



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**YENİDOğAN YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERKEN SEPSİS
NEDENİYLE YATIRILAN VE ANNE KÜLTÜRÜ ALINAN
BEBEKLERDE İLERİKİ YAşLARDA OTİZM SPEKTRUM
BOZUKLUğU GÖRÜLEBİLME SIKLIğININ ARAşTIRILMASI**

Dr. Sinem Tepebaşı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERKEN SEPSİS
NEDENİYLE YATIRILAN VE ANNE KÜLTÜRÜ ALINAN
BEBEKLERDE İLERİKİ YAşLARDA OTİZM SPEKTRUM
BOZUKLUĞU GÖRÜLEBİLME SIKLIĞININ ARAşTIRILMASI

Dr. Sinem Tepebaşı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

Doktor Öğretim Görevlisi Burcu Cebeci

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki 4 yıllık uzmanlık eğitimimde tecrübesi ve bilgisini esirgemediğim için eğitimimiz için çabalayan ve çocuk hekimliğini her yönü ile bizlere öğretmenin gayreti içinde olan kıymetli hocam Prof. Dr. Murat ELEVLİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda bilgisi ve kıymetli tecrübeleriyle her ihtiyacım olduğunda yanımda olan, bana iyi bir hekim ve iyi bir pediatristin nasıl olması gerektiği konusunda örnek olarak yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN ve Dr. Öğr. Gör. Burcu CEBECİ'ye teşekkür, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bizlere ışık tutan, Doç. Dr. Kamil ŞAHİN, Doç. Dr. Süleyman BAYRAKTAR, Dr. Öğr. Gör. Halil Uğur HATİPOĞLU, Uzm. Dr. Canan YOLCU, Uzm. Dr. Seniha KİREMİTÇİ YILMAZ'a şükranlarımı sunarım. Tez çalışmamda güler yüzünü hiç esirgemediğim bana her zaman yardımcı olan Uzm. Dr. Dilek KURNAZ, Uzm. Dr. Zeynep Seda ALBAYRAK ve çocuk gelişim psikoloğu Elif Sultan ÖZDEMİR'e teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve tecrübeleri ile ve aynı zamanda insani yönleri ile de yanımda olan bütün yan dal uzmanı ve uzman hekimlere, birlikte çalışmaktan sevinç ve gurur duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bugüne kadar her anımda çok büyük emek ve özverileri olan, beni her zaman destekleyen ve bana her zaman inanan değerli aile üyelerim anneme, babama, ablama ve her koşulda yanımda olup beni destekleyen kıymetli eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sinem TEPEBAŞI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	34
SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS-2: Autism Diagnostic Observation Scale

ASAS: Australian Scale for Asperger's Syndrome

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CHAT: Checklist for Autism in Toddlers

CRP: C-reaktif protein

DSM: Diagnostic and Statictical Manual of Mental Disorders

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis

E. Coli: Eshericia coli

EMA: European Medicines Agency

EMR: Erken membran rüptürü

ESAT: Early Screening for Autistic Traits

GBS: Grup B Streptokok

GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis

GH: Gebelik haftası

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

M-CHAT: Modified Checklist for Autism in Toddlers

OSB: Otizm spektrum bozukluğu

PDDST: Pervasive Developmental Disorders Screening Tests

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Yenidoğan Sepsisinin Bulguları.....	7
Tablo 2: Postnatal yaş ve gestasyon haftasına göre nötrofil sayısı.....	8
Tablo 3: EMA sepsis skorlama sistemi.....	9
Tablo 4: DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Kriterleri.....	15
Tablo 5: Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT)..	20
Tablo 6: Hastaların demografik ve maternal özellikleri.....	28
Tablo 7: Hastaların laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri.....	29
Tablo 8: MCHAT sonucu şüpheli görülen 6 hastanın ADOS-2 verileri.....	31
Tablo 9: Otizmi belirleyen faktörlerin yapılan çok değişkenli analizi.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Hasta Akış Diyagramı.....	25
Şekil 2: Anne kültürlerinde üretilen patojenlerin sınıflandırılması.....	30
Şekil 3: Otizm spektrum bozukluğu tanılı 5 hastanın anne kültürlerinin sonuçları.....	32
Şekil 4: Otizm spektrum bozukluğu olan ve otizm spektrum bozukluğu olmayan hastalarda uygulanan antibiyotik rejimlerinin dağılımı.....	32



ÖZET

Amaç: Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan bebeklerin ileriki yaşlarında otizm spektrum bozukluğu (OSB) sıklığı ve bunu etkileyen maternal ve neonatal faktörleri araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, gözlemsel, kohort çalışmamıza EBNS nedeniyle yatan ve anne kültürleri alınan 59 term bebek dâhil edildi. Bebeklere 18-36 ay aralığına geldiklerinde OSB taraması için Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) testi yapıldı. M-CHAT sonucunda şüpheli olarak değerlendirilen çocuklar Autism Diagnostic Observation Scale 2 (ADOS-2) ile değerlendirildi.

Bulgular: Yenidoğanların ortalama gestasyon haftası $38,7 \pm 1,1$ hafta, doğum ağırlığı 3332 ± 541 gram ve %61'i erkekti. M-CHAT sonucunda bebeklerin 6'sı (%11,1) otizm açısından şüpheli bulundu. Otizm açısından şüpheli bulunan 6 çocuk ADOS-2 ile değerlendirildiğinde 5'i (%8,4) OSB tanısı aldı. Otizm spektrum bozukluğu tanısı alan ve almayan bebeklerin karşılaştırılmasında cinsiyet, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi, doğum şekli, anne yaşları benzerdi. Annelerin hiçbirisinde gebelik sürecinde ateş olmamıştı, anne kültürlerinin %55,9'unda üreme olmuşken en sık üreyen patojen *Esheria coli* (E. Coli) idi. Otizm tanısı alan bebeklerin annelerinin %60'ında anne kültürü üremesi olmuşken, OSB olmayan bebeklerin annelerinde bu oran %42,6 idi ($p=0,646$). OSB olan ve olmayan bebeklerin ampicilin+gentamisin kullanım oranları, antibiyotik tedavi süreleri, toplam hastanede yatış süreleri benzerdi. Otizmi belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizinde anne yaşı, cinsiyet, sadece ampicilin-gentamisin kullanımı, antibiyotik süresi, anne kültüründe üreme varlığı ve kord pH'ı bağımsız değişken olarak saptanmadı.

Sonuç: Erken başlangıçlı neonatal sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatan her on bebekten birinde OSB geliştiğini gözlemledik. Artmış OSB riskini saptadığımız bu bebeklerin OSB açısından daha yakın taranmaları gerektiği kanaatine ulaştık. Yoğun bakım sürecinde kullanılan antibiyotik tedavileri ve sürelerinin ayrıca annenin kültürlerinde üreme olmasının OSB riskini arttırmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Kültür, neonatal sepsis, otizm spektrum bozukluğu, yenidoğan

ABSTRACT

Aim: We investigated the prevalence of autism spectrum disorder (ASD) in the later ages of infants hospitalized in our neonatal intensive care unit due to early-onset neonatal sepsis and the maternal and neonatal factors affecting it.

Materials and Methods: In our single-center, observational, cohort study, 59 term infants who were hospitalized for early-onset neonatal sepsis and whose maternal cultures were taken were included in the study. When the babies were between 18-36 months, The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) test was performed for ASD screening. Children who were considered suspicious as a result of M-CHAT were evaluated with Autism Diagnostic Observation Scale 2 (ADOS-2).

Results: The mean gestational age of newborns was 38.7 ± 1.1 weeks, birth weight was 3332 ± 541 grams, and 61% were male. As a result of M-CHAT, 6 (11.1%) of the infants were found to be suspicious for autism. When 6 children who were found suspicious in terms of autism were evaluated with ADOS-2, 5 (8.4%) of them were diagnosed with ASD. In the comparison of babies diagnosed with autism spectrum disorder and those without, gender, birth weight, height, head circumference, mode of delivery, and maternal ages were similar. None of the mothers had fever during pregnancy, and while 55.9% of the maternal cultures had reproduction, the most common pathogen was *Escherichia coli* (E. Coli). While 60% of the mothers of infants diagnosed with autism had maternal culture reproduction, this rate was 42.6% in the mothers of infants without ASD ($p=0.646$). Ampicillin+gentamicin utilization rates, antibiotic treatment duration, and total hospital stay were similar in infants with and without ASD. In the multivariate analysis of the factors determining autism, maternal age, gender, ampicillin-gentamicin use alone, duration of antibiotics, presence of reproduction in maternal culture and cord pH were not found as independent variables.

Conclusion: We observed that one out of every ten infants admitted to the intensive care unit due to early-onset neonatal sepsis developed ASD. We have come to the conclusion that these babies, whose increased risk of ASD we detected, should be screened more closely for ASD. We found that antibiotic treatments and durations used in the intensive care process, as well as reproduction in the mother's cultures, did not increase the risk of ASD.

Key Words: Culture, neonatal sepsis, autism spectrum disorder, neonatal



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal sepsis, yaşamın birinci ayında steril olan kan veya beyin omurilik sıvısında patojenik mikroorganizmaların (bakteri, virüs veya mantarlar) varlığından kaynaklanan hemodinamik değişiklikler ve bunların sonucunda ortaya çıkan çeşitli belirtilerle seyreden bir klinik sendromdur (1). Enfeksiyon etkeni annenin florası, hastane ya da toplum kaynaklı olabilir. Yenidoğan sepsisi; erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı neonatal sepsis olmak üzere 3 gruba ayrılır. Klinik belirti ve bulguları yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkan yenidoğan sepsisine erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) denir (2). EBNS, genellikle bakterilerin asendan yol ile kontamine olmuş amniyotik sıvıdan vertikal geçişi ile veya annenin alt genital kanalında kolonize olmuş bakterilerin, normal vajinal doğum eylemi sırasında oluşmaktadır (3,4). Doğumdan sonra da bebek, ortamdaki bakterilerle enfekte olur.

Otizm spektrum bozukluğu, iletişim, duygusal işaretlerin işlenmesi, sosyal algılama gibi karşılıklı ilişkileri meydana getiren alanlarda bozulmalarla giden, anormal beyin gelişimi ve genetik temelleri olan nörogelişimsel hastalıkları içeren bir hastalık grubunu tanımlar. Etiyolojik nedenler arasında ailesel, çevresel, genetik, nöroanatomik ve biyokimyasal bazı nedenler bulunmaktadır (5). Gebeliğin ilk 3 ayında talidomid, valproik asit kullanma öyküsü, beslenme yetersizliği, viral enfeksiyonlar, 2. ve 3. trimesterlerdeki hastane yatışları, bakteriyel enfeksiyonlar, maternal duygusal stres, D vitamini eksikliği gibi dış nedenler, intrauterin fetusun beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceğini söyleyen yayınlar haricinde, gebelikteki önemli dönemler yanısıra yenidoğan dönemi ve daha geç gebelikteki önemli zaman aralıklarından bahsedenler de vardır (6,7). Prenatal faktörlerden maternal ateş ve inflamasyonun OSB ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyota bağırsak beyin eksenini ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen disbiyozisin, beyinde çok önemli ve istenmeyen sonuçların doğmasına neden olduğu gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda bilhassa intrauterin dönemde maternal disbiyozisin fetal beyin dokusunun gelişimi konusunda olumsuz sonuçların doğmasına neden olduğu incelenmiştir (9).

Çalışmamızda maternal faktörlerin rol oynadığı EBNS nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören ve bu nedenle de servikal-vajinal anne kültürü

alınan hastalarda ileriki yaşlarda OSB görülebilme sıklığının araştırılması ve anne kültürlerinde üremesi olan ve olmayan anne bebeklerinin bu yönden karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ

2.1.1 Tanım

Neonatal sepsis, yaşamın birinci ayında steril olan kan veya beyin omurilik sıvısında patojenik mikroorganizmaların (bakteri, virüs veya mantarlar) varlığından kaynaklanan hemodinamik değişiklikler ve bunların sonucunda ortaya çıkan çeşitli belirtilerle seyreden bir klinik sendromdur (1). Sepsis tanımı normalde steril olan bir vücut sıvısından patojen izolasyonu olarak yapılırsa da yenidoğan sepsisi açısından bu kadar net ve ortak fikir birliği içinde yapılmış bir tanım henüz mevcut değildir (10).

2.1.2. Sınıflandırma

Neonatal sepsis, klinik ve laboratuvar tablosu açısından 2 grupta sınıflandırılır. Kanıtlanmış sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin saptandığı gruptur. Klinik sepsis ise klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu fakat etkenin saptanamadığı gruptur. Başlangıç zamanına göre ise 3 gruba ayrılır. Erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) postnatal ilk 3 günde (<72 saat) tanımlanan sepsistir. Geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) postnatal 4-30. günler içerisinde tanımlanan sepsistir. Çok geç başlangıçlı sepsis postnatal 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanımlanan sepsistir (11).

