



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU'NDA BİR İMMÜN FENOTİP:
KAN-BEYİN VE BAĞIRSAK BARIYERİ PROTEİNLERİNE KARŞI
OTOİMMÜNİTE VE OTİSTİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ekin GÜNAL MISIR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU'NDA BİR İMMÜN FENOTİP:
KAN-BEYİN VE BAĞIRSAK BARIYERİ PROTEİNLERİNE KARŞI
OTOİMMÜNİTE VE OTİSTİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ekin GÜNAL MISIR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Dilek ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda bana büyük bir ilgi ve önerileriyle yol gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Dilek Ünal ve Doç. Dr. H. Tuna Çak Esen'e,

Mesleki kimlik ve yeterliliğimin oluşmasında her zaman beni destekleyen değerli hocalarım Prof. Dr. Füsun Çuhadaroğlu Çetin, Prof. Dr. Fatih Ünal, Prof. Dr. Devrim Akdemir, Prof. Dr. Dilşad Foto Özdemir, Prof. Dr. S. Ebru Çengel Kültür, Doç. Dr. Şükran Gülin Evinç, Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz Alan, Uzm. Dr. Kevser Nalbant ve Uzm. Dr. Cihan Aslan'a ve bölüm psikoloğumuz Şeniz Özusta'ya

Tez sürecim boyunca bana destek olup bilgi ve deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Deniz N. Çağdaş Ayvaz ve Doç. Dr. Çağman Tan'a,

Erişkin psikiyatrisi, çocuk nörolojisi, çocuk ve ergen psikiyatrisi yataklı servis ile bağımlılık merkezi rotasyonlarımda eğitimime katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma,

Her birini tanımaktan mutlu olduğum, çalışmayı keyifli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma, sosyal hizmet uzmanımız Yaşar Çavdar Kolbüken'e, bölüm sekreterlerimiz Ayşe Mert, Sevim Tombaş ve Erhan Madenoğlu'na,

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara ve ailelerine,

Çalışmayı destekleyen Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne

Hayatımın her anında en büyük destekçilerim ve en değerlilerim olan annem Şükran Günal, babam Mustafa Günal ve hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Emre Mısıra tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Dr. Ekin Günal Mısıra

ÖZET

Günel Mısır, Ekin. Otizm Spektrum Bozukluğunda bir İmmun Fenotip: Kan-Beyin ve Bağırsak Bariyeri Proteinlerine Karşı Otoimmünite ve Otistik Belirtilerle İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara, 2023. Otizm spektrum bozukluğu (OSB), kısıtlı ilgi alanı, tekrarlayan davranışlar ve sosyal iletişimdeki bozukluklarla karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Yüksek prevalansına rağmen, etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik değişiklikler, gastrointestinal anormallikler ve bağışıklık sistemi yanıtları ile ilişkili durumların, OSB'nin patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda temel olarak OSB'de otoimmün etkenlere bağlı klinik fenotiplerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya 4-10 yaş arası 41 OSB tanılı çocuk ile, yaş ve cinsiyet açısından eşlenmiş 24 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara klinisyen tarafından Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T), Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi Roma III Versiyon (QPGS-RIII) ve Bristol Dışkı Skalası uygulanmıştır. Ebeveynlerden Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL), Yenilenmiş Connors Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) ve Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) doldurmaları istenmiştir. Serum örneklerinde anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor konsantrasyonları ölçülmüştür. Ayrıca her iki otoantikor için, tüm örneklerin analiz edilebilmesi amacıyla, standardize ELISA indeks değerleri hesaplanmıştır. OSB ve kontrol grubunda, anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor konsantrasyon ve ELISA indeks değerleri karşılaştırılmıştır. OSB grubunda otoantikor ELISA indeks değerleri ile ölçek puanları arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Ek olarak OSB grubunda en az bir GİS belirtisi olan (GİS+) ve GİS belirtisi olmayanlarda (GİS-) otoantikor konsantrasyonları, ELISA indeks değerleri ve ölçek puanları karşılaştırılmıştır. Değişkenleri klinik olarak daha homojen alt gruplarda değerlendirebilmek için OSB grubu; stereotipik davranış ve tekdüzelikte ısrar (SD-Tİ), duyuşal hipo/hipersensitivite (DH/H), sosyal ilişki/iletişim becerileri (Sİ/İ), DEHB belirtileri açısından yüksek ve düşük düzeyde semptom gösteren alt kümelere

ayrılmış, bu alt kümelerde otoantikor konsantrasyonu, ELISA indeks düzeyleri karşılaştırılmıştır. Son olarak OSB grubu otoantikor ELISA indeksleri açısından yüksek ve düşük olan alt kümelere ayrılmış, iki grup arasında ölçek puanları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda OSB grubunda gaz şikayetleri (GŞ) oranı, GİS+ oranı, anti-klaudin-5 IgG otoantikor konsantrasyonu ve ELISA indeksi düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Anti- β -katenin IgG otoantikor konsantrasyonu ve ELISA indeksi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılığa yaklaşmasına karşın fark tespit edilmemiştir. OSB grubunda GİS+ olanların, GİS- gruba göre OSB şiddetinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Anti- β -katenin IgG ELISA indeksinin, SDKL uyumsuzluk; ODKL beden-nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal-özbakım; SCÖ sosyal biliş alt ölçeği ve SCÖ toplam puanı ile negatif ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. OSB grubunda GİS+ ve GİS- gruplar arasında otoantikor konsantrasyon ve ELISA indeks düzeyleri açısından bir fark gözlenmemiştir. OSB grubunda kümeleme analizi ile oluşturulan SH-TI yüksek olan alt grupta anti- β -katenin IgG ELISA indeksi anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir. Anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeksi yüksek alt grupta; ODKL beden-nesne kullanımı ve dil becerileri alt ölçek puanları anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir. Anti-klaudin-5 IgG ELISA indeks alt grupları arasında ölçek puanları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamız, OSB’de anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikorlarını inceleyen bilginiz dahilindeki ilk çalışmadır. Sonuç olarak OSB’li hastalarda hastalık fenotipinden bağımsız olarak anti-klaudin-5 IgG otoantikor konsantrasyonu ve ELISA indeksi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Anti- β -katenin IgG otoantikor konsantrasyonu ve ELISA indeksi için iki grup arası fark anlamlılık düzeyine yaklaşmıştır. SH-TI yüksek olan OSB alt grubunda anti- β -katenin IgG ELISA indeksinin anlamlı düzeyde düşük olması ve anti- β -katenin IgG ELISA indeksi yüksek olan grupta ODKL beden nesne kullanımı, dil becerileri alt ölçek puanlarının düşük bulunması, OSB’de otoimmün etkenle ilişkili daha hafif klinik fenotipe sahip bir alt grubun olabileceğini düşündürmektedir. Konu ile ilgili daha büyük örneklemli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, klaudin-5, β -katenin, otoimmünite, gastrointestinal sistem belirtileri

ABSTRACT

Gunal Misir, Ekin. An Immune Phenotype in Autism Spectrum Disorder: Autoimmunity to Blood-Brain and Intestinal Barrier Proteins and Its Association with Autistic Symptoms. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry. Ankara, 2023. Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder, characterized by restricted interests, repetitive behaviors and disturbances in social communication. Despite its high prevalence, its etiopathogenesis is not fully understood. Genetic changes, gastrointestinal abnormalities and conditions associated with immune system responses are thought to play a role in the pathophysiology of ASD. In our study, it was mainly aimed to investigate the clinical phenotypes related to autoimmune factors in ASD. For this purpose, 41 children with ASD between the ages of 4-10 and 24 age- and sex-matched healthy children were included in the study. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T), Childhood Autism Rating Scale (CARS), Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Rome III Criteria (QPGS-RIII) and Bristol Stool Scale were applied by the clinician to all participants. Parents were asked to fill in the Aberrant Behavior Checklist (ABC), Autism Behavior Checklist (AuBC), Conners Parent Rating Scale-Revised Short Turkish Form (CPRS-RS) and Social Responsiveness Scale (SRS). Anti-claudin-5 and anti- β -catenin IgG autoantibody concentrations were measured in serum samples. In addition, standardized ELISA index values were calculated for both autoantibodies in order to analyze all samples. Anti-claudin-5 and anti- β -catenin IgG autoantibody concentration and ELISA index values were compared in ASD and control groups. The relationship between autoantibody ELISA index values and scale scores in the ASD group was analyzed. In addition, autoantibody concentrations, ELISA index values and scale scores were compared in the ASD group with at least one GIS symptom (GIS+) and those without GIS symptoms (GIS-). In order to evaluate the variables in clinically more homogeneous subgroups, the ASD group; stereotypical behavior and insistence on sameness (SD-TI), sensory hypo/hypersensitivity (DH/H), social relationship/communication skills (SI/I), ADHD symptoms are divided into subgroups

with high and low levels of symptoms. Autoantibody concentrations and ELISA index levels were compared in these subgroups. Finally, the ASD group was divided into subgroups with high and low autoantibody ELISA indices, and scale scores were compared between the two groups. As a result of the study, gas complaints (GS), GIS+ rate, anti-claudin-5 IgG autoantibody concentration and ELISA index levels were found to be significantly higher in the ASD group compared to the control group. Although it approached statistical significance between the groups in terms of anti- β -catenin IgG autoantibody concentration and ELISA index, no difference was detected. It was observed that those with GIS+ in the ASD group had lower ASD severity compared to the GIS- group. It was determined that there was a negative correlation with anti- β -catenin IgG ELISA index and ABC lethargy; AuBC body-object use, language skills, social-self-care; SRS social cognition subscale and the SRS total score. In the ASD group, no difference was observed between the GIS+ and GIS- groups in terms of autoantibody concentration and ELISA index levels. Anti- β -catenin IgG ELISA index was significantly lower in the subgroup with high SH-TI formed by cluster analysis in the ASD group. In the subgroup with high anti- β -catenin IgG autoantibody ELISA index; AuBC body-object use and language skills subscale scores were found to be significantly low. There was no significant difference between the anti-claudin-5 IgG ELISA index subgroups in terms of scale scores. Our study is the first to our knowledge examining anti-claudin-5 and anti- β -catenin IgG autoantibodies in ASD. As a result, anti-claudin-5 IgG autoantibody concentration and ELISA index were found to be higher than the control group, regardless of the disease phenotype in patients with ASD. The difference between the two groups for anti- β -catenin IgG autoantibody concentration and ELISA index approached the level of significance. Anti- β -catenin IgG ELISA index was significantly lower in the ASD subgroup with high SH-TI. Also, ODKL body object use and language skills subscale scores were low in the group with high anti- β -catenin IgG ELISA index. This suggests that there may be an ASD subgroup with an autoimmunity associated milder clinical phenotype. Further studies with larger samples are needed on the subject.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, claudin-5, β -catenin, gastrointestinal symptoms

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 OSB Tanımının Gelişimi	4
2.2 Etiyolojiye İlişkin Varsayımlar	5
2.3 OSB’de Gastrointestinal Sistem Belirtileri	10
2.4 OSB’deki GİS Belirtilerinde Etiyolojik Varsayımlar	10
2.5 Bağırsak Bariyeri	11
2.6 Sızdıran Bağırsak Hipotezi	13
2.7 Kan-Beyin Bariyeri	15
2.8 Santral Sinir Sisteminde β -katenin	16
2.9. Amaç	17
2.10. Varsayımlar	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1 Araştırmanın Deseni	19
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı	19
3.3 Araştırmanın Örneklemi	19

