
Geç neonatal menenjit	49	63.6
Prezentasyon		
Evden	3	3.9
Hastaneden	74	96.1
Eşlik eden sepsis		
Yok	0	0.0
Var	77	100.0
Eşlik eden İYE		
Yok	71	92.2
Var	6	7.8

6.1.2. Klinik Bulgular

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde; solunum sıkıntısı %36.4, apne %35.1, hipotansiyon %24.7, bradikardi %22.1, taşikardi %15.6, batın distansiyonu %14.3, hipertermi %9.1, emmede azalma %7.8, nöbet %7.8, letarji %5.2, kusma %2.6, döküntü %2.6, sarılık %2.6 ve fontanel bombeliği %1.3 oranlarında saptandı. Hastalarda ishal ve hipotermi bulgusuna rastlanmadı (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Hastalara eşlik eden klinik bulgular

n=77	n	%
Solunum sıkıntısı		
Yok	49	63.6
Var	28	36.4
Apne		
Yok	50	64.9
Var	27	35.1
Hipotansiyon		
Yok	58	75.3
Var	19	24.7
Bradikardi		
Yok	60	77.9
Var	17	22.1
Taşikardi		
Yok	65	84.4
Var	12	15.6
Batın distansiyonu		
Yok	66	85.7
Var	11	14.3
Hipertermi		
Yok	70	90.9
Var	7	9.1
Nöbet		
Yok	71	92.2
Var	6	7.8
Emmede azalma		
Yok	71	92.8
Var	6	7.8
Letarji		
Yok	73	94.8
Var	4	5.2
Kusma		
Yok	75	97.4
Var	2	2.6
Döküntü		
Yok	75	97.4
Var	2	2.6
Sarılık		
Yok	75	97.4
Var	2	2.6
Fontanel bombeliği		
Yok	76	98.7
Var	1	1.3

6.1.3. Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya katılan hastaların BOS biyokimya değerleri, eş zamanlı kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, trombosit, C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin gibi laboratuvar değerleri Tablo 6.4'te verilmiştir.

Tablo 6.4. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)
BOS lökosit sayısı mm^3 (n=33)		30 (0-2000)
BOS protein mg/dl (n=55)	175.5±146	147 (31-879)
BOS glukoz, mg/dl (n=54)	72.1±39	65.5 (2-232)
Eş zamanlı kan şekeri mg/dl (n=54)	121±48	109 (54-356)
BOS glukozu/Eş zamanlı kan glukozu oranı, % (n=54)	58±20	60 (2-100)
Hemoglobin g/dL (n=76)	11.9±2.92	11.9 (6.0-19.7)
Hematokrit % (n=76)	35.1±8.84	34.3 (17.5-57.2)
Beyaz Küre mm^3 (n=76)	12754±9674	11035 (940-57190)
Trombosit mm^3 (n=76)	228618±185572	190000 (10000-978000)
CRP mg/L (n=75)		29.4 (1-458)
Prokalsitonin ng/mL (n=10)	7.9±12.85	2.26 (0.12-42)

6.1.4. Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme yapılan hastalarda; kraniyal USG anormal bulgu oranı %72.9, beyin BT anormal bulgu oranı %83.3, beyin MRG anormal bulgu oranı %56.2 olarak saptandı.

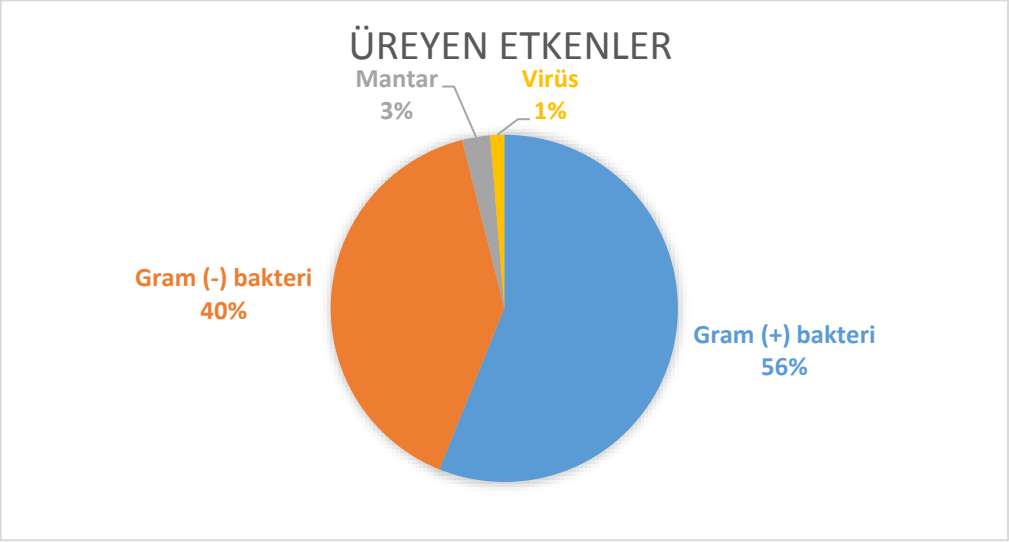
En sık bulgular olarak; kraniyal USG anormal bulgusu olanların %60'ında parankim ekojenitesinde artış, beyin BT anormal bulgusu olanların %60'ında ventrikülomegali, beyin MR anormal bulgusu olanların %55.6'sında ventrikülomegali saptandı (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Hastaların görüntüleme bulguları

	n	%
Kraniyal USG (n=48)		
Normal	13	27.1
Anormal	35	72.9
Kraniyal USG anormal bulgu (n=35)		
Parankim ekojenitesinde artış	21	60
Hemorajik alanlar	9	25.7
Ventrikülomegali	5	14.3
Beyin BT (n=12)		
Normal	2	16.7
Anormal	10	83.3
Beyin BT anormal bulgu (n=10)		
Hemorajik alanlar	4	40
Ventrikülomegali	6	60
Beyin MR (n=16)		
Normal	7	43.8
Anormal	9	56.2
Beyin MR anormal bulgu (n=9)		
Hemorajik alanlar	4	44.4
Ventrikülomegali	5	55.6

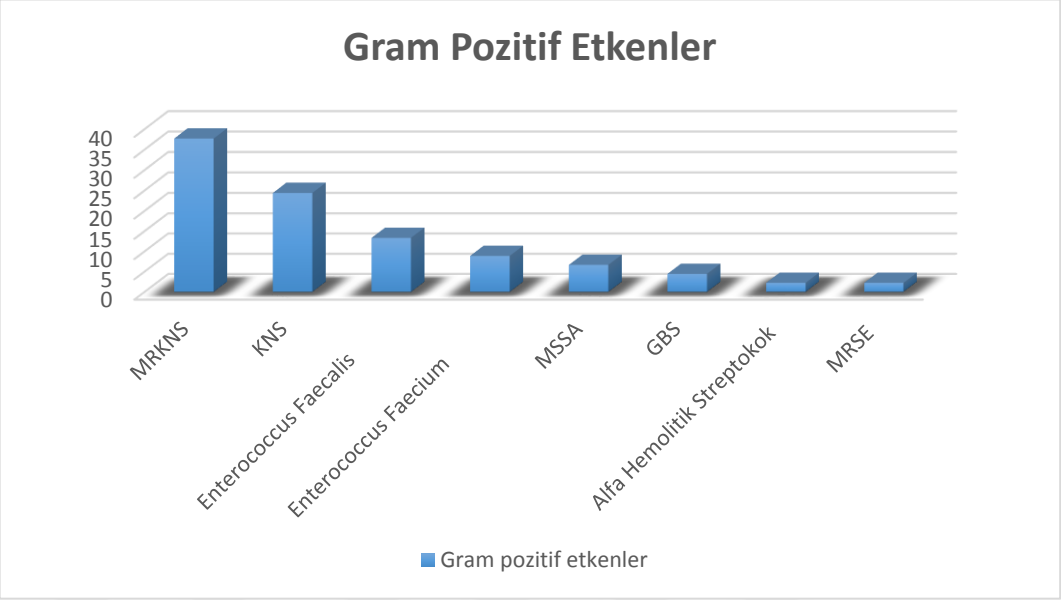
6.1.5. Mikrobiyoloji

Çalışmaya katılan 77 hastanın 43'ünün (%56.1) BOS kültüründe Gram pozitif bakteri, 31'inde (%40) Gram negatif bakteri, ikisinde (%2.6) mantar üremesi görüldü ve birinde (%1.3) ise PCR testi ile viral etken tespit edildi (Şekil 6.2).



Şekil 6.2. Beyin omurilik sıvısı örneklerinde tespit edilen etkenlerin dağılımı

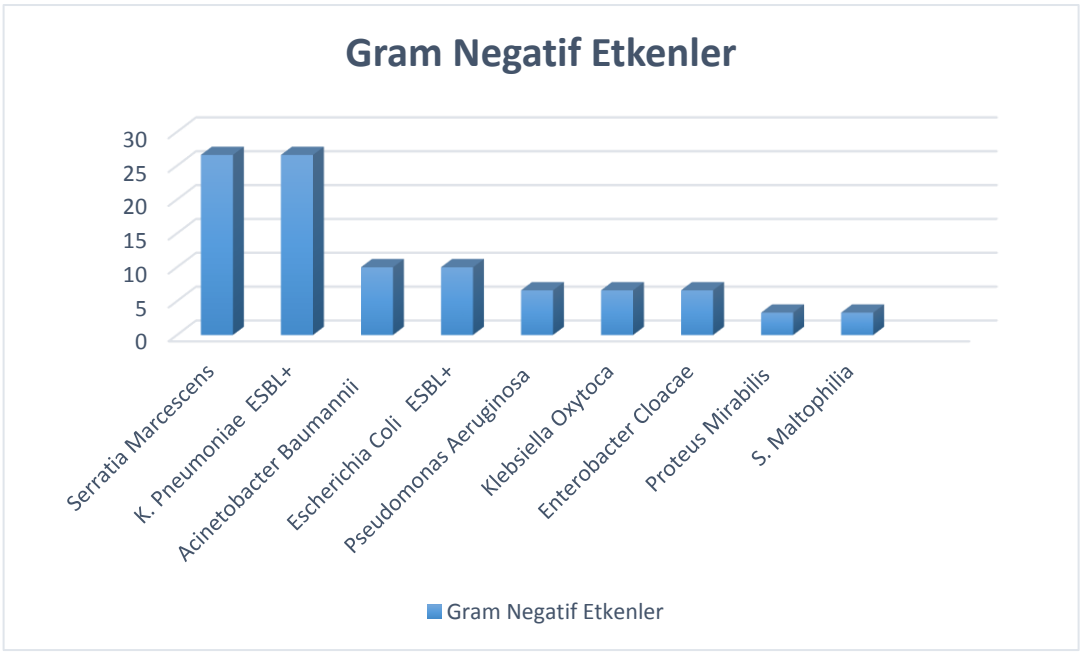
Gram pozitif etkenlerin arasında en sık saptanan bakteriler sırası ile MRKNS, KNS, Enterococcus Faecalis, Enterococcus Faecium, MSSA ve GBS oldu (Şekil 6.3).



Şekil 6.3. Gram pozitif bakterilerin dağılımı

(MRKNS: Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok, KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok, MSSA: Metisilin Duyarlı Stafilokok Aureus, GBS: Grup B Streptokok ve MRSE: Metisilin Dirençli Stafilokok Epidermidis)

Gram negatif etkenlerin arasında en sık saptananlar sırası ile Serratia Marcescens, Klebsiella Pneumoniae ESBL+, Acinetobacter Baumannii, E.Coli ESBL+ ve Pseudomonas Aeruginosa oldu (Şekil 6.4).



Şekil 6.4. Gram negatif bakterilerin dağılımı

Çalışmamızda fungal etken olarak bir olguda Candida Albicans ve bir olguda Candida Tropicalis üremesi oldu. Bir olguda ise PCR testi ile viral etkenlerden CMV varlığı gösterildi.

6.1.6. Tedavi

Hastaların %68.8'inin ampirik menenjit tedavisi türü Vankomisin+Meropenem olup menenjit tedavi süresi ortalaması 11.8±7.6 gün idi.

Hastaların %27.3'üne etken spesifik tedavi uygulandı, en sık uygulanan etken spesifik tedavi tedavi meropenem (%52.4) idi.

Hastaların %76.6'sı (%58,4'ü invaziv ve %18,2'si noninvaziv) solunum desteği aldı, solunum desteği alan hastaların solunum destek süresi ortanca 9 (1-175) gün idi (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Hastaların antibiyotik ve solunum destek tedavilerinin dağılımları

	n	%
Ampirik menenjit tedavisi		
Ampisilin + Aminoglikozit	12	15.6
Ampisilin + Sefotaksim	6	7.8
Vankomisin + Sefotaksim	1	1.3
Vankomisin + Meropenem	53	68.8
Diğer	5	6.5
Etken spesifik tedavi		
Yok	56	27.3
Var	21	72.7
Etken spesifik tedavi türü		
Sefotaksim	1	4.8
Vankomisin	7	33.3
Meropenem	11	52.4
Diğer	2	9.5
Solunum desteği		
Yok	18	23.4
Var	59	76.6
	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Menenjit tedavi süresi, gün (n=77)	11.8±7.6 11 (1-30)	
Solunum destek süresi, gün (n=59)	9 (1-175)	

6.2. Erken ve Geç Neonatal Menejit Hastalarının Karşılaştırılması

Erken ve geç neonatal menenjit olguları karşılaştırıldığında gruplar arasında gebelik haftası, doğum ağırlığı, APGAR 1 ve 5 skorları arasında fark bulunmazken (p>0.05), hastanede yatış süreleri arasında fark saptandı. Geç neonatal menenjit olan hastaların hastanede yatış süreleri daha uzun idi (ortanca değeri 36'ya karşın 6.5 gün, p<0.001), (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları, menenjit tanı zamanı ve hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Erken Neonatal Menenjit (n=28)	**Geç Neonatal Menenjit (n=49)**	**p değeri**
	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Gebelik haftası	31.2±6.2 30.8 (23-41)	31.6±5.1 30 (23.7-41.6)	0.637
Doğum ağırlığı	1684±1165 985 (450-3645)	1593±905 1340 (510-3300)	0.653
APGAR 1	5 (1-9)	6 (0-9)	0.473
APGAR 5	8 (1-10)	8 (4-10)	0.479
Hastanede yatış süresi (gün)	6.5 (1-142)	36 (7-330)	**<0.001**

Erken ve geç neonatal menenjit olguları karşılaştırıldığında gruplar arasında prematüre doğum oranları, cinsiyet dağılımları, doğum şekli, uzamış EMR, annenin son bir ayda antibiyotik kullanımı, antenatal steroid kullanımı, İVK, konjenital anomali, geç neonatal sepsis, eşlik eden İYE, prezentasyon, NEK varlığı oranları arasında fark bulunmazken (p>0.05), koryoamniyonit oranı ve doğum salonu canlandırma ihtiyacı arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastalarda koryoamniyonit olma oranı (%25'e karşın %4.1, p=0.010) ve doğum salonu canlandırma oranı (%50'ye karşın %26.5, p=0.038) daha yüksek idi (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Erken Neonatal Menenjit (n=28)		Geç Neonatal Menenjit (n=49)		p değeri
	n	%	n	%	
Doğum zamanı					
Prematüre	20	71.4	38	77.6	0.549
Matür	8	28.6	11	22.4	
Cinsiyet					
Kız	13	46.4	19	38.8	0.512
Erkek	15	53.6	30	61.2	
Doğum şekli					
Normal vajinal yol	13	46.4	18	36.7	0.404
Sezaryen	15	53.6	31	63.3	
Uzamış erken membran rüptürü					
Yok	24	85.7	43	87.8	0.798
Var	4	14.3	6	12.2	
Koryoamniyonit					
Yok	21	75.0	47	95.9	**0.010**
Var	7	25.0	2	4.1	
Annenin son 1 ayda antibiyotik kullanımı					
Yok	20	71.4	40	81.6	0.299
Var	8	28.6	9	18.4	
Antenatal steroid kullanımı (preterm)					
Yok	9	45	13	34.2	0.421
Var	11	55	25	65.8	
Doğum salonu canlandırma					
Yok	14	50	36	73.5	**0.038**
Var	14	50	13	26,5	
İntraventriküler kanama					
Yok	27	96.4	43	87.8	0.412
Var	1	3.6	6	12.2	
Konjenital anomali					
Yok	25	89.3	37	75.5	0.142
Var	3	10.7	12	24.5	
Prezentasyon					
Evden	0	0	3	6.1	0.297
Hastaneden	28	100	46	93.9	
Nekrotizan enterokolit varlığı					
Yok	27	96.4	44	89.8	0.408
Var	1	3.6	5	10.2	
Eşlik eden İYE					
Yok	27	96.4	44	89.8	0.408
Var	1	3.6	5	10.2	