2.1.3. İnsidans

Neonatal sepsis görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1,0-8,1 arasındadır. Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde bu oran daha düşük bildirilmektedir (11). Bir metaanaliz ve sistematik derlemede dünya genelinde neonatal sepsisin öngörülse görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 22 (yıllık 3 milyon olgu) olarak bulunmuştur (12). EBNS görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1000 canlı doğumda 0,8 olarak belirtilirken gebelik haftası (GH) ve doğum tartısı azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır. GH'ye göre EBNS görülme sıklığı sırasıyla, ≥ 37 , 34-36, <34, <29 ve 22-24 GH'de her 1000 canlı doğumda 0,5, 1,6, 20 ve 32 iken, doğum tartısı 2.500 gramın üzerinde 0,57, 401-1500 gram arasında 10,96 olarak belirtilmiştir (13,14). Özellikle erken doğum öyküsü olan bebeklerde daha çok karşılaşılan GBNS görülme sıklığı

doğum ağırlığına göre 2500 gramın üzerinde %1,6, 751-1500 gram arasında %7-28, 501-750 gram arasında %43 olarak belirtilmiştir (14-17).

2.1.4 Epidemiyoloji

Sağlık Bakanlığı'nın 2021 yılında yayınladığı durum raporuna göre hem ülkemizde hem dünyada çocuk ölümlerinin başlıca sebebi yenidoğan ölümleridir. Tüm dünyada 2017 yılında çocuk ölümlerinin içinde yenidoğan ölümlerinin payı %47 iken, ülkemizde 5 yaş altı ölümlerinin içinde yenidoğan ölümlerinin payı %54 olarak belirtilmiştir. Ayrıca ülkemizde neonatal ölüm oranı binde 5,8 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde neonatal ölüm nedenleri arasında ilk sırayı prematürite alırken ardından doğum travması ve asfiktik doğum gelmektedir. Yenidoğan sepsisi ise tüm neonatal ölüm nedenleri arasında ülkemizde %2 orana sahiptir. Yenidoğan sepsisi mortalite oranı EBNS'de %5-20 ve GBNS'de %5 olarak bildirilmektedir (18).

2.1.5 Etiyoloji

Neonatal sepsisin etiyolojisi enfeksiyonun maternal, toplumdan veya hastaneden kazanılmış olması, hastanın yaşı, yenidoğanın immunitesi ve altta yatan hastalığa göre farklılıklar gösterir. EBNS ve GBNS'nin etiyolojisi bu sebeplerden dolayı farklıdır. Hangi etkenlerin hangi durumlarda daha sık görüldüğünü bilmek ampirik başlanacak olan antibiyotik tedavisi için önem taşımaktadır.

Grup B streptokoklar (GBS) ve E. coli EBNS'nin en sık etkenlerindendir. Olguların %43-58'inde GBS, %18-29'unda E. coli etken olarak saptanmıştır (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde rutin tarama ve intrapartum antibiyotik profilaksisi başladıktan sonra GBS sıklığı azalırken bazı yayınlarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde E. coli sıklığında artış belirtilmektedir (20). Gelişmekte olan ülkelerde gram negatif bakteriler *Klebsiella pneumoniae*, E.coli, Acinetobacter, Enterobacter daha sık saptanmaktadır (21). Farklı yayınlar incelendiğinde ülkemizde en sık görülen etkenler *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *koagülaz negatif Stafilokok*'dur (22-24).

2.1.6 Patogeneze ve Risk Faktörleri

Neonatal sepsis etkenleri perinatal dönemde doğum kanalından veya transplasental yol ile bebeğe ulaşır (11). Annenin vajen, serviks ve rektumunda

bulunan mikroorganizmalar doğum sırasında veya öncesinde intakt veya rüptüre olmuş membranlardan geçerek koryoamniyona neden olmaktadır (25). Koryoamniyonit lokal veya sistemik belirtileri (uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı/amniyotik sıvı, maternal lökositöz (15.000/mm³ üzeri), maternal taşikardi (100 atım/dk üzeri) ve/veya fetal taşikardi (160 atım/dk üzeri)) ile veya bunlar olmaksızın maternal ateşi içeren intrauterin enfeksiyonun klinik sendromunu ifade eder (26,27).

Yenidoğan bebeklerde salgısal IgA eksikliği, kompleman sisteminin yeterli olgunluğa ulaşamamış olması, polimorfonükleer hücrelerin kemotaksis, fagositoz ve bakterileri öldürme kapasitelerinin yetersiz olması sepsis gelişimini kolaylaştıran etmenlerdir (28). EBNS riskini artıran faktörler fetal distres, çoğul gebelik, düşük APGAR skoru ve bebeğe canlandırma uygulanmış olması olarak sıralanabilir. Entübasyon, sık kan alınması, mekanik ventilasyon, kateter/sonda takılması gibi girişimsel işlemler, uzun süre parenteral beslenme, yetersiz anne sütü, cerrahi girişimler ise daha çok GBNS riskini arttıran faktörler arasında yer almaktadır (11). Koryoamniyonit, annede ateş (>38 °C), uzamış membran rüptürü (>18 saat), 37 gestasyon haftasından önce doğum öyküsü, maternal GBS kolonizasyonu ve neonatal GBS enfeksiyonu riskini arttıran diğer durumlar (önceki gebelikte GBS ile enfekte bebek öyküsünün olması, maternal vajinal-rektal GBS tarama kültürlerinin pozitif olması, GBS'ye yönelik intrapartum nükleik asit amplifikasyon testlerinin pozitif olması, gebelikte GBS pozitif bakteriüri saptanması,) EBNS riskini artıran diğer nedenler olarak sıralanabilir (3,29). GBS kolonizasyonu olan annelerin yenidoğan bebekleri arasında laboratuvarında doğrulanmış GBS enfeksiyonu olasılığı, kolonize olmayan annelerin yenidoğanlarından dokuz kat artmıştır (30). Koryoamniyonit ve erken membran rüptürü (EMR) saptandığında EBNS sıklığı 10 kat daha fazla (%1-3 arasında) bulunmuştur (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde annede rektal, vajinal GBS kolonizasyonu %15-40 iken ülkemizde %2-10,6 olarak belirtilmiştir (32). Grup B streptokokların neden olduğu EBNS oranı 1960'larda 1000 canlı doğumda 2, mortalite ise %50 idi. Bu oranlar günümüzde GBS taraması ve antibiyotik profilaksisi ile azalmış olsa da tam anlamıyla eliminasyon sağlanamamıştır (33). Centers for Disease Control and Prevention (CDC), GBS nedeni EBNS'den korunmak için; 35-37. GH arasında GBS taramasını ve endikasyonu olan gebelerde intrapartum antibiyotik profilaksisini önermektedir (34).

Sitokinlerin sepsis süresince önemli görevleri bulunmaktadır. Özellikle tümör nekrozis faktör alfa, interlökin-1, interlökin-6, interlökin-10, leptin ve prokalsitoninin prognoz açısından değerli sitokinler olduğu bildirilmektedir (35-37). C-reaktif protein (CRP), interlökin-10 ve neopterin artışı, makrofaj aktivasyonu ve şiddetli akut faz reaksiyonu ile ilgilidir. Ayrıca interlökin-10, monositlerden tümör nekrozis faktör alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 yapımını azaltır ve T helper1 lenfositlerden gama-interferon üretimini baskılar (38). Bazı yayınlarda sepsisten ölen hastalarda, yaşayanlara göre interlökin-10 ve interlökin-4 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (39,40).

2.1.7 Klinik Bulgular

Neonatal sepsiste belirti ve bulgular genellikle spesifik değildir. EBNS belirti ve bulguları genellikle doğumdan sonra kısa sürede oluşur ve %90'ı 24 saat içinde, hemen hemen tamamı ise 48 saat içinde tanı alır (41). Neonatal sepsisin ilk bulgusu enfekte amniyotik mayi nedeniyle ortaya çıkan fetal distrese bağlı fetal taşikardi olabilir. Ayrıca beşinci dakika APGAR skorunun 6 ve altında olması neonatal sepsis açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (42).

Ateş, neonatal sepsiste güvenilir bir bulgu olmamasına rağmen genel olarak vakaların 2/3'ünde ısı değişikliği görülmektedir (43). Solunum sistemi bulgularından erken dönemde taşipne, siyanoz, inleme, burun kanadı solunumu, oksijen ihtiyacında artma, apne, interkostal veya subkostal çekilmeler, solunum seslerinin azalması veya rallerin duyulması sık görülür. Genellikle geç dönemde ortaya çıkan apne en spesifik bulgulardandır (44,45). Taşikardi ya da bradikardi, periferik dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, kapiller dolum zamanının 1-2 saniyeden uzun olması dolaşım sistemi bulguları arasındadır (46). Sindirim sistemi bulgularından kusma, beslenme intoleransı, diyare, batın distansiyonu, hepatomegali, sarılık, nekrotizan enterokolit görülebilir. Yenidoğanlarda splenomegalinin ve lenf düğümlerinin palpe edilmesinin sepsisin değerlendirilmesinde yeri yoktur. Hepatomegali splenomegaliden daha sık görülmektedir (47). Oligüri üriner sistem bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Yenidoğan sepsisinin klinik bulguları Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yenidoğan Sepsisinin Bulguları (1,11)

SİSTEM	BULGULAR
Genel	Isı düzensizlikleri, emmeme, iyi görünmeyen bebek, ödem
Dolaşım sistemi	Taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanının 1-2 saniyeden uzun olması
Solunum sistemi	Taşıpne, siyanoz, inleme, burun kanadı solunumu, oksijen ihtiyacında artma, apne, interkostal veya subkostal çekilmeler
Cilt bulguları	Sarılık, peteşi, purpura, sklerema, apse, omfalit, püstül, kutis marmoratus
Santral sinir sistemi	Letarji, hipoaktivite, hipotonisite, bombe fontanel, zayıf veya tiz sesle ağlama, konvülziyon
Üriner sistem	Oligüri

2.1.8 Tanısal Yaklaşım

Yenidoğanların sistemik enfeksiyonlarında belirti ve bulguların genellikle hafif olması, hızlı fark edilememesi ve spesifik olmaması tanı konmasını güçleştirir.

a) Laboratuvar yöntemleri:

Yenidoğan sepsisi için altın standart, steril olması gereken vücut sıvılarında (kan, beyin omurilik sıvısı, idrar, eklem sıvısı, plevral sıvı) patojen mikroorganizmanın gösterilmesidir (48,49).

Menenjit, EBNS tanılı hastaların %20' sinden azında görülmektedir (25,49). Riskleri sebebiyle postnatal antibiyotik tedavisi başlanan ve semptomu olmayan hastalar, hemodinamisi stabil olmayan hastalar ve trombositopenisi olan hastalarda lomber ponksiyon önerilmemektedir (50,51). Sepsis tanılı yenidoğanların %20-25' ine, EBNS olgularının ise %13' üne menenjit eşlik etmektedir (52-55). İdrar kültüründe

patojen mikroorganizma üreme oranı düşük olduğundan rutin idrar kültürü örneği alınmamaktadır (56).

Yenidoğanda sepsis tanısı koymada tam kan sayımı, beyaz küre sayısı, immatur nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı ve mutlak nötrofil sayısı önemli bir yere sahiptir. Birçok sepsis protokolünde beyaz küre sayısı üst sınırı 30.000-40.000/mm³ olarak belirtilmiştir. Sepsis tanılı olguların üçte birinde lökositoz saptanmamıştır (49,57,58). Tablo 2’de postnatal yaş ve gestasyon haftasına göre nötrofil sayısı değerleri gösterilmektedir (59).

Tablo 2. Postnatal yaş ve gestasyon haftasına göre nötrofil sayısı (59)

Gestasyon haftası	Doğum sırasında	Doğumdan 6-8 saat sonra
>36 hafta	3500/mm ³	7500/mm ³
28-36 hafta arası	1000/mm ³	1500/mm ³
<28 hafta	500/mm ³	1000/mm ³

Nötrofil sayısındaki anormallik genellikle nötropeni şeklindedir. Tanı koymak veya dışlamak için, immatur nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı en duyarlı hematolojik ölçümdür (60). Yenidoğan sepsisi tanısı koymada trombositopeninin duyarlılığı %62,5 iken özgüllüğü ise %45 olarak gösterilmiştir (61, 62).

Yenidoğan sepsisinin erken tanısında önemli olduğu düşünülen sitokinler, hücre yüzey belirteçleri, akut faz proteinleri ve kompleman sistemi üyeleri son yıllarda çeşitli çalışmalarla incelenmiştir.