3.4 Örneklemenin Seçimi	19
3.4.1 OSB Grubu için Dahil Edilme Ölçütleri	19
3.4.2 OSB Grubu için Dışlama Ölçütleri	20
3.4.3 Tipik Gelişim Gösteren Kontrol Grubu için Dahil Edilme Ölçütleri.....	20
3.4.4 Tipik Gelişim Gösteren Kontrol Grubu için Dışlama Ölçütleri:	21
3.5 Değerlendirmede Kullanılan Araçlar	21
3.5.1 Sosyodemografik Özellikler ve Klinik Bilgi Formu	21
3.5.2 Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ)	21
3.5.3 Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi Roma III Versiyon (QPGS-RIII)	22
3.5.4 Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK).....	22
3.5.5 Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)	23
3.5.6 Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL)	23
3.5.7 Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)	23
3.5.7 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Formu- Şimdi ve Yaşam boyu Şekli DSM-5 Kasım 2016 – Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)	24
3.5.8 Bristol Dışkı Ölçeği	24
3.6 Araştırmanın Yöntemi ve Verilerin Toplanması	24
3.6.1 GIS Semptom Gruplarının Belirlenmesi	25
3.6.2 ELISA Yöntemi	26
3.7 Verilerin İstatistiksel Analizi	28
4. BULGULAR	29
4.1 OSB ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler	29

4.2 OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları.....	30
4.3 OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler	31
4.4 OSB ve Kontrol Gruplarında Erken Gelişim Özellikleri	33
4.5 OSB ve Kontrol Gruplarında Genel Tıbbi Özellikler	34
4.6 OSB Grubunda Klinik Özellikler ve Eş tanılar	34
4.7 OSB ve Kontrol Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	35
4.8 OSB ve Kontrol Gruplarında Gastrointestinal Semptom Profilleri	36
4.9 ÜGA+ ve ÜGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	37
4.10 AGA+ ve AGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	39
4.11 GŞ+ ve GŞ- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	40
4.12 FK+ ve FK- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	41
4.13 Diyare+ ve Diyare- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	43
4.14 GİS+ ve GİS- Graplarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	44
4.15 GİS+ ve GİS- Graplarda Sosyodemografik Özellikler	45
4.16 GİS+ ve GİS- Grupların Ailelerinde Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları	46
4.17 GİS+ ve GİS- Graplarda Perinatal Özellikler	47
4.18 GİS+ ve GİS- Graplarda Gelişimsel Özellikler	48
4.19 GİS+ ve GİS- Graplarda Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	49
4.20 OSB ve Kontrol Gruplarında Anti-klaudin-5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
4.21 GİS+ ve GİS- Graplarda Anti-Klaudin 5 ve Anti- β -Katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	50
4.22 OSB Grubunda Anti-klaudin-5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikoru ELISA İndeksleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki	51

4.23 OSB Grubunda Belirlenen Klinik Alt Gruplarda GİS Şikayetlerinin Karşılaştırılması.....	52
6.24 OSB Grubunda Belirlenen Klinik Alt Gruplarda Anti-Klaudin-5 IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması.....	53
4.25 OSB Grubunda Belirlenen Klinik Alt Gruplarda Anti- β katenin IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması.....	54
4.26 Otoantikor ELISA İndeksi Yüksek ve Düşük Olan Gruplarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	54
5. TARTIŞMA.....	58
5.1 OSB ve Kontrol Grubunda Anti-Klaudin-5 IgG Otoantikor Konsantrasyon ve ELISA İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması.....	58
5.2 OSB Grubunda Anti-Klaudin-5 IgG Otoantikor ELISA İndeks Değerleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki.....	59
5.3 OSB ve Kontrol Grubunda Anti- β -Katenin IgG Otoantikor Konsantrasyon ve ELISA İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması.....	59
5.4 OSB Grubunda Anti- β -Katenin IgG Otoantikor ELISA İndeks Değerleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki.....	60
5.5 OSB/Kontrol Gruplarında GİS Belirtilerinin ve GİS+/GİS- Gruplarda Otoantikor Konsantrasyon ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması.....	61
5.6 GİS Belirtileri Alt Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	62
5.7 OSB'de Klinik Alt Gruplarda Otoantikor Konsantrasyon ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması	63
5.8 OSB'de Anti- β -Katenin IgG Otoantikor ELISA İndeksi Alt Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	64
5.9 OSB'de Anti-Klaudin-5 IgG Otoantikor ELISA İndeksi Alt Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	65

5.10 OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Ruhsal ve Fiziksel Sağlık Durumları....	65
5.11 OSB ve Kontrol Gruplarında Gelişimsel Özellikler	66
5.12 OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler	67
5.13 OSB’de Klinik Özellikler.....	68
5.14 OSB’de Eş Tanılar	69
5.15 OSB’de Psikiyatrik İlaç Kullanımı	69
5.16 OSB ve Kontrol Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	70
5.17 GİS+ ve GİS- Gruplarda Sosyodemografik, Gelişimsel, Klinik Özellikler ve Eş Tanıların Karşılaştırılması	70
5.18 Çalışmanın Kısıtlılıkları	71
5.19 Çalışmanın Güçlü Yanları	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER.....	98
EK-1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	98
EK-2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	99
EK-3. Otizm Davranış Kontrol Listesi	105
EK-4. Sorun Davranış Kontrol Listesi	106
EK-5. Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Kısa (3-17 yaş)	110
EK-6. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)	111
EK-7. Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi Roma III Versiyon (QPGS-RIII)	116
EK-8. Bristol Dışkı Skalası	129

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGA	: Alt gastrointestinal fonksiyonel ağrısı grubu
BEB	: Bağırsak Epitel Bariyeri
BVB	: Bağırsak Vasküler Bariyeri
CADÖ-YK	: Yenilenmiş Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu
ÇODÖ	: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DH/H	: Duyusal hipo/hipersensitivite alt grubu
DM	: Diyabetes Mellitus
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5.basım
FK	: Fonksiyonel kabızlık grubu
GİS	: Gastrointestinal sistem
GİS+	: En az bir gastrointestinal şikayeti olanlar grubu
GŞ	: Gaz şikayetleri grubu
HT	: Hipertansiyon
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KOKGB	: Karşı Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
ODKL	: Otizm Davranış Kontrol Listesi
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
p	: p değeri
QPGS-RIII	: Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi Roma III Versiyon
r	: Pearson korelasyon katsayısı

SCÖ	: Sosyal Cevaplılık Ölçeği
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
SH-Tİ	: Stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar alt grubu
Si/i	: Sosyal ilişki/iletişim becerileri alt grubu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
t	: t-testi
U	: Mann-Whitney U testi
ÜGA	: Üst gastrointestinal fonksiyonel ağrısı grubu

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	OSB ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler	29
Tablo 4.2	OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları	31
Tablo 4.3.	OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler	32
Tablo 4.4.	OSB ve Kontrol Gruplarında Erken Gelişim Özellikleri	33
Tablo 4.5.	OSB ve Kontrol Gruplarının Genel Tıbbi Özellikleri	34
Tablo 4.6.	OSB Grubunda Klinik Özellikler ve Eş Tanılar	35
Tablo 4.7.	OSB ve Kontrol Gruplarında ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ Puanlarının Karşılaştırılması	35
Tablo 4.8.	OSB ve Kontrol Gruplarında GİS Semptomlarının Karşılaştırılması	37
Tablo 4.9.	ÜGA+ ve ÜGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 4.10.	AGA+ ve AGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	39
Tablo 4.11.	GŞ+ ve GŞ- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	40
Tablo 4.12.	FK+ ve FK- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 4.13.	Diyare+ ve Diyar- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	43
Tablo 4.14.	GİS+ ve GİS- Gruplarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4.15.	GİS+ ve GİS- Gruplarında Sosyodemografik Özellikler	46
Tablo 4.16.	GİS+ ve GİS- Grupların Ailelerinde Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumlarının Karşılaştırılması	47
Tablo 4.17.	GİS+ ve GİS- Gruplarda Perinatal Özellikler	47
Tablo 4.18.	OSB Grubunda GİS Belirtisi Olan ve Olmayanlarda Gelişimsel Özellikler	48
Tablo 4.19.	OSB ve Kontrol Gruplarında Anti-klaudin 5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması	50

Tablo 4.20. GİS+ ve GİS- Gruplarda Anti-Klaudin 5 ve Anti- β -Katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 4.21. OSB Grubunda Anti-klaudin-5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikoru ELISA İndeksleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki	52
Tablo 4.22. OSB Klinik Alt Gruplarında Anti-klaudin-5 IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 4.23. OSB Klinik Alt Gruplarında Anti- β katenin IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 4.24. OSB Grubunda Anti-klaudin-5 IgG ELISA İndeksi Yüksek ve Düşük Olanlarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	55
Tablo 4.25. OSB Grubunda Anti- β -katenin IgG ELISA İndeksi Yüksek ve Düşük Olanlarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	56

1. GİRİŞ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı eksiklikler, kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ve aktiviteler, duyuşal hipo/hipersensitivite ile çevresel uyarılara olağan dışı ilgilerle karakterize bir grup nörogelişimsel bozukluktur. OSB tanılı çocukların 18 ay gibi erken bir dönemde dahi tanılanabilmesine karşın (1), küresel olarak tanı alma yaşının 38-120 aylar arasında olduğu görülmektedir (2). Genellikle hayatın erken dönemlerinde başlamakla birlikte, bazı hafif durumlarda, sosyal gerekliliklerin bireyin sosyal kapasitesini aştığı durumlarda daha belirgin hale gelebilen klinik görünüm de mevcuttur (3). Tanı alma yaşının hastalığın şiddeti ile azaldığı, şiddetli grupta ortalama tanı alma yaşının 3.1 olduğu, daha hafif seyreden grupta ise ortalama tanı alma yaşının 7.2'lere çıktığı görülmektedir (4). Yakın zamanda yapılan bir izlem çalışmasında otizmin 44 çocuktan 1'inde görüldüğü, erkeklerde kızlara göre 4 kat daha sık olduğu belirtilmiştir (5).

OSB patofizyolojisinde genetik etkilerin yüksek olduğu bilinmekte fakat geniş ölçekli tüm genom sekanslama çalışmalarında gösterilen genler OSB tanılarının yalnızca küçük bir kısmını açıklamaktadır (6). Bununla bağlantılı olarak OSB'nin sıklığının yıllar geçtikçe oldukça artan bir trendde olduğu ve bu durumun genetik etkiler haricinde çevresel bir etkiye bağlı olarak gelişme olasılığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (7). Tarihi olarak OSB'nin konjenital rubella enfeksiyonları ile ilişkisi gözlemlendikten sonra; enfeksiyöz hastalıklar, immün sistem ve inflamasyon, sitokin disregülasyonu, anti-beyin otoantikorları gibi anormal immün fonksiyonların OSB'ye etkileri daha yakından araştırılmaya başlanmıştır (8).

OSB; klinik özellikler, etiyolojik faktörler ve prognoz açısından oldukça heterojen bir grup hastalıktır (9). Heterojenite OSB'yi bilimsel açıdan anlamayı da zorlaştırmaktadır. Bu zorluğu azaltmak amacıyla OSB'de biyomarker araştırmaları, alt grup tanımlamaları gibi yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bunların yanında boyutsal yaklaşım da önem kazanmaktadır. Belirlenen bir özellik açısından daha homojen alt kümelerde çalışabilmenin OSB'yi anlamayı daha mümkün kılacağı

önerilmiştir (10). Heterojenitenin anlaşılmasıyla bireye yönelik tedavilerin de mümkün olabileceği öngörülmektedir.

OSB olan çocukların klinikte sıklıkla kabızlık, karın ağrısı, gaz, diyare gibi GİS problemleri yaşadığı gözlenmektedir. OSB’de GİS problemi yaşama oranı farklı kaynaklarda %23 ila %70 arasında gösterilmektedir (11). Günümüze kadar yapılan en kapsamlı meta analiz çalışmasında OSB’li çocuklarda olmayan çocuklara göre GİS semptomu yaşama olasılıklarının 4 kat daha fazla olduğu ve en sık yaşanan GİS semptomlarının da kabızlık, diyare ve karın ağrısı olduğu belirtilmiştir (12). GİS problemleri OSB’li çocuklarda hayat kalitesini düşürmekte ve davranışsal sorunlara yol açabilmektedir. GİS belirtisi olan OSB’li çocuklar, GİS belirtisi olmayanlara göre daha huzursuz, içe kapanık veya daha hiperaktif olabilmektedirler (13). GİS belirtileri ile OSB şiddeti arasında ilişki kuran çalışmalar da mevcuttur (14). GİS belirtilerinin patofizyolojisi ve OSB açısından nedensellik içerip içermediği literatürdeki boşluklar sebebiyle tam olarak belirlenememiştir. Bu boşluğun giderilmesi için GİS belirtileri ve OSB arasında ortaklaşan mekanizmaların üzerinden gidilerek biyolojik korelatlarının gösterilmesi gerekmektedir. Bunu yaparken kategorik yaklaşımın yanında belirti boyutlarıyla ilişkiyi değerlendirmek hastalığın sahip olduğu heterojeniteden kaynaklanan belirsizlikleri aşmada bir yol olabilir.