Erken ve geç neonatal menenjit grupları eşlik eden klinik bulgular açısından değerlendirildiklerinde apne, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, batın distansiyonu, emmede azalma, nöbet, takipne ve letarji bulguları açısından fark bulunmazken ($p<0.05$), solunum sıkıntısı ve hipertermi bulguları açısından fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan

hastalarda solunum sıkıntısı bulgusu daha fazlayken (%53.6'ya karşın %26.5, p=0.018), geç neonatal menenjit hastalarında hipertermi bulgusuna daha sık rastlandı (%14.3'e karşın %0, p=0.044) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

	Erken Neonatal Menenjit		Geç Neonatal Menenjit		p değeri
	n	%	n	%	
Solunum sıkıntısı					
Yok	13	46.4	36	73.5	**0.018**
Var	15	53.6	13	26.5	
Apne					
Yok	20	71.4	30	61.2	0.367
Var	8	28.6	19	38.8	
Hipotansiyon					
Yok	18	64.3	40	81.6	0.089
Var	10	35.7	9	18.4	
Bradikardi					
Yok	22	78.6	38	77.6	0.917
Var	6	21.4	11	22.4	
Taşikardi					
Yok	25	89.3	40	81.6	0.519
Var	3	10.7	9	18.4	
Batın distansiyonu					
Yok	26	92.9	40	81.6	0.310
Var	2	7.1	9	18.4	
Emmede azalma					
Yok	25	89.3	46	93.9	0.662
Var	3	10.7	3	6.1	
Nöbet					
Yok	26	92.9	45	91.8	1.000
Var	2	7.1	4	8.2	
Hipertermi					
Yok	28	100	42	85,7	**0.044**
Var	0	0	7	14,3	
Letarji					
Yok	27	96.4	46	93.9	1.000
Var	1	3.6	3	6.1	
Kusma					
Yok	28	100	47	95.9	0.531
Var	0	0	2	4.1	
Döküntü					
Yok	27	96.4	48	98	1.000
Var	1	3.6	1	2.0	
Sarılık					
Yok	26	92.9	49	100	0.129
Var	2	7.1	0	0	
Fontanel bombeliği					
Yok	28	100	48	98	1.000
Var	0	0	1	2.0	

Erken ve geç neonatal menenjit grupları laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında BOS lökosit sayıları, BOS protein, BOS glukoz, eş zamanlı kan şekeri, hemoglobin, lökosit, CRP ve prokalsitonin değerleri arasında fark bulunmazken (p>0.05), hematokrit yüzdesi ve trombosit değerleri arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit vakalarında hematokrit yüzdesi (ortalama 37.8'e karşın 33.5, p=0.042) daha yüksek ve trombosit ise sayısı daha düşüktü (mm^3 'te ortalama 157642'ye karşın 270020, p=0.005) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Erken Neonatal Menenjit	Geç Neonatal Menenjit	p değeri
	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	
BOS lökosit sayısı mm^3 (n=10/23)	25 (0-2000)	30 (0-2000)	0.858
BOS protein mg/dl (n=16/39)	193.2±159.1 150 (63-700)	168.2±142.5 135 (31-879)	0.517
BOS glukoz mg/dl (n=15/39)	70.7±36.0 59 (28-138)	72.7±40.3 66 (2-232)	0.885
Eş zamanlı kan şekeri mg/dl (n=16/39)	112.4±41.1 104.5 (54-187)	125.9±49.9 110 (65-356)	0.364
Hemoglobin g/dL (n=28/48)	12.6±3.2 12 (8.5-19.7)	11.5±2.7 11.8 (6.0-17.9)	0.116
Hematokrit % (n=28/48)	37.8±9.4 34.7 (23.7-57.2)	33.5±8.2 34.3 (17.5-50.7)	**0.042**
Beyaz Küre mm^3 (n=28/48)	10417±7226 9700 (1470-33210)	14117±10687 11600 (940-57190)	0.180
Trombosit mm^3 (n=28/48)	157642±139299 95000 (14000-565000)	270020±197620 223500 (10000-978000)	**0.005**
CRP mg/L (n=27/48)	22.7 (1-190)	30.95 (1-458)	0.470
Prokalsitonin ng/mL (n=3/7)	7.8 (0.5-13)	0.9 (0.12-42)	0.667

Erken ve geç neonatal menenjit hastalarından kraniyal USG bulgularının normal/anormal oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

	Erken Neonatal Menenjit		Geç Neonatal Menenjit		p değeri
	n	%	n	%	
Kraniyal USG					
Normal	5	35.7	8	23.5	0.480
Anormal	9	64.3	26	76.5	

Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların solunum desteği alma oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların tedavi karşılaştırmaları

	Erken Neonatal Menenjit		Geç Neonatal Menenjit		p değeri
	n	%	n	%	
Ampirik menenjit tedavisi					
Ampisilin +Aminoglikozit	11	39.3	1	2.0	
Ampisilin+ Sefotaksim	3	10.7	3	6.1	
Vankomisin+Sefotaksim	1	3.6	0	0	
Vankomisin+Meropenem	12	42.9	41	83.7	
Diğer	1	3.6	4	8.2	
Solunum desteği					
Yok	7	25	11	22.4	0.799
Var	21	75	38	77.6	

Erken ve geç neonatal menenjit olan hastaların menenjit tedavi süreleri ve solunum destek süreleri arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastalarda menenjit tedavi süresi (ortanca değeri 3.5'e karşın 14 gün, p<0.001) ve solunum destek süresi (ortanca değeri 4'e karşın 17.5 gün, p<0.001) daha kısa idi (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların solunum destek süresi ve menenjit antibiyotik kullanım sürelerinin karşılaştırılması

	Erken Neonatal Menenjit	Geç Neonatal Menenjit	p değeri
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	
Menenjit tedavi süresi, gün (n=28/49)	3.5 (1-21)	14 (1-30)	**<0.001**
Solunum destek süresi, gün (n=21/38)	4 (1-12)	17.5 (1-175)	**<0.001**

Hastalar değerlendirildiğinde erken ve geç neonatal menenjit olan hastalarda nöbet komplikasyonu açısından fark görülmezken (p<0.05), hidrosefali komplikasyonu ve ölüm oranları açısından fark saptandı. Geç neonatal menenjit olan hastaların hidrosefali komplikasyonu oranları daha yüksek idi (%23.7'ye karşın %0, p=0.045). Erken neonatal menenjit olan hastalarda ise ölüm oranları daha yüksek idi (%67.9'a karşın %32.7, p=0.003), (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların komplikasyon karşılaştırmaları

	Erken Neonatal Menenjit		Geç Neonatal Menenjit		p değeri
	n	%	n	%	
Nöbet					
Yok	16	88.9	35	79.5	0.485
Var	2	11.1	9	20.5	
Hidrosefali					
Yok	14	100	29	76.3	**0.045**
Var	0	0	9	23.7	
Ventrikülit					
Yok	14	100	34	94.5	1.000
Var	-	-	2	5.5	
İskemik infarkt					
Yok	13	92.9	35	97.2	0.486
Var	1	7.1	1	2.8	
Beyin absesi					
Yok	14	100	36	100	-
Var	-	-	-	-	
Son durum					
Taburcu	9	32.1	33	67.3	**0.003**
Ölüm	19	67.9	16	32.7	

Erken ve geç neonatal menenjit olan hastalarda gelişimsel gerilik ve motor problemleri oranları arasında fark bulunmazken (p>0.05), görme problemi oranları arasında fark saptandı. Geç neonatal menenjit olan hastalarda görme problemi olma oranları daha yüksek (%48.5'e karşın %11.1, p=0.003) idi (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Taburcu olan erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit hastaların prognoz karşılaştırmaları

	Erken Neonatal Menenjit		Geç Neonatal Menenjit		p değeri
	n	%	n	%	
Görme problemi					
Yok	8	88.9	17	51.5	**0.003**
Var	1	11.1	16	48.5	
Gelişimsel gerilik					
Yok	8	88.9	21	63.6	0.146
Var	1	11.1	12	36.4	
Motor problemleri					
Yok	8	88.9	25	75.8	0.655
Var	1	11.1	8	24.2	
Post neonatal nöbet					
Yok	9	100	30	90.9	1.000
Var	0	0	3	9.1	
İşitme kaybı					
Yok	9	100	31	93.9	1.000
Var	0	0	2	6.1	

6.3. Yaşayan ve Ölen Hastaların Karşılaştırılması

Yaşayan ve ölen olan hastalar karşılaştırıldığında 1. dakikadaki APGAR skorları arasında fark bulunmazken (p>0.05), 5.dakikadaki APGAR skorları, gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, menenjit başlangıç günleri, hastanede yatış süreleri arasında fark saptandı. Ölen hastaların gebelik haftaları (ortalama 30.1'e karşın 32.6 hafta, p=0.035), doğum ağırlıkları (ortalama 1405'e karşın 1811 g, p=0.018), 5.dakikadaki APGAR skorları (ortanca değeri 7.5'e karşın 8, p=0.047), menenjit başlangıç günleri (ortanca değeri 6'ya karşın 11.5 gün, p=0.005) ve hastanede yatış günleri (ortanca değeri 8'e karşın 38, p<0.001) daha düşük idi (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. Yaşayan ve ölen hastaların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları, menenjit tanı zamanı ve hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Yaşayan	Ölen	p değeri
	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Gebelik haftası	32.6±5.20 31.6 (23.7-41.6)	30.10±5.61 29.4 (23-41)	**0.035**
Doğum ağırlığı	1811±1008 1460 (510-3645)	1405±960 900 (450-3295)	**0.018**
APGAR 1	6 (1-9)	5.5 (0-9)	0.212
APGAR 5	8 (4-10)	7.5 (1-10)	**0.047**
Menenjit başlangıç günü (gün)	11.5 (2-73)	6 (1-58)	**0.005**
Hastanede yatış süresi (gün)	38 (7-330)	8 (1-142)	**<0.001**

Yaşayan ve ölen hastalar karşılaştırıldığında doğum zamanı, cinsiyet, doğum şekli, antenatal steroid kullanımı, uzamış EMR, koryoamniyonit, annenin son bir ayda antibiyotik kullanımı, İVK, konjenital anomali, erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis, NEK, eşlik eden İYE ve prezentasyon oranları arasında fark bulunmazken (p>0.05), doğum salonu canlandırma ve erken neonatal menenjit olma oranları arasında fark saptandı. Ölen hastalarda doğum salonu canlandırma ihtiyacı (%51.4'e karşın %21.4, p=0.006) ve erken neonatal menenjit olma olasığı (%54.3'e karşın %21.4, p=0.003) daha fazla idi (Tablo 6.17).

Doğumdan sonraki ilk hafta içinde ölüm oranlarının pretermlerde %22.4, termlerde ise %10.5 olduğu görüldü. Ayrıca hayatın ilk haftasında ölenlerin toplam ölüm sayısına oranı %43 olarak bulundu.

Tablo 6.17. Yaşayan ve ölen hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Yaşayan		Ölen		
	n	%	n	%	p değeri
Doğum zamanı					
Prematüre	30	71.4	28	80	0.385
Matür	12	28.6	7	20	
Cinsiyet					
Kız	17	40.5	15	42.9	0.833
Erkek	25	59.5	20	57.1	
Doğum şekli					
Normal vajinal yol	13	31	18	51.4	0.068
Sezaryen	29	69	17	48.6	
Uzamış erken membran rüptürü					
Yok	36	85.7	31	88.6	0.748
Var	6	14.3	4	11.4	
Koryoamniyonit					
Yok	39	93	29	82.9	0.286
Var	3	7	6	17.1	
Annenin son 1 ayda antibiyotik kullanımı					
Yok	35	83.3	25	71.4	0.210
Var	7	16.7	10	28.6	
Antenatal steroid kullanımı (preterm)					
Yok	11	36.7	11	39.3	0.837
Var	19	63.3	17	60.7	
Doğum salonu canlandırma					
Yok	33	78,6	17	48.6	**0.006**
Var	9	21.4	18	51.4	
İntraventriküler kanama					
Yok	40	95.2	30	85.7	0.235
Var	2	4.8	5	14.3	
Konjenital anomali					
Yok	36	85.7	26	74.3	0.207
Var	6	14.3	9	25.7	
Neonatal sepsis					
Erken	6	14,3	11	31,4	0.071
Geç	36	85,7	24	68,6	
Prezentasyon					
Evden	2	4.8	1	2.9	1.000
Hastaneden	40	95.2	34	97.1	
Nekrotizan enterokolit varlığı					
Yok	39	92.9	32	91.4	1.000
Var	3	7.1	3	8.6	
Neonatal menenjit					
Geç neonatal menenjit	33	78.6	16	45.7	**0.003**
Erken neonatal menenjit	9	21.4	19	54.3	
Eşlik eden İYE					
Yok	38	90.5	33	94.3	0.535
Var	4	9.5	2	5.7	

Yaşayan ve ölen hastaların klinik bulguları karşılaştırıldığında apne, taşikardi, batın distansiyonu, emmede azalma, nöbet, hipertermi, letarji, kusma, sarılık ve döküntü bulguları arasında fark bulunmazken (p>0.05), solunum sıkıntısı, bradikardi, hipotansiyon bulguları arasında fark saptandı. Ölen hastalarda solunum sıkıntısı (%57.1'e karşın %19, p=0.001), bradikardi (%37.1'e karşın %9.5, p=0.004) ve hipotansiyon (%45.7'ye karşın %7.1, p<0.001) oranları yaşayanlara göre daha fazla idi (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Yaşayan ve ölen hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

	Yaşayan		Ölen		p değeri
	n	%	n	%	
Solunum sıkıntısı					
Yok	34	81	15	42.9	**0.001**
Var	8	19	20	57.1	
Apne					
Yok	26	61.9	24	68.6	0.542
Var	16	38.1	11	31.4	
Hipotansiyon					
Yok	39	92.9	19	54.3	**<0.001**
Var	3	7.1	16	45.7	
Bradikardi					
Yok	38	90.5	22	62.9	**0.004**
Var	4	9.5	13	37.1	
Taşikardi					
Yok	36	85.7	29	82.9	0.731
Var	6	14.3	6	17.1	
Batın distansiyonu					
Yok	36	85.7	30	85.7	1.000
Var	6	14.3	5	14.3	
Emmede azalma					
Yok	39	92.9	32	91.4	1.000
Var	3	7.1	3	8.6	
Nöbet					
Yok	39	92.9	32	91.4	1.000
Var	3	7.1	3	8.6	
Hipertermi					
Yok	37	88.1	33	94,3	0.445
Var	5	11.9	2	5,7	
Letarji					
Yok	41	97.6	32	91.4	0.325
Var	1	2.4	3	8.6	
Kusma					
Yok	40	95.2	35	100	0.498
Var	2	4.8	0	0	
Döküntü					
Yok	41	97.6	34	97.1	1.000
Var	1	2.4	1	2.9	
Sarılık					
Yok	42	100	33	94.3	0.203
Var	0	0	2	5.7	
Fontanel bombeliği					
Yok	42	100	34	97.1	0.455
Var	0	0	1	2.9	