Akut faz proteinlerinden olan CRP, enflamasyona yanıt olarak karaciğerden sentezlenir. Hasarlı dokuların ya da patojen mikroorganizmaların oluşturduğu toksik maddeleri taşımaktadır (63). Yenidoğanlarda CRP değerini arttıran temel sebep enfeksiyon olmasına rağmen annede ateş öyküsü, zor doğum, EMR, fetal distres ve perinatal asfiksi gibi bazı nedenler sistemik enfeksiyon olmadan da CRP değerini arttırabilir. Bu yüzden CRP, EBNS için düşük özgüllüğe sahip bir belirteçtir. Normal değeri yenidoğanda 1 mg/dl’nin altındadır (64). 12-24 saat aralıklarla bakılan CRP düzeyinde artış görülmesi enfeksiyon tanısı koymada yardımcı bir faktördür (65). Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan ve kalsitoninin prohormonu olan bir akut faz

proteinidir (66). Postnatal 72. saatten sonra prokalsitonin düzeyi 2-2.5 ng/ ml üzerinde ise enfeksiyon lehine düşünülmelidir (67, 68). İntrakranial kanama, resusitasyon, asfiksi, erken doğum, uzamış membran rüptürü, doğum öncesi veya sonrası antibiyotik kullanımı, annede GBS kolonizasyonu, çok düşük doğum ağırlığı, sürfaktan uygulaması prokalsitonin düzeyinde yanlış pozitifliğe neden olabilir. Bu nedenle sonuçlar bu durumlar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (69-71). Enfeksiyon erken yanıtında önemli olan sitokinlerden olan interlökin-6 %89 duyarlılık ve %91 özgüllüğe sahiptir (72).

b) Tanısal algoritmalar:

Erken başlangıçlı neonatal sepsis tahmini için gestasyon haftası, insidans, EMR ve intrapartum antibiyotik uygulaması gibi bazı verileri kullanarak yapılan skorlama sistemleri bulunmaktadır (73). Töllner, European Medicines Agency (EMA, Tablo 3) gibi skorlamalarda EBNS tanısı için laboratuvar ve klinik bulgular beraber değerlendirilmektedir.

Tablo 3: EMA Sepsis Skorlama Sistemi

KLİNİK BULGULAR	LABORATUVAR BULGULARI
Vücut ısısı 38.5 °C üzerinde ya da 36 °C altında olması ve/veya ısı düzensizlikleri olması	Lökosit sayısı 4.000/mm ³ altında ya da 20.000/mm ³ üzerinde olması
Kardiyovasküler instabilite Bradikardi veya taşikardi Aritmi Diürezin <1 ml/kg/saat olması Tansiyon düşüklüğü Kapiller dolum zamanının uzaması	İmmatur/total nötrofil oranı 0.2 veya üzerinde olması
Cilt bulguları Peteşi, purpura	Trombosit sayısı 100.000/mm ³ altında olması

Solunumsal İnstabilite Takipne, artmış oksijen ihtiyacı, apne, mekanik ventilasyon ihtiyacı	CRP düzeyinin 15 mg/dl üzerinde ya da prokalsitonin düzeyinin 2 ng/mL üzerinde olması
Gastrointestinal Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon	Kan şekeri En az 2 defa hiperglisemi ya da hipoglisemi görülmesi
Non-spesifik İrritabilite Hipotonisite	Metabolik asidoz Baz açığının 10 mEq/L üzerinde ya da Serum laktat düzeyinin 2 mMol/L üzerinde olması

Klinik ve laboratuvar bulgularından her ikisinde de en az 2 pozitiflik olması klinik sepsis olarak yorumlanır.

Ayrıca EBNS tanı ve takibinde kullanılan bir diğer yöntem de anneden alınan vajinal servikal kültür incelemesidir. Kadınların doğum kanalı florası yaşa göre ve mukozal östrojen düzeyine göre farklılık göstermektedir. Kadınlarda prepubertal ve menopoiz sonrası dönemde stafilokoklar ve korinebakteriyumlar genital florada çoğunlukla bulunurken puberte sonrası menopoza kadar olan dönemde laktobasiller, koliform bakteriler, stafilokoklar, streptokoklar ve anaerob bakteriler daha sık görülmektedir. Normal sağlıklı bir kadında doğum kanalında en sık görülen bakteriler ise laktobasillerdir (74,75).

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Yenidoğanın geçici taşipnesi, mekonyum aspirasyonu, apne, aspirasyon pnömonisi, hipoksik iskemik ensefalopati, respiratuvar distres sendromu, intraventriküler kanama, metabolik sorunlar ve konjenital kalp hastalıkları gibi yenidoğanlarda sık görülen diğer hastalıklar neonatal sepsis olarak değerlendirilen hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir (25).

2.1.10 Tedavi

Neonatal sepsisin tedavisi muhtemel etkene yönelik başlanan ampirik tedavi ve etkenin bilindiği patojenlerin kesin tedavisi olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Erken neonatal sepsiste antibiyotik tedavisi:

Ampisilin veya penisilin G ve öncelikle gentamisin olmak üzere bir aminoglikozid grubu antibiyotik ampirik tedavide ilk tercihtir. Menenjit varlığı ya da şüphesinde sefotaksim ile daha yüksek bakterisid serum ve beyin omurilik sıvısı düzeyleri sağlanması sebebiyle ampisilin ve sefotaksim birlikte kullanımı tercih edilmelidir (11,64,76). Eğer bebek iyi durumda, laboratuvar değerleri normal sınırdan ve kültürlerde üreme yoksa ampirik antibiyotik tedavisi 36-48 saatte kesilir. Eğer bebek iyi durumda, laboratuvar değerleri anormal sınırdan ve kültürlerde üreme yoksa klinik sepsis olarak değerlendirilir ve 48-72 saat sonra laboratuvar ve fizik muayene bulguları ile değerlendirilerek ampirik tedavi devamı buna göre planlanır. Klinik sepsis tedavisine 7-10 gün olarak devam edilir. Kanıtlanmış sepsiste ise antibiyotik tedavisi 10 güne tamamlanır. Menenjit varlığında ise 14-21 gün tedaviye devam edilir (11).

2.2. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

2.2.1 Tanım

Otizm spektrum bozukluğu, yaşamın ilk birkaç yılında başlayan, sosyal becerilerde, bilişsel gelişimde, iletişimde gecikme, gerileme ve farklılıklara sebep olan nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB'nin ana bileşenleri karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşimde yetersizlik, stereotipik davranışlar, kısıtlı ilgili alanları ve duyuşal farklılıklardır (77).

2.2.2 Tarihçe

Otizm tanımlaması ilk defa 1943'de Leo Kanner tarafından "infantil otizm" olarak kullanılmıştır (78). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin resmi sınıflandırma sisteminde ilk defa 1980'de yayınlanan DSM-III'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) otizme yer verilmiştir. "Otistik Bozukluk" tanımıyla

DSM-IV’de yaygın gelişimsel bozukluklar tanımı altındaki 5 bozukluktan biri olarak yer almıştır. Diğer 4 bozukluk ise Asperger Bozukluğu, Rett Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluk (atipik otizm) olarak isimlendirilmiştir. 2013’de DSM-V’de otizmin tanı ve sınıflandırılmasında önemli farklılıklar yayınlanmıştır. Buna göre DSM-IV’te bulunan yaygın gelişimsel bozukluk tanımı altındaki başlıklar kaldırılmış ve "Otizm Spektrum Bozuklukları" olarak genel bir başlıkla isimlendirilmiştir. Rett Sendromu, DSM-V’de OSB başlığı altından kaldırılmıştır (79).

2.2.3 Epidemiyoloji

Otizm spektrum bozukluğu sıklığında yıllardan beri önemli bir artış dikkat çekmektedir. Fakat bu artışın hastalığın sıklığındaki artıştan mı yoksa tanı alma sıklığının artışından mı kaynaklandığı kesin değildir. CDC verileri incelendiğinde OSB yaygınlığı; 2000 yılında 6.7/1000, 2006 yılında 9.0/1000, 2010 yılında 14.7/1000, 2016 yılında 18.5/1000’e (1/54) yükseldiği bildirilmiştir. CDC’nin 2021 yılında yayınlanan son raporunda otizm yaygınlığının 1/44 oranında olduğu bildirilmiştir (80). OSB erkeklerde kızlardan 4 kat daha sık görülmektedir fakat kızlarda klinik seyri daha ağırdır (81).

2.2.4 Klinik Tablo

Otizm spektrum bozukluğu gelişimsel bir bozukluktur ve hayatın farklı dönemlerinde farklı klinik bulgular ile görülmektedir. Yaşamın ilk 3 ayında yenidoğan bebeğin bakım veren ile göz temasının olmaması veya az olması, sese yanıtızsızlık ve gülümsememe risk faktörü olarak yorumlanmalıdır (81). OSB için en sık başvuru zamanı olan 2-3 yaş arasında aileler sıklıkla konuşma gecikmesi sebebiyle doktora başvururlar. Seslenildiğinde adına cevap vermemesi, gösterilen objeye bakmaması, başka çocuklarla ilgilenmemesi OSB için riskli davranışlardandır. 4-5 yaş aralığında kanat çırpma, kendi etrafında dönme ve sallanma gibi tekrarlayıcı davranışlar sık görülür. Ergenlik döneminde OSB’ li bireylerin çoğu yaşlarına uygun olacak şekilde fiziksel olarak gelişirler. Fakat ruhsal olarak yaşlıtlarına göre daha geç yaşlarda olgunlaşırlar ve depresyona daha fazla eğilimlidirler.

2.2.5 Patogenez ve Risk Faktörleri

a) Genetik temeller:

Otizm spektrum bozukluğu çevresel faktörlerden etkilenen, poligenik olarak kalıtım gösteren, multifaktoriyel, karmaşık ve heterojen bir tablodur. Şimdiye kadar yapılmış genetik araştırmalar sonucu 100'den fazla gen ve genomik bölge otizm ile ilişkili bulunmuştur, idiyopatik otizm riski ile en yüksek oranda ilişkili bulunan iki gen SCN2A ve CHD8 olmuştur (82). Tek gen mutasyonlarının neden olduğu Frajil X sendromu, Timothy sendromu, Nörofibromatozis tip I, PTEN, Rett sendromu, Sotos sendromu, Joubert sendromu, Tüberoskleroz, WAGR sendromu, Cohen sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Williams sendromu, Angelman sendromu ve Duchenne musküler distrofisi vakalarının bir kısmında otizm bulguları belirgin olarak görülmektedir. Tek gen mutasyonlarının neden olduğu metabolik hastalıkların nörolojik etkileri kliniğe OSB bulguları olarak yansıyabilir. Bu hastalıklar arasında fenilketonüri, kreatin eksikliği sendromları, adenilosüksinat liyaz eksikliği, Smith-Lemli-Opitz sendromu bulunmaktadır (83).

b) Epigenetik ve çevresel faktörler:

Epigenetik ve çevresel faktörlerin; nörogelişimsel döneminde gen fonksiyonunun düzenlemesi, gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki değişiklikler (nörotransmisyon, metilasyonda bozukluk), nöronal oksidatif stres ve inflamasyon, nöroendokrinolojik bozulmalar, nörotransmitter aşırımında değişiklikleri, sinyal yollarında hatalar aracılığıyla OSB etiyolojisinde katkısı olduğu düşünülmektedir (84,85). Fetal nöronal gelişimi bozan gebelikte valproat maruziyeti, hava kirliliği, pestisit maruziyeti, ileri baba veya anne yaşı, annede diyabetes mellitus veya hipertansiyon varlığı, düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi perinatal faktörler çevresel risk faktörleri arasında sayılabilir (86). Yenidoğanda hipoksi, neonatal ensefalopati, APGAR skoru düşüklüğü, zor doğum, mekonyum aspirasyonu, anemi, sarılık, ABO veya Rh uyuşmazlığı otizm için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (87-92). Maternal ateş ve inflamasyonun da OSB etiyolojisinde rol aldığı bilinmektedir (8).

c) Nöroanatomik ve nörofizyolojik faktörler:

Otizimli olguların ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı geniş çaplı bir çalışmada otizimli olguların putamen, pallidum, amigdala, nükleus akkumbens

alanlarının belirgin küçük olduğu, her iki hemisferde de frontal kortekste kalınlığın arttığı, temporal kortekste kalınlığın ve gri madde hacminin azaldığı gösterilmiştir (93). Otizmli dil alanlarında belirgin yetersizlikten hemisferler arası senkronizasyonun zayıflaması sorumlu tutulmuştur (94). OSB’li bireylerde, epilepsi sıklığı %5 ile 46 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (95,96).

d) İmmünolojik faktörler:

Otizm spektrum bozukluğu patogeneğinde immünolojik mekanizmaların rol aldığına dair çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalarda, inflamasyonun, sitokin disregülasyonunun, anti-beyin antikorlarını içeren immün disfonksiyonun ve otoimmünitenin nöronal işleyişi bozarak otizm gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir (97). OSB’li olgulara yapılan postmortem çalışmalarda beyin dokularında mikrogliya etkinliği artışı ve yüksek sitokin seviyeleri belirtilmiştir (98). interlökin-1, gama-interferon, ve interlökin-6 gibi sitokinlerin düzeyinde artışın sosyal iletişimde azalma, uyku bozuklukları, sosyal davranış sorunları ve anhedoni gibi belirtilere yol açtığı gösterilmiştir (99). Allerjiler, enfektif ajanlar, toksik metaller gibi birçok neden inflamasyon aracılığıyla kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışına neden olarak periferik antikorlara karşı santral sinir sistemini koruyamaz hale getirmektedir (100,101). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda intrauterin dönemde maternal disbiyozisin fetal beyin dokusunun gelişimini olumsuz etkilediğı gösterilmiştir (9).