GİS belirtileriyle OSB arasındaki ilişkiye dair biyolojik perspektifte tartışılan bir kavram, OSB’li çocuklarda bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu hipotezidir (15). Yazındaki çalışmalar konuyla ilgili fikir birliğine varılması açısından yetersizdir. Konunun anlaşılabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada temel olarak OSB’de otoimmünite ilişkili klinik fenotiplerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın bir amacı, GİS belirtisi olan OSB olguları ile olmayan OSB olgularının, otoimmün belirteçler ve klinik özellikler açısından incelenmesi ve GİS belirtileri olan OSB olgularına özgü klinik değişkenleri belirlemektir. Aynı zamanda davranışsal, bilişsel ve sosyal boyutlarda farklı belirti kümelerini temsil eden gruplarda anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor düzey ve indekslerini incelemek amaçlanmaktadır. Böylece klinik açıdan daha

homojen alt gruplar elde edilecek ve sadece hastalık düzeyinde değil, belirti düzeyinde otoimmün belirteçlerin rolü incelenebilecektir. Çalışmanın bir diğer amacı ise belirtiler için yapılan kümeleme yaklaşımına benzer şekilde antikor seviyelerine göre oluşturulan kümelerde hastalık fenotip özelliklerine dair farklılıkları aramaktır.

Çalışmamız çeşitli OSB alt grupları arasında, kan-beyin ve bağırsak bariyeri proteinlerine karşı otoimmünite belirteçlerini inceleyen öncü çalışmalardan biri olması açısından önem taşımaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 OSB Tanımının Gelişimi

Leo Kanner 1943 yılında erken infantil otizmin ilk sistematik derlemesini yayınlamıştır. “Duygusal temasın otistik bozukluğu” olarak bahsettiği bu ilk derlemede bu bozukluğun her bireyi etkileme derecesinin, kendini gösterme şeklinin ve bireylerin gelişimsel yörüngelerindeki farklılıkların altını çizmiştir (16). Georg Frankl; tüberoskleroz kompleks tanılı, pragmatik iletişim becerilerini kullanamayan fakat aynılıkta ısrar ve tekrarlayıcı davranışların bulunmadığı bir çocuk ile yaptığı gözlemler sonrası pragmatik iletişim bozukluğunu, idiyopatik otizmden ayırmıştır (17). DSM-II’de otizmin erken başlangıçlı infantil psikoz olduğu düşünülmüş ve şizofreni başlığı altında sınıflandırılmıştır. 1971 yılında Kolvin otizm ve şizofreninin farklarını ortaya koyan bir makale yayınlamıştır (18). Bununla ilişkili olarak DSM-III’de otizm şizofreni başlığından ayrılmış ve yaygın gelişimsel bozukluklar kategorisinde sınıflandırılmıştır. DSM-III bakış açısına göre erken infantil otizm, 30 aylıktan önce başlayan, diğerlerine kalıcı bir cevapsızlık hali, dil gelişiminde bozukluklar, çevreye alışılmışın dışında yanıtlar, halüsinasyon ve delüzyonların yokluğu şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanımlama erken yaşta ve bozukluktan yalnızca ciddi derecede etkilenen çocuklar için sınırlı olması bakımından eleştirilmiş ve 1987’de DSM-III revize edilmiştir. DSM-III-R’de bozukluğun ismi otistik bozukluk olarak değiştirilmiş ve tanı ölçütleri genişletilmiştir fakat bu durumun da yanlış negatif tanılara sebep olduğu görülmüştür (19).

ICD-10 çalışmalarından etkilenen DSM-IV, yaygın gelişimsel bozukluğu; otistik bozukluk, Rett Bozukluğu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu, Asperger Sendromu olmak üzere 4 alt gruba ayırmıştır (20). Onlarca yıllık araştırma sonrası, otizmin heterojenliğini ampirik olarak tanımlanmış alt kategorilere ayırmanın başarısız olduğu görülmüş (21), otizm kavramsallaştırmasında çok kategorili bir tanı sisteminden, boyutlara dayalı tek bir tanıya doğru kayma olmuştur (19). Bunun sonucunda, DSM-V ile birlikte alt grup tanımlamasından vazgeçilerek, OSB olarak yeni bir çatı altında

birleştirilmiştir. Rett sendromu patofizyolojisinin aydınlatılması ve tanısal kriterlerinin yenilenmesi sebebiyle gruptan tamamen çıkarılmıştır. Çocukluk dezintegratif bozukluğu otizmin aksine bilişsel yıkımın devam ettiği bir hastalıktır ve bu sebeple OSB tanı kriterlerini karşılamamaktadır. Asperger sendromunun ayrımı yüksek fonksiyonlu otizmden ayrımının net olmaması sebebiyle DSM-V’de OSB çatısı altına eklenmiştir.

DSM-V bakış açısına göre OSB’nin tanısal belirtileri; sosyal iletişim eksiklikleri ile tekrarlayan davranışlar, kısıtlı aktiviteler ve ilgi alanları olmak üzere 2 grupta toplanmaktadır. Güncel olarak OSB adı altında düzenlenen tanı kriterleri, gelecekte alt tip belirleme açısından önemli olacaktır (22).

2.2 Etiyolojiye İlişkin Varsayımlar

Tarihsel olarak Bruno Bettelheim otizmi annenin çocuğu reddi ile ilişkilendirmiştir (23). Dönemin psikoanalitik görüşüne göre çocukların durumundan ebeveynleri mesulse reddedici ebeveynlerin psikoanalitik olarak tedavi edilmesi gerektiği düşünülmekteydi. Çağdaş araştırmalar ciddi psikososyal yoksunluk durumlarında gelişimin önemli ölçüde aksadığını göstermiştir (24). Fakat tarihi görüşün aksine psikososyal yoksunluk ile ebeveyn ihmal ve istismarının otizme yol açtığıyla ilgili yeterli bir kanıt bulunamamıştır. 1956’da Kanner ve Leon Eisenberg otizmi psikobiyolojik bir bozukluk olarak görmüşler, etiyolojide bireysel genetik ve çevre etkileşimini vurgulamışlardır (25).

Günümüzde OSB’nin; genetik, çevresel, epigenetik, immünolojik ve in utero risk faktörleri kombinasyonlarının patogeneze etki ettiği oldukça karmaşık ve multifaktöriyel yapıda olduğu düşünülmektedir (26).

Genetik Etkiler:

İkiz çalışmalarından elde edilen bilgiler ışığında OSB kalıtılabilirliği yüksek bir nöropsikiyatrik bozukluktur. 2015 yılında yapılan bir metanaliz çalışmasına göre tek yumurta ikizlerinde %98, çift yumurta ikizlerinde %67 kalıtılabilirlik oranı hesaplanmıştır. Paylaşılan çevresel etkilerin %35 oranında etkide bulunduğu

hesaplanmıştır (27). Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir tüm genom sekanslama çalışmasında 134 OSB ilişkili gen bildirilmesine karşın olguların %86'sında neden belirlenememektedir (6).

Genel olarak OSB'den sorumlu olan genetik değişimler; sitogenetik olarak görülebilen kromozomal anomaliler (%5), kopya sayısı varyantları (mikrodelesyon ve duplikasyonlar; %10-20) ve tek gen bozuklukları (%5) olmak üzere üç alt kategoride toplanmaktadır. OSB'de belirlenen genlerden hiçbirisi, OSB vakalarının yüksek bir yüzdesinden tek başına sorumlu değildir. Bu nedenle, çevresel faktörlerle kombinasyon halinde küçük etkiye sahip çoklu genlerin bu karmaşık nörodavranışsal fenotipe katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (28).

OSB tipik olarak sendromik veya non-sendromik olmak üzere sınıflandırılır. Bu sınıflandırma tamamen klinik kriterlere dayanmaktadır. Sendromik terimi, OSB'nin ek fenotipik ve/veya dismorfik özelliklerle birlikte görüldüğü vakaları belirtir ve çoğunlukla etiyoloji belirlenebilmektedir. Sendromik OSB'de genetik değişiklikler genelde; kromozomal anomaliler, submikroskopik kopya sayısı varyasyonları ve fragil X sendromu, Rett sendromu, MECP2 duplikasyon sendromu, tuberoskleroz kompleksi, PTEN makrosefali sendromu gibi tek gen mutasyonlarını içerir (29).

İdiopatik otizm olarak da adlandırılan non-sendromik OSB'de etiyolojiyi belirlemek heterojenite sebebiyle daha güçtür ve çoğunluğunda sebep aydınlatılamamaktadır. Son yıllarda dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon teknolojisi kullanılarak hem sendromik hem non-sendromik vakalarda 15q11-13, 16p11.2, 22q11.2 ve 7q11.23'teki artmış kopya sayısı varyantları tanımlanmıştır (30,31).

Tartışmalı olan konu, belirlenen genetik varyasyonların çoğunluğunun OSB tanısı olmayan bireylerde de olabilmesidir. Yapılan bir çalışmada otizm poligenik riskinin OSB tanısı olmayan bireylerde daha yüksek IQ ile ilişkili olduğu görülmüştür (32). Yapılan başka bir çalışmada ise OSB için genetik riskin OSB'li olmayan bireylerde sosyal davranışlarda değişikliklere neden olduğu görülmüştür (33). Sonuç olarak OSB için genetik risk davranışı etkilemektedir fakat çoğunlukla OSB tanısı için gerekli olan

etkiyi yaratmamaktadır. Genetik etki OSB için bir yatkınlaştırıcı risk faktörü olabilir fakat hastalığın ortaya çıkması için ayrıca çevresel bir etkinin de gerekli olduğu görülmektedir. Şaşırtıcı olarak, 1987-2004 yılları arasında doğan ikizlerle yapılan çok merkezli bir toplum tabanlı çalışmada (California Autism Twins Study) varyansın %58'inin ortak çevresel faktörlerle, %38'inin genetik faktörlerle açıklanabilir olduğu gösterilmiştir (34).

Çevresel etkiler:

OSB sıklığında son 40-50 yıldır dikkati çeken dünya çapında bir artış söz konusudur. Yaygınlık oranları 1960'lı yıllarda 10 000'de 1 iken, 1980'lerde 10 000'de 72, 2000'lerde %1, daha yakın zamanlı çalışmalarda %2'den fazla hesaplanmaktadır (35). Genetik faktörlerin belirtilen kısa zamanda bu denli artışta tek başına rol oynayamayacağı düşünülmektedir (36). Bu artışta tanı sistemlerinin değişmesi, hafif olguların da tanınması, aileler ve hekimlerin tanı ile ilgili farkındalığının artması ile erken yaşta tanı konması gibi faktörler etkili olduğu gibi (37), genetik yatkınlıklara etki eden çevresel, epigenetik ve immünolojik faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir.

Kanıtlar artmış ebeveyn yaşı, gebelikte valproat alımı, toksik kimyasallara maruziyet, mikro besin eksiklikleri gibi çevresel faktörlerin OSB riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar aşılamanın otizm riski oluşturduğuna dair hiçbir kanıt göstermemektedir (38).

- **Artmış ebeveyn yaşı:**

Çoklu coğrafi bölgelerdeki kohortlarda, anne ve baba yaşının bağımsız olarak OSB riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ebeveyn yaşıyla ilgili risk, hem anne hem de babanın ileri yaşta olduğu çocuklarda en yüksek düzeyde olup, yaş farkı fazla olan çiftlerde de OSB riskinin arttığına dair kanıtlar vardır (39).