Yaşayan ve ölen hastaların BOS lökosit sayıları, BOS protein, eş zamanlı kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, lökosit, CRP ve prokalsitonin değerleri arasında fark bulunmazken (p>0.05), BOS glukoz ve trombosit değerleri arasında fark saptandı. Ölen hastalarda BOS glukoz değerleri daha yüksek (ortalama 85'e karşın 68 mg/dl, p=0.048), trombosit sayısı daha düşük (mm^3'te ortalama 143705'e karşın 297354, p<0.001) idi (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. Yaşayan ve ölen hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Yaşayan	Ölen	p değeri
	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	
BOS lökosit sayısı mm^3 (n=28/5)	25 (0-2000)	70 (20-2000)	0.187
BOS protein mg/dl (n=40/15)	163±141.8 140 (31-879)	207±158.8 171 (73-700)	0.148
BOS glukoz mg/dl (n=40/14)	68±40 62 (2-232)	85±31 86.5 (36-138)	**0.048**
Eş zamanlı kan şekeri mg/dl (n=40/15)	120±51 108 (60-356)	127±39 139 (54-187)	0.219
Hemoglobin g/dL (n=42/34)	12.8±3.4 12.7 (6.0-19.7)	11.3±2.0 11.1 (8.4-16.2)	0.122
Hematokrit % (n=42/34)	36.2±9.9 36.8 (17.5-57.2)	33.7±7.3 33.2 (21.3-56.4)	0.230
Beyaz küre mm^3 (n=42/34)	12891±8066 11915 (940-35630)	12584±11482 9300 (1470-57190)	0.308
Trombosit mm^3 (n=42/34)	297354±207758 257000 (10000-978000)	143705±105813 126500(14000-454000)	**<0.001**
CRP mg/L (n=42/34)	72.5±90.3 37.8 (1-458)	47.1±65.0 22.4 (1-309)	0.175
Prokalsitonin ng/mL (n=7/3)	4.2±5.4 0.92 (0.12-13)	16.9±22.0 7.80 (0.84-42)	0.383

Görüntüleme yapılan hastalar arasında yaşayan ve ölen hastaların kraniyal USG bulgularının normal/anormal oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05). MRG ve BT açısından karşılaştırma yapacak kadar yeterli veri toplanmamıştı (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. Yaşayan ve ölen hastaların görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

	Yaşayan		Ölen		p değeri
	n	%	n	%	
Kraniyal USG					
Normal	10	35.7	3	15	0.111
Anormal	18	64.3	17	85	
Beyin BT					
Normal	2	25	0	0	-
Anormal	6	75	4	100	
Beyin MR					
Normal	7	46.7	0	0	-
Anormal	8	53.5	1	100	

Yaşayan ve ölen hastaların solunum desteği alma oranları arasında fark saptandı. Ölen hastaların solunum desteği alma oranları yaşayanlara göre (%100'e karşın %57.1, p<0.001) daha fazla idi (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. Yaşayan ve ölen hastaların tedavi karşılaştırmaları

	Yaşayan		Ölen		p değeri
	n	%	n	%	
Ampirik Menenjit tedavisi					
Ampisilin +Aminoglikozid	3	7.1	9	25.7	
Ampisilin+Sefotaksim	3	7.1	3	8.6	
Vankomisin+Sefotaksim	1	2.4	0	0	
Vankomisin+Meropenem	31	73.8	22	62.9	
Diğer	4	9.5	1	2.9	
Solunum desteği					
Yok	18	42	0	0	**<0.001**
Var	24	57.1	35	100	

Yaşayan ve ölen hastaların solunum destek süreleri ve menenjit tedavi süreleri arasında fark saptandı. Ölen hastalarda solunum destek süresi (ortanca değeri 18'e karşın 7 gün, p<0.001) ve menenjit tedavi süresi (ortanca değeri 15.5'e karşın 4 gün, p=0.011) daha kısa idi (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. Yaşayan ve ölen hastaların solunum destek süresi ve menenjit antibiyotik kullanım sürelerinin karşılaştırılması

	Yaşayan	Ölen	p değeri
	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Solunum destek süresi, gün (n=24/35)	18 (1-175)	7 (1-42)	**<0.001**
Menenjit tedavi süresi, gün (n=42/35)	16.9±5.1 15.5 (10-30)	5.6±4.8 4 (1-21)	**0.011**

6.4. Genel Populasyonun Komplikasyon ve Prognoz Dağılımı

Komplikasyon olarak hastaların %18'inde nöbet, %17'sinde hidrosefali, %4'ünde ventrikülit ve %4 'ünde iskemik infarkt görüldü (Tablo 6.23).

Hastaların prognozları incelendiğinde çalışmaya katılan 77 hastanın 35 tanesi (%45.5) izlemde kaybedildi. Hasta popülasyonunundan ölenlerin 28'i (%80) preterm iken, sağ kalanların da 30'u (%71) pretermdi. Sağ kalan hastaların üçünde (%7.1) uzun dönemde nöbet hikayesi, ikisinde (%4.8) işitme kaybı, dokuzunda (%21.4) motor problemler ve 13'ünde (%31) gelişimsel gerilik, 17'sinde (%40.4) görme problemleri olduğu görüldü.

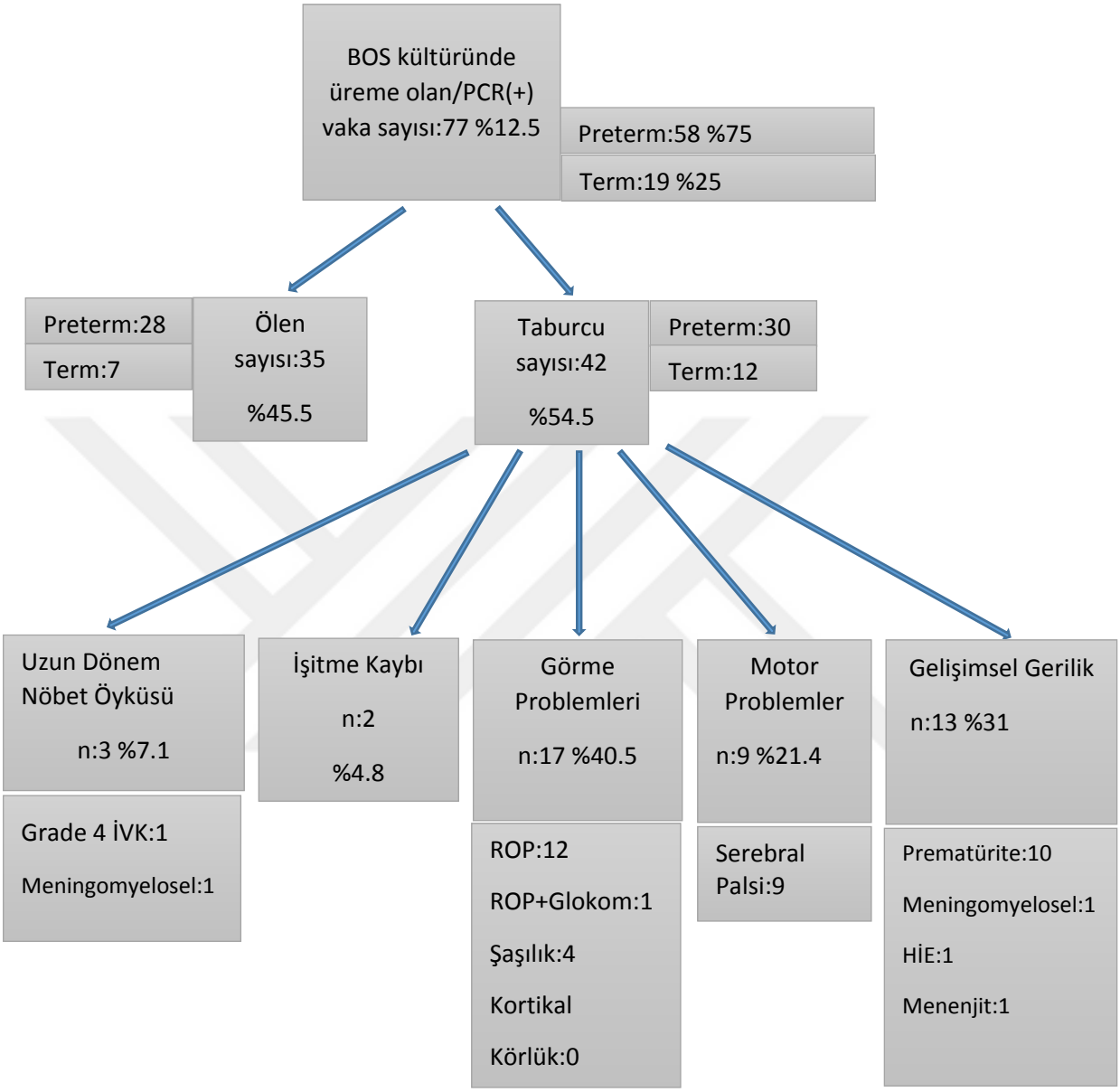
Uzun dönem nöbet öyküsü olan üç hastanın ikisi pretermdi. Olgulardan bir tanesine meningomeyelosel, bir tanesine de grade 4 İVK eşlik etmekteydi.

İşitme kaybı olan iki hastanın ikisi de pretermdi. Bir hastada bilateral sensörinöral işitme kaybı, diğer hastada ise solda sensörinöral sağda miks tip işitme kaybı mevcuttu.

Görme problemleri olan 17 hastanın 15'i (%88) pretermdi. 12'si ROP, biri ROP ve glokom, dördü şaşılık ile takipli idi. Menenjitle ilişkili olabilecek kortikal körlükle takipli hasta yoktu.

Motor problem ile takipli dokuz hastanın altısı (%66) pretermdi. Motor problemleri olan hastaların hepsi de serebral palsi tanısı almıştı. Üç adet term hasta ise spina bifida-hidrosefali, meningomyelosel ve Chiari malformasyonu tanıları ile takip edilmekteydi.

Gelişimsel gerilik ile takipli 13 hastanın sırasıyla 10'una (%77) prematürite, birine meningomiyelosel, bir diğerine ise HİE eşlik etmekteydi. Geri kalan bir hastada ise tek risk faktörü geçirilmiş menenjit olarak saptandı (Şekil 6.5) (Tablo 6.24).



Şekil 6.5. Hasta akış şeması (Devamı)

Tablo 6.23. Hastaların komplikasyon dağılımları

	n	%
Nöbet (n=62)		
Yok	51	82
Var	11	18
Hidrosefali (n=52)		
Yok	43	83
Var	9	17
Ventrikülit (n=50)		
Yok	48	96
Var	2	4.0
İskemik infarkt		
Yok	48	96
Var	2	4.0
Beyin Absesi (n=50)		
Yok	50	100
Var	-	-
Son durum		
Taburcu	42	54.5
Ölüm	35	45.5

Tablo 6.24. Hastaların prognoz açısından dağılımları

	n	%
Görme problemi (n=42)		
Yok	25	59.5
Var	17	40.5
Gelişimsel gerilik (n=42)		
Yok	29	69
Var	13	31
Motor problemler (n=42)		
Yok	33	78.6
Var	9	21.4
Postneonatal dönemde nöbet (n=42)		
Yok	39	92.9
Var	3	7.1
İşitme kaybı (n=42)		
Yok	40	95.2
Var	2	4.8

6.5. Mortalite Risk Faktörleri ve Regresyon Analizi

Ölüme etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde tek değişkenli analizde anlamlı bulunan bağımsız değişkenler (doğum ağırlığı, menenjit tanı zamanı, doğum salonu canlandırma, koryoamniyonit, erken neonatal menenjit, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, bradikardi, platelet düşüklüğü) multivariate lojistik regresyon analizine dahil edilerek sonuç model elde edildi. Ölüme etki eden bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik model sonucunda; hipotonsiyon ve bradikardi varlığı ölüm için etkili risk faktörleri olarak bulundu (sırası ile p=0.018 ve p=0.039) (Tablo 6.25). **Hipotansiyon varlığı ölüm riskini 10.1 kat artırmaktayken (%95 CI 1.479-69.193), bradikardi varlığı ölüm riskini 9.2 kat artırıyordu (%95 CI 1.117-76.131).**

Tablo 6.25. Ölüm için multivariate lojistik regresyon analizi

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p değeri
Doğum ağırlığı	0.000 (0.000)	1.000	0.999	1.000	0.285
Menenjit tanı zamanı	-0.036 (0.043)	0.964	0.887	1.049	0.396
Doğum salonu canlandırma	1.219 (0.805)	3.384	0.698	16.407	0.130
Karyoamniyonit	0.003 (1.159)	1.003	0.104	9.711	0.998
Erken neonatal menenjit	1.417 (0.853)	4.124	0.775	21.956	0.097
Solunum sıkıntısı	0.025 (0.839)	1.025	0.198	5.304	0.977
Hipotansiyon	2.314 (0.981)	10.116	**1.479**	**69.193**	**0.018**
Bradikardi	2.222(1.077)	9.222	**1.117**	**76.131**	**0.039**
Trombosit sayısı	0.000 (0.000)	1.000	1.000	1.000	0.265

7. TARTIŞMA

7.1. Demografik Veriler

Çalışmamızda ülkemizdeki üçüncü basamak sağlık kurumu olarak hizmet vermekte olan hastanemizin yenidoğan yoğunbakım ünitesindeki neonatal menenjit vakalarının incelenmesi ve neonatal dönemde tanı konulması zor olan bu hastalığın temel özelliklerinin ortaya konulması hedeflenmiştir. İnsidans ve mortalite oranı, etken mikroorganizmaların dağılımı, maternal ve neonatal risk faktörleri, antenatal ve demografik özellikleri, laboratuvarı, görüntülemeleri ve klinik bulguları ve izlemlerinde tespit edilen morbiditelerde ve sağ kalımda bu bulguların etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 2015-2020 yılları arasındaki 6 senelik periyotta çeşitli nedenlerden dolayı hastanemiz yenidoğan ünitesine yatışı yapılan 4646 hastanın 614'üne menenjit şüphesi ile LP yapılmış ve bunlardan 77'sinde yani 1000'de 16'sında BOS'ta bir etken tespit edilmiştir. El-Naggar ve ark. 2019 yılında yayınlanan Kanada merkezli çalışmalarında bu oran 1000'de 3 olarak bulunmuştur (1). Kavuncuoğlu ve ark. 2013 yılında yayınlamış oldukları araştırmada bu oran %0.005 olarak bulunmuştur (18). Softic ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada ise yenidoğan ünitesine yatan hastalarda kanıtlı menenjit oranı 1000'de 30 olarak tespit edilmiştir (31). Çalışmamızda yenidoğan ünitesine yatan hastalarda kanıtlı menenjit görülme oranının diğer çalışmalara yakın olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamıza baktığımızda menenjit tanısı almış olguların ortalama gebelik haftası 31.4±5.5 hafta olarak bulunmuştur. El-Naggar ve ark. 2019 yılında Kanada'da yayınladıkları 246 vakalık retrospektif bir araştırmaya göre bu süre benzer şekilde 30.8±5.8 hafta bulunmuştu (1).