2.2.6 Tanılama Süreci

Çocukluk çağı başlangıçlı nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında tanımlanan Otizm Spektrum Bozukluğunun güncel tanı kriterleri DSM-5’de yer almaktadır. Tablo 4’ de DSM-5 kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 4: DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Kriterleri (94)

A. Şimdiki durumda ya da öyküsünde var olan birden çok ortamda aşağıda gösterildiği gibi toplumsal iletişim ve karşılıklı toplumsal etkileşimde süregiden eksiklikler 1) Toplumsal-duygusal karşılık vermede eksiklikler (örneğin, anormal toplumsal yaklaşım ve karşılıklı sohbeti sürdürmedeki yetersizlikler, ilgi alanları, duyguları ya da izlenimlerini paylaşmaktaki azlık, toplumsal etkileşimleri başlatma ya da sürdürmedeki yetersizlik gibi). 2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişim davranışlardaki eksiklikler (örneğin, göz teması ve vücut dilindeki anormallikler ya da jestleri anlamak ve kullanmaktaki eksiklikler, yüz ifadelerinin hiç bulunmayışı gibi). 3) İlişki geliştirme, sürdürme ya da ilişkileri anlamaktaki eksiklikler (örneğin, farklı toplumsal bağlamlara göre davranışlarını ayarlama güçlükleri, hayali oyunları birlikte oynama ya da arkadaş edinmedeki güçlükler, arkadaşlık kurmaya ilgisiz olma gibi). <i>Şimdi ağırlık düzeyini belirleyin:</i> <i>Ağırlık düzeyi, toplumsal iletişim yetersizlikleri ile kısıtlı ve yineleyici davranış örüntüsüne dayanır.</i>
B. Şimdiki durumda ya da öyküsünde var olan aşağıdakilerden en az ikisinde kısıtlı, yineleyici davranış, ilgi alanı ya da aktivite örüntüsü. 1) Devinimlerde, nesnelerin kullanımında ya da konuşmada stereotipi ya da yineleyicilik olması (örneğin, basmakalıp hareketler, oyuncakları sıraya dizme ya da nesneleri döndürme, ekolali, anlamsız ifadeler kullanma). 2) Aynılıkta ısrar etme, rutinlere esneklik göstermeden sıkı sıkıya bağlı olma ya da sözel veya sözel olmayan davranışların törenselleşmiş örüntüsü (örneğin, ufacık değişimlerde bile aşırı sıkıntı yaşama, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yoldan gitme ya da aynı yemeği tercih etme). 3) Yoğunluk düzeyi ya da odağı anormal olan, oldukça kısıtlı ve değişmez ilgi alanları (örneğin, alışılmadık nesnelere güçlü bağlılık gösterme, aşırı uğraşma, abartılı şekilde sınırlı ve yineleyen ilgi alanları).

4) Çevredeki duyuşal uyarınlara aşırı ya da yetersiz tepki verme ya da alışılmadık ilgi gösterme (örneğin, acıya/sıcağa karşı duyarsızlık, belirli ses ve dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki verme, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışıık ya da devinimle görsel büyülenme).

Şimdi ağırlık düzeyini belirleyin:

Ağırlık düzeyi, toplumsal iletişim yetersizlikleri ile kısıtlı ve yineleyici davranış örüntüsüne dayanır.

C. Belirtilerin erken gelişim döneminden itibaren görülmesi gerekir (ancak belirtiler, toplumsal gereklilikler kısıtlı kapasitesini aşana kadar kendini tam olarak göstermemiş ya da öğrenilmiş bazı yöntemlerle maskelenmiş olabilir).

D. Belirtiler toplumsal, uğraşsal ya da güncel işlevlere ait diğer önemli alanlarda klinik olarak önemli bozulmaya yol açar.

E. Bu bozukluklar anlıksal gelişim bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz. Anlıksal gelişim bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu çoğu kez bir arada bulunur. Otizm spektrum bozukluğu ve anlıksal gelişim bozukluğu tanılarını bir arada koyabilmek için toplumsal iletişimin genel gelişim düzeyinden beklenebilecekten az olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk tanıları alan bireylere OSB tanısı konmalıdır. Toplumsal iletişimde ciddi yetersizlikler bulunan ancak otizm spektrum bozukluğu tanı ölçütlerini karşılamayan bireyler, sosyal (pragmatik) iletişim bozukluğu açısından değerlendirilmelidirler.

Belirtiniz:

-Eşlik eden anlıksal gelişim bozukluğu bulunuyor ya da bulunmuyor,

-Eşlik eden konuşma bozukluğu bulunuyor ya da bulunmuyor,

-Bilinen tıbbi, genetik veya çevresel etken ile ilişkili,

-Başka bir nörogelişimsel, zihinsel ya da davranışsal bozuklukla ilişkili,

-Katatoni var.

Otizm spektrum bozukluğunda en iyi sonuç, erken yaşta tanı konarak en kısa zamanda özel eğitim ve davranış terapisi başlanarak alınmaktadır (102). Bütün çocuklar Amerikan Pediatri Akademisi' nin önerisine göre 18. ve 24. aylarda OSB

açısından taranmalıdır (103). Tarama testlerinden yaygın olanları CHAT (Checklist for Autism in Toddlers), M-CHAT, PDDST (Pervasive Developmental Disorders Screening Tests-Stage I and II), ESAT (Early Screening for Autistic Traits) ve ASAS (Australian Scale for Asperger's Syndrome)' tır. Bunların içinde otizmin erken tanısında en çok üzerinde durulan CHAT ve modifiye formu olan M-CHAT'dir. M-CHAT uygulanması ve değerlendirilmesi kolay, genel toplum taraması için kullanılabilir, ülkemizde güvenirliği ve geçerliliği önceki yayınlarda belirlenmiş ve tahmin değeri yüksek olan bir tarama testidir (104,105). M-CHAT anne babaya sorulan 23 soru ve çocuğun gözlemlendiği 5 sorudan oluşan bir tarama leğidir. Kullandığımız ölçekte otizmi ayırt etmede en belirleyici olan maddeler kritik madde olarak adlandırılmaktadır. Bir ocuğun M-CHAT' de başarısız olması 23 sorunun en az herhangi üçünde veya 7 kritik sorunun en az herhangi ikisinde başarısız olması anlamına gelmektedir.

Otizm spektrum bozukluğu tanısında altın standart tanı araçları ADOS-2 ve Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)' dir. ADOS-2 12. aydan başlayarak ergenlere ve yetişkinlere de uygulanabilir. ADOS-2, değerlendirmeyi yapan uzmana standart bir ortam sağlayarak hastanın iletişim ve sosyal becerilerini en iyi şekilde değerlendirme imkânı verir. Yaklaşık 1 saat olan muayene kısmından sonra 15-20 dakika süren bir değerlendirme bölümü vardır. Ülkemizde ve dünyada sadece eğitimini alan sertifika sahibi psikolog ve ocuk psikiyatristleri tarafından uygulanabilmektedir. ADOS-2 ve ADI-R'ın birlikte kullanımı 2-3 yaş arası 65 çocukta yapılan bir çalışmada %83 duyarlılık ve %100 özgüllük sağlamıştır (106).

2.2.7 Tedaviye Bütüncül Yaklaşım

ocuğuna OSB tanısı konulduktan sonra duygusal olarak zor bir sürece giren aileler bazen bu durumu kabullenemezler. OSB'nin bilinen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır ve hastalık yaşam boyu sürmektedir. Otizmde tedaviler, bireysel planlanmış davranışsal-eğitsel yaklaşımlar ve farmakolojik yaklaşımlarla sürdürülmektedir (107). Günümüzde uygulanan pek çok otizm müdahale programı kökenini uygulamalı davranış terapisi yönteminden alır. Uygulamalı davranış terapisi, 2-5 yaş arası çocuklara, 20-40 saat/hafta gibi yoğun bir programla bireysel seanslarda

uygulanır. İstenen davranışları güçlendirmeyi, sorunlu davranışları azaltmayı amaçlayan davranışçı bir yöntemdir (108). OSB’de kullanılan farmakolojik müdahaleler eşlik eden psikopatolojileri iyileştirmeye yöneliktir. OSB’de görülen psikiyatrik komorbiditeler Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Davranım Bozuklukları, Karşıt Olma/Karşıt Gelme Bozukluğu, Tik Bozukluğu, Anksiyete Bozukluğu, Obsesif kompulsif bozukluk, Duygudurum Bozuklukları, uyku bozuklukları olarak sayılabilir (109-112). OSB kliniğine ruhsal hastalıkların yanında diğer tıbbi komorbiditeler de eşlik edebilmektedir. Epilepsi, gastrointestinal yakınmalar (kabızlık, ishal, karın ağrısı, reflü, şişkinlik, gıda allerjisi gibi), allerjik hastalıklar (astım, atopik dermatit, allerjik rinit) OSB’ye eşlik edebilen diğer tanılar arasında bildirilmiştir (113,114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Tek merkezli ve gözlemsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden (SBÜ) tez onamı alındı. Çalışmamıza SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.01.2023 tarihli 23/6 karar numaralı yazıyla onay alındıktan sonra başlandı.

3.2. Katılımcı Seçimi

Araştırmamızda SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında yatan 1961 bebek bilgileri tarandı. Anne kültürleri alınmış 131 yenidoğanın 9'u eksitus olması, 36'sı prematüre olması, 27'si ise ailelerine ulaşamadığı için çalışmaya dâhil edilemedi. Anne servikal-vajinal kültürleri alınan ve erken sepsis tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 59 term bebek çalışmaya dâhil edildi (Şekil 1).

3.2.1. Araştırmaya Dâhil Etme Kriterleri

- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde erken sepsis nedeniyle yatan bebekler

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Anne servikal-vajinal kültürü olmayan bebekler
- Prematüre bebekler
- Eksitus olan bebekler
- Çalışmaya dâhil olmak istemeyen veya ailesine ulaşamayan bebekler

3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında yatan, anne servikal-vajinal kültürleri alınmış ve EBNS nedeniyle tedavi görmüş 131 bebek tespit edildi. 18-36 ay arasında anne kültüründe üreme olan ve olmayan bebeklerden OSB taraması için ulaşılabilen bebek sayısı 59 idi. Çalışmaya dâhil olmayı kabul eden ailelerden çalışma öncesi aydınlatılmış onam formu alındı. 59 çocuğa aileleri gözetiminde SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmakta olan sertifikalı çocuk gelişim psikoloğu tarafından M-CHAT uygulandı. M-CHAT, 18-36 ay arasındaki çocuklarda OSB belirtilerini tespit amacıyla uygulanan ve 23 sorudan oluşan bir tarama testidir. Uygulaması 10-15 dakika sürmektedir. Aşağıdaki tabloda M-CHAT içeriği ve soruları verilmiştir.

Tablo 5. Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT)

Lütfen aşağıdaki soruları çocuğunuzun genelde nasıl olduğunu göz önünde bulundurarak cevaplamaya çalışın. Eğer belirli bir davranışı nadiren yapıyorsa (bir veya bir iki kere), çocuğunuz o davranışı yapmıyormuş gibi yanıtlayın.

1. Çocuğunuz sallanılmaktan ya da dizinizde hoplatılmaktan veya benzeri oyunlardan hoşlanır mı?

Evet /**Hayır**

2. Çocuğunuz başka çocuklarla ilgilenir mi?

Evet /**Hayır**

3. Çocuğunuz eşyalara (örneğin koltuk, kütüphane vb.) ve benzeri şeylere tırmanmayı sever mi?

Evet /**Hayır**

4. Çocuğunuz ce-e (yüzünüzü ellerinizle kapatıp açarken ce-e demek) ve saklambaç oyunlarından hoşlanırmı?

Evet /**Hayır**

5. Çocuğunuz hiç hayali oyun oynar mı? (örneğin, telefonu alıp karşısında biri

varmış gibi konuşur mu veya oyuncak bebeğinin altını temizliyormuş gibi yapar mı?)

Evet /**Hayır**

6. Çocuğunuz ne olduğunu merak ettiği bir şeyi (sormak amacıyla) işaret parmağıyla gösterir mi?