- **Valproat maruziyeti:**

Hamilelik veya emzirme sırasında alınan antiepileptik ilaçların bebeklerin nörogelişimi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların dahil edildiği bir meta-analiz

alışmasına göre, valproatın bilişsel gelişimde gecikmeye sebep olduğu ve OSB riskini arttırdığı gözlenmiştir (40).

- **Toksik madde maruziyeti:**

Hava kirliliği, ağır metaller, pestisitler, plastik sanayide kullanılan fitalat ve bisfenol gibi maddelere maruziyetin OSB'nin riskini arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur (41,42).

- **Mikro-besin eksiklikleri:**

Gebelik ve erken çocukluk dönemindeki; D vitamini (43), demir (44), folik asit (45) ve çinko (46) eksikliklerinin OSB ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Epigenetik:

Epigenetik mekanizmalar, DNA diziliminden bağımsız olarak gen ifadelerini değiştirir ve potansiyel olarak tersine çevrilebilir. DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmaların, genetik ve çevresel faktörlerin birleştirilmesinde OSB etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Otizm kan örneklerinde oksitosin reseptör geninin (OXTR) (47) ve sirkadiyen düzenleyici gen RORA'nın (48) hipermetilasyonu dahil olmak üzere DNA metilasyon anormallikleri gözlemlenmiştir. Yapılan bir tüm genom epigenetik OSB ikiz çalışmasında, bazı DNA metilasyon bölgeleri ile semptom şiddetinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

İmmün etkenler:

1964 yılında Amerika'da gerçekleşen rubella epidemisi sırasında doğan çocuklarda belirgin şekilde artmış OSB sıklığı gözlenmiştir (50). Sonrasında yapılan çalışmalarda da sitomegalovirüs (51), polyomavirüs (52), influenza (53) gibi çok sayıda başka konjenital enfeksiyonun da artmış OSB insidansı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bulgulardan sonra, bağışıklık sistemi ve inflamasyon, sitokin düzensizliği ve anti-beyin oto-antikorları dahil olmak üzere anormal bağışıklık sistemi fonksiyonlarının OSB üzerinde önemli bir etki yarattığına dair kanıtlar artmaya devam etmiştir (8).

İmmün sistemin nöro-gelişime olan etkisi prenatal ve postnatal süreçler olarak farklılık göstermektedir. Prenatal dönemde annenin gebelik sırasındaki enfeksiyonları

değişken bir immün cevaba sebep olmaktadır. “Maternal immün aktivasyon hipotezi” olarak adlandırılan bu süreç annedeki immün değişimlerin gebelikte fetüse olan etkilerini göstermektedir (54). Yapılan hayvan çalışmalarında annedeki immün aktivasyonun, yavrunun beyinde purkinje hücreleri ve granül hücre migrasyonunda bozukluklara sebep olduğu gösterilmiştir (55). Tuberoz skleroz 2 geni (Tsc2) açısından heterozigot olan farelerde yalnızca immün sistem aktivasyonu sağlanmış annelerden doğan yavrularda sosyal iletişim sorunları gözlenmiştir. Bu gen-çevre etkileşimine güzel bir örnek oluşturmaktadır (56).

Sitokin seviyelerindeki değişimlerin de şizofreni ve otizm gibi nörogelişimsel bozukluklarda önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir fare çalışmasında, gebelik sırasında IL-6 enjekte edilen farelerin yavrularında otizmle ilişkili ön uyarı inhibisyonu (prepulse inhibition) ve gizli inhibisyon (latent inhibition) eksiklikleri görülmüş, nötralizan anti-IL-6 antikoru uygulaması ile bu davranışın normale geri döndüğü gösterilmiştir (57). OSB’li çocuklarla yapılan bir çalışmada IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12p40 sitokin seviyelerinin arttığı, bu artışın regresyonu olan grupta daha fazla olduğu gözlenmiş ve sitokin artışının SDKL ile ölçülen problem davranışlarda da artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

Birçok çalışmada OSB’li bireylerin dolaşımında beyin kaudat, putamen, prefrontal korteks, serebellum gibi çeşitli bölgelerine immün reaksiyon veren beyne karşı gelişmiş otoantikolar tespit edilmiştir (59,60). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, hem OSB’li çocukların hem annelerinin serumlarındaki anti-beyin otoantikolarının çalışıldığı 355 OSB’li çocuktan oluşan bir İtalyan kohortunda, OSB’li çocuklarda anti-beyin otoantikoları, artan OSB şiddeti, stereotipiler ve bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (61). OSB’de otoantikolar yalnızca kortikal yapılara değil KBB’deki proteinlere karşı da gelişebilmektedir. Nitekim OSB’de KBB’de bulunan folat reseptörlerine karşı gelişen otoantikolar gösterilmiştir. Bu çocuklarda beyin omurilik sıvısında önemli ölçüde daha düşük 5-metiltetrahidrofolat seviyeleri tanımlanmıştır ve folat reseptör otoantikolarının folatın periferden beyine taşınmasını engellediği düşünülmüştür (62). Bunun dışında myelin basic proteine, nöronal ve glial proteinlere, endotel hücrelerine karşı otoantikolar bildirilmiştir (63–65).

Güncel olarak OSB’de immün disfonksiyona ve OSB’deki alt fenotiplerle bağışıklık sisteminin nasıl ilişkilendirildiğine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. 2017 yılında Carega ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada OSB’li çocuklarda periferik kan mononükleer hücrelerin stimülasyonu sonrası sergiledikleri immün profiller kümeleme analizine göre alt gruplara ayrılmış ve proinflamatuvar profile sahip olan grubun gelişimsel olarak daha geriden geldikleri, sosyal becerilerinin daha düşük olduğu, daha sık uyku sorunu ve agresyon semptomları yaşadıkları gösterilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonuçlarından yola çıkarak OSB’de immün endofenotiplerin olabileceği öne sürmüşlerdir (66).

2.3 OSB’de Gastrointestinal Sistem Belirtileri

OSB’li çocuklarda bildirilen GİS semptomlarının sıklığı %23-70 arasında değişmektedir (67). 2014 yılında yayınlanan bir meta analize göre OSB’li çocuklarda en sık görülen GİS belirtileri diyare, konstipasyon ve karın ağrısıdır (68). OSB’de artmış GİS belirtileri, artmış OSB şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (14). OSB’li çocuklarda alterne kabızlık ve diyare belirtileri, katı ve obsesif kompulsif belirtilerle ilişkili bulunmuş olup, ritüellerin anksiyeteyi azaltmak için işlev gördüğü belirtilmiştir (69). GİS belirtileri OSB’nin etiyolojik ve tedavi hipotezlerinde rol almaktadır. 2010 yılında yayınlanan bir konsensus raporuna göre gelecekteki araştırmaların, OSB’li bireylerde gastrointestinal rahatsızlıkların etiyolojisindeki metabolik bozuklukların, alerjik reaksiyonların, immün düzensizliklerin ve inflamatuvar değişikliklerin rolünü belirlemeye öncelik vermesi önerilmektedir (70).

2.4 OSB’deki GİS Belirtilerinde Etiyolojik Varsayımlar

OSB’de görülen GİS belirtilerinin etiyolojisinde son zamandaki çalışmalar enterik mikrobiyal disbiyoz, artmış bağırsak geçirgenliği, mukozal immün disregülasyonu, bağırsakların nöral uyarımlarını etkileyen genetik mutasyonlar ve enterik sinir sistemi üzerine yoğunlaşmıştır (71).

Histopatolojik çalışmalarda OSB'li çocuklarda reflü özefajiti, kronik gastrit ve duodenit, kriptlerde artmış paneth hücresi sayısı (72), kronik lenfositik kolit (73) ve bağırsak otoimmünitesini (74) düşündüren bulgular mevcuttur. OSB'li bireylerdeki GİS'in kronik inflamatuvar değişiklikleri ile GİS belirtileri arasındaki ilişki üzerine net bir kanıt olmayıp aydınlatılması gereken bir konudur.

2.5 Bağırsak Bariyeri

Bağırsak ekosistemi; bağırsak mikroflorası, epitel ve immün sistem arasındaki dinamik ve karşılıklı ilişkiler ile karakterizedir (75). Bağırsak bariyeri bütünlüğünün korunması bağırsak ekosisteminin sürdürülmesinde önemli bir ön faktördür. Bariyer bütünlüğünün korunması için apikal bağlantı kompleksi de denilen sıkı ve adherens bağlantılar oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu kompleks; hücre bölünmesi, doku farklılaşması ve paraselüler taşınmanın düzenlenmesi için temel bir öneme sahiptir (76). Bağırsak lümeni içeriği, içinde kan damarlarını da bulunduran bağırsağın gevşek bağ dokusundan, bağırsak epitel hücreleri tarafından ayrılmaktadır (77). Epitel hücreleri arası bölgeye paraselüler bölge denilmekte ve lümenal içeriğin geçişi temel olarak sıkı ve adherens bağlantı protein kompleksleri tarafından kontrol edilmektedir.

Bağırsak bariyer fonksiyonu temel olarak bağırsak epitel bariyeri ve bağırsak vasküler bariyeri tarafından gerçekleştirilir. Bağırsak içeriği ile kommensal bağırsak mikrobiyatasına karşı immün toleransı sağlaması ve sistemik geçişin önlenmesi açısından sağlıklı bağırsak bariyeri oldukça önemlidir. Bağırsak bariyeri fonksiyon bozuklukları sistemik immün aktivasyon, tip-1 DM, romatoid artrit ve multiple sklerozis gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara sebep olmaktadır (78–81).

Bağırsak epitel bariyeri; M hücreleri, goblet hücreleri, Paneth hücreleri, enteroendokrin hücreler ve kolumnar epitel hücreleri ile aralarında kurulan sıkı ve adherens bağlantılardan oluşur. Bağırsak epiteli besin, iyon ve su için seçici emilimi sağlar ve çevresel antijenler için ilk bariyerdir (82).

Bağırsak vasküler bariyeri; bağırsak kılcal kan damarlarını oluşturan endotel hücreler arasındaki sıkı ve kavşak bağlantılardan meydana gelir, bağırsak lümeninden

kan dolaşımına molekül, hücreler ve bakterilerin geçişini önleyen ikinci bağırsak bariyeri görevini üstlenir. Kan-beyin bariyeri (KBB)'den farklı olarak bağırsağın emme işlevi nedeniyle besinlere karşı geçirgendir. 4 KDalton (KDa) boyutlarında küçük moleküllerin bağırsak kılcal damarlarından geçebildiği, 70 KDa'dan büyük moleküllerin endoteli geçemediği gösterilmiştir (83). Carmeliet ve ark.'nın tek hücre transkriptom datasına göre beyin, kolon ve ince bağırsak endotel hücrelerindeki gen ekspresyon seviyeleri VE-kaderin, α -katenin, β -katenin, p120, plakoglobin, JAM-A, JAM-B, endotel hücre adezyon molekülü (Esam), zonula okludens-1 ve zonula okludens-2 için benzer seviyelerdedir. Buna karşın, okludin ve klaudin-5 belirgin şekilde beyin endotel hücrelerinde daha fazla eksprese edilmektedir. Klaudin-7,-12,-15 ve -34c1 beyin ve bağırsak endotellerinde farklı transkripsiyon seviyeleri göstererek geçirgenlik farklılığı sağlamaktadırlar (84).