Çalışmamızda preterm doğum oranı %75 bulunmuştur. Ortalama doğum ağırlığı ise 1626 g bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı (<2500 g) olan 55 olgu (%71.4) saptanmıştır. Lin ve ark. 2012'de yapmış oldukları çalışmada prematürite oranını %25 bulmuşlardır (32). Kavuncuoğlu ve ark. 2013 yılında yayınlamış oldukları araştırmada prematüre oranı %24 bulunmuştur (18). Ouchenir ve ark. 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada preterm doğum oranı %40 olarak bulunmuştur (33). El-Naggar ve ark. 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında ise preterm oranı %81, ortalama doğum ağırlığını 1825 g olarak bulunmuştur (1). Softic ve ark. ise prematürite oranını %50, ortalama doğum ağırlığını ise 2867 g bulmuşlardır (31). Aletayeb ve ark. 2010 yılında İran'da yayınladıkları çalışmalarında hastaların %64.5'i preterm, ortalama doğum

ağrılığı 2229 g (1110–4200 g) ve 2500 g altında olan olgu oranı %64 olarak saptanmıştır (34). Okike ve ark 2014 yılında İngiltere'de yayınladıkları bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik haftasının neonatal menenjit insidansını belirgin derecede artırdığı gösterilmiştir (2). Biz çalışmamızda prematürite ve ortalama doğum ağırlığı değerlerini Kanada verilerini sunan El-Naggar ve ark. yaptığı çalışmadaki değerlere yakın saptadık. Düşük doğum ağırlığı oranını da genelden daha yüksek saptadık, bunda prematüre bakımı yapan ileri referans bir merkez olmamızın etkisinin olduğu görülmektedir. Bizim verilerimiz de literatürde yer alan prematürite ve düşük doğum ağırlığının neonatal menenjit risk faktörleri arasında olduğu bilgisini desteklemektedir (11).

Çalışmamıza göre neonatal menenjit tanısı almış olan 77 olguda erken sepsis ile birliktelik oranı %22, geç sepsis ile birliktelik oranı ise %78 olarak bulunmuştur. Menenjit tanı günü ise ortalama 10 gün olarak belirlenmiştir. Kumar ve ark. 2017'de yayınlanan çalışmalarında ortalama menenjit tanı gününü 11 gün olarak bulmuşlardır (35). Tan ve ark. 2015'te yapmış oldukları çalışmalarında %87.5 oranında geç sepsise eşlik eden menenjit tanısı alan olgu olduğunu göstermişlerdir (36). Boskabadi ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada da benzer olarak menenjit insidansı geç neonatal sepsiste erken neonatal sepsise göre daha fazla bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak menenjite geç neonatal sepsise daha fazla eşlik etmekteydi. Başka bir bakış açısı ile bakarsak literatüre göre de geç neonatal sepsis vakalarında menenjit görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir (24).

Çalışmamızda mortalite oranı tüm olgularda %45.5 olarak bulunmuştur. Preterm olgularda %48 ve term olgularda %37 olacak şekilde mortalite oranları bulunmuştur. Literatürde gelişmiş ülkelerde neonatal menejit mortalite oranı %10-15 olarak bildirilmektedir. Prematüre bebeklerde mortalite 2 kat daha fazladır. Gelişmekte olan dünyada ise yetersiz bildirim bir zorluk olsa da, neonatal menenjitle ilişkili mortalite %40 ile %58 arasında değişmektedir (11). Furyk ve ark. 2011 yılında yayınladığı bir sistematik derlemede gelişmekte olan ülkelerde mortalite oranları %13-67 arasında değişmektedir (5). Yine benzer şekilde Kamoun ve ark. 2015 yılında yayınlanan ve Tunus'ta yapılan çalışmalarında neonatal pürülan menenjitten dolayı ölüm oranını %40 olarak bulmuşlardır (38). Softic ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada prematürite oranı %50 olup mortalite oranı %11 bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda da mortalite oranı gelişmekte olan ülkelerdeki oranlarla benzer bulunmuştur. Bu yüksek mortalite oranının önemli nedenlerinden birisinin çalışmamıza sadece

kültür üremesi/PCR pozitif olan hastaları dahil etmiş olmamız olduğunu düşünmekteyiz. Yenidoğan menenjitinde mortalite ve morbidite riskini artıran nedenler arasında BOS ve kan kültüründe etkenin gösterilebilmiş olması bulunmaktadır (9, 34). Bizim çalışmamızda dahil etme kriterlerinin arasında BOS kültüründe üretilme şartının olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca başka bir önemli neden ise ciddi konjenital anomalileri olan hastaları çalışmadan çıkarmamış olmamızdır. Konjenital anomalisi olan olgularımızda ölüm oranı %60 olarak bulunmuştur ve bu durum da mortalite oranını yukarı çekmektedir. Çalışmamızda prematürite oranı yüksek olmasına rağmen prematüre ve term bebek ölüm oranlarında istatiksel bir fark gösterilememiştir.

Çalışmamızda menenjit tanısı olan olgularda erkek cinsiyet oranı %58.5 bulunmuştur. Zhao ve ark. çalışmalarında erkek cinsiyet oranını %62, Lin ve ark. ise %61.5 saptamışlardır (32, 39). El-Naggar ve ark. ise bu oranı benzer şekilde %56 olarak bulmuşlardır. Kamoun ve ark. 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında yine benzer olarak % 63.6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızla da uyumlu olarak genel literatür bilgisi erkek hastalarda neonatal menenjite yatkınlık olduğunu göstermektedir (18).

Olgularımızda sezaryen ile doğum oranı %60 olarak saptanmıştır. Softic ve ark. bu oranı %44.4, Tan ve ark. %39.7, El-Naggar ve ark. %38, Kumar ve ark. ise %23.5 bulmuşlardır (1, 31, 35, 36) Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından sonuncusu 2018 yılında yayınlanmış Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasına göre ülkemizde tüm doğumların yarısından fazlası (%52) sezaryen doğumlardır (40). Ayrıca prematüre doğum oranının yüksek olması çalışmamızdaki sezaryen oranı yüksekliğinin bir başka nedenidir. Son 20 yılda prematüre bebeklerin dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de elektif sezaryen ile doğurtulma oranlarında artış gözlenmektedir (41). Ek olarak Wankaew N ve ark. 2013 yılında yayınladıkları araştırmaya göre sezaryen ile doğumun vajinal yolla doğuma göre neonatal sepsis riskini artırdığı gösterilmiştir (42).

Çalışmamızda hastaların hastanede yatış süresi (gün) ortanca 25 (1-330) gün olarak bulundu. Kavuncuoğlu ve ark. yayınladığı çalışmada bu süre ortalama 26±12.4 gün olarak hesaplanmıştır (18). Tan ve ark. yayınladığı çalışmada bu süre ortalama 28.6±14.3 (1-93) gün olarak hesaplanmıştır (36). El-Naggar ve ark. yayınladığı çalışmada ise bu süre 37 (12–92) gün olarak bulunmuştur (1). Çalışmamızda hastaların hastanede yatış süresi genel olarak diğer serilerle uyumludur.

Olgularımızda uzamış EMR öyküsü oranı %14.3 bulunmuştur. Kavuncuoğlu ve ark. ülkemizde yaptıkları çalışmada EMR oranını bizim çalışmamıza yakın şekilde %12.5 bulmuşlardı (18). Guillén-Pinto ve ark. 2020 yılında yayınladıkları bir araştırmaya göre bu oranı %20 şeklinde bulmuşlardır (43). Softic ve ark. annede EMR öyküsü olan olgu oranını %22 bulmuşlar ve çalışmalarında neonatal menenjitin risk faktörlerini sezaryen ile doğum, erkek cinsiyet ve EMR nedeni ile enfekte olmuş amniyon sıvısı olarak belirlemişlerdir (31). Literatüre göre de uzamış membran rüptürü neonatal menenjit risk faktörlerindendir (2, 11).

Olgularımızda 1. dakika ve 5.dakika APGAR skorları sırası ile 6 (0-9) ve 8 (1-10) olarak bulunmuştur. Jung ve ark. 2021 yılında Kore'de yayınladıkları çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar arasında yaptıkları çalışmada sırası ile 3.5±1.8 ve 5.9±1.8 değerlerine ulaşılmıştır (44). El-Naggar ve ark. da bizim çalışmamıza benzer olarak sırası ile 6 (3–8) ve 8 (6–9) değerlerine ulaşmışlardır, aynı çalışmada neonatal menenjitli hastalarda APGAR değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir (1). Literatüre göre ise düşük APGAR skorları neonatal menenjit risk faktörlerindendir (18).

Çalışmamızda menenjit tanısı alan hastaların annelerinin %11.7'sinde koryoamniyonit görülmüştür. El-Naggar ve ark. 2019 yılında yaptığı çalışmada bu oran %29 olarak bulunmuştur (1). Boskabadi ve ark. İran'da 2020 yılında yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde %9.4 oranında koryoamniyonit gözlenmiştir (37). Maternal ateş ve koryoamniyonit varlığı neonatal menenjit risk faktörlerinden birisidir (5, 11).

Çalışmamızda menenjit tanısı alan preterm hastaların annelerinin antenatal steroid kullanım oranı %62.1 olarak tespit edildi. Peros ve ark. 2020 yılında yayınladıkları çalışmada bu oranın %72 olduğu görülmüştür (45). Jung'un 2021 yılında Güney Kore'de yayınladıkları çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, ≤ 1500 g) yenidoğanlar üzerine yaptıkları çalışmada bu oran %72 olarak hesaplanmıştır (44). Bizim çalışmamızda ise sadece ÇDDA'lı yenidoğanlar ele alındığında bu oran benzer olarak %71 olarak hesaplanmıştır. Literatüre göre antenatal steroid kullanımının neonatal sepsis gelişme riskini artırmadığı bilinmektedir (46).

Olgularımızda doğum salonu canlandırma oranı %35 olarak bulundu. Boskabadi ve ark. çalışmalarında bu oranı %23.5 olarak bulmuşlardır (37). Jiang ve ark. Kanada'da 13619 vaka üzerinde yaptıkları ve 2016 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada doğum salonu canlandırma hikayesi olan bebeklerde sepsis riskinin arttığı gösterilmiştir (47). Mevcut literatür bilgisine göre doğum salonu canlandırma hikayesinin varlığı neonatal menenjit risk faktörlerindendir (18).

Olgularımızda konjenital anomali görülme sıklığı %19.5 idi. Boskabadi ve ark. yaptığı çalışmaya göre bu oranı %6 idi (37). Literatürde konjenital kalp hastalıklarının çeşitli nedenlerden ötürü sepsis riskini artırdığı bilinmektedir (48). Literatürdeki bir çok neonatal menenjit çalışmasında konjenital anomaliler çalışmadan dışlanmıştır. Biz olgularımız içinde ciddi yer kaplayan bu vakaları çalışmaya dahil etmeye karar verdik. Bu durumun mortalite oranlarımızın artmasında belirgin katkısı olmuştur.

Çalışmamızda menenjit tanısı alan hastalara NEK eşlik etme oranı %7.8 olarak bulundu. Kavuncuoğlu ve ark. ise bu oranı %4 olarak bulmuşlardı (18). El-Naggar ve ark. bu oranı %5 olarak bulmuşlar kontrol grubuna kıyasla bu oranı anlamlı bulmamışlardı (1). Olgularımızın çoğunluğunun prematüre olmasının oranı yukarıya çektiği görülmektedir.

Olgularımızda erken neonatal menenjit oranı %36.4 olarak bulundu. El-Naggar ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %13.4 olarak bulunmuştur (1). Ouchenir ve ark. yapmış olduğu çalışmada kanıtlı menenjit vakalarının arasında bu oran %13 olarak bulunmuştur (33). Kavuncuoğlu ve ark. 2013 yılında ülkemizde yaptıkları çalışmada kanıtlı menenjitli olgularda bu oran bizim çalışmamıza benzer olarak %40 olarak bulunmuştur (18). Softic ve ark. yaptığı çalışmaya göre bu oran %38.9 olarak bulunmuştur (31). Aletayeb ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre bu oran %42 olarak bulunmuştur (34). Çalışmamızda diğer çalışmalara paralel olarak erken başlangıçlı neonatal menenjitler geç başlangıçlı neonatal menenjitlere göre daha az oranda gözlenmiştir.

Olgularımıza eşlik eden İYE oranı %7.8 olarak bulunmuştur. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kanıtlı ve kanıtsız tüm neonatal menenjit vakalarında bu oran %2 idi (18). Ouchenir ve ark. ise yaptıkları çalışmada bu oranı %6 olarak bulmuşlardır (33). Yenidoğanlarda üriner sistem enfeksiyonları bakteriyemilerle beraber invaziv bakteriyel enfeksiyonların primer kaynağını oluşturmaya devam etmektedir (49).

7.2. Klinik Bulgular

Çalışmamızda menenjit tanısı alan hastalarda yaygın görülen klinik bulgular sıklık sırasına göre solunum sıkıntısı, apne, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, batın distansiyonu, emmede azalma, nöbet, ateş ve letarji idi. Khalessi ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen klinik bulguları solunum sıkıntısı, emmede azalma ve nöbet olarak bildirilmiştir (50). Boskabadi ve ark. yayınladığı çalışmada neonatal menenjitlerde en sık klinik bulgu solunum semptomlarıydı (37). Kavuncuoğlu ve ark. yayınladıkları çalışmada termlerde en sık ateş, kötü klinik durum ve

emmede azalma gözlenirken, pretermlerde kötü klinik durum, hipotoni ve siyanoz olarak sıralanmıştır (18). Tan ve ark. Çin'de 234 term yenidoğan üzerine yaptıkları çalışmada en sık klinik bulgular ateş, sarılık, emmede azalma ve uyuşukluk olarak tanımlanmıştır (36). Xu ve arkadaşlarının 2019 yılında Çin'de ve yine term yenidoğanlar üzerine yayınlanan çalışmalarında en sık klinik bulgular ateş, nöbet, emmede azalma olarak tespit edilmiştir (51). Kamoun ve ark. yaptıkları term bebeklerin ağırlıklı olduğu çalışmada en sık olarak yine ateş, emmede azalma, hipotermi, dispne ve nöbet olarak sıralanmıştır (38). Gaschignard ve ark. 2011 yılında Fransa'da yayınladıkları çalışmada bakteriyel menenjit hastalarının %24'ünde tanı anında şok bulguları tespit edilmiştir (52). Çalışmamızda preterm hastaların sayısının baskın olması ve pretermlerin termoregülasyon mekanizmalarının olgunlaşmamış olması klinik olarak ateşin ön plana çıkmamasını açıklamaktadır. Ayrıca çalışmamızda, Gaschignard ve ark. yayınladıkları çalışmaya benzer şekilde şok bulguları da ön plana çıkmaktadır.

7.3. Laboratuvar

Olgularımızın BOS'ta sayılan lökosit sayısı mm^3'te ortanca değer 30 (0-2000) olarak tespit edilmiştir. Khalessi ve ark. yaptığı çalışmada bu ortalama olarak 741±473 hc/ mm^3 olarak tespit edilmiştir (50). Ouchenir ve ark. çalışmasına göre ortanca değer 132 (5–545) olarak hesaplanmıştır (33). Bentlin ve ark. çalışmasına göre ise gram pozitif ve gram negatif vakalarda ortanca değerler mm^3 'te sırası ile 837 (207-3336) ve 111 (9-5680) olarak bulunmuştur. Bebeklerde yaygın bir uygulamaya göre BOS'ta mm^3 'te 20 ve daha fazla lökosit hücresi sayımı bakteriyel menenjiti akla getirmektedir.

Olgularımızın BOS'ta protein miktarı ortalama 176±146 mg/dl ortanca 147 (31-879) mg/dl olarak ölçülmüştür. Khalessi ve ark. 2014 yılında yayınladıkları çalışmada bu değer ortalama 120±93 mg/dl olarak ölçülmüştür (50). Kavuncuoğlu ve ark. çalışmalarında bu değeri 92±72 (10-641) mg/dl olarak bulmuşlardır (18). Ouchenir ve ark. yaptıkları çalışmalarında kanıtlı menenjitlerde ortanca değeri 260 (160–490) mg/dl, şüpheli vakalarda 190 (110–320) mg/dl ve tüm vakalarda 230 (120–420) mg/dl olarak tespit etmişlerdir (33). Softic ve ark. ise bu değeri 153±65 (87-313) mg/dl olarak bulmuşlardır (31). Çalışmamızdaki sonuçlarımız literatür ile uyumlu görünmektedir.