Evet /**Hayır**

7. Çocuğunuz bir şeyin ilgisini çektiğini belirtmek için işaret parmağıyla gösterir mi?

Evet /**Hayır**

8. Çocuğunuz küçük oyuncakları (araba, lego gibi) ağzına almadan, fırlatıp atmadan veya elinde sallamadan (amacına uygun) oynar mı?

Evet /**Hayır**

9. Çocuğunuz bazı şeyleri (eşyalar, oyuncaklar gibi) göstermek için size getirir mi?

Evet /**Hayır**

10. Çocuğunuzla bir-iki saniyeden daha uzun süreli göz teması (gözünüzün içine bakması) kurabiliyor musunuz?

Evet /**Hayır**

11. Çocuğunuzun bazı seslerden aşırı derecede rahatsız olduğunu gözlemlediniz mi?

Evet /Hayır

12. Çocuğunuza baktığınızda ya da güldüğünüzde o da size güler mi?

Evet /**Hayır**

13. Çocuğunuz sizi taklit eder mi?

Evet /**Hayır**

14. Çocuğunuza ismiyle çağırduğunuzda size yanıt verir mi?

Evet /**Hayır**

15. Çocuğunuza aynı odada bulunan bir eşyayı (örneğin, oyuncakğı) işaret ettiğinizde, gösterdiğiniz eşyaya bakar mı?
Evet /**Hayır**
16. Çocuğunuz yürüyor mu?
Evet /**Hayır**
17. Sizin baktığınız şeylere çocuğunuz da bakar mı?
Evet /**Hayır**
18. Çocuğunuz yüzünün önünde parmaklarıyla anlaşılmaz hareketler yaparak ellerini seyreder mi?
Evet /Hayır
19. Çocuğunuz bir şeyler yapmaya çalışırken sizin dikkatinizi çekmek için çaba gösterir mi?
Evet /**Hayır**
20. Hiç çocuğunuzun iyi işitmediğinden endişe duydunuz mu?
Evet /Hayır
21. Çocuğunuz çevresindeki insanların neler söylediğini/konuştuğunu anlar mı?
Evet /**Hayır**
22. Çocuğunuz bazen boşluğa bakıyormuş gibi dalıp gider mi?
Evet /Hayır
23. Çocuğunuz bilmediğı bir durumla karşılaştığı zaman sizin davranışınızı anlamak amacıyla yüzünüze bakar mı?
Evet /**Hayır**

M-CHAT’de 11, 18, 20 ve 22. sorularda evet olumsuz, diğer sorularda hayır olumsuz yanıttır. M-CHAT’de 2, 7, 9, 13, 14, 15 numaralı sorulardan en az herhangi ikisinde ya da tüm 23 sorudan en az herhangi üçünde olumsuz yanıt alınmışsa çocuk OSB açısından riskli olarak değerlendirilir. Daha sonra çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanına yönlendirilir. Ülkemizde M-CHAT ile ilgili yapılan adaptasyon çalışmalarında orijinal M-CHAT’den farklı olarak 5, 10, 17, 19 ve 21. soruların OSB tanı gücü değerin yüksek olduğu belirtilmiştir. Orijinal M-CHAT’den farklı olarak

13. sorunun ise OSB riskini belirlemede düşük bir değere sahip olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden ülkemizde yapılan M-CHAT’de 2, 5, 7, 9, 10, 14, 15, 17, 19 ve 21. soruların en az herhangi ikisinde veya 23 sorudan en az herhangi üçünde olumsuz yanıt alınmışsa çocuk OSB açısından riskli olarak değerlendirilir ve kesin tanı için bir çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanına yönlendirilir.

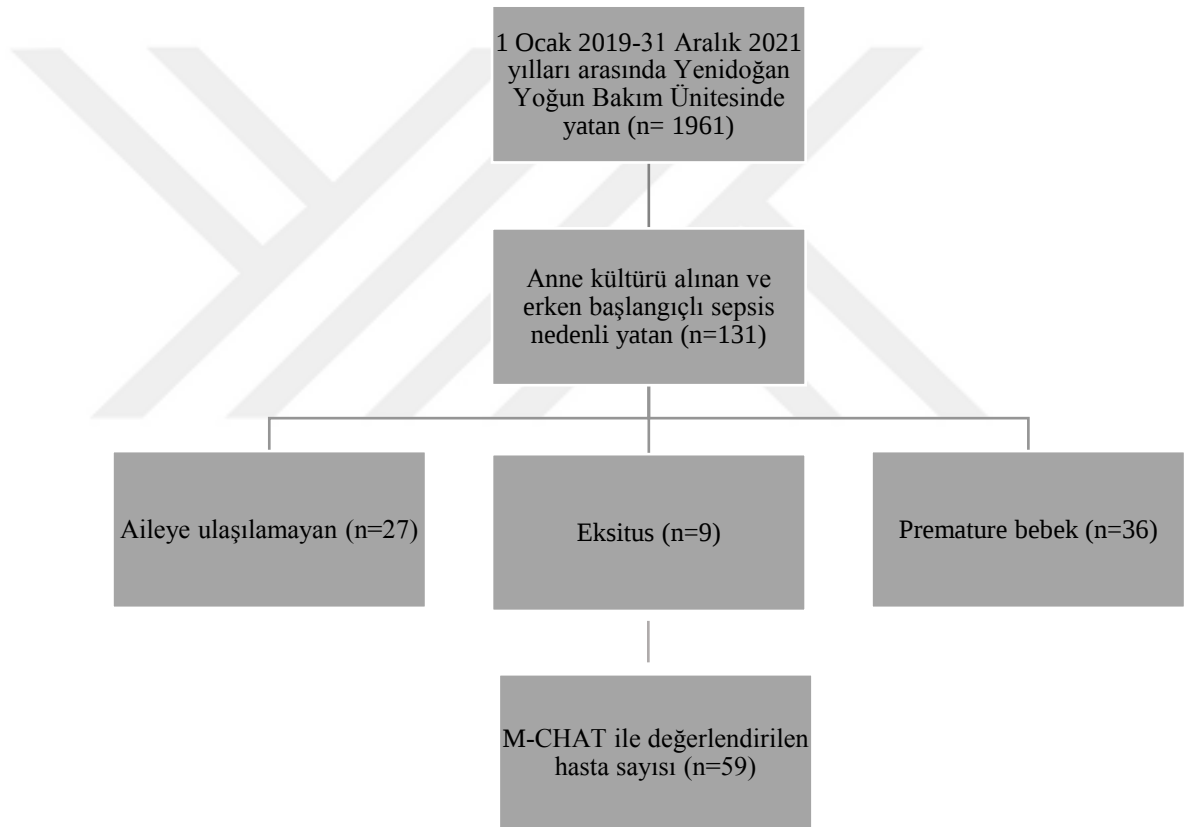
Çalışmamızda 59 hastada yapılan M-CHAT sonucunda şüpheli olarak değerlendirilen 6 hasta Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi uzmanı tarafından ADOS-2 ile değerlendirildi. ADOS-2 OSB olduğundan şüphelenilen bireyleri değerlendirmek için kullanılan standartlaştırılmış bir değerlendirme aracıdır. Her biri farklı yaş aralıkları ve dil becerileri için tasarlanmış çeşitli modüllerden oluşur. Toddler Modül, 12 ve 30 ay arasındaki çocuklar için tasarlanmıştır. Modül 1, 31 aydan büyük olan ve istikrarlı olarak cümle kullanımı olmayan bireyler için, Modül 2 cümle halinde konuşması olan ancak sözel olarak akıcı olmayan bireyler için tasarlanmıştır. ADOS-2 modülleri, bireyin tepkilerini ve davranışlarını puanlamak ve yorumlamak için algoritmalar kullanır. ADOS-2’de, farklı modüllerde farklı puanlama sistemleri kullanılabilir, ancak genel olarak puanlama işleyişine göre, her bir modülde değerlendirilen ölçütler (örneğin, göz teması, jestler, taklit yetenekleri gibi) ve gözlem durumları belirlenir. Gözlem durumları, bireyin çeşitli sosyal ve iletişim etkileşimlerini içerir ve değerlendiricinin bireyin tepkilerini ve davranışlarını gözlemlemesine olanak tanır. Her bir ölçüt için bir puanlama skalası kullanılır. Bu skalalar, genellikle 0 ile 3 arasında puanları içerir, 0 en düşük puanı ve 3 en yüksek puanı temsil eder. Puanlar, bireyin gösterdiği davranışın ne kadar belirgin veya yaygın olduğuna bağlı olarak atanır. Değerlendirici, farklı ölçütler için verilen puanları toplar. Toplam puanlar, belirli bir kategori veya alt alan için bireyin performansını yansıtır. Bu toplam puanlar, OSB belirtilerini değerlendirmek üzere belirlenmiş eşik puanlarla karşılaştırılır. Toplam puanlar, kesme noktaları veya eşik değerleri ile karşılaştırılır. Bu eşik değerleri, OSB belirtilerinin varlığı veya şiddeti konusunda değerlendirme yapmak için kullanılır. Değerlendirici, bu kesme noktalarına göre bireyin OSB olup olmadığını veya belirli bir seviyede belirtiler gösterip göstermediğini yorumlar.

Çalışmaya dâhil edilen 59 hastanın demografik, prenatal, biyokimyasal ve maternal verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi işlem sistemi üzerinden incelendi.

Sepsis tanısı alındığında yaşı 72 saatten küçük olanlar EBNS olarak kabul edildi. Gestasyonel haftayı belirlerken varsa ultrason verisi değerlendirildi. Ultrason verisi yoksa son adet tarihi ile Naegele formülü (son âdetin ilk gününe 7 gün eklendi ve 3 ay çıkarıldı) kullanıldı. 37-42 gestasyon haftası arasında doğan bebekler term bebek olarak değerlendirildi. Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre 10. persantilden düşük ise GH'ye göre düşük doğum tartılı olarak değerlendirildi. Bebeğin doğumundan itibaren hastaneye yatışı 0-24 saat arasında oldu ise hastaneye yatış günü 1. gün olarak kabul edildi. Bebeğin doğumundan itibaren hastaneye yatışı 24-48 saat arasında oldu ise hastaneye yatış günü 2. gün olarak kabul edildi. Doğumda pozitif basınçlı ventilasyon veya kardiyak kompresyon ve ilaç uygulandı ise doğumda resüsitasyon yapılmış olarak kabul edildi. Bebeğin doğum şekli (sezaryen/ vajinal doğum), doğum ağırlığı (gram), doğum baş çevresi (cm), doğum boyu (cm) kaydedildi. Maternal bilgilerden anne yaşı (yıl), gebelik sayısı, varsa gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gestasyonel hipertansiyon (GHT), idrar yolu enfeksiyonu (İYE), EMR verileri kaydedildi. GDM, belirtileri gebelikte başlayan ve tanısı gebelikte konan farklı şiddetlerdeki glukoz tolerans bozukluğudur. GHT gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri gibi sistemik bulguların olmadığı, 140/90 mmHg ve üzerinde kan basıncı değerleri görülen bir hastalıktır. Gebelikte annenin idrar kültüründe üreme olması gebelikte İYE olarak kabul edildi. EMR ise GH bakılmaksızın koryoamniyotik membranların doğum eyleminden önce rüptüre olmasıdır. Doğum öncesi 24 saat aralığında annenin ateşinin 38 C° üzerine çıkması annede ateş varlığı olarak kabul edildi. Antibiyotik tedavisinin başlangıcından bitimine kadar olan süre (gün) ve kullanılan antibiyotikler kaydedildi. Annelerden alınan servikal ve vajinal sürüntü örnekleri Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde True Line marka steril eküvyonlu kültür tüplerine alındı. Mac Conkey agar, Columbia agar+%5 koyun kanı, Thayer Martin besiyerine ekildi. Üreme olup olmadığı 24. ve 48. saatte değerlendirildi. Annelerden, steril idrar kabına alınan orta akım idrar örnekleri CHROM agar besiyerine ekildi. Üreme olup olmadığı 24. ve 48. saatte değerlendirildi. Serum için Sarstedt Monovette marka jelli ve vakumlu 0,5 ml'lik iki biyokimya tüpüne 1 ml kan alındı. Tam kan sayımı için EDTA'lı Sarstedt Monovette marka vakumlu 0,5 ml'lik tüplere 0.5 ml kan alındı. Kord ph, bikarbonat ve baz fazlalığı (BE) analizleri için Sarstedt Monovette marka lityum heparinli tüplere 1ml kadar kan alındı. Biyokimya

laboratuvarında CRP testi Cobas 8000 e 501 (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya otoanalizöründe immünötürbidimetrik yöntemle çalışıldı. Tam kan sayımı parametrelerinden lökosit, hemoglobin ve trombosit testleri Mindray-6800 Plus (China) hemogram cihazında sırasıyla akım sitometri, kolorimetrik ve empedans yöntemiyle çalışıldı. Kord ph, iyon selektif elektrot yöntemiyle Siemens Rapidlab 1200 (Germany) cihazında çalışıldı. Kord bikarbonat ve BE testleri ise Siemens Rapidlab 1200 (Germany) cihazından hesaplamalı olarak elde edilmiştir.