Sıkı bağlantı proteinleri; okludin, klaudinler, kavşak bağlantı molekülleri (JAM), triselülin gibi proteinlerden oluşur (85). Epitelin geçirgenliği bağırsak boyunca değişkendir ve sıkı bağlantı proteinlerinin kompozisyon ve farklı alt tiplerinin miktarına göre belirlenir (86). Bağırsakta sıkı bağlantı proteinlerinin en önemli bileşeni klaudinlerdir ve insan genomunda bilinen 27 tip klaudin bulunmaktadır (87). Klaudinlerin bağırsaktaki ekspresyonu gelişim zamanı ve doku tipine göre değişim göstermektedir (88). İnsanlarda, tüm bağırsak boyunca klaudin-1,-2,-7,-12 ve -15 mRNA'ları tespit edilmiştir. Duodenumda bol miktarda klaudin-5 ekspresyonu saptanırken, klaudin-3,-4,-7 ve -8 distal kolon epitelinde artmış ekspresyon sergilemektedir (89). Bağırsakta klaudin-1,-3,-4,-5,-8'in paraselüler geçirgenliği azalttığı, buna karşın klaudin-2,-7,-12 ve -15'in kanallar oluşturarak paraselüler geçirgenliği arttırdığı bilinmektedir (85). Okludin'in hücre dışı homofilik etkileşimi makromoleküllere karşı bariyer görevi görmektedir (90). Bağırsak bariyerinde en sık klaudin-1,4,5,7,8 türleri mevcuttur (91). Klaudin miktarı veya moleküler yapısındaki değişimler genellikle; emilimde azalma, küçük iyon ve su sekresyonunda artış sonucu diyare oluşumu, makromoleküllerin artan emilimi sebebiyle inflamatuvar sürecin tetiklenmesi gibi durumlarla sonuçlanmaktadır. Bu durumlar sonucu, bağırsak inflamasyonu, kilo kaybı, karın ağrısı, diyare gibi belirtiler oluşabilmektedir (92).

Bağırsak epitel hücreleri arasında sıkı bağlantının kurulabilmesi için öncesinde adherens bağlantılarının kurulması gerekir. Bu sebeple E-kaderin bağımlı adherens bağlantılarının kurulmasındaki sorunlar sıkı bağlantıları da etkilemektedir (93). Adherens bağlantılarının temel transmembran proteini E-kaderindir. E-kaderin, Ca^{+2} bağımlı adhezyon proteinleri ailesinde bulunur ve hücreler arası homofilik bağlantılar kurar (94). E-kaderinin sitoplazmik kısmı direkt olarak β -katenin ile ilişkilidir (95). β -katenin, adherens bağlantı biyogenezinde rol oynayan hücre içi aktin iskeletine bağlantı kurulmasına yardımcı olur (96). Ayrıca adherens bağlantı dışındaki sitoplazmik β -katenin havuzu, Wnt hedef gen ekspresyonunda transkripsiyonal koaktivatör olarak rol alır ve bağırsak homeostazı ile kök hücre işlevinde önemli rol oynar (97).

2.6 Sızdıran Bağırsak Hipotezi

Bağırsak bariyer defektlerinin, OSB de dahil olmak üzere, bazı çocukluk çağı gelişimsel bozukluklarında, hastalığın tetiklenmesi ve klinik görünümünde önemli bir rol oynadığı hipotezi mevcuttur. Konuyu aydınlatmak üzerine yapılan çalışmalarda “Sızdıran Bağırsak Hipotezi” ortaya atılmıştır (98). Bağırsak geçirgenlik artışının bazı bağırsak ve bağırsak dışı otoimmün hastalıkların (Crohn, çölyak, tip 1 diabetes mellitus) etiyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (99–101). 2019’da Maes ve ark.’nın “Defisit Şizofreni” olarak tanımlanan kötü gidişli bir şizofreni alt grubunda, bağırsak bariyerinin paraselüler yolağındaki sıkı ve adherens bağlantılara karşı otoimmünitenin hastalıkla ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (102).

Yazındaki çalışmalarda bağırsak mukozal bütünlüğü ve bağırsak bariyer fonksiyonu belirteci olarak sıklıkla, metabolik açıdan inert şekerlerin oral uygulanması ve idrarda ölçülmesi ile hesaplanan Laktüloz/Mannitol testinin kullanıldığı görülmektedir (103). D’Eufemia ve ark. yaptığı bir çalışmada, bilinen bağırsak hastalıkları ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olmayan 21 otistik çocukta Laktüloz/Mannitol bağırsak geçirgenliği testi yapılmış ve OSB’li 9 çocukta (%43) artmış bağırsak geçirgenliği bulunmuştur. Öte yandan 40 kontrolün hiçbirinde bağırsak geçirgenliğinde artış bulunmamıştır (104). Bu çalışma ile uyumlu olarak De’Magistris

ve ark.'nın 2010 yılında OSB'li çocuklar ve OSB'li çocukların birinci derece akrabalarıyla yaptığı çalışmada, sırasıyla %36.7 ve %21.2 oranlarında artmış bağırsak geçirgenliği bulunmuş, yetişkin kontrollerde bu oran %4.8 olup, çocuk kontrollerde bağırsak geçirgenlik artışı tespit edilmemiştir ($p<0.0001$). Araştırmacılar; bağırsak geçirgenliğinin OSB'de alt tiplerin belirlenmesinde yardımcı olabileceğini, aynı zamanda birinci derecede akrabalarda da artmış bağırsak geçirgenliği gözlenmesinin OSB'da bağırsak geçirgenliğinin ortak genetik bir etiyolojiye dayanıyor olabileceğini ve hastalıkta nedensel rolü olabileceğini belirtmişlerdir (105). Fiorentino ve ark.'nın 12 OSB'li çocuğun duodenal biyopsileri ile yaptığı moleküler çalışma sonucunda analiz edilen örneklerin %75'inde en az bir bariyer oluşturan sıkı bağlantı bileşeninin (CLDN-1, OCLN, TRIC) ekspresyonunda azalma olduğunu gösterirken, yaklaşık %66'sında bağırsak geçirgenliğini arttırdığı bilinen por oluşturuçu klaudinin (CLDN-2, 10, 15) artan seviyeleri gösterilmiştir (106). Alan yazında OSB'de bağırsak geçirgenlik artışı bulmayan çalışmalar da mevcut olduğu görülmekle birlikte, OSB'nin etiyolojik ve klinik heterojenitesi göz önüne alındığında, en azından bazı OSB alt tiplerinde bağırsak geçirgenliği artışı ve bağlantı proteinlerinin patogeneze olan etkilerinin araştırılması gerektiği anlaşılmaktadır.

Artmış bağırsak geçirgenliğinin nöral mekanizmaları nasıl etkilediğine dair çalışmalar da yapılmakta olup, mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Konuyla ilgili bağırsak-beyin aksı ve immün sistemin etkisi üzerinde durulmaktadır. Artan bağırsak geçirgenliğinin aynı zamanda bağırsak metabolitlerinin ve bakterilerin sistemik dolaşıma translokasyonuna sebep olduğu, bunun sonucunda bağışıklık sistemi aktivasyonu ile sistemik metabolom üzerinde zararlı etkileri olduğu düşünülmektedir. Sistemik inflamasyonun ve bağırsakta bulunan toksin, bakteri ve antijenlerin, geçirgenliği artmış KBB'den santral sinir sistemi (SSS)'ne geçişi sonucu nöroinflamasyonu arttırdığı ve bu şekilde OSB belirtilerine katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir (106).

2.7 Kan-Beyin Bariyeri

KBB'nin sıkı bağlantı proteinleri; beyin kan damarı endotel hücrelerinin bütünlüğü ve nöral homeostaz açısından temel bir öneme sahiptir. Sıkı bağlantı proteinleri, kan ve beyin arasındaki paraselüler difüzyonu kısıtlayarak istenmeyen materyalin geçişini önler ve koruyucu bir bariyer görevi üstlenir. KBB, perisit ve perivasküler astrosit son ayaklarının sardığı beyin kapillerini kaplayan tek sıra penceresiz endotel hücrelerinden oluşur (107). Bu endotel hücreleri birbirine mekanik olarak sıkı bağlantı protein kompleksleri ile bağlanmıştır. KBB'de sıkı bağlantıların temel bileşenleri kludin-1,-3,-5,-12 ve okludindir (108). Bağlantıda bulunan protein tiplerine göre bağlantının ne kadar sıkı olacağı belirlenir. KBB'de kludin-5 en çok bulunan sıkı bağlantı proteindir ve kludin-1,-3,-12'den yaklaşık 600 kat daha fazla bulunur (109). Kludin-5 ekspresyonu tüm SSS damarlarında bulunmakla birlikte en çok kapiller ve küçük venüllerde görülür (110). KBB disfonksiyonu ve vasküler anomalilerin nöropsikiyatrik bozukluklarda rolü olduğuna dair kanıtlar oldukça fazladır. Kludin-5 disfonksiyonu; Alzheimer hastalığı (111), multiple sklerozis (112), depresyon (113) ve şizofreni (114) gibi hastalıklarla ilişkilidir. Kludin-5 aynı zamanda "velokardiyofasiyel sendromda silinen transmembran protein" olarak da bilinir ve 22q11DS şizofrenide 30 kat artışla ilişkilidir (115).

OSB'de KBB disfonksiyonuna yönelik kanıtlar mevcuttur. Fiorentino ve ark.'nın OSB'li bireylerde post mortem beyin dokusu ile yaptığı moleküler çalışmada; OSB korteksi ve serebellumda artmış CLDN-5 ve -12 gen ekspresyonu ile, artmış kludin-5 ve azalmış kludin-12 protein miktarı gösterilmiştir. Araştırmacılar CLDN-12'nin ekspresyon miktarının artmasına rağmen protein miktarının azalmasını, OSB'de KBB'deki sıkı bağlantı proteinlerinin yıkımına işaret ediyor olabileceğini ve artan kludin-5 seviyesinin ise KBB'yi korumaya yönelik kompensatuar bir artış olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (106). Öne sürülen sıkı bağlantı proteini yıkımı ile ilgili mekanizmaya yönelik bir açıklamaya rastlanmamıştır. Benzer şekilde Cntnap2 knockout ve prenatal valproik asit maruziyetine bağlı OSB hayvan modellerinde KBB bozukluğu bildiren çalışmalar mevcuttur (116–118). OSB'de sistemik inflamasyonda

artış tanımlanmıştır ve KBB’de bozulma sistemik inflamasyonun beyni etkilemesini kolaylaştırmaktadır (119). Danimarka’da yapılan bir kohort çalışmasında, daha sonra OSB tanısı konulan çocukların fetal dönemlerinde amniyon sıvısında, KBB bütünlüğünde bozulmayla ilişkilendirilen bir enzim olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) düzeyinde artış gösterilmiştir (120). Hayvan çalışmalarında da farmakolojik olarak MMP-9 inhibisyonu otizm benzeri davranışlarda azalmayla sonuçlanmıştır (121,122). OSB’de KBB disfonksiyonu hastalığının oluşumunun yanı sıra epilepsi gibi eşlik edebilecek nörolojik hastalıkların da ortaya çıkmasına neden olarak klinik görünümü değiştirebilir (123). Hem tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi hem de hastalık patofizyolojisinin anlaşılması için OSB’de KBB yapı ve işlevinde meydana gelen değişikliklerin araştırılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

2.8 Santral Sinir Sisteminde β -katenin

Son yıllarda genetik çalışmalar OSB’de Wnt/ β -katenin yolağında anormallikler ortaya koymuştur (124,125). Hasta kaynaklı indüklenmiş pluripotent kök hücreler kullanılarak yapılan transkriptomik analizlerde, Wnt sinyal bileşenlerinin ifadesinde önemli bir düzensizlik ortaya konmuştur (126). Aynı zamanda β -katenin bağımlı transkripsiyonu modüle eden chromodomain helicase DNA binding protein 8 (CHD8) gen polimorfizmleri OSB ile ilişkili bulunmuştur (127). Geniş örneklemli bir çalışmada CHD8 gen işlevinde azalmaya neden olan mutasyon taşıyıcısı olan OSB tanılı çocukların makrosefali ve postmitotik enterik nöron kaybına bağlı olarak gastrointestinal hareketlerinde azalma ile giden ayrı bir fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir (128). Yapılan çalışmalar Wnt/ β -katenin yolağının aktivitesini arttıran genetik mutasyonların nörogenez, sinaptik terminallerde ve sağkalımında artış ve aksonal yeniden düzenlenmede aşırı bir artışa neden olarak makrosefali, dil gelişiminde gecikme ve nöronal progenitor hücre proliferasyonunda artışla karakterize bir fenotipe neden olduğunu; gen işlev kaybına neden olan mutasyonların ise mikrosefali, zeka geriliği, miyelin yapımında bozulmaya ikincil nöronal iletide bozulma ve progenitör hücrelerde erken farklılaşmayla giden ayrı bir fenotipe neden olduğunu ortaya koymuştur (125,129,130).