Olgularımızın BOS'ta glukoz seviyesi ortalama 72±39 ve ortanca 65 (2-232) mg/dl olarak, eş zamanlı ölçülen kan şekeri değeri ise ortalama 121±48 ve ortanca 109 (54-356) mg/dl olarak bulunmuştur. Khalessi ve ark. çalışmalarında BOS glukoz değeri ortalama 49±39 mg/dl olarak

bulmuşlardır (50). Kavuncuoğlu ve ark. yaptığı çalışmada BOS glukoz değeri ortalama 57±27 (6-271) mg/dl olarak bulmuşlardır (18). Softic ve ark. çalışmalarında BOS glukoz değerini ortalama 33±12 (5-56) mg/dl olarak bulmuşlardır (31). Peros ve ark. 2020 yılında yayınladıkları çalışmalarında menenjit tanılı yenidoğanlarda BOS glukoz değerini bizim çalışmamıza benzer şekilde ortalama 66±39 mg/dl olarak bulmuşlardır (45). Kamoun ve ark. yaptıkları araştırma sonucuna göre ise BOS glukoz değeri ortalama 19 (1-57) mg/dl olarak tespit edilmiştir (38). Çalışmamızdaki ortalama BOS glukoz değerine literatürde benzer değerlere sahip çalışmalar da olmakla beraber bu değerimiz genelde ortalamanın üstündedir. Bazı çalışmaların tasarımları örneğin hasta dahil etme kriterlerinde belli BOS değer aralığı dışındaki hastaları çalışmaya dahil etmeme tutumları bu duruma etki etmektedir. Buna rağmen çalışmamızda BOS glukoz değerlerinin eş zamanlı kan şekeri değerlerine oranının ortalamasının %70 değerinin altında olduğu (ortalama 58±20) görülmüştür.

Olgularımızda ortalama hemoglobin değeri 11.9±2.92 g/dl ve hematokrit değeri 35.1±8.84 olarak tespit edildi. Tan ve ark. yayınladıkları çalışmada ortalama hemoglobin değeri kötü prognozlu menenjitli yenidoğanlarda 12.5±2.9 g/dl iyi prognozlu menenjitli yenidoğanlarda 14.2±2.9 g/dl olarak tespit edilmiştir (36). Olgularımızda ortalama kan lökosit değeri 12754±9674 /mm^3 olarak ölçüldü. Tan ve ark. yayınladıkları çalışmada ortalama kan lökosit değeri kötü prognozlu yenidoğanlarda 15300±6500 iyi prognozlu yenidoğanlarda 16700±6500 olarak tespit edilmiştir (36). Wang ve ark. 2021 yılında yayınladıkları çalışmada bu değer bakteriyel menenjitlerde 9800 (4900–16000) olarak bulunmuştur (53). Blauw ve ark. 2019 yılında yayınladıkları çalışmada bakteriyel menenjitlerde bu değer 6900 (4600–16800) olarak bulunmuştur (54). Olgularımızda ortalama trombosit değeri 228618±185572 /mm^3 olarak ölçüldü. Tan ve ark. yayınladıkları çalışmada bu değer kötü prognozlu yenidoğanlarda 274900±159000 iyi prognozlu yenidoğanlarda 298300±113200 olarak tespit edilmiştir (36). Peros ve ark. yaptıkları çalışmada bu değer 130000 (0–534000) olarak bulunmuştur (45).

Olgularımızda CRP değeri ortanca 29.4 (1-458) mg/L olarak tespit edilmiştir. Blauw ve ark. yayınladıkları araştırmada bakteriyel menenjitler arasında bu değer 22.70 (16.8–64.6) olarak tespit edilmiştir (54). Çalışmamızda tespit edilen CRP değeri literatürle uyumlu olarak yüksek çıkmıştır.

Olgularımızda prokalsitonin değeri ortanca 2.26 (0.12-42) olarak tespit edilmiş 0.05 ng/ml değerinden büyük olan olgu sayısı oranı %100 ve 0.5 ng/ml değerinden büyük olan olgu sayısı oranı %80 olarak bulunmuştu. Prasad ve ark. 2012 yayınladıkları 0-14 yaş arası menenjitli

çocuklar arasında yaptıkları çalışmada prokalsitonin değerini 24.7±6.5 ng/ml olarak bulmuşlardır (55). Tan ve ark. yayınladıkları çalışmada ise prokalsitonin değeri >0.05 ng/ml olan hastaların oranı kötü prognozlu yenidoğanlarda %95.4, iyi prognozlu yenidoğanlarda %70 olarak tespit edilmiştir (36). Zhao ve ark. yayınladıkları araştırmada prokalsitonin değeri >0.5 ng/ml olan hastaların oranı erken neonatal menejitlerde %40 ve geç neonatal menenjitlerde %46 olarak bulunmuştur (39). İbrahim ve ark. 2011 yılında yayınladıkları 2 ay-10 yaş arası bakteriyel menenjitli çocuklarda yaptıkları çalışmada bu değeri 4.8±3.85 ng/ml olarak tespit edilmiştir (56). Hastanemiz laboratuvarlarında prokalsitonin değerleri için Tablo 7.1'deki yaklaşım sergilenmektedir.

Tablo 7.1. Prokalsitonin aralıkları ve yorumları

Prokalsitonin aralığı (ng/ml)	Yorum
0.05-0.5	Lokalize enfeksiyon veya Düşük sepsis riski
0.5-2	Sepsis Riski
>2	Ciddi Sepsis veya Septik Şok Riski

7.4. Görüntüleme

Çalışmamızda menenjit tanısı alan ve kraniyal USG çekilen 48 hastada anormal sonuçların (Parankim ekojenitesinde artış, hemorajik alanlar, ventrikülomegali, abse, infarkt alanları, kalsifikasyon, ventrikülit, BOS mesafelerinde artış gibi) görülme oranı %73 olarak tespit edildi. Bunların arasında ise parankim ekojenitesinde artış, hemorajik alanlar ve ventrikülomegali en sık görülen patolojilerdi. Kavuncuoğlu ve ark. yayınladıkları çalışmada bu oran %17.5 olarak bulunmuştur ve ilk sıralarda ventriküler dilatasyon, hemorajiler ve hidrosefali gibi patolojiler bulunmaktadır (18). Khalessi ve ark. yayınladığı çalışmada bu oran %20 olarak bulunmuştur (50). Ouchenir ve ark. yayınladıkları çalışmada ise bu oran %66 olarak bulunmuş ve hidrosefali ile infarktlar ilk sıraları paylaşmaktadır (33).

Çalışmamızda menenjit tanısı alan ve kraniyal BT çekilen 12 hastada anormal sonuçların (Hemorajik alanlar, ventrikülomegali, abse, infarkt alanları, kalsifikasyon, ventrikülit, BOS mesafelerinde artış gibi) görülme oranı %83 olarak tespit edildi. Bunların arasında ise ventrikülomegali, hemorajik alanlarda artış en sık görülen patolojilerdi. Ouchenir ve ark. yayınladıkları çalışmada ise bu oran %85 olarak bulunmuş ve hidrosefali ile infarktlar ilk sıraları paylaşmaktadır (33). Kavuncuoğlu ve ark. yayınladığı çalışmada çekilen BT ve MRG

tetkiklerinden %35'inde patolojik bulgu mevcuttu bunlar ve bunlar ağırlıklı olarak hidrosefaliler ve hemorajilerdi (18).

Çalışmamızda menenjit tanısı alan ve beyin MRG çekilen 16 hastada anormal sonuçların (Hemorajik alanlar, ventrikülomegali, abse, infarkt alanları, kalsifikasyon, ventrikülit, BOS mesafelerinde artış gibi) görülme oranı %56 olarak tespit edildi. Bunların arasında ise ventrikülomegali ve hemorajik alanlar en sık görülen patolojilerdi. Ouchenir ve ark. yayınladıkları çalışmada ise bu oran %87 olarak bulunmuş ve infarkt, hidrosefali ile abse ilk sıraları paylaşmaktadır (33). Xu ve ark. yayınladıkları çalışmada bu oran %29 olarak bulunmuş olup en sık tespit edilen patolojiler hemorajiler, subdural effüzyon ve hidrosefaliler olarak tespit edilmişti (51). Xu ve ark. çalışmalarına göre bizim çalışmamızda anormal MRG bulgusu oranının fazla olmasının nedenini Xu ve ark. neredeyse tüm hastalara (%96.7) MR çekmiş olmasına bağlamaktayız.

7.5. Tedavi

Çalışmamızda ampirik menenjit tedavisi olarak en sık vankomisin + meropenem kombinasyonu kullanılmıştır. Bu kombinasyonu ise sırası ile ampisilin + aminoglikozid ve ampisilin + sefotaksim kombinasyonu takip etmiştir. Aynı zamanda antibiyotik kullanım süresi ortalama 12±8 gün ortanca 11 (1-30) gün olarak hesaplanmıştır. Guillén-Pinto ve ark. yayınladığı çalışmada ise en sık kullanılan antibiyotiklerin sırası ile ampisilin, sefotaksim, vankomisin, meropenem ve gentamisin olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmaya göre erken neonatal menenjitlerde antibiyotik kullanım süresi 21 gün, geç için ise 19.5 gün olarak tespit edilmiştir (43). Kavuncuoğlu ve ark. yayınlamış olduğu çalışmada antibiyotik kullanım süresi 22±8.6 gündü (18). Ouchenir ve ark. çalışmalarında bu süreyi kanıtlı vakalarda 23 (15–42) gün olarak bulmuşlardı (33). Bizim çalışmamızda ortalama antibiyotik kullanım süresinin kısa olmasının temel nedenini preterm olgu oranının belirgin yüksek olması ve bu nedenle menenjite bağlı erken ölüm oranının yüksek (doğumu takip eden ilk bir hafta içerisinde ölüm oranı pretermlerde %22.4 termlerde %10.5) olmasına bağlamaktayız. Çalışmamıza baktığımızda yaşayan hastalarda menenjit tedavi süresinin ortalama 17±5 ve ortanca 15.5 (10-30) gün olması bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda menenjit tanısı alan hastaların %58.4'ü invaziv ve %18.2'si noninvaziv solunum desteği almıştır, solunum desteği alan hastaların solunum destek süresi ortancası 9 (1-175) gün olarak hesaplanmıştır. Peros ve ark. yayınladıkları çalışmada menenjit tanısı alan

hastaların solunum desteği alma oranları invaziv için %69.4 ve noninvaziv için %19.4 olarak bildirmişlerdir (45). Verilerimiz Peros ve ark. ile uyumlu olup, solunum destek süresini uzatan ana parametrenin prematürite olduğunu düşünmekteyiz.

7.6. Mikrobiyoloji

Çalışmamızda menenjit tanısı alan hastaların BOS kültürlerinde ya da BOS'larında çalışılan PCR testi sonuçlarına göre vakaların %56.1'inde gram pozitif bakteriler, %40'ında gram negatif bakteriler, %2.6'sında fungal ve %1.3'ünde ise viral etkenler gösterilmiştir. Kavuncuoğle ve ark. yayınlamış olduğu çalışmada vakaların %51'inde gram pozitif bakteriler, %44'ünde gram negatif bakteriler, %5'inde fungal (Candida) etkenler gösterilmiştir (18). Peros ve ark. yaptığı çalışmada vakaların %31'inde gram pozitif bakteriler, %69'unda gram negatif bakteriler gösterilmiştir (45). Zhao ve ark. yayınladları araştırmaya göre vakaların %39'unda gram pozitif bakteriler, %61'inde gram negatif bakteriler gösterilmiştir (39). Wong ve ark. 2021 yılında Hong Kong'ta yayınladıkları çalışmaya göre vakaların %66'sında gram pozitif bakteriler, %34'ünde gram negatif bakteriler gösterilmiştir (57). Xu ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre vakaların %61.4'ünde gram pozitif bakteriler, %38.6'sında gram negatif bakteriler gösterilmiştir (51). Biset ve ark. 2021 yılında Etiyopya'da yaptıkları bir çalışmaya göre vakaların %26.3'ünde gram pozitif bakteriler, %73.7'sinde gram negatif bakteriler gösterilmiştir (58). Kamoun ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre vakaların %32.1'inde gram pozitif bakteriler, %67.9'unda gram negatif bakteriler gösterilmiştir (38).

Çalışmamızda gram pozitif etkenlerin arasında en sık saptanan etkenler sırası ile MRKNS, KNS, Enterococcus Faecalis, Enterococcus Faecium, MSSA, Grup B ß hemolitik Streptokok olmuştur. Biset ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken Group B streptococcus idi (58). Boskabadi ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken Streptococcus group D idi (37). El-Naggar ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken GBS idi (1). Gaschignard ve ark. 2011 yılında Fransa'da yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken GBS idi (52). Ouchenir ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken GBS, L. Monocytogenes, H. influenzae idi (33). Peros ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken Enterococcus faecalis, KNS, GBS, Stafilokokus aureus idi (45). Guillén-Pinto ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken Listeria monocytogenes, KNS, GBS idi (43). Tan ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken GBS,

KNS, Streptokokus pneumoniae, Corynebacterium, Listeria Monocytogenes idi (36). Wong ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken GBS, KNS ve Staphylococcus aureus idi (57). Xu ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken GBS, KNS, Listeria monocytogenes, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis idi (51). Zhao ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram pozitif etken S epidermidis (KNS), L. monocytogenes ve Acinetobacter baumannii idi (39). Çalışmamıza göre en sık saptanan Gram pozitif bakterilerler diğer serilerle benzerlikler göstermekle birlikte, literatürde de farklı suşların merkez ve çalışma bazında sıklık sıralamasında öne çıktığı görülmektedir. Çalışmalara alınan hasta gruplarının, ünite yapılarının ve hasta kliniklerinin buna yol açtığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gram negatif bakterilerin arasında en sık saptananlar sırası ile Serratia marcescens, Klebsiella Pneumoniae ESBL+, Acinetobacter baumannii, E.coli ESBL+ ve Pseudomonas Aeruginosa olmuştur. Biset ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken K. Pneumoniae ve non-fermentatif gram negatif basiller idi (58). Aletayeb ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken K. Pneumoniae ve Enterobacter spp ve E. coli idi (34). Boskabadi ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken K. Pneumoniae, Enterobacter aeruginosa Acinetobacter baumannii idi (37). El-Naggar ve ark. yaptığı çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E.coli idi (1). Gaschignard ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E. Coli idi (52). Ouchenir ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etkenler E. coli ve N. meningitidis idi (33). Peros ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E.coli, Klebsiella pneumoniae Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, Enterobacter aerogenes ve Serratia marcescens idi (45). Guillén-Pinto ve ark. yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E.coli idi (43). Tan ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E. Coli, Pseudomonas Aeruginosa idi (36).Wong ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E. Coli, Klebsiella pneumoniae idi (57). Xu ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E. Coli, Klebsiella pneumoniae idi (51). Zhao ve ark yayınladıkları çalışmaya göre en sık saptanan gram negatif etken E.coli, K pneumoniae idi (39). Çalışmamıza göre en sık saptanan Gram negatif etkenler diğer serilerle benzerlik göstermekteydi. Seriler arası suş sıklığının gram pozitif etkenlerdeki açıkladığımız ünite farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

7.7. Komplikasyonlar

Çalışmamızda menenjit geçiren hastaların arasında en sık görülen nörolojik komplikasyonlar sırası ile nöbet, hidrosefali, ventrikülit ve iskemik infarkttı.

Çalışmamızda menenjit hastalarının hastalık seyri esnasında görülen en sık nörolojik komplikasyon nöbet idi ve görülme oranı %18 olarak saptandı. Literatürde farklı ülkelerde yayınlanmış serilerde bu oran %12 ile %55 arasında değişmektedir. Serilerin nöbet oranı %15-20 bandında seyretmekte ve çalışmamızla paralellik göstermektedir (1, 18, 32, 33, 36-38, 50-53, 59).