Şekil 1. Hasta Akış Diagramı



3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için dağılımı normal olan verilerde

ortalama, standart sapma, dağılımı anormal olanlar için ortanca interquartile range (%25-75) olarak verildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. İki grubun kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Fisher's Exact testi kullanıldı. İki grubun dağılımı normal olmayan numerik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Otizmi belirleyen faktörlerin Logistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 59 yenidoğanın ortalama gestasyon haftası $38,7 \pm 1,1$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 3332 ± 541 gram idi ve 36'sı (%61) erkekti ve 40'ında (%67,8) sezaryen doğum mevcuttu. Annelerin ortalama yaşı $27,4 \pm 6,2$ yılı ve 5'inin (%8,5) GHT'si, 6'sının (%10,2) GDM'si, 7'sinin (%11,9) EMR öyküsü, 2'sinin İYE öyküsü (%3,4) vardı. Çalışmaya dâhil edilen 59 hastanın 24'ü (%40,6) 18-24 ay aralığında iken, 17'si (%29) 24-30 ay aralığında iken, 18'i (%30,4) 30-36 ay aralığında iken hastaneye çağrıldı. Yapılan M-CHAT sonucunda 6'sı (%11,1) otizm açısından şüpheli bulundu. 53 (%88,9) hasta otizm açısından risksiz bulundu ve ek değerlendirmeye alınmadı. Otizm açısından riskli bulunan 6 hasta tekrar aynı ay içinde çağrılarak ADOS-2 ile değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan 1'i OSB tanısı almaz iken 5'i (%8,4) OSB tanısı aldı. Otizm tanısı almayan 54 hastanın ortalama gestasyon haftası $38,7 \pm 1,1$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 3317 ± 557 gram idi ve 33 tanesi (%61,1) erkekti ve 36'sı (%66,6) sezaryen doğumdu. Annelerin ortalama yaşı $27,1 \pm 6,2$ yıl idi. Annelerin 5'inin (%9,2) GHT'si, 6'sının (%11,1) GDM'si, 7'sinin (%12,9) EMR, 2'sinin İYE öyküsü (%3,7) vardır. Otizm tanısı alan 5 hastanın ortalama gestasyon haftası $37,7 \pm 2$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 3498 ± 312 gram idi. 3'ü (%60) erkekti ve 4'ü (%80) sezaryen doğumdu. Annelerin ortalama yaşı $30,4 \pm 5,8$ yıl idi. EBNS tanısı almış term bebeklerin tamamının, otizm tanısı alan 5 hastanın ve otizm tanısı almayan 54 hastanın demografik özellikleri ve maternal özellikleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik ve maternal özellikleri

Özellikler		Tüm hastalar (N=59)	OSB olmayanlar (N=54)	OSB Olanlar (N=5)	p
Demografik özellikler					
Gestasyon haftası (hafta), Ortalama (SD)		38,7(1,1)	38,7(1,1)	37,7(2,0)	0,850
Bebeğin hastaneye yatış günü, n (%)	1.gün	55 (%93,2)	51 (%94,4)	4 (%80)	0,219
Cinsiyet, n (%)	Erkek	36 (%61)	33 (%61,1)	3 (%60)	0,961
Doğum ağırlığı (gr), Ortalama (SD)		3332(541)	3317(557)	3498(312)	0,320
Doğum boyu (cm), Ortalama (SD)		50,9(3)	50,9(3,1)	50,4(1,9)	0,426
Baş çevresi (cm), Ortalama (SD)		35,3(1,5)	35,2(1,6)	36,3(0,9)	0,113
Gestasyon haftasına göre ağırlık, n (%)	SGA	3(7,2)	3(5,5)	0(0)	*
Doğum şekli, n (%)	Sezaryen	40 (67,8)	36(%66,6)	4 (%80)	0,542
Maternal özellikler					
Anne yaşı (yıl), Ortalama (SD)		27,4(6,2)	27,1(6,2)	30,4(5,8)	0,252
Gebelik sayısı, n (%)	Nullipar	17 (28,8)	16 (29,6)	1 (20)	0,550
Erken membran rüptürü, n (%)		7 (%11,9)	7 (%12,9)	0 (%0)	*
Gestasyonel diyabet, n (%)		6 (10,2)	6 (%11,1)	0 (%0)	*
Gestasyonel hipertansiyon, n (%)		5 (8,5)	5 (%9,2)	0 (%0)	*
Gebelikte idrar yolu enfeksiyonu, n (%)		2(3,4)	2(%3,7)	0(%0)	*
Annede ateş n (%)		0(%0)	0(%0)	0(%0)	*

OSB: Otizm spektrum bozukluğu, SD: Standard deviation SGA: Small for gestational age

*Veri sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmaya dâhil edilen 59 yenidoğanın ortalama kord pH'ı $7,29 \pm 0,11$, ortalama yatış CRP'si $15,1 \pm 20,4$ mg/L ve ortalama antibiyotik tedavisi süresi $7,8 \pm 4,8$ gün idi.

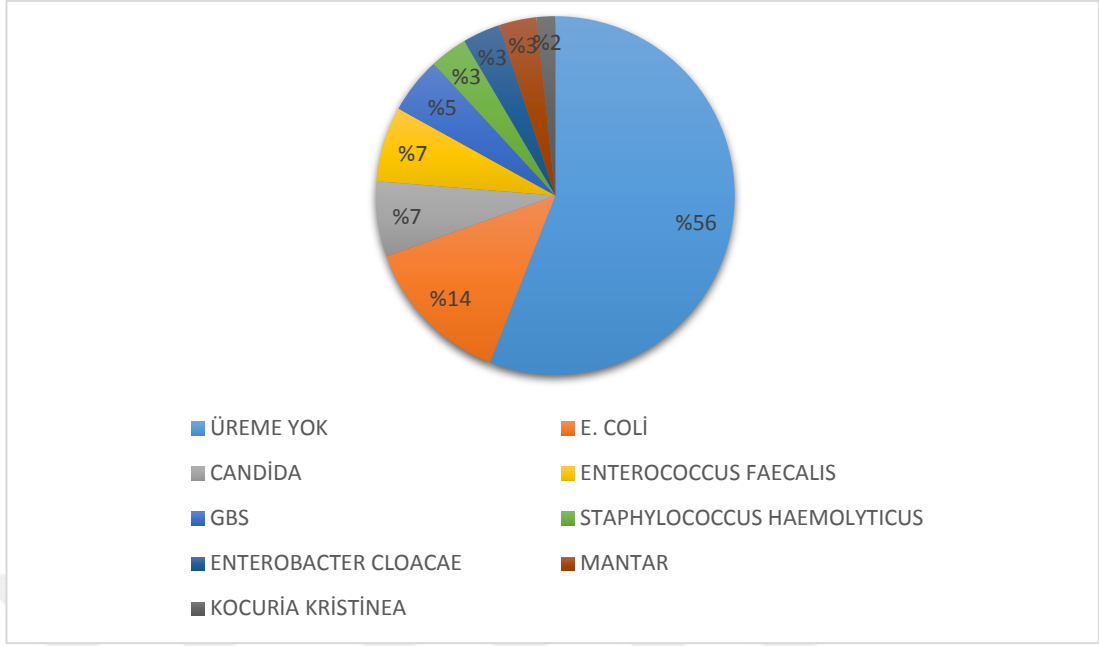
OSB olan bebeklerin ortalama kord pH'ı OSB olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla, $7,37\pm0,05$ ile $7,29\pm0,11$, $p=0,038$). Erken sepsis tanısı almış term bebeklerin tamamının ve otizm tanısı alan 5 hastanın ve otizm tanısı almayan 54 hastanın biyokimyasal verileri ve klinik özellikleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri

	Tüm hastalar (N=59)	OSB olmayanlar (N=54)	OSB olanlar (N=5)	P
Laboratuvar bulguları				
Kord ph, Ortalama (SD)	7,29(0,11)	7,29(0,11)	7,37(0,05)	0,038
Kord bikarbonat (mmol/L), Ortalama (SD)	20,8(2,9)	20,6(3)	22,7(1,08)	0,068
Kord baz açığı (mmol/L), Ortalama (SD)	-3,9 (4,1)	-4,2(4,2)	-1,08(1,2)	0,058
Yatış C-reaktif protein (mg/L), Ortalama (SD)	15,1(20,4)	15,8(21,1)	7,6(8,8)	0,601
Yatış lökosit ($10^3/uL$), Ortalama (SD)	18,6 (5,8)	18,7(6,1)	17,7(1,7)	0,870
Yatış hemoglobin (g/dL), Ortalama (SD)	17,8(2,1)	17,9(2,1)	17,2(1,5)	0,355
Yatış trombosit ($10^3/uL$), Ortalama (SD)	227(87)	224(85)	252(109)	0,334
Klinik özellikler				
Doğumda resüsitasyon varlığı, n (%)	5(8,5)	5 (%9,2)	0 (%0)	0,477
Hastanın toplam yatış süresi (gün), Ortalama (SD)	8,5 (4,2)	8,5(4,3)	8(3,9)	0,836
Tam enteral beslenmeye geçiş süresi (gün), Ortalama (SD)	2,8 (2,6)	2,8(2,6)	3,4(2,8)	0,565
Antibiyotik tedavisi süresi (gün), Ortalama (SD)	7,8 (4,8)	7,8(4,3)	7,6(4,5)	0,726
Ampisilin+Gentamisin, n (%)	45 (76,3)	42 (77,8)	2 (40)	0,583
Anne kültüründe üreme n (%)	26(%44,1)	23(42,6)	3(60)	0,646

OSB: Otizm spektrum bozukluğu, SD: Standard deviation

Çalışmaya dâhil edilen 59 hastanın annelerinden alınan servikal vajinal kültürler arasında 33 annede (%55,9) üreme görülmezken 26 annede (%44,1) üreme saptandı. Üretilen patojenlerin arasında E. Coli %14 ile birinci sırada yer aldı. Anne kültürlerinde üretilen patojenlerin sınıflandırılması aşağıda Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Anne kültürlerinde üretilen patojenlerin sınıflandırılması

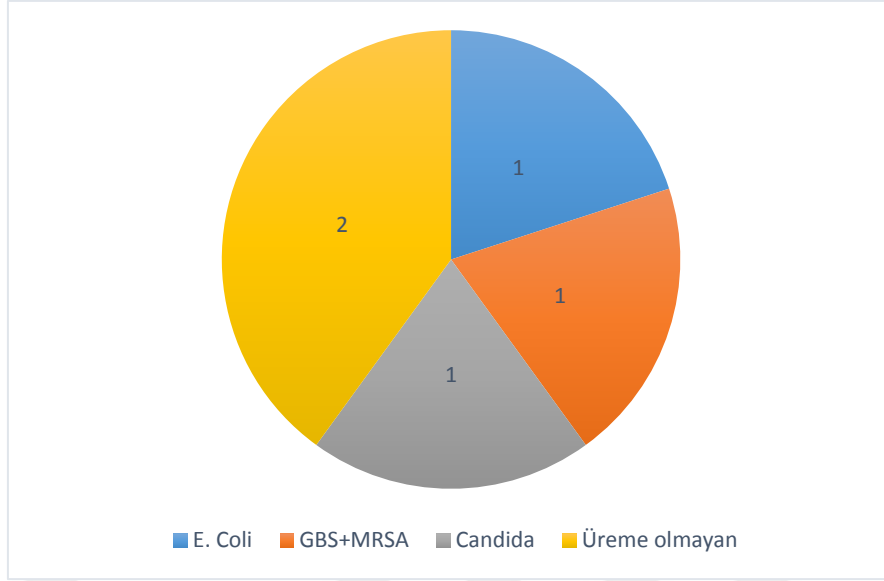
Çalışmaya dâhil edilen hastaların annelerinin hiçbirinde antenatal antibiyotik kullanımı öyküsü yoktu. Hastalardan alınan kan kültürlerinin 2 tanesinde üreme oldu, 57 tanesinde üreme olmadı. Üreme olan 2 hastada E. Coli üremesi oldu. Hastalara yenidoğan yoğun bakım yatışlarında uygulanan antibiyotik tedavi rejimleri değerlendirildiğinde hastaların 45'ine (%76,3) sadece ampicilin + gentamisin rejimi uygulanmışken diğer hastalara çoklu antibiyotik kullanılmıştır. Sadece ampicilin + gentamisin profilaktik tedavi uygulama oranları OSB olan ve olmayan bebeklerde benzerdi ($p=0,583$) (Tablo 7).