2.9. Amaç

Bu kesitsel çalışmada temel olarak OSB’de otoimmün etkenlere bağlı klinik fenotiplerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla:

1. OSB ve kontrol grubunda, anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor düzeyleri, ELISA indeks puanları, GİS belirtileri açısından farkların belirlenmesi,
2. OSB’de anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeks düzeylerinin ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ ölçek puanları ile ilişkisinin belirlenmesi,
3. OSB’de stereotipik davranış ve tekdüzelikte ısrar (SD-TI), duyuşal hipo/hipersensitivite (DH/H), sosyal ilişki/iletişim (Sİ/I) ve DEHB belirtileri açısından yüksek ve düşük olan alt gruplar arasında, anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor konsantrasyon, ELISA indeks düzeyleri, GİS belirtileri açısından farkların belirlenmesi,
4. OSB’de üst GİS ağrısı (ÜGA), alt GİS ağrısı (AGA), fonksiyonel kabızlık (FK), gaz şikayetleri (GŞ), diyare ve GİS+ gruplarında, anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor düzeyleri ile ELISA indeks puanları açısından farkların belirlenmesi,
5. OSB’de anti-klaudin-5 ve anti- β - katenin IgG otoantikor ELISA indeks puanları yüksek ve düşük olan alt gruplar arasında; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ ölçek puanları açısından farkların belirlenmesi planlanmıştır.

2.10. Varsayımlar

Çalışmanın amaçları kapsamında varsayımlar aşağıdaki gibidir:

1. OSB grubunda kontrol grubuna göre; GİS+ oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir.

2. OSB grubunda kontrol grubuna göre; serum anti-klaudin-5, anti- β katenin IgG otoantikör düzeyleri ve ELISA indeks puanları anlamlı düzeyde daha yüksektir.
3. GİS+ grupta anti-klaudin-5, anti- β katenin IgG otoantikör düzeyleri, ELISA indeks puanları, OSB şiddeti ve ölçek puanları GİS- gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir.
4. Anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikör ELISA indeks düzeyleri ile ölçek puanları arasında pozitif yönlü ilişki mevcuttur.
5. Otoantikör ELISA indeks düzeyi yüksek olan alt gruplarda OSB şiddeti ve ölçek puanları daha yüksektir.
6. SD-TI, DH/H, Sİ/İ, DEHB belirtileri yüksek olan OSB alt gruplarında her iki otoantikör konsantrasyon ve ELISA indeksleri daha yüksektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Deseni

Bu araştırma kesitsel bir vaka kontrol çalışmasıdır.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği ile HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Ünitesinde, Mart 2021-Mayıs 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu araştırma “Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 23.02.2021 tarihinde, 2021/04-24 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışma Hacettepe Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: THD-2022-19842).

3.3 Araştırmanın Örneklemi

Araştırma grubuna HÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinde OSB tanısı ile izlenen 4-10 yaş aralığında 41 çocuk dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise HÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine danışma amaçlı başvuran, herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ya da uzun süreli takip gerektiren kronik fiziksel hastalığı olmayan, araştırma grubu ile yaş ve cinsiyet özellikleri açısından eşlenmiş 24 çocuktan oluşturulmuştur. ELISA indeks değerlerinin hesaplanması amacıyla Pediatrik İmmünoloji bölümünde tedavi görmekte olan çoklu otoimmünite tanılarına sahip 18 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4 Örneklemenin Seçimi

3.4.1 OSB Grubu için Dahil Edilme Ölçütleri

- 4-10 yaş aralığında çocuk olmak

- DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı konmuş olmak
- Klinik değerlendirme sonucunda birincil psikiyatrik tanının zekâ geriliği olmaması
- Eşlik eden psikotik bozukluk ya da bipolar bozukluk olmaması
- Çalışma öncesinde ebeveyn tarafından aydınlatılmış onam doldurulmuş olması ve çocuğun rıza vermiş olması

3.4.2 OSB Grubu için Dışlama Ölçütleri

- Bilinen nörolojik, genetik ya da kronik tıbbi hastalığı olması
- İşitme/görme kaybı olması
- Serebral palsi ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması
- Organik GIS hastalığı tanısı almış olmak (reflü, çölyak vb.)
- Özel diyet alıyor olmak (glutensiz, kazeinsiz, ketojenik, GAPS vb.)
- Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immün baskılayıcı ilaç kullanımı olması
- Son 1 ay içinde akut enfeksiyon geçirmiş olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak

3.4.3 Tipik Gelişim Gösteren Kontrol Grubu için Dahil Edilme Ölçütleri

- 4-10 yaş aralığında çocuk olmak
- Klinik değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik bir tanı konmamış olması
- Son 3 ay içerisinde psikiyatrik ilaç tedavisi almamış olması
- Çalışma öncesinde ebeveyn ve çocuk tarafından aydınlatılmış onam ve çocuk rıza formlarının doldurulmuş olması

3.4.4 Tipik Gelişim Gösteren Kontrol Grubu için Dışlama Ölçütleri:

- Bilinen nörolojik, genetik, tıbbi ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olması
- Birinci derece akrabada OSB öyküsü olması
- İşitme/görme kaybı olması
- Serebral palsi ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması
- Organik GİS hastalığı tanısı almış olmak (reflü, çölyak vb.)
- Özel diyet alıyor olmak (glutensiz, kazeinsiz, ketojenik, GAPS vb.)
- Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immün baskılayıcı ilaç kullanımı olması
- Son 1 ay içinde akut enfeksiyon geçirmiş olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak

3.5 Değerlendirmede Kullanılan Araçlar

3.5.1 Sosyodemografik Özellikler ve Klinik Bilgi Formu

Çalışmaya katılan çocuk ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, çocukların detaylı gelişimsel ve tıbbi öyküleri, özgeçmiş ve soy geçmişlerinin sorgulanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanmış bir ölçektir.

3.5.2 Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Schopler ve ark. tarafından, temel olarak zihinsel yetersizliği olan ancak otistik olmayan çocuklar ile otistik belirtileri olan çocukları birbirinden ayırma amaçlı geliştirilmiş, ayrı birer alt ölçek görünümünde olan on beş maddeden oluşan bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir (131). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Sucuoğlu ve ark. tarafından yapılmış olup, 2016 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması

Gassaloğlu ve ark. tarafından genişletilmiştir (132,133). Ölçek toplam puanı 15-60 arasındadır. 30-36 arası puanlar hafif-orta derece otizmi, 37 ve üzeri puanlar ağır derecede otizmi ifade eder. Ölçek aile görüşmesi ve çocuğun gözlenmesi ile elde edilen bilgiler ışığında doldurulmaktadır.

3.5.3 Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi Roma III Versiyon (QPGS-RIII)

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar; karın ağrısı, bağırsak hareketlerinde değişiklik, dispepsi gibi abdominal yakınmalarla giden, incelemelere rağmen altta yatan organik bir neden bulunamayan hastalıklar grubudur. 2006 yılında pediatrik fonksiyonel gastrointestinal hastalıklara tanı koyabilmek amacıyla Roma III kriterleri geliştirilmiştir (134). Ülkemizde kullanılabilmesi amacıyla dört yaş ve üzeri çocuklarda gastrointestinal semptomları belirlemeye yönelik olan Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Ölçeği Roma III Versiyon, Türkçeye çevrilerek kültürümüze uyarlanmış ve testin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (135).

3.5.4 Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK)

Ebeveyn bildirimi yoluyla, çocuk davranış problemlerinin taranması, değerlendirilmesi, uygulanan ilaç ve psikososyal müdahalelerin sonuçlarının takibini sağlayan bir klinik araçtır (136). Araştırma ve klinik alanda sıklıkla kullanılan bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve ark. tarafından yapılmıştır (137). 27 maddeden oluşan bir ölçektir. Maddelerin (Karşı Gelme-KG, Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik-BP-D, Hiperaktivite-H) olmak üzere üç alt ölçek ve bir yardımcı ölçekte (DEHB indeksi-DEHB) toplandığı görülmektedir. Her madde için puanı 0-3 arasında değişen dört yanıt seçeneği vardır; Hiçbir zaman doğru değil (hiçbir zaman, çok ender), 0 puan; biraz doğru (bazen), 1 puan; oldukça doğru (sık sık, oldukça çok), 2 puan; çok doğru (çok sık), 3 puan. Daha yüksek puan alması çocuğun tanımlanan problemlere daha çok sahip olduğunu göstermektedir.

3.5.5 Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)

Bu ölçek; duygusal ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere 5 alt ölçekten oluşan, 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar 0 ve 159'dur (138). Türkçe uyarlaması Irmak ve ark. tarafından yapılmış olup ülkemiz için geçerli ve güvenilir bir araç olduğu belirlenmiştir ve kesme değeri 39 olarak bulunmuştur (139). Daha yüksek puan alması çocuğun tanımlanan problemlere daha çok sahip olduğunu göstermektedir.

3.5.6 Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL)

Otizm ve zihinsel engelli bireylerde görülen sorun davranışlarını ve uygulanan tedavilerin bu sorun davranışlar üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla Aman ve ark. tarafından geliştirilmiş bir ölçektir (140). Beş başlık altında ([1] huzursuzluk-irritabilite, sinirlilik-ajitasyon, ağlama; [2] uyuşukluk-letarji, sosyal geri çekilme; [3] stereotipik davranışlar; [4] aşırı hareketlilik, uyumsuzluk-karşı gelme; [5] konuşma sorunu) toplanan 58 madde bulunmaktadır. Her bir madde 0'dan (hiçbir problem yok), 3'e kadar (problem en şiddetli) belirtilerin şiddetine göre puanlanır. Türkçe uyarlaması ve geçerlilik, güvenilirlik çalışmasını Karabekiroğlu ve Aman yapmıştır (141).

3.5.7 Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)

Sosyal cevaplılık ölçeği (SCÖ), çocuğun duygusal olarak uygun, karşılıklı sosyal etkileşimlere girme yeteneğini ölçen, çocuğun son 6 aydaki sosyal davranışlarını soran 65 maddelik bir ölçektir. Sosyal karşılıklılık dışında, otistik bozukluğun iletişim eksikliği ve kısıtlı/tekrarlayıcı hareketler, ilgiler gibi semptom alanlarıyla ilgili sorular da içerir. Yapılan çalışmalarda SCÖ'nün Otizm Tanı Görüşmesi (Autism Diagnostic Interview) ile konulan OSB tanısı ile yüksek düzeyde örtüştüğü gösterilmiştir (142). Ölçeğin ebeveyn ve öğretmen formları mevcuttur. Dörtlü likert skalası şeklinde, her soru 0 (hiçbir zaman) ile 3 (hemen her zaman doğru) arasında puanlandırılır. Toplam puan; sosyal farkındalık, sosyal biliş, sosyal iletişim, sosyal motivasyon ve otistik manyerizm olmak

üzere 5 alt ölçeğe ayrılır (143). Yüksek skorlar sosyal bozulmada artışı ifade eder. Ölçek okul çocuklarında yapılan geniş ölçekli bir çalışmada Ünal ve ark. tarafından kullanılmış ve Cronbach alfa değeri 0,86 olarak hesaplanmıştır. 6 ay arayla elde verilere göre SCÖ Türkçe versiyonunun test-tekrar test güvenilirliği yüksek bulunmuştur ($r=0.53$; $p=0.001$) (144).