Çalışmamızda menenjit hastalarının hastalık seyri esnasında görülen en sık 2. nörolojik komplikasyon hidrosefali idi ve görülme oranı %17 olarak saptandı. Literatürde yer alan son serilerde bu oran %5.4 ile %27 arasında değişmekte olup, bir çok seride hidrosefali bizim çalışmamızla da uyumlu olarak en sık görülen ilk üç komplikasyonlar arasında sıralanmıştır (32, 33, 38, 43, 51, 59).

Çalışmamızda menenjit hastalarının hastalık seyri esnasında görülen en sık 3. nörolojik komplikasyon ventrikülit idi ve görülme oranı %4 olarak saptandı. Literatürde yer alan son serilerde bu oran %5.4 ile %11 arasında değişmekte olup bir çok seride ventrikülit bizim çalışmamızla da uyumlu olarak en sık görülen komplikasyonlar arasında sıralanmıştır (33, 38, 43, 51). Bazı serilerin karşılaştırmalı komplikasyonları Tablo 7.2'de sunulmuştur.

Çalışmamızda menenjit hastalarının hastalık seyri esnasında görülen en sık 4. nörolojik komplikasyon serebral infarkt idi ve görülme oranı %4 olarak saptandı. Kamoun ve ark. yayınladıkları çalışmada bu oran %4 olarak tespit edildi ve 5. sırada idi (38). Çoğu seride serebral infarkt bildirilmemişti ve bu nadir komplikasyon olarak yorumlanmaktadır.

Çalışmamızda menenjit hastalarının hastalık seyri esnasında nörolojik komplikasyon olarak hiçbir hastada beyin absesi görülmedi. Kamoun ve ark. yayınladıkları çalışmada bakteriyel menenjitlerde ventrikül beyin absesi görülme oranı %7.3 olarak tespit edildi ve bu 3. en sık görülen komplikasyondu (38). Ouchenir ve ark. yayınladıkları çalışmada şüpheli beyin absesi görülme oranı %9.5 olarak bulundu ve 3. en sık komplikasyon idi (33). Xu ve ark. yayınladıkları çalışmada beyin absesi görülme oranı %1.6 olarak bulundu ve 5. sırada idi (51). Beyin absesi uzun süreli tedavi ve invaziv işlem gerektiren bir komplikasyon olduğundan menenjit açısından prognozu en kötü tablo olarak yorumlanmaktadır.

Tablo 7.2. Bazı serilerin karşılaştırmalı komplikasyonları

Komplikasyonlar	Bizim çalışmamız	Ouchenir ve ark.	Kamoun ve ark.	Lin ve ark.	Xu ve ark.	Abdelmaguid ve ark.
Nöbet	%18	%43	%16.4	%13.5	%16	%20
Hidrosefali	%17	%27	%24	%13	%5.4	%10
Ventrikülit	%4	%6.3	%11	-	%5.4	-

7.8. Prognoz

Çalışmamızda menenjit hastalarının prognoz dağılımları sıklık sırasına göre görme problemleri, gelişimsel gerilik, motor problemler, uzun dönem nöbet hikayesi ve işitme kaybı olarak sıralanmıştır.

Çalışmamızda olgular arasında en sık kötü prognozlu sonuç 17 vaka ve %40.5 oranında görülme sıklığı ile görme problemleri idi. Ama bu hastaların dağılımı incelenecek olursak 12 vakada ROP, bir vakada ROP+Glokom, dört vakada şaşılık olduğu görülmüştür. Menenjit hastalarında görülmesi beklenen kortikal körlük etiyolojisi hiçbir hastamızda izlenmemiştir. Ouchenir ve ark. yayınladığı çalışmada kanıtlı menenjit vakalarının arasında görme problemi görülme sıklığı %1.6 olarak tespit edildi (33). Serimizde görülen görme problemlerinin önemli bir kısmının prematürite ilişkili ROP olduğu, bunun menenjit ile koinsidans gösterdiği söylenebilir.

Çalışmamızda olgular arasında 2. en sık kötü prognozlu sonuç 13 vaka ve %31 oranında görülme ile gelişme geriliği idi (Etiyolojik dağılım; Prematürite:10, Meningomyelosel: 1, HİE: 1, geri kalan bir vakada ise eşlik eden patolojiye rastlanmadı). Ouchenir ve ark. yayınladığı çalışmada kanıtlı menenjit vakalarının arasında gelişme geriliği görülme sıklığı %18 olarak bulunmuştu (33). Serimizde prematüre oranının yüksek olması, gelişme geriliği oranını artıran ana faktör olarak ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda olgular arasında 3. en sık kötü prognozlu sonuç 9 vaka ve %21 oranında görülme sıklığı ile motor problemler idi. 9 vakanın hepsi de serebral palsi ile takip edilmekteydi. Kamoun ve ark yayınladığı çalışmada motor problemlerin görülme sıklığı %9 olarak bulunmuştur (38). Ouchenir ve ark. yayınladığı çalışmada kanıtlı menenjit vakalarının arasında motor problemlerin görülme sıklığı %19 olarak bulunmuştur (33). Bu da menenjit olgularının taburculuk sonrası takiplerinin ve erken rehabilitasyonlarının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda olgular arasında 4. en sık kötü prognozlu sonuç 3 vaka ve %7 oranında görülme sıklığı ile uzun dönem nöbet hikayesi idi (Etiyolojik dağılım; Grade 4 İVK:1, Meningomyelosel:1). Ouchenir ve ark. yayınladığı çalışmada kanıtlı menenjit vakalarının arasında uzun dönem nöbet hikayesi görülme sıklığı %13 olarak bulunmuştur (33). Menenjit olguları uzun dönem izlemlerinde multidisipliner takip edilmeli ve prognozu daha da kötüleştirebilecek nöbet gibi senaryolar önlenmelidir.

Çalışmamızda olgular arasında 5. en sık kötü prognozlu sonuç 2 vaka ve %4.8 oranında görülme sıklığı ile işitme kaybı idi. Ouchenir ve ark. yayınladığı çalışmada kanıtlı menenjit vakalarının arasında işitme kaybı görülme sıklığı %4.8 olarak bulunmuştur (33). Lin ve ark. yayınladığı çalışmaya göre bu oran %12.2 idi (32). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış ve menenjit tanısı almak taburculuk sonrası işitme kaybı açısından yakın takip gerektiren endikasyonlarındandır (60).

7.9. Parametrelerin Mortalite İle İlişkileri

Literatüre göre neonatal menenjitte morbidite ve mortalite riskini artıran durumlara tekrar göz atacak olursak: 2500 g altında doğum ağırlığına sahip olmak, erken başlangıçlı neonatal menenjit tipi, erkek cinsiyet, kan ve BOS kültüründe etkeninin gösterilmesi (9, 34) tanı anında lökopeni ve nötropeni varlığı, yüksek BOS protein düzeyi, koma hali, gram negatif bakteriyel menenjit varlığı (29) ek olarak 72 saatten uzun süren nöbet ve hipotansiyon, inotrop ihtiyacı (11, 24) olarak sıralayabiliriz. Çalışmamıza göre mortaliteye yatkınlık oluşturan risk faktörleri ise: Doğum ağırlığı, menenjit tanı zamanı, doğum salonu canlandırma, koryoamniyonit, erken neonatal menenjit tipi, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, bradikardi, düşük trombosit sayısı, doğum haftası, solunum desteği ve süresi, düşük 5. dakika APGAR skoru, hastanede yatış süresi, menenjit tedavisi süresi olarak bulunmuştu.

Çalışmamıza göre ölen hastaların gebelik haftaları yaşayanlara göre daha düşük idi. Erickson ve ark. 2021 yılında ABD'de yaptıkları çalışmada ölümlerin büyük bir kısmının prematüre bebekler arasında olduğu görülmüştü (61). Gaschignard ve ark. yayınladıkları çalışmada da mortalite oranı pretermlerde termlere göre belirgin yüksekti (52). Fakat çalışmamızda preterm ve termlerin ölüm oranları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bir fark görülmemiştir. Biz bu durumu konjenital anomalisi olan hastaların çalışmadan dışlamamış olmamıza bağlamaktayız zira çalışmamızda mortalite riskini artırdığını düşündüğümüz konjenital anomalilerin term hastalarda görülme oranı %50 idi.

Çalışmamıza göre düşük doğum ağırlığı mortaliteyi artırmaktaydı. Aletayeb ve ark. yaptıkları çalışmada düşük doğum ağırlığının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (34). Literatüre göre düşük doğum ağırlığı kötü prognoz için risk faktörleri arasında bulunmaktadır (5, 29).

Çalışmamıza göre menenjitli hastaların 5. dakika APGAR skorunun düşüklüğü mortalite ile ilişkiliydi. Öte yandan çalışmamıza 1.dakika APGAR skoru ile mortalite arasında bir ilişki istatistiksel olarak gösterilemedi. Olorukooba ve ark. 2020 yılında yayınladıkları neonatal sepsisli vakaların üzerine yaptıkları çalışmada 1.dakika APGAR skoru <6 olan hastalarda neonatal sepsis riskinin 2.4 kat arttığı gösterilmiştir (62). Adatara ve ark. 2018 yılında yayınladıkları çalışmaya göre ise hem 1. hem de 5 dakika APGAR skorlarının düşüklüğü neonatal sepsis riskini belirgin bir şekilde artırmaktaydı (63). Güncel çalışmalar hem term hem de pretermlerde 5. Dakika APGAR skorunun düşüklüğünü mortaliteyi artıran bir faktör olarak bildirmektedir (64-66). Çalışmamızda menenjitli hastalarına doğum salonu canlandırma ihtiyacı ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Literatürde neonatal menenjitte doğum salonu canlandırma ihtiyacı ile mortalite artışı arasında doğrudan ilişkiye dair bir veriye rastlanılmamıştır ama genel olarak doğum salonu canlandırma hikayesinin varlığının yenidoğanlarda mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (67, 68).

Çalışmamıza göre ölen hastaların hastanede yatış süreleri daha kısaydı. Bu durumu hayatın ilk haftasında ölen hastaların toplam ölüm sayısına oranının yüksekliğine (%43) bağlamaktayız.

Çalışmamızda cinsiyet ve mortalite arasında ilişki bulunamamıştır. Bu konu literatürde de farklılık göstermektedir örneğin Aletabey ve ark. erkek cinsiyeti mortalite ile ilişkili bulmuşlardır (34), Boskobadi ve ark. yaptığı çalışmada ise kız cinsiyetinde ölüm oranı daha yüksekti (37).

Çalışmamıza göre menenjit başlangıç günü düşüklüğü ile mortaliteyi ilişkiliydi. Literatüre göre erken başlangıçlı enfeksiyonların neonatal menenjitte mortaliteyi artırdığı bilinmektedir (34). Çalışmamıza göre erken başlangıçlı neonatal menenjit geçirmek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Aletayeb ve ark. da benzer olarak erken başlangıçlı neonatal menenjit ile mortalite arasında ilişki bulmuşlardır (34). Lin ve ark. yayınladığı çalışmada da benzer şekilde erken neonatal menenjitlerde ölüm riski daha yüksekti (32). Kavuncuoğlu ve ark. yayınladığı çalışmada geç neonatal menenjitli hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (18). Liu ve ark yayınladıkları çalışmada ise menenjit tipleri arasında ölüm riski açısından fark

bulmamışlardı (69). Literatüre göre erken neonatal menenjitlerde ölüm oranı %15-75 arasında seyretmekteyken bu oran geç neonatal menenjitlerde %10-20 arasındadır (18).

Klinik bulgular açısından durumu ele alırsak çalışmamıza göre solunum sıkıntısının, hipotansiyonunun ve bradikardinin varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Literatüre göre neonatal menenjit vakalarında inotrop kullanımı gerektiren hipotansiyon varlığı morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (11, 24).

Çalışmamızda laboratuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi de inceledik. Baud ve ark. 2013 yılında yayınladıkları çalışmada yüksek BOS protein değerlerinin kötü prognozla olan ilişkilisi gösterilmiştir (29) ancak bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda menenjit hastalarının trombosit sayıları ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur. Ölen hastalarda trombosit sayısı daha düşük olarak tespit edildi. Literatürde neonatal menenjit mortalitesi ve trombosit sayısı arasında bir ilişki olduğunu gösteren bilgiye rastlayamadık ama trombositopenin neonatal sepsis tanı kriterleri arasında olduğu bilinmektedir (24, 70).

Çalışmamızda ayrıca menenjit tedavi süresi ve solunum destek tedavi süresinin mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ölen hastalarda bu tedavi çeşitlerinin sürelerinin kısa olduğu görülmektedir. Fakat bu mortalite artış durumunun tedavi sürelerinin kısalması ile değil tam tersi olarak tedavi sürelerinin kısalmasının erken ölümler nedeni ile oluştuğu kanaatindeyiz.

Çalışmamıza göre mortaliteye yatkınlık oluşturan risk faktörlerimizi toparlayacak olursak bunlar: Doğum ağırlığı, menenjit tanı zamanı, doğum salonu canlandırma, koryoamniyonit, erken neonatal menenjit tipi, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, bradikardi, trombosit sayısı, doğum haftası, solunum desteği ve süresi, düşük 5. Dakika APGAR skoru, hastanede yatış süresi, menenjit tedavisi süresi olarak sayabiliriz. Bu risk faktörlerinden sadece bazıları multivariate lojistik regresyon analizine girebilecek verisel yeterlilikteydi. Mortaliteye etkili bağımsız değişkenlerle oluşturulan logistik model sonucunda; Hipotonsiyon varlığı ve bradikardi varlığı ölüm için etkili bir risk faktörü olarak bulundu ve hipotansiyon varlığı mortaliteyi 10.1 kat, bradikardi varlığı ise 9.2 kat artırmaktaydı. Literatüre göre neonatal menenjit vakalarında inotrop kullanımı gerektiren hipotansiyon varlığı morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (11, 24).

7.10. Erken ve Geç Neonatal Menejit Karşılaştırması

Yenidoğan menenjitleri, enfeksiyon bulgularının oluşmasının ve BOS kültürlerinden organizma izolasyonunun ilk 72 saatte ve 72. saatten sonra olmasına göre sırasıyla erken ve geç neonatal menenjitler olarak iki gruba ayrılırlar (11). Çalışmamıza göre erken ve geç neonatal menenjit olan hastaların hastanede yatış süreleri, koryoamniyonit oranları, doğum salonu canlandırma oranları, solunum sıkıntısı ve hipertermi bulguları, hematokrit ve platelet değerleri, menenjit tedavi süreleri ve solunum destek süreleri, hidrosefali komplikasyon oranları ve ölüm oranları, görme problemi oranları arasında istatistiksel açıdan fark saptandı.

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların gebelik haftası arasında fark bulunmadı. El-Naggar ve ark. ise yayınladıkları çalışmada geç neonatal menenjitli hastaların düşük gebelik haftasına sahip olmaya eğilimli oldukları görülmüştü (1). Fakat Liu ve ark. 2020 yılında yayınladıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak gebelik haftası konusunda erken ve geç neonatal menenjit tipleri arasında bir fark bulamamışlardı (69).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların doğum ağırlığı arasında fark bulunmadı. El-Naggar ve ark. yayınladıkları çalışmada ise geç noenatal menenjitli hastaların düşük doğum ağırlığına sahip olmaya eğilimli oldukları görülmüştü (1). Literatüre göre de geç başlangıçlı neonatal menenjitlerin genellikle düşük doğum ağırlığı ile ilişkili oldukları bilinmektedir (11, 37). Öte yandan Liu ve ark. yayınladığı çalışmada bizimkine benzer olarak doğum ağırlığı konusunda iki grup arasında bir fark bulamamışlardı (69).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların hastanede yatış süreleri arasında fark saptandı. Geç neonatal menenjit olan hastaların hastanede yatış süreleri daha uzun idi. Liu ve ark. yayınladığı çalışmada hastanede yatış süresi konusunda iki grup arasında bir fark bulamamışlardır (69). Çalışmamızdaki bu sonuç erken neonatal menenjit vakalarının daha yüksek ölüm oranına sahip olmasına bağlanabilir.