Otizm tanısı alan 5 hastanın ADOS-2 iletişim skoru ortancası 3 (IQR 2,5-3), karşılıklı etkileşim skoru ortancası 9 (IQR 6-10), kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış skoru ortancası 2 (IQR 1,5-2,5), toplam skoru ortancası 14 (IQR 10-16) idi. ADOS-2 ile değerlendirilen 6 hastanın ADOS-2 sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 8. MCHAT sonucu şüpheli görülen 6 hastanın ADOS-2 verileri

Hasta	Yaş (ay)	ADOS modülü	İletişim skoru	Karşılıklı etkileşim skoru	Sosyal iletişim (İletişim skoru+ Karşılıklı etkileşim skoru)	Kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış skoru	Toplam skor	Sonuç
Hasta 1	27	Toddler modül	3	11	14	3	17	Orta-ağır şiddetli OSB (toplam skor>14 olduğundan)
Hasta 2	28	Toddler modül	3	10	13	2	15	Orta-ağır şiddetli OSB (toplam skor>14 olduğundan)
Hasta 3	34	Modül 1	1	5	6	1	7	OSB tanısı almadı (toplam skor>7 olmadığından)
Hasta 4	27	Toddler modül	2	6	8	2	10	Hafif-orta şiddetli OSB (toplam skor8-11 arasında olduğundan)
Hasta 5	17	Toddler modül	3	9	12	2	14	Orta-ağır şiddetli OSB (toplam skor>14 olduğundan)
Hasta 6	22	Toddler modül	3	6	9	1	10	Hafif-orta şiddetli OSB (toplam skor 10-13 arasında olduğundan)

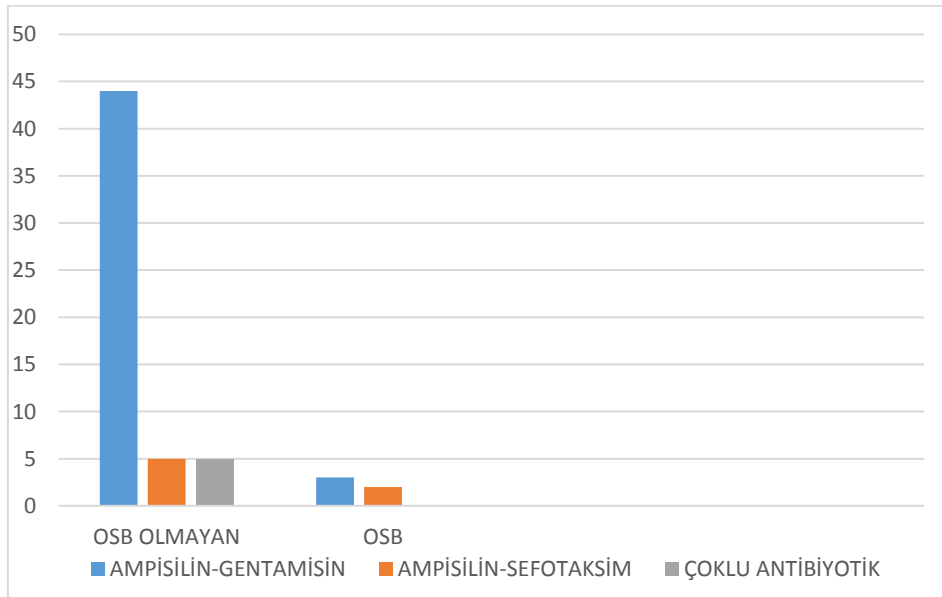
Otizm tanısı alan 5 hastanın geriye dönük anne bilgileri incelendiğinde 3’ünde anne kültüründe üreme saptandı. Hasta 1’in annesinde patojen Candida üremesi oldu. Hasta 4’ün annesinde E. coli üremesi oldu. Hasta 5’in annesinde GBS ve Metisiline dirençli Staphylococcus aureus üremesi oldu. Aşağıdaki şekilde OSB tanısı alan 5 hastanın anne kültürlerinin sonuçları gösterilmiştir.



MRSA: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus

Şekil 3. Otizm spektrum bozukluğu tanılı 5 hastanın anne kültürlerinin sonuçları

OSB tanısı alan 5 hastanın 2'sine (Hasta 1 ve 6) yenidoğan yoğun bakımda yattığı sürede ampisilin ve gentamisine ek olarak sefotaksim tedavisi verilirken, 3 hastaya (Hasta 2, 4, 5) sadece ampisilin ve gentamisin tedavisi verildi. Aşağıdaki şekilde OSB tanılı ve OSB tanılı olmayan hastalarda uygulanan antibiyotik rejimlerinin dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4. Otizm spektrum bozukluğu tanılı ve OSB tanılı olmayan hastalarda uygulanan antibiyotik rejimlerinin dağılımı

Otizmi belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizinde anne yaşı, cinsiyet, sadece ampisilin-gentamisin kullanımı, antibiyotik süresi, anne kültüründe üreme varlığı ve kord pH'ı bağımsız değişken olarak saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Otizmi belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizi

		B	S.E.	p.	Exp (B)	95% Güven Aralığı	
						Minimum	Maksimum
Değişkenler	Erkek Cinsiyet	0,924	1,513	0,541	2,520	0,130	48,904
	Anne yaşı(yıl)	0,075	0,098	0,442	1,078	0,890	1,306
	Ampisilin + Gentamisin	5,485	3,371	0,104	241,100	0,326	178433
	Antibiyotik süresi (gün)	-0,569	0,484	0,240	0,566	0,219	1,462
	Anne kültüründe üreme varlığı	-0,337	1,367	0,805	0,714	0,049	10,401
	Kord pH	26,205	14,350	0,068	2,402E+11	0,147	3,937E+23
	Constant	-191,595	104,702	0,067	0,000		

5. TARTIŞMA

Otizm spektrum bozuklukları multifaktöriyel, karmaşık bir bozukluk olup etiolojisinde birçok faktörün etkili olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde geçirilen bakteriyel enfeksiyonların anne karnındaki bebeğin beyin gelişimi üzerine olumsuz etkisi olabileceği düşünülmektedir. EBNS ise genellikle bakterilerin asendan yol ile kontamine olmuş amniyotik sıvıdan vertikal geçişi ile veya annenin alt genital kanalında kolonize olmuş bakterilerin, normal vajinal doğum eylemi sırasında geçişi ile oluşmaktadır. Biz de çalışmamızda maternal faktörlerin rol oynadığı EBNS nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören yenidoğanlarda ileriki yaşlarda OSB görülebilme sıklığını araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların altısı (%11,1) ilk değerlendirmede (M-CHAT ile) otizm açısından şüpheli bulunmuşken, yapılan ikinci değerlendirmede (ADOS-2 ile) bu hastaların beşine (%8,4) OSB tanısı konuldu. OSB'nin yıllar içinde yaygınlığı belirgin bir şekilde artmakta olup yakın zamanda yayınlanan CDC verilerine göre otizm sıklığı 1/44 (%2,2) olarak bildirilmiştir (80). Ülkemizde ise OSB sıklığı geniş bir tarama daha önce olmadığından tam olarak bilinmemekle birlikte resmi kaynaklara göre sıklığının dünya geneli ile benzer olduğu düşünülmektedir (115). Çalışmamızda EBNS nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan bebeklerde OSB sıklığının bu oranın yaklaşık dört katı olması bu hasta grubunun OSB açısından daha yakın ve dikkatli taranması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca bilindiği üzere gebelik ve doğuma ait bazı problemler ile yenidoğan döneminde görülebilen birtakım problemlerin (ağlamada gecikme, ilk bir ay içinde daha sık enfeksiyonlar, solunum problemleri, hipoksi, fiziksel anomaliler, hiperbilirubinemi, immun sistem sorunları vb.) ilerleyen süreçte OSB bulguları gösteren çocuklarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda OSB olan ile OSB olmayan bebekler karşılaştırıldığında yenidoğanların cinsiyetleri, doğum haftaları, kullanılan antibiyotik tedavileri ve anne yaşları, anne kültüründe üreme oranları benzerdi. Yine bu çocuklarda OSB'yi belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizinde de anne yaşı, cinsiyet, sadece ampisilin-gentamisin kullanımı, antibiyotik süresi, anne kültüründe üreme varlığı ve kord pH'ı bağımsız değişken olarak saptanmadı. Her ne kadar çalışmamızda bu bebeklerde genel topluma göre daha yüksek oranda OSB saptamış olsak da bu durumla

ilişkili olabilecek faktörü veya faktörleri saptayamadık. OSB patogeneğinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörler, nöroanatomik ve nörofizyolojik faktörler ile immünolojik faktörler suçlanmaktadır ve özellikle genetik nedenler bu hastaların dörtte birinde saptanmaktadır (116). Çalışmamızdaki bebeklerin doğum anı ve sonrasındaki yoğun bakım süreçlerine ilişkin birçok verimiz bulunmasına rağmen bu bebeklerin genetik verilerine dair verimiz olmaması, yoğun bakım sonrasındaki yaklaşık 18 aylık süreçteki çevresel faktörleri tespit edememiş olmamız nedeniyle etiyolojik ilişkiyi saptayamamış olabiliriz.

Otizm spektrum bozukluğu patogeneğinde literatürde anne enfeksiyonları ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda genelde prenatal enfeksiyonlara maruz kalmanın fetal nörogelişimde eksikliklere neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda bu enfeksiyonların etkisiyle ilişkili literatürde tutarlı sonuçlar yoktur. Prenatal faktörlerden maternal ateş ve inflamasyonun OSB ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Atladóttir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSB ve anne enfeksiyonu teşhisleri taranmış ve birinci trimesterde maternal viral enfeksiyon ve ikinci trimesterde maternal bakteriyel enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış, bebeklerde OSB tanısı ile ilişkili bulunmuştur (117). Yine Atladóttir ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise hamilelik sırasında görülen ateşli epizodlar ve antibiyotik kullanımı ile bebeklerindeki OSB ve infantil otizm riski araştırılmış ve hamilelik sırasında çeşitli hafif, sık görülen bulaşıcı hastalıkların veya ateşli epizodların OSB ile ilişkisi gösterilmemiştir (118). Yine 407 vakalık bir vaka kontrol çalışmasında da gebelik sırasında herhangi bir maternal enfeksiyon tanısı ile OSB arasında genel bir ilişki saptanmamıştır (119). Bir başka çalışmada ise gebelik sırasında maternal enfeksiyonlar OSB riskini 2,9 kat arttırmaktaydı (120). Bizim çalışmamızda gebeliğin erken dönemlerindeki viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ile ilgili bilgi olmamakla birlikte annelerin gebelik süreçlerindeki ateşli enfeksiyonları ve gebelikte İYE sorgulanmıştı. Hem OSB gelişen hem de OSB gelişmeyen bebeklerin annelerinin hiç birisinde gebelik süreçlerinde ateşli enfeksiyon öyküsü yoktu. Gebelikte İYE OSB’li bebeklerin annelerinin hiçbirinde olmazken OSB olmayan bebeklerin %3,7’sinde gelişmişti. Ancak bu az sayıda hastadan elde edilebilen veriler nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyota bağırsak beyin eksenine ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda,

bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen disbiyozisin, beyinde çok önemli ve istenmeyen sonuçların doğmasına neden olduğu gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda bilhassa intrauterin dönemde maternal disbiyozisin fetal beyin dokusunun gelişimi konusunda olumsuz sonuçların doğmasına neden olduğu incelenmiştir (9). 670.000 çocuğu tarayan Axelsson ve arkadaşları bebeklerde mikrobiota ile otizm arasındaki ilişkiyi araştırmış ve çocukların %72'sinin antibiyotik kullandığını, %17,5'inin sezeryan ile doğurtulduğunu ve %1,2'sinde otizm geliştiğini saptamışlar ancak hem sezaryen doğumun hem de antibiyotiklerin otizm riskini artırdığına dair kanıt tespit edilememiştir (121). Bizim çalışmamızda ise bebeklerin mikrobiyotasını etkileyebilecek anne kültürleri ve antibiyotik kullanımları incelendiğinde, EBNS nedeniyle istenilen maternal kültürlerde OSB gelişen bebeklerin annelerinin %60'ında üreme saptadık. Ancak bu oran OSB gelişmeyen bebeklerin annelerinde %42,6 olarak bulundu. Fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda ayrıca otizmi belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında antibiyotik kullanımı, antibiyotik süresi ve anne kültüründe üreme varlığı bağımsız değişken olarak saptanmamıştır.

Otizm spektrum bozuklukları erkeklerde kızlara göre 4 kat sık görülmesine rağmen kızlarda klinik seyri genellikle daha ağırdır (81). Çalışmamızda ise OSB saptanan çocukların %60'ı erkek olmasına rağmen OSB olan ve olmayan bebekler arasında cinsiyetler benzer saptanmıştı, yine OSB riskini belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizinde de cinsiyetin riski arttırmadığı saptandı.