3.5.7 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Formu-Şimdi ve Yaşam boyu Şekli DSM-5 Kasım 2016 – Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Çocuk ve ergenlerin DSM-V tanı ölçütlerine göre, geçmiş ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve ark. tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (145). İlk bölümünde çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, okuldaki ve evdeki işlevselliği ile ilgili bilgilerin sorgulandığı yapılandırılmamış bir görüşme mevcuttur. İkinci bölümde geçmiş ve son iki aydaki, iki yüzden fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları bulunur. Üçüncü bölüm DSM-V tanılarını netleştirmek için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Türkçe uyarlaması ve geçerlilik güvenilirlik çalışması 2018 yılında Ünal ve ark. tarafından yapılmıştır (146).

3.5.8 Bristol Dışkı Ölçeği

Bristol dışkı ölçeği, insan dışkısının şeklini yedi kategoriye ayırmak için tasarlanmış bir tıbbi araçtır. Hem deneysel alanda hem de çeşitli bağırsak hastalıklarına yönelik tedavilerin etkinliğini değerlendirmek ve klinik bir iletişim yardımcısı olarak kullanılmaktadır. Tip 1 ve 2 kabızlık, tip 3, 4, 5 normal, tip 6 ve 7 diyare olarak değerlendirilir. Bağırsak geçiş hızı hakkında bilgi vermektedir (147).

3.6 Araştırmanın Yöntemi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Katılım şartlarını sağlayan olguların

ailelerine araştırma hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olan ailelerden çalışmayla ilgili onam formlarını okumaları ve imzalamaları istenmiştir. Çocukların değerlendirilmesi için randevu ayarlanmıştır.

Psikiyatrik görüşmede Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu yarı yapılandırılmış tanı ölçeği kullanılmıştır. Sosyodemografik özelliklerin kaydedilmesi açısından araştırmacılar tarafından oluşturulan Sosyodemografik Özellikler ve Klinik Bilgi Formu doldurulmuştur. Psikiyatrik görüşmede OSB tanısı DSM-5 tanı ölçütlerine göre belirlenmiştir. Tanıyı netleştirmek ve hastalık belirtilerini derecelendirmek amacıyla ÇODÖ ve gastrointestinal semptomları taramak ve belirlemek amacıyla QPGS-RIII doldurulmuştur. Ailelere Bristol dışkı skalası resmi gösterilerek çocuğun dışkısını tarif etmeleri istenmiştir. Belirti alanlarını değerlendirmek amacıyla ebeveynlerden CADÖ-YK, SCÖ, ODKL, SDKL doldurmaları istenmiştir. Psikiyatrik değerlendirme ve ölçeklerin doldurulması her bir olgu için yaklaşık bir buçuk saat sürmüştür.

Klinik değerlendirme sonrası katılımcılardan serum örnekleri elde etmek için biyokimya tüpüne antekübital bölgeden 5-6 cc venöz kan alınmıştır. Tüpler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrışan serum örnekleri üç eppendorf tüpüne dağıtılarak -80 santigrad derecede, biyokimyasal analizler yapılana kadar saklanmıştır.

3.6.1 GİS Semptom Gruplarının Belirlenmesi

QPGS-RIII ölçeği baz alınarak üst GİS fonksiyonel ağrısı grubu (ÜGA), alt GİS fonksiyonel ağrısı grubu (AGA), gaz şikayetleri grubu (GŞ), fonksiyonel kabızlık grubu (FK); Bristol Dışkı Skalası tip-6 ve 7 kategorilerini seçenler baz alınarak diyare grubu olmak üzere beş ayrı GİS semptom profili oluşturulmuştur. En az bir GİS semptomu olanlar (GİS+) ve GİS semptomu olmayanlar (GİS-) belirlenmiştir. QPGS-RIII ölçeği puanlandırma tablosu kullanılarak belirlenen kriterler Şekil 3.1’de verilmiştir.

1. Fonksiyonel Abdominal Ağrı:

- Alt abdominal lokasyon:
 - ✓ (B1) Periumblikal/alt abdominal ağrı “haftada bir” veya daha sık
 - ✓ (B4) Abdominal ağrı süresi “2 ay” veya daha uzun
 - ✓ Diğer fonksiyonel GİS bozuklukları kriterlerini karşılamıyor olmak.
- Üst abdominal lokasyon:
 - ✓ (A1) Üst abdominal ağrı “haftada bir” veya daha sık
 - ✓ (A5) Abdominal ağrı süresi “2 ay” veya daha uzun
 - ✓ Diğer fonksiyonel GİS bozuklukları kriterlerini karşılamıyor olmak.

2. Fonksiyonel Konstipasyon:

- Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası:
 - ✓ (C1) Haftada 2 veya daha az dışkılama
 - ✓ (C2) Sert veya çok sert dışkı VEYA (C3) ağrılı dışkılama
 - ✓ (C8) Çok büyük hacimli dışkılama
 - ✓ (C9) Dışkı tutma “haftada bir” veya daha sık
 - ✓ (C10) Rektumda büyük dışkı kitlesi
 - ✓ (C11) Dışkı kaçırmaya “haftada bir” veya daha sık
- İrritabl bağırsak sendromu tanı kriterlerini karşılamamak.

3. Aerofaji

- Aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının “haftada birkaç kere” veya “her gün” olması:
 - ✓ (D1) Geğirme VEYA (D2) Gaz çıkarma
 - ✓ (D3) Abdominal şişkinlik
 - ✓ (D4) Hava yutma

Şekil 3.1. QPGS-RIII Gruplandırma Kriterleri**3.6.2 ELISA Yöntemi**

Anti-klaudin-5 ve anti- β katenin IgG antikorlarının ölçümü, ELISA yöntemi ile HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Ünitesi laboratuvarında yapıldı. Çalışmada IgG Human Uncoated ELISA Kit (Invitrogen) kullanıldı. Kit içinden çıkan 96 kuyucuklu Corning Costar 9018 yüksek protein bağlama afinitesine sahip plakların kaplanması için, insan klaudin-5 ve β -katenin rekombinant proteinleri Lifespan firmasından satın alındı. 0.05 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ klaudin-5 proteini, 1x PBS ile 1:2000 dilüe edildi. Elde edilen 25ng/mL klaudin-5 solüsyonu plağın standart ve blank olarak kullanılacak olan kuyucukları dışındaki 80 kuyucuğa 100'er μL eklendi. 10 μg liyofilize β katenin proteini, 100 μL çift distile su ile çözündürüldü. Elde edilen stok solüsyon 1x PBS ile 1:5000 dilüe edildi. Hazırlanan 20 ng/mL β -katenin solüsyonu plağın standart

ve blank olarak kullanılacak olan kuyucukları dışındaki 80 kuyucuğa 100'er µL eklendi. Standart ve blank kuyucuklarına, kit içerisinde belirtilen yönergeler uygulanarak anti-human IgG yakalama antikoru kaplandı. Hazırlanan plaklar bir gece +4 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar aspire edildi, 1x PBS, 0.05% Tween 20 ile kuyucuk başına 400 µL olacak şekilde 2 kere yıkandı. Kuyucuklar 250 µL 1x bloklama solüsyonu ile oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Aspire edildikten sonra, 1x PBS, 0.05% Tween 20 ile kuyucuk başına 400 µL olacak şekilde 2 kere yıkandı. Standartlar kitte belirtildiği şekilde seri dilüsyon yöntemiyle hazırlanarak ilgili kuyucuklara eklendi. Blank kuyucuklarına 100 µL Assay Buffer A (1x) eklendi. Uygun kuyucuklara 100 µL serum örnekleri eklendi. Plakların üstü parafilmle kaplanarak 400 rpm ayarındaki çalkalayıcıda oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi, aspirasyon sonrası 1x PBS, 0.05% Tween 20 ile kuyucuk başına 400 µL olacak şekilde 4 kere yıkandı. HRP konjuge anti-human IgG sekonder antikor 1:250 Assay Buffer A (1x)'de dilüe edildikten sonra kuyucuk başına 100 µL olacak şekilde tüm kuyucuklara eklendi. Plaklar parafilmle kaplandıktan sonra 400 rpm çalkalayıcıda 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi, aspire edildikten sonra 1x PBS, 0.05% Tween 20 ile kuyucuk başına 400 µL olacak şekilde 4 kere yıkandı. Her kuyucuğa 100 µL tetramethylbenzidine substrat solüsyonu eklendi ve karanlık ortamda, oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 100 µL reaksiyon durdurma solüsyonu eklendi. Plaklar 450 nm dalga boyunda ELISA plak okuyucusunda okundu ve optik dansiteler (OD) not edildi. Tüm optik dansite değerlerinden blank kuyucuğundan elde edilen optik dansite çıkarıldı ve <https://www.arigobio.com/elisa-analysis> kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. OSB grubundaki 1 örneğin, kontrol grubundaki 2 örneğin anti-klaudin-5 IgG konsantrasyonları; OSB grubundaki 2 örneğin anti-β-katenin IgG konsantrasyonları ölçülebilecek eğri aralığının dışında çıktığı için konsantrasyonları belirlenemedi. Bu örneklerin belirtilen nedenle analizlerde dışarıda bırakılmasının yanlışlık yaratacağı düşünüldüğü için tüm örneklerde ELISA indeks değerleri hesaplandı. Bunun için çoklu otoimmünitesi olan 18 hastanın OD ortalamaları hesaplandı ve ELISA indeks oluşturmak için kalibratör olarak kullanıldı.

ELISA indeks= (örnek OD'si- blank OD'si)/(kalibratör OD'si-blank OD'si) olmak üzere hesaplandı.

3.7 Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 23 programı ile analiz edilmiştir. Basıklık-çarpıklık değerlerinin +1,5 ve -1,5 arasında olması normal dağılım kriteri olarak belirlenmiştir (148). Klinik ve sosyodemografik verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için parametrik koşulların sağlanması durumunda bağımsız örneklem t-testi, nonparametrik koşulların sağlanması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Farklı belirti ve antikor düzeyine göre profillerin oluşturulması için hiyerarşik kümeleme analizi kullanılmıştır. Kümeler oluşturulurken SD/TI kümesi için SDKL stereotipi ve ÇODÖ 4, 6 puanları; Sİ/İ kümesi için SCÖ sosyal iletişim, ÇODÖ 1, 11, 12, SDKL uygunsuz konuşma, ODKL ilişki kurma, dil becerileri, sosyal/özbakım becerileri puanları; DH/H kümesi için ODKL duyusal ve ÇODÖ 8, 9 puanları; DEHB belirtileri kümesi için CADÖ-YK DEHB indeksi, hiperaktivite, SDKL aşırı hareketlilik puanları baz alınmıştır. Kümeleme analizinde Ward's metodu ve uzaklık ölçütü olarak kare Öklid mesafesi kullanılmıştır. Kümeleme analizlerinde çizdirilen dendogramlara göre her bir profil için iki kümeli çözümler uygun bulunmuştur. Değişkenler arası korelasyonların analizinde parametrik koşulların sağlanması durumunda Pearson korelasyon analizi, nonparametrik koşullarda Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 OSB ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamıza 4-10 yaş aralığında, yaş ortalaması 76.8 ± 18.4 ay olan 41 OSB tanılı çocuk ve yaş ortalaması 81.2 ± 16.2 ay olan 24 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 65 çocuk katılmıştır. OSB ve kontrol grubuna ait sosyodemografik veriler Tablo 4.1’de belirtilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, anne yaşı, baba yaşı, doğumda anne ve baba yaşı, anne ve baba eğitim düzeyi, aile yapısı, anne-baba akrabalığı ve kardeş sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.1. OSB ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler