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların prematüre olma oranları arasında fark bulunmadı. Literatürde ise bazı serilerde geç neonatal menenjit prematürite ile ilişkilendirilmiştir (11, 37). Öte yandan bizim çalışmamıza benzer şekilde Lin ve ark. yayınladığı çalışmada da prematürite ve erken/geç neonatal menenjit tipi arasında ilişki bulunamamıştır (32).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmadı. Literatürde son yıllarda yayınlanmış serilerde de bizim çalışmamıza benzer olarak cinsiyet konusunda erken ve geç neonatal menenjit tipleri arasında bir fark bulunamamıştır (32, 43, 69).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların doğum şeklinin NVY (normal vajinal yol) / Sezaryen olma arasında fark bulunmadı. Lin ve ark. ile Liu ve ark yayınladığı çalışmalarda da doğum şekli ve erken/geç neonatal menenjit tipi arasında ilişki bulunamamıştır (32, 69).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların erken membran rüptürü (EMR) olma arasında fark bulunmadı. El-Naggar ve ark. yayınladıkları çalışmada ise erken noenatal menenjitli hastalarda EMR öyküsünün daha fazla olduğu görülmüştü (1) Liu ve ark. yayınladığı çalışmada da erken başlangıçlı neonatal menenjitte EMR insidansının belirgin arttığı gösterilmişti (69). Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların koryoamniyonit oranları arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastalarda koryoamniyonit olma oranı daha yüksek idi. Liu ve ark. yayınladığı çalışmada da erken başlangıçlı neonatal menenjitte koryoamniyonit insidansının belirgin arttığı gösterilmişti (69).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların doğum salonu canlandırma oranları arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastalarda doğum salonu canlandırma oranı daha yüksek idi. Literatür bilgisine göre de doğum salonu canlandırma hikayesi erken neonatal menenjit risk faktörleri arasında sayılmaktadır (18).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların konjenital anomaliye sahip olma oranları arasında fark saptanmadı. Lin ve ark. yayınladıkları çalışmada da konjenital kalp hastalığına sahip olma durumu ile menenjit tipi arasında ilişki kurulamamıştır (32).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların solunum sıkıntısı ve hipertermi bulguları arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastalarda solunum sıkıntısı bulgusu geç neonatal menenjit olanlara göre daha fazla idi. Geç neonatal menenjit olan hastalarda ise hipertermi bulgusu erken neonatal menenjit olanlara göre daha fazla idi. Guillén-Pinto ve ark. yayınladıkları çalışmada da benzer olarak solunum sıkıntısı erken neonatal menenjitli hastalarda daha sık görülmüştü, aynı çalışmada ateş,

irritabilite ve hipoaktivite geç neonatal menenjitte daha baskındı (43). Lin ve ark. yayınladığı çalışmaya göre dispne ve sarılık erken neonatal menenjitte daha sık görülürken ateş geç neonatal menenjitlerde daha sık görülmekteydi (32). Liu ve ark. yayınladıkları çalışmada ise erken ve geç tip neonatal menenjit arasında beslenme bozukluğu, ön fontanel kabarıklığı ve kas tonusu değişikliği konusunda belirgin bir fark tespit edilmezken, geç tipte daha fazla ateş izlenmiştir (69). Çalışmamızda ateş bulgusunun geç neonatal menenjitte belirgin derecede daha fazla görülmesinin ana sebebinin erken yenidoğan döneminde ilgili mekanizmların olgunlaşmaması nedeni ile ateş yanıtının yeterli verilemiyor olması olarak düşünmekteyiz.

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların trombosit sayıları ve hematokrit (Hct) değerleri arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastalarda Hct değerleri daha yüksek ve trombosit değerleri daha düşük idi. Benzer şekilde Liu ve ark. çalışmasında erken neonatal menenjit vakalarında trombosit sayıları daha düşüktü (69).

Çalışmamızda erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların BOS lökosit sayıları, BOS protein, BOS glukoz, eş zamanlı kan şekeri, hemoglobin, lökosit, CRP ve prokalsitonin değerleri arasında fark bulunmadı. Guillén-Pinto ve ark. yayınladıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak her iki grup arasında BOS glukoz seviyeleri açısından bir fark izlenmemiştir (43). Liu ve ark. yayınladığı çalışmada BOS lökosit sayısı ve glukoz seviyeleri ile iki çeşit menenjit arasında bir fark görülemedi ve çalışmalarında geç neonatal menenjitli hastalarda CRP değerleri daha fazla iken erken neonatal menenjitte ise BOS protein seviyeleri belirgin yüksekti (69).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastaların menenjit antibiyotik tedavi ve solunum destek süreleri arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastalarda menenjit antibiyotik tedavi süresi ve solunum destek süre daha kısa idi. Guillén-Pinto ve ark. yayınladıkları çalışmada erken neonatal menenjitli hastaların antibiyotik tedavi süresi ortalama 21 gün geç neonatal menenjitli hastalar için ortalama 19.5 gündü ve belirgin bir fark görülmemişti (43). Çalışmamızda bahsi geçen sürelerin erken neonatal menenjitli hastalarda daha kısa olmasının nedeninin erken neonatal menenjitli hastalarda ölüm oranının daha fazla olmasına bağlamaktayız.

Çalışmamızda erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastalarda hidrosefali komplikasyonu oranları arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastaların hidrosefali komplikasyonu oranları geç neonatal menenjit göre daha düşük idi.

Benzer şekilde Lin ve ark. yayınladığı çalışmada hayatın ilk haftasından sonra gelişen menenjitlerde hidrosefali komplikasyonunun gelişme riski daha yüksekti (32). Liu ve ark. yayınladığı çalışmada ise menenjit tipleri arasında hidrosefali komplikasyonu gelişmesi açısından fark bulunmadı (69).

Çalışmamıza göre erken neonatal menenjit ve geç neonatal menenjit olan hastalarda ölüm oranları arasında fark saptandı. Erken neonatal menenjit olan hastaların ölüm oranları geç neonatal menenjit göre daha fazla idi. Aletayeb ve ark. da benzer olarak erken başlangıçlı neonatal menenjit ile mortalite arasında ilişki bulmuşlardır (34). Lin ve ark. yayınladığı çalışmada da benzer şekilde erken neonatal menenjitlerde ölüm riski daha yüksekti (32). Kavuncuoğlu ve ark. yayınladığı çalışmada tersine geç neonatal menenjitli hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (18). Liu ve ark. yayınladıkları çalışmada ise menenjit tipleri arasında ölüm riski açısından fark bulunmadı (69). Literatüre göre erken neonatal menenjitlerde ölüm oranı %15-75 arasında seyretmekteyken bu oran geç neonatal menenjitlerde %10-20 arasındadır (18).

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'de 2015-2020 yılları arasında menenjit tanısı almış olan olguların perinatal özelliklerinin, eşlik eden enfeksiyon veya sepsis varlığının, menenjit etkenlerinin dağılımının, laboratuvar ile klinik bulgularının ve nörolojik görüntülemelerin incelenmesinin, kullanılan antibiyoterapi ve özellikleri ile hastaların izleminde ortaya çıkan morbiditelerin araştırılmasının amaçlandığı retrospektif yöntem ile yapılmış olan bu çalışmada hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem sistemi kayıtlarından ulaşıldı.

Çalışmamızdan aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Çalışmaya dahil edilen 77 bebeğin %41.6'sı (n=32) kız, %58.4'ü (n=45) erkekti. Tüm hastaların ortalama gestasyon haftası 31.4±5.5 hafta ve doğum ağırlığı 1626±1001 g idi. Hastalarımızın %75.3'ü (n=58) preterm, %24.7'si (n=19) term idi. Çalışma bulgularımız yatış süresinin uzunluğu ve düşük immüniteleri düşünüldüğünde daha çok prematüre bebeklerin ana risk grubunu oluşturduğunu göstermektedir.
- Çalışmamıza göre neonatal menenjit tanısı almış olan 77 olguda erken sepsis ile birliktelik oranı %22, geç sepsis ile birliktelik oranı ise %78 olarak bulundu. Olgularımızda uzamış EMR öyküsü oranı %14.3 bulundu. Geç sepsis olgularında menenjit birlikteliği açısından LP'nin tanısal değeri daha yüksektir.
- Olgularımızda 1. dakika ve 5.dakika APGAR skorları sırası ile 6 (0-9) ve 8 (1-10) olarak bulundu. Çalışmamızda menenjit tanısı alan hastaların annelerinin %11.7'sinde koryoamniyonit görüldü ve olgularımızda doğum salonu canlandırma oranı %35 olarak bulundu.
- Hastaların klinik bulguları incelendiğinde; solunum sıkıntısı %36.4, apne %35.1, hipotansiyon %24.7, bradikardi %22.1, taşikardi %15.6, batın distansiyonu %14.3, hipertermi %9.1, emmede azalma %7.8, nöbet %7.8, letarji %5.2, kusma %2.6, döküntü %2.6, sarılık %2.6 ve fontanel bombeliği %1.3 oranlarında saptandı. Özgül olmayan bulgular, özellikle geç sepsis olgularında menenjit yaklaşımınını daha da zorlaştırmaktadır, bu nedenle bir ünite tanısal yaklaşım algoritmasının uygulanması yararlı olacaktır.

- Çalışmaya katılan 77 hastanın 43'ünün (%56.1) BOS kültüründe Gram pozitif bakteri, 31'inde (%40) Gram negatif bakteri, ikisinde (%2.6) mantar üremesi görüldü. Hastaların birinde ise (%1.3) PCR testi ile viral etken tespit edildi. Mantar ve virüs etkenlerinin gösterilmiş olması daha hızlı PCR tekniklerinin tanısal yaklaşıma ciddi fayda sağlayabileceğini göstermektedir.
- Hastaların %68.8'inin ampirik menenjit tedavisi türü Vankomisin+Meropenem olup menenjit tedavi süresi ortalaması 11.8±7.6 gün idi. Bu da sadece menenjitin komplikasyonlarına değil, uygulanması zorunlu hale gelen geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerine de özellikle prematüre bebeklerin daha uzun süre maruziyetini artırmaktadır.
- Erken ve geç neonatal menenjit olguları karşılaştırıldığında erken neonatal menenjit olan hastalarda koryoamniyonit olma ve doğum salonu canlandırma oranı daha yüksek idi.
- Grup karşılaştırmalarında; geç neonatal menenjitli hastaların hidrosefali komplikasyonu oranları daha yüksek, erken neonatal menenjit hastaların ise ölüm oranları daha yüksek idi. Neonatal menenjit yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olması nedeni ile temel strateji hastalığı önlemeye yönelik olmalıdır.
- Erken ve geç neonatal menenjit olan hastalarda gelişimsel gerilik ve motor problemleri oranları arasında fark bulunmazken, geç neonatal menenjit olan hastalarda görme problemi olma oranı daha yüksek idi. Ancak bu görme problemleri menenjit ilişkili olmaktan öte prematürite ilişkili olarak yorumlandı.
- Yaşayan ve ölen olan hastalar karşılaştırıldığında; ölen hastaların gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, 5.dakikadaki APGAR skorları, menenjit başlangıç günleri ve hastanede yatış günleri daha düşük idi.
- Yaşayan ve ölen hastalar karşılaştırıldığında; ölen hastalarda doğum salonu canlandırma ihtiyacı ve erken neonatal menenjit olma oranı daha fazla idi.
- Komplikasyon olarak hastalarda sıklık sırasına göre; %18'inde nöbet, %17'sinde hidrosefali, %4'ünde ventrikülit ve %4 'ünde iskemik infarkt görüldü. Yüksek morbidite oranları hastaların bu komplikasyonlara yönelik monitorize edilmelerinin ve görüntülemelerinin daha planlı yapılması gerçeğini ortaya koymaktadır.

- Hastaların prognozları incelendiğinde çalışmaya katılan 77 hastanın 35 tanesi (%45.5) izlemde kaybedildi. Hasta popülasyonunundan ölenlerin 28'i (%80) preterm iken, sağ kalanların da 30'u (%71) pretermdi. Sağ kalan hastaların üçünde (%7.1) uzun dönemde nöbet hikayesi, ikisinde (%4.8) işitme kaybı, dokuzunda (%21.4) motor problemler ve 13'ünde (%31) gelişimsel gerilik, 17'sinde (%40.4) görme problemleri olduğu görüldü. Bu nedenle önleyici strateji sepsis ve menenjit ilişkili ölüm ve morbiditeleri engelleyebilmek için bir ünitenin temel yaklaşımı olmalıdır.
- Ölüme etki eden bağımsız değişkenlerle oluşturulan lojistik model sonucunda; hipotonsiyon ve bradikardi varlığı ölüm için etkili risk faktörleri olarak bulundu. Hipotansiyon varlığı ölüm riskini 10.1 kat artırmaktayken, bradikardi varlığı ölüm riskini 9.2 kat artırıyordu. Bu da şok tablosu geliştiğinde mortalite riskinin çok yükseldiğini ve tanısal yaklaşımda bir gecikmenin hayati risk oluşturduğunu göstermektedir.
- Çalışmamız bize yenidoğanlarda menenjit gibi ciddi bir enfeksiyonun bulgularının daha büyük çocuklara göre farklı olabileceğini ve bulguların hastalığa özgül olmadığını göstermektedir. Günlük pratiğimizde menenjiti atlamamak adına değişken bulgulara da odaklanmamız ve sepsis birlikteliğini atlamamamız gerekmektedir.
- Düşük gebelik haftasına, düşük doğum ağırlığına, düşük 5.dakika APGAR skoruna sahip doğum salonu canlandırma ve erken neonatal menenjit hikayesi olan hastaların artmış mortalite riski nedeni ile yakından takip edilmesi gerekmektedir.
- Hastalığın erken döneminde sık gözlenebilecek sırasıyla nöbet, hidrosefali ve ventrikülit gibi erken dönem komplikasyonlar açısından izlemde olunmalı, gerekli görüntülemeler planlanmalı ve mümkün olan en kısa zamanda tespit edilen komplikasyonların tedavilerine başlanmalıdır.
- Yenidoğan menenjiti geçirmiş hastaların uzun dönem komplikasyonlar açısından da takibi çok önemlidir, bu hastaların uzun dönem izlemlerinde multidisipliner yaklaşım sergilenmeli ve prognozu daha da kötüleştirebilecek komplikasyonlar önlenmelidir. Aynı çatı altında multidisipliner izlem rasyonel bir yaklaşım olarak yorumlanabilir.
- Sonuç olarak günümüzde menenjitler yenidoğan dönemi için oldukça ciddi enfeksiyonlardandır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedirler. Hayatta kalan hastaların önemli bir bölümünde uzun dönemde

işitme kaybı, motor problemler, görme problemleri ve gelişimsel gerilik görülebilmektedir. Erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir. Hastaların çoğunun yenidoğan ünitelerinde yatışları devam eden prematüre, geç neonatal menenjitli hastalar olduğunu göz önünde bulundurursak, sağlık çalışanlarının en başta el hijyeni olmak üzere diğer önlemlerle hastane kaynaklı enfeksiyonların görülme sıklığını azaltarak neonatal menenjitlerin de azalmasına katkı sağlıyacağı söylenebilir.