Limitasyonlar

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. OSB'nin etyopatogenezinde multifaktöriyel etkenler suçlanmakta olup, özellikle bebeklerin genetik bilgilerine sahip olmamamız, hastane taburculuğu sonrasındaki çevresel etkenlerin bilinmiyor olması çalışmamızın başlıca kısıtı olmakla birlikte çalışmamızın asıl amacı bu bebeklerin erken yenidoğan sepsisi sürecinde kullanılan ilaçların ve anne kültürlerinin OSB riskini ortaya koymak olduğundan çalışmamızın ana sonuçlarını bu durum etkilememiştir. Çalışmamız tek merkezli dizayn edilmekle birlikte ünitemiz referans merkez olarak hizmet eden üçüncü basamak hastane olup bu 3 yıllık süreçte yaklaşık 2000 yenidoğan yatarak tedavi olmuştur.

6. SONUÇ

Erken başlangıçlı neonatal sepsis nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan yaklaşık olarak her on bebekten birinde OSB gelişmiş olup bu oran diğer bebeklere göre bu hasta grubunda yaklaşık dört katı OSB riski olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bebeklerin OSB açısından daha yakın ve dikkatli taranması gerekmektedir. Bu yüksek riskin maternal ve fetal sebeplerini incelediğimiz çalışmamızda yoğun bakım sürecinde kullanılan antibiyotik tedavileri ve sürelerinin ayrıca annenin kültürlerinde üreme olmasının OSB riskini arttırmadığını saptadık. Bu hasta grubunda artmış OSB riskinin etyopatogenezi açıklamaya yönelik daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
2. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):142-58.
3. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.
4. Li S, Bizzarro MJ. Prevention of central line associated bloodstream infections in critical care units. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(1):85-90.
5. Özbaran B, Gökçen Köse S, Erermiş S. Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Sosyal Biliş. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:323-32.
6. Dietert RR, Dietert JM, Dewitt JC. Environmental risk factors for autism. *Emerg Health Threats J*. 2011;4:7111.
7. Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E, Isagai T, Matsuishi T. Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(4):455-9.
8. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod Toxicol*. 2015;56:155-69.
9. Carissimi C, Laudadio I, Palone F, Fulci V, Cesi V, Cardona F, et al. Functional analysis of gut microbiota and immunoinflammation in children with autism spectrum disorders. *Dig Liver Dis*. 2019;51(10):1366-74.
10. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):523-8.
11. Satar M, Engin Arısoy A, Han Çelik I. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi, 2023. Available from: <https://neonatology.org.tr/>. Online erişim tarihi: 10.09.2023
12. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
13. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138-44
14. 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.
15. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):257-63.
16. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1): 9-14.

17. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics*. 2021;148-52.
18. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):1-vii.
19. Bedford Russell AR, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(4):350-4.
20. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008;121(4):689-96.
21. Bhat Y R, Lewis LE, K E V. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital J Pediatr*. 2011;37:32.
22. Türkmen MK, Telli M, Erisen S, Güzünler M, Eyigör M. Evaluation of the Cases Neonatal Sepsis and of Antibiotic Sensitivities in a Neonatal Intensive Care Unit. *ADU Tıp Fak Derg* 2010; 11:15–20.
23. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. A Retrospective Study of Cases with Neonatal Sepsis. *Türk Aile Hek Derg* 2002; 6:18–23.
24. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N, Celebi S, Hacımustafoğlu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen. *Pediatr Int*. 2014;56(1):60-6.
25. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. 545–61.
26. Haslam DB. Epidemiology of Infections. In: Kliegman RM GJ, Blum NJ et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 4249- 78.
27. Köksall N. Sepsis ve menenjit. In: M Y, editor. *Yurdakök Pediatri*. 1 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017: 1092-100.
28. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):307-37.
29. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):1155-63.
30. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(8):e1001502.
31. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1985;65(1):11-6.
32. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. *Ege J Med* 2007;46(3):151-4.

33. Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):440-50.
34. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
35. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25-36.
36. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000;16(2):179-92.
37. Zanetti G, Baumgartner JD, Glauser MP. Bacteremia, sepsis and septic shock, In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE (eds), *Clinical Infectious Diseases: A Practical Approach* Oxford University Press, UK. 1999; 47-82.
38. Hempel L, Körholz D, Nussbaum P, Bönig H, Burdach S, Zintl F. High interleukin-10 serum levels are associated with fatal outcome in patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 365-8.
39. Kılıç D. Sepsis patogenezi, Arman D, Uzun Ö (ed), *Sepsis ve Tedavisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2004; 19-31.
40. Holmes CL, Russell JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest.* 2003;124(3):1103-15.
41. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları. *ANKEM Derg* 2010;24 (Ek 2):168-75.
42. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-neonates>. Online erişim tarihi: 28.08.2023
43. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein J, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.217-71.
44. Alzahrani AK. Cardiac Function Affection in Infants with Neonatal Sepsis. *J Clin Trials.* 2017;7(5):5-8.
45. Luce WA, Hoffman TM, Bauer JA. Bench-to-bedside review: Developmental influences on the mechanisms, treatment and outcomes of cardiovascular dysfunction in neonatal versus adult sepsis. *Crit Care.* 2007;11(5):228.
46. Singh S, Kumar A, Basu S, Bhatia B. Determinants of Capillary Refill Time in Healthy Neonates. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):1-3.
47. Huang M-J, Kua K-E, Teng H-C, Tang K-S, Weng H-W, Huang C-S. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res.* 2004; 56(5):682-9.
48. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr.* 2012;54(5):449-57.

49. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(4):939-59
50. Berardi A, Lugli L, Rossi C, China MC, Vellani G, Contiero R et al. Infezioni da Streptococco B Della Regione Emilia Romagna. Neonatal bacterial meningitis. *Minerva Pediatr* 2010; 62:51-4.
51. 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.
52. Hamada S, Vearncombe M, McGeer A, Shah PS. Neonatal group B streptococcal disease: incidence, presentation, and mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):53-7.
53. Grimwood K, Darlow BA, Gosling IA, Green R, Lennon DR, Martin DR, et al. Early-onset neonatal group B streptococcal infections in New Zealand 1998-1999. *J Paediatr Child Health.* 2002;38(3):272-7.
54. Neto MT. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):90-3.
55. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed?. *Pediatrics.* 1995;95(6):803-6.
56. Ferrieri P, Wallen L. Neonatal bacterial sepsis. In: Gleason C, Devaskar S eds. *Avery's Diseases of the Newborn.* 9. ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:538-51.
57. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979;95(1):89-98.
58. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(3):223-7.
59. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008;28(4):275-81.
60. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(5):362-6.
61. Manzoni P. Hematologic Aspects of Early and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):587-95.
62. Taşyurt N, Olukman Ö, Çalkavur Ş, Atıhan F, Kılıç F, Genel F, et al. Diagnostic value of platelet parameters in neonatal sepsis. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi.* 2012; 2(1):10-7
63. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
64. Cengiz AB. *Yenidoğan Sepsisi Çocuk Enfeksiyon Dergisi.* 2009; 3:174-81.
65. Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta.* 2015; 451:46-64.
66. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001;38: 483-93.

67. Pak Ng, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(2):125-31.
68. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):302.
69. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003;49(1):60-8.
70. Assumma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem* 2000; 46:1583-7.
71. Lee J, Bang YH, Lee EH, Choi BM, Hong YS. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean J Pediatr.* 2017;60(1):10-6.
72. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(3):221-7.
73. Probability of Neonatal Early-Onset Infection. Available from: <http://newbornsepsiscalculator.org/>. Online erişim tarihi: 30.08.2023
74. Patrick R, Murray PhD, Ken S Rosenthal PhD. Medical Microbiology, 8 edition 2015; 316.
75. Fincancı M. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Tanısında Laboratuvar Yöntemleri. Editörler: Neyzi O, Özgülner N: Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Tanı ve Tedavi Rehberi, 3.basım, İstanbul, 101-9.
76. Shane AL SB. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014; 24-32.
77. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):5.
78. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr.* 1968;35(4):100-36.
79. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-V, 2013.
80. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *Surveill Summ.* 2023;72(2):1-14.
81. Motavalli Mukaddes N. Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Takip. Nobel Tıp Kitapevleri, 2. Basım, İstanbul, 2017; 202.
82. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An J-Y, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell.* 2020;180(3):568-84.

83. Karagöz DD. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuklarda 12 Saatlik Gece İdrarında Melatonin Metaboliti Düzeyinin İncelenmesi ve Otizm Spektrum Bozukluğunun Klinik Bulguları ile Melatonin Metaboliti Atılımı Arasındaki İlişki-Uzmanlık tezi. Published online 2018;6-7.
84. Şener EF, Özkul Y. Otizmin Genetik Temelleri. *Sağlık Bilim Derg.* 2013;22(1):86-92.
85. Kubota T, Miyake K, Hariya N, Mochizuki K. Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(6):685-97.
86. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(3):271-92.
87. Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, et al. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology.* 2011;32(2):261-7.
88. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(1):7-14.
89. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1254-65.
90. Zerbo O, Yoshida C, Gunderson EP, Dorward K, Croen LA. Interpregnancy Interval and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2015;136(4):651-7.
91. Lyall K, Ashwood P, Van de Water J, Hertz-Picciotto I. Maternal immune-mediated conditions, autism spectrum disorders, and developmental delay. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(7):1546-55.
92. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(7):1275-97.
93. Van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, Auzias G, Behrmann M, Busatto GF, et al. Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group. *Am J Psychiatry.* 2018;175(4):359-69.
94. Dinstein I, Pierce K, Eyler L, Solso S, Malach R, Behrmann M, et al. Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron.* 2011;70(6):1218-25.
95. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure Disorders in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(1):127-9.
96. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: Features and correlates. *Br J Psychiatry.* 2011;198(4):289-94.
97. Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):284-98.

98. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, Lerer B, Zachor DA, Procházka V, et al. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *J Autoimmun.* 2013;44:1-7.
99. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci.* 2007;27(40):10695-702.
100. Mostafa GA, Kitchener N. Serum anti-nuclear antibodies as a marker of autoimmunity in Egyptian autistic children. *Pediatr Neurol.* 2009;40(2):107-12.
101. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):449-56.
102. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri, Ankara, 2015. <https://www.pediatridunyasi.org/> Online erişim tarihi: 15.09.2023
103. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007;120(5):1183-215.
104. Kondolot M. Otizm Spektrum Bozukluklarının tanısında M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) tarama testinin geçerlilik-güvenilirliği, Kayseri'de 18-24 aylık çocuklarda Otizm Spektrum Bozukluklarının sıklığı ve etiyolojide bazı çevresel faktörlerin rolü. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri, 2014.
105. Kara B. İstanbul'da Yaygın Gelişimsel Bozuklukların Tanısında M-CHAT Testinin Geçerliliği. Yandal Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi, 2009.
106. Lord C, Luyster R, Guthrie W, Pickles A. Patterns of developmental trajectories in toddlers with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2012;80(3):477-89.
107. Kaplan G, McCracken JT. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(1):175-87.
108. Mukaddes NM, Ercan ES. Nörogelişimsel Bozukluklar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1. basım, 2018.
109. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet.* 2006;368(9531):210-5.
110. Mukaddes NM, Tanıdır C. Otizm Spektrum Bozukluklarında Psikiyatrik Komorbidite. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatri Özel Derg.* 2015;1(2):30-42.
111. Rinaldi C, Attanasio M, Valenti M, Mazza M, Keller R. Autism spectrum disorder and personality disorders: Comorbidity and differential diagnosis. *World J Psychiatry.* 2021;11(12):1366-86.
112. Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics.* 2010;7(3):320-7.

113. Holingue C, Newill C, Lee L, Pasricha P, Fallin MD, Disabilities D. HHS Public Access. 2019;11(1):24–36.
114. Xu G, Snetselaar LG, Jing J, Liu B, Strathearn L, Bao W. Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):1-9
115. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Otizm Spektrum Bozukluğu, 2016, 2.Baskı, Ankara <https://www.aile.gov.tr/media/5616/otizm-spektrum-bozuklugu-kitabi-2016-indirmek-icin-tiklayiniz.pdf> / Online erişim tarihi: 15.09.2023
116. Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev*. 2008;18(4):305-19.
117. Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(12):1423-30.
118. Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics*. 2012;130(6):1447-54.
119. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA. Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(12):4015-25.
120. Guisso DR, Saadeh FS, Saab D, El Deek J, Chamseddine S, Abou-El-Hassan H, et al. Association of Autism with Maternal Infections, Perinatal and Other Risk Factors: A Case-Control Study. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(6):2010-21.
121. Axelsson PB, Clausen TD, Petersen AH, Hageman I, Pinborg A, Kessing LV, et al. Relation Between Infant Microbiota and Autism?: Results from a National Cohort Sibling Design Study. *Epidemiology*. 2019; 30(1):52-60.