9. KAYNAKÇA

1. El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, Toye J, Ting J, Yoon EW, et al. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. Pediatr Infect Dis J. 2019;38(5):476-80.
2. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. Clin Infect Dis. 2014;59(10):e150-7.
3. Gordon SM, Srinivasan L, Harris MC. Neonatal Meningitis: Overcoming Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Treatment with Omics. Front Pediatr. 2017;5:139.
4. Edwards M, Baker C, Kaplan S, Weisman S, Armsby C. Bacterial meningitis in the neonate:Clinical features and diagnosis. UpToDate2020.
5. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. Trop Med Int Health. 2011;16(6):672-9.
6. Edwards M, Baker C, Kaplan S, Weisman S, Armsb C. Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. UpToDate2020.
7. Edwards M, Baker C, Kaplan S, Weisman S, Armsby C. Neurologic complications of bacterial meningitis in the neonate. UpToDate2020.
8. Kleigman, Geme S, Blum. Epidemiology of Infections. In: Wilson, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed. Philadelphia2020.
9. Christopher Wilson VN, Yvonne Maldonado, Jack Remington, Jerome Klein. Bacterial sepsis and meningitis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 217-71.
10. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(Rr-10):1-36.
11. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowiez M. Bacterial meningitis in infants. Clin Perinatol. 2015;42(1):29-45, vii-viii.

12. Pelkonen T, Urtti S, Dos Anjos E, Cardoso O, de Gouveia L, Roine I, et al. Aetiology of bacterial meningitis in infants aged <90 days: Prospective surveillance in Luanda, Angola. Int J Infect Dis. 2020;97:251-7.

13. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 2011;127(5):817-26.

14. Obermeier B, Verma A, Ransohoff RM. The blood-brain barrier. Handb Clin Neurol. 2016;133:39-59.

15. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simões LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. J Med Microbiol. 2013;62(Pt 12):1781-9.

16. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(11):937-41.

17. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis. 2010;10(1):32-42.

18. 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(2):73-81.

19. James D. Cherry, Gail J. Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach, Peter J. Hotez. Infections of the Fetus and Newborn. In: Dimock K, editor. feigin and cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 1. Eighth ed: Elsevier; 2019. p. 631-9.

20. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012;129(5):1006-15.

21. Kliegman, Geme S, Blum. Central Nervous System Infections. In: Wilson, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 21 ed. Philadelphia2020.

22. Engorn B, Flerlage J. Pediatric Acute Care. The Harriet Lane Handbook a Manual for Pediatric House Officers. 20. ed: Elsevier; 2015. p. 42-4.

23. Rahimi J, Woehrer A. Overview of cerebrospinal fluid cytology. Handb Clin Neurol. 2017;145:563-71.

24. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018.

25. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? Adv Exp Med Biol. 2011;719:11-24.

26. Albuquerque RC, Moreno ACR, Dos Santos SR, Ragazzi SLB, Martinez MB. Multiplex-PCR for diagnosis of bacterial meningitis. Braz J Microbiol. 2019;50(2):435-43.

27. Gupta N, Grover H, Bansal I, Hooda K, Sapire JM, Anand R, et al. Neonatal cranial sonography: ultrasound findings in neonatal meningitis-a pictorial review. Quant Imaging Med Surg. 2017;7(1):123-31.

28. O.Okike PTH. Neonatal bacterial meningitis: an update. Paediatrics and Child Health. 2010;20(11):526-30.

29. Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1109-13.

30. Choi SY, Kim JW, Ko JW, Lee YS, Chang YP. Patterns of ischemic injury on brain images in neonatal group B Streptococcal meningitis. Korean J Pediatr. 2018;61(8):245-52.

31. Softić I, Tahirović H, Hasanhodžić M. Neonatal bacterial meningitis: Results from a cross-sectional hospital based study. Acta Med Acad. 2015;44(2):117-23.

32. Lin MC, Chi H, Chiu NC, Huang FY, Ho CS. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2012;45(6):442-7.

33. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert AA, McDonald J, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. Pediatrics. 2017;140(1).

34. Aletayeb MH, Ahmad FS, Masood D. Eleven-year study of causes of neonatal bacterial meningitis in Ahvaz, Iran. Pediatr Int. 2010;52(3):463-6.

35. Kumar M, Tripathi S, Kumar H, Singh SN. Predictors of Poor Outcome in Neonates with Pyogenic Meningitis in a Level-Three Neonatal Intensive Care Unit of Developing Country. J Trop Pediatr. 2018;64(4):297-303.

36. Tan J, Kan J, Qiu G, Zhao D, Ren F, Luo Z, et al. Clinical Prognosis in Neonatal Bacterial Meningitis: The Role of Cerebrospinal Fluid Protein. PLoS One. 2015;10(10):e0141620.

37. Boskabadi H, Heidari E, Zakerihamidi M. Etiology, clinical findings and laboratory parameters in neonates with acute bacterial meningitis. Iran J Microbiol. 2020;12(2):89-97.

38. Kamoun F, Dowlut MB, Ameur SB, Sfaihi L, Mezghani S, Chabchoub I, et al. Neonatal purulent meningitis in southern Tunisia: Epidemiology, bacteriology, risk factors and prognosis. Fetal Pediatr Pathol. 2015;34(4):233-40.

39. Zhao Z, Yu JL, Zhang HB, Li JH, Li ZK. Five-Year Multicenter Study of Clinical Tests of Neonatal Purulent Meningitis. Clin Pediatr (Phila). 2018;57(4):389-97.

40. Alanur Çavlin AST, Ayşe Abbasoğlu Özgören. 2018 TÜRKİYE NÜFUS VE SAĞLIK ARAŞTIRMASI. Ankara; 2018.

41. Güran Ö BA, Uslu S, Dursun M, Zubarioğlu U, Nuhoğlu A. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hastalık ve ölüm oranlarının zaman içinde değişimi. Türk Ped Arşivi. 2013(48):102-9.

42. 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(6):654-60.

43. Guillén-Pinto D, Málaga-Espinoza B, Ye-Tay J, Rospigliosi-López ML, Montenegro-Rivera A, Rivas M, et al. Neonatal meningitis: a multicenter study in Lima, Peru. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):210-9.

44. Jung YJ. Bacterial meningitis in very low birthweight infants in the Korean Neonatal Network 2013-2016. Pediatr Int. 2021.

45. Peros T, van Schuppen J, Bohte A, Hodiamont C, Aronica E, de Haan T. Neonatal bacterial meningitis versus ventriculitis: a cohort-based overview of clinical characteristics, microbiology and imaging. Eur J Pediatr. 2020;179(12):1969-77.

46. Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(2):e0147604.

47. Jiang S, Lyu Y, Ye XY, Monterrosa L, Shah PS, Lee SK. Intensity of delivery room resuscitation and neonatal outcomes in infants born at 33 to 36 weeks' gestation. J Perinatol. 2016;36(2):100-5.

48. Ascher SB, Smith PB, Clark RH, Cohen-Wolkowiez M, Li JS, Watt K, et al. Sepsis in young infants with congenital heart disease. Early Hum Dev. 2012;88 Suppl 2(Suppl 2):S92-7.

49. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(6):595-9.

50. Khalessi N, Afsharkhas L. Neonatal meningitis: risk factors, causes, and neurologic complications. Iran J Child Neurol. 2014;8(4):46-50.

51. Xu M, Hu L, Huang H, Wang L, Tan J, Zhang Y, et al. Etiology and Clinical Features of Full-Term Neonatal Bacterial Meningitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Front Pediatr. 2019;7:31.

52. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(3):212-7.

53. Wang Y, Lei X, Zhao Y, Tan J, Li J, Gong X, et al. An improved clinical prediction rule for identifying neonatal bacterial meningitis: a multicenter cohort study. Transl Pediatr. 2021;10(1):64-72.

54. de Blauw D, Bruning A, Vijn LJ, Wildenbeest JG, Wolthers KC, Biezeveld MH, et al. Blood and cerebrospinal fluid characteristics in neonates with a suspected central nervous system infection. Medicine (Baltimore). 2019;98(25):e16079.

55. Prasad R, Kapoor R, Mishra OP, Srivastava R, Kant Singh U. Serum procalcitonin in septic meningitis. Indian J Pediatr. 2013;80(5):365-70.

56. Ibrahim KA, Abdel-Wahab AA, Ibrahim AS. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein. J Pak Med Assoc. 2011;61(4):346-51.

57. Wong CH, Duque JR, Wong JSC, Chan CV, Lam CSI, Fu YM, et al. Epidemiology and Trends of Infective Meningitis in Neonates and Infants Less than 3 Months Old in Hong Kong. Int J Infect Dis. 2021;111:288-94.

58. Biset S, Benti A, Molla L, Yimer S, Cherkos T, Eyayu Y, et al. Etiology of Neonatal Bacterial Meningitis and Their Antibiotic Susceptibility Pattern at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia: A Seven-Year Retrospective Study. Infect Drug Resist. 2021;14:1703-11.

59. Abdelmaguid N, Seleem WS, Soliman AT, Mohamed RS, Elgharbawy FM, Yassin H, et al. Clinical presentations, Laboratory analysis and Linear Growth in 50 Neonates and Young

Infants with Acute Meningitis: One Year Experience of a Single Center in Qatar. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019028.

60. Betül ACUNAŞ AYB, USLU S. Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri 2018 Güncellemeleri. 2018:31-2.
61. Erickson TA, Munoz FM, Troisi CL, Nolan MS, Hasbun R, Brown EL, et al. The Epidemiology of Meningitis in Infants under 90 Days of Age in a Large Pediatric Hospital. Microorganisms. 2021;9(3).
62. Olorukooba AA, Ifusemu WR, Ibrahim MS, Jibril MB, Amadu L, Lawal BB. Prevalence and Factors Associated with Neonatal Sepsis in a Tertiary Hospital, North West Nigeria. Niger Med J. 2020;61(2):60-6.
63. Adatara P, Afaya A, Salia SM, Afaya RA, Kuug AK, Agbinku E, et al. Risk Factors for Neonatal Sepsis: A Retrospective Case-Control Study among Neonates Who Were Delivered by Caesarean Section at the Trauma and Specialist Hospital, Winneba, Ghana. Biomed Res Int. 2018;2018:6153501.
64. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. Lancet. 2014;384(9956):1749-55.
65. Li F, Wu T, Lei X, Zhang H, Mao M, Zhang J. The apgar score and infant mortality. PLoS One. 2013;8(7):e69072.
66. Cnattingius S, Norman M, Granath F, Petersson G, Stephansson O, Frisell T. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017;31(4):328-37.
67. Bajaj M, Natarajan G, Shankaran S, Wyckoff M, Laptook AR, Bell EF, et al. Delivery Room Resuscitation and Short-Term Outcomes in Moderately Preterm Infants. J Pediatr. 2018;195:33-8.e2.
68. Soraisham AS, Lodha AK, Singhal N, Aziz K, Yang J, Lee SK, et al. Neonatal outcomes following extensive cardiopulmonary resuscitation in the delivery room for infants born at less than 33 weeks gestational age. Resuscitation. 2014;85(2):238-43.

69. Liu G, He S, Zhu X, Li Z. Early onset neonatal bacterial meningitis in term infants: the clinical features, perinatal conditions, and in-hospital outcomes: A single center retrospective analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(42):e22748.

70. European Medicines Agency (EMA), Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, 2010. 2010.

10. EKLER

Ek-1: Hasta Formu

Hasta Formu

Adı-Soyadı:

Doğum tarihi:

Yatış tarihi:

Çalışma dönemindeki (1 Ocak 2015-31 Aralık 2020) toplam yatan hasta sayısı:

Çalışma dönemindeki toplam preterm (<37 hafta) yatan hasta sayısı:

Gebelik Haftası:……hafta, ……gün

Doğum ağırlığı:……..g

Cinsiyet: Kız

Erkek

Doğum şekli:

Normal vajinal yol:

Sezaryen:

APGAR skoru (1.dakika):

APGAR skoru (5.dakika):

Uzamış erken membran rüptürü (>18 saat): Yok

Var

Koryoamniyonit: Yok

Var

Annenin son 1 ayda antibiyotik kullanma öyküsü: Yok

Var

Antenatal steroid: Yok

Var

Doğum salonu canlandırma: Yok

Var

İntraventriküler kanama: Yok

Var

Konjenital anomali: Yok

Var

(Varsa)……..

Erken neonatal sepsis: Yok

Var

(Varsa) etken: Saptanmamış

Saptanmış……..

Nekrotizan enterokolit: Yok

Var

Neonatal menenjit başlangıç günü: gün

Erken neonatal menenjit (0-7 gün): yok / var

Geç neonatal menenjit (7-30 gün): yok / var

Prezentasyon: Evden

Hastanede yatarken

Klinik bulgular (varsa işaretleyiniz)

Hipertermi (>38 °C)		Letarji	
Hipotermi (<36 °C)		Nöbet	
Solunum sıkıntısı		Fontanel bombeliği	
Apne		Emmede azalma	
Bradikardi (<100/dk)		Batın distansiyonu	
Taşikardi (>160/dk)		Sarılık	
Hipotansiyon		Kusma	
Döküntü		İshal	

BOS kültüründe üreme: yok

Var

(Varsa) Üreyen etken:

(varsa) BOS PCR sonucu:

BOS lökosit sayısı (Thoma): /mm^3

(varsa) BOS lökosit sayısı (Counter): /mm^3

(varsa) BOS eritrosit sayısı (Counter): /mm^3

BOS protein: mg/dl

Glukoz: mg/dl Eş zamanlı kan glukozu: mg/dl

Ampirik tedavi:

- Ampisilin+Aminoglikozit
- Ampisilin+Sefotaksim
- Vankomisin+Sefotaksim
- Vankomisin+Seftazidim
- Vankomisin+Aminoglikozid
- Vankomisin+Meropenem
- Diğerleri

Etken spesifik tedavi:

- Ampisilin
- Sefotaksim
- Seftazidim
- Vankomisin
- Meropenem
- Ampisilin+Sefotaksim
- Vankomisin+Sefotaksim
- Vankomisin+Seftazidim
- Diğer:

Antibiyotik kullanım süresi: gün

Laboratuvar Bulguları (Tanı gününde):

Hb: g/dL Hct: % Beyaz küre: /mm^3 Trombosit: /mm^3

CRP: mg/L IL-6: pg/ml Prokalsitonin: µg/L

Eşlik eden sepsis: Yok

Var

(Varsa) Etken

Eşlik eden İYE: Yok

Var

(Varsa) Etken

Görüntüleme (mevcut olan nörogörüntülemeler):

Kraniyal USG	Parankim ekojenitesinde artış	
	Hemorajik alanlar	
	Ventrikülomegali	
	Abse	
	İnfarkt alanları	
	Kalsifikasyon	
	Ventrikülit	
	BOS mesafelerinde artış	
	Diğer:	
Beyin Tomografisi		
	Hemorajik alanlar	
	Ventrikülomegali	
	Abse	
	İnfarkt alanları	
	Kalsifikasyon	
	Ventrikülit	
	BOS mesafelerinde artış	
	Diğer:	
Beyin MR Görüntülemesi		
	Hemorajik alanlar	
	Ventrikülomegali	
	Abse	
	İnfarkt alanları	
	Kalsifikasyon	
	Ventrikülit	
	BOS mesafelerinde artış	
	Diğer:	

Komplikasyonlar:

Nöbetler yok/var

Hidrosefali yok/var

Beyin absesi yok/var

Şüpheli Ventrikülit yok/var

Ventrikülit yok/var

İskemik infarkt yok/var

Diğer:

Prognoz:

Postneonatal nöbet: yok/var

İşitme kaybı: yok/var

Görme problemi: yok/var

(varsa) kortikal görme bozukluğu/ diğer:

Motor problemler: yok/var

Gelişimsel Gerilik: yok/var

(varsa) Nörogelişimsel test ve sonucu:

Solunum desteği: Yok

Var (Nazal kanül / nCPAP / nazal PPV-BİPAP / Entübe,)

Toplam solunum destek süresi: gün

Geç neonatal sepsis: Yok

Var

(Varsa) Postnatal gün:

Etken:

Son durum: Taburcu

Eksitus

Hastanede yatış süresi: gün