	OSB (n=41)	Kontrol (n=24)	İstatistik	p değeri
Yaş (ay), Ort (SS)	76.76 (18.36)	81.21 (16.16)	$t(63)=0.985$	0.328
Cinsiyet				
Erkek, n (%)	32 (78.05)	19 (79.17)	$\chi^2 = 0$	1^b
Kız, n (%)	9 (21.95)	5 (20.83)		
Anne yaşı (yıl), Ort (SS)	35.34 (6.16)	35.54 (6.21)	$t(63)= 0.126$	0.900
Baba yaşı (yıl), Ort (SS)	39.8 (7.66)	38 (5.58)	$t(63)= -1.007$	0.318
Doğumda anne yaşı (yıl), Ort (SS)	28.95 (5.87)	28.77 (5.82)	$t(63)= -0.114$	0.910
Doğumda baba yaşı (yıl), Ort (SS)	33.41 (7.44)	31.23 (5.36)	$t(63)= -1.253$	0.215
Anne eğitim düzeyi				
İlköğretim ve altı, n (%)	16 (39.02)	8 (33.33)	$\chi^2 = 3.204$	0.201 ^c
Lise, n (%)	13 (31.71)	4 (16.67)		
Lisans ve üstü, n (%)	12 (29.27)	12 (0.5)		
Baba eğitim düzeyi				
İlköğretim ve altı, n (%)	10 (24.39)	4 (16.67)	$\chi^2 = 0.554$	0.758 ^c
Lise, n (%)	13 (31.71)	8 (33.33)		
Lisans ve üstü, n (%)	18 (43.9)	12 (0.5)		
Aile yapısı				
Çekirdek, n (%)	36 (87.8)	23 (95.83)	$\chi^2 = 1.139$	0.774 ^a
Geniş, n (%)	4 (9.76)	1 (4.17)		
A-B ayrı, n (%)	1 (2.4)	0 (0)		
Akrabalık				
Var, n (%)	6 (14.63)	3 (12.5)	-	1^a
Yok, n (%)	34 (82.93)	21 (87.5)		
Kardeş sayısı, Ortanca (ED-EY)	1 (0-3)	1 (0-4)	$U=465$	0.683

Ort.: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: sayı, %: yüzde, t: t-testi istatistiği, χ^2 =Ki-Kare testi katsayısı, ^a Fisher’in Kesin Testi, ^bYates ki-kare testi, ^cPearson ki-kare testi, U: Mann-Whitney U test istatistiği

4.2 OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları

OSB ve kontrol gruplarında ailelerin fiziksel ve ruhsal sağlık durumları karşılaştırılmış ve bulgular Tablo 4.2’de sunulmuştur. Annelerde ve babalarda hem kronik fiziksel hastalık, hem de ruhsal hastalık oranları açısından gruplar arasında anlamlı derece fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ebeveynler ruhsal hastalık dağılımları açısından incelendiğinde OSB grubunun anne ve babalarında major depresif bozukluk (anne, $n=2$, %4.9; baba, $n=2$, %4.9); kontrollerin anne ve babalarında ise DEHB tanısının (anne, $n=1$, %4.2; baba, $n=1$, %4.2) olduğu görülmüştür. Ebeveynler fiziksel hastalık açısından incelendiğinde 13 hastanın (%31.7) annesinde kronik bir fiziksel hastalık (astım, $n=3$; tip 2 diabetes mellitus [DM], $n=1$, fenilketonüri, $n=1$, hipotiroidi, $n=2$; hipertansiyon, $n=1$; epilepsi, $n=1$; hipotiroidi ve migren, $n=1$; skleroderma, $n=1$; tip 1 DM, $n=1$; tip 1 DM, atriyoventriküler blok ve koagulopati, $n=1$) saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerin anneleri arasında 6 kişide (%25) en az bir kronik fiziksel hastalık (anemi, $n=1$; aort anevrizması, $n=1$; tip 2 DM, $n=1$; hipotiroidi, $n=1$; hiperkolesterolemi ve gastrit, $n=1$; hipotiroidi ve psöriazis, $n=1$) olduğu görülmüştür. Babalardaki fiziksel hastalıklar değerlendirildiğinde 11 hastanın (%26.8) babasında en az bir kronik fiziksel hastalığa (tip 2 DM, $n=1$; tip 2 DM ve hipertansiyon, $n=2$; epilepsi, $n=1$; hipotiroidi, $n=1$; hipertansiyon, $n=1$; kronik böbrek yetmezliği, $n=2$; migren, $n=1$; romatoid artrit, $n=1$) rastlanmıştır. Sağlıklı kontrollerin babalarında anlamlı düzeyde olmasa da daha az fiziksel hastalık mevcuttur ($n=4$; %16.7). Hastalık dağılımları açısından incelendiğinde ise birer kişide tip 2 DM, hepatit ve kronik idiyopatik ürtiker tanılarının olduğu belirlenmiştir. Bir babada ise tip 2 DM ve koroner arter hastalığı birlikteliği olduğu görülmüştür.

OSB grubunda 25 (%61), kontrol grubunda 3 (%12.5) çocuğun 2-4. derece akrabalarında ruhsal hastalık mevcuttur. Akrabalarda ruhsal hastalık oranının OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=3.946$; $p=0.047$). Aynı zamanda OSB grubunun 2-4. derece akrabalarında kronik fiziksel hastalık oranı kontrol grubunun akrabalarından yüksek bulunmuştur ($\chi^2=3.946$; $p=0.047$).

Tablo 4.2 OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları

		OSB (n=41), n (%)	Kontrol (n=24), n (%)	İstatistik	p değeri
2-4. derece akrabalarda kronik fiziksel hastalık; n(%)	Var	25 (61)	3 (12.5)	$\chi^2= 3.946$	0.047^{a,*}
	Yok	16 (39)	21 (87.5)		
2-4. derece akrabalarda ruhsal hastalık; n(%)	Var	16 (39)	3 (12.5)	$\chi^2= 3.946$	0.047^{a,*}
	Yok	25 (61)	21 (87.5)		
Annede kronik fiziksel hastalık; n(%)	Var	13 (31.7)	6 (25)	$\chi^2= 0.085$	0.771 ^b
	Yok	28 (68.3)	18 (75)		
Annede ruhsal hastalık; n(%)	Var	2 (4.9)	1 (4.2)	-	1
	Yok	39 (95.1)	23 (95.8)		
Babada kronik fiziksel hastalık; n(%)	Var	11 (26.8)	4 (16.7)	$\chi^2=0.401$	0.526 ^b
	Yok	30 (73.2)	20 (83.3)		
Babada ruhsal hastalık; n(%)	Var	2 (4.9)	1 (4.2)	-	1
	Yok	39 (95.1)	23 (95.8)		

χ^2 : Ki Kare testi katsayısı, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ^aYate's ki-kare testi; ^bFisher'ın kesin testi; n: sayı, %: yüzde, *p<0.05

4.3 OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler

OSB ve kontrol grupları perinatal özellikleri açısından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.3'de sunulmuştur. OSB ve kontrol grupları arasında gebelik planı, düşük riski, gebelikte annede fiziksel hastalık, doğum zamanı, perinatal komplikasyon ve fizyolojik sarılık açısından istatistiksel düzeyde anlamlı fark bulunmamıştır. OSB grubunda gebelik sırasında 2 annede gestasyonel hipertansiyon (HT), 2 annede gestasyonel diabetes mellitus (DM), 1 annede hem gestasyonel HT hem gestasyonel DM, 1 annede idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 1 annede hipotiroidi, 2 annede anemi, 1 annede hem gestasyonel DM hem pıhtılaşma bozukluğu varken, kontrol grubunda gebelik sırasında 1 annede gestasyonel HT, 1 annede İYE olduğu tespit edilmiştir. OSB grubunda 7 anne gebelikte ilaç kullanmışken, kontrol grubunda 1 anne ilaç kullanmış olup, gebelikte annede ilaç kullanımı OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazladır (p=0.024). OSB grubunda 30 (%73.17), kontrol grubunda 10 (% 41.67) sezaryen doğum gerçekleşmiş ve OSB grubunda sezaryen doğum oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2= 7.111$; p=0.008).

Tablo 4.3. OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler

		OSB (n=41) n (%)	Kontrol (n=24) n (%)	İstatistik	p değeri
Gebelik Planı	Var	30 (73.17)	17 (70.83)	$\chi^2 = 0.134$	0.715 ^a
	Yok	10 (24.39)	7 (29.17)		
Düşük Riski	Var	7 (17.07)	4 (16.67)	-	1 ^c
	Yok	34 (82.93)	20 (83.33)		
Gebelikte Annede Fiziksel Hastalık	Var	10 (24.39)	2 (8.33)	-	0.184 ^c
	Yok	31 (75.61)	22 (91.67)		
Gebelikte Annede İlaç Kullanımı	Var	7 (17.07)	1 (4.17)	-	0.024 ^c
	Yok	34 (82.93)	23 (95.83)		
Doğum Zamanı	Term	33 (80.49)	23 (95.83)	-	0.137 ^c
	Term olmayan	8 (19.51)	1 (4.17)		
Doğum Şekli	Normal Doğum	10 (24.39)	14 (58.33)	$\chi^2 = 7.111$	0.008 ^{a,*}
	Sezaryen	30 (73.17)	10 (41.67)		
Perinatal Komplikasyon	Var	13 (31.71)	4 (16.67)	$\chi^2 = 2.095$	0.148 ^a
	Yok	26 (63.41)	20 (83.33)		
Fizyolojik Sarılık	Var	7 (17.07)	4 (16.67)	-	1 ^c
	Yok	34 (82.93)	20 (83.33)		

χ^2 : Ki Kare testi katsayısı, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ^aPearson ki kare testi, ^bYates ki-kare testi, ^cFisher'in kesin testi, n: sayı, %: yüzde, *p<0.05

4.4 OSB ve Kontrol Gruplarında Erken Gelişim Özellikleri

OSB ve kontrol gruplarının erken gelişim özellikleri karşılaştırılmış ve Tablo 4.4’de sunulmuştur. OSB grubunda kelimesi olmayan 1 (%2.44) çocuk olup, çocukların kelime başlangıcı ortalama 29.97 ± 18.26 aydır. Kontrol grubunda tüm çocukların kelimesi mevcuttur ve kelime başlangıcı ortalama 10.63 ± 1.95 aydır. OSB ve kontrol grubu kelime başlangıç zamanı açısından karşılaştırıldığında OSB grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geç kelime başlangıcı olduğu tespit edilmiştir ($t(40.595)=-5.939$; $p<0.001$). Kelime varlığı açısından iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=1$). OSB grubunda cümle kuramayan 9 (% 21.95) çocuk olup, cümle başlangıç zamanı ortanca 42 (13-112) aydır. Kontrol grubunda tüm çocuklar cümle kurabilmektedir ve cümle başlangıç zamanı ortanca 18 (12-30) aydır. İki grup arasında cümle varlığı ($p=0.021$) ve cümle başlangıç zamanı ($U= 684.5$; $p<0.001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. İki grupta da tüm çocukların yürüyebildiği, OSB grubunda yürüme başlangıcının ortanca 14 (8-36) ay olduğu, kontrol grubunda ortanca 12 (9-20) ay olduğu ve OSB grubunda yürümenin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha geç başladığı görülmüştür ($U=646.5$, $p=0.033$). OSB grubunda 7 çocukta tuvalet eğitimi yoktur ve tuvalet eğitimi zamanı ortanca 42 (24-84) aydır. Kontrol grubunda tüm çocukların tuvalet eğitimi olduğu görülmüştür ve tuvalet eğitimi zamanı ortanca 24 (18-36) aydır. OSB grubunda tuvalet eğitimi varlığı ($p=0.041$) ve tuvalet eğitimi alma zamanı ($U=768.5$, $p<0.001$) açısından kontrol grubu ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark mevcuttur.

Tablo 4.4. OSB ve Kontrol Gruplarında Erken Gelişim Özellikleri

		OSB (n=41)	Kontrol (n=24)	İstatistik	p değeri
Kelime başlangıcı (ay), Ort (SS)		29.97 (18.26)	10.63 (1.95)	$t(40.595)=-5.939$	<0.001**
Cümle varlığı, n (%)	Var	32 (78.05)	24 (100)	-	0.021^{a,*}
	Yok	9 (21.95)	0 (0)		
Cümle başlangıcı (ay), Ortanca, (ED-EY)		42 (13-112)	18 (12-30)	$U= 684.5$	<0.001**
Yürüme başlangıcı (ay), Ortanca, (ED-EY)		14 (8-36)	12 (9-20)	$U= 646.5$	0.033*

Tuvalet eğitimi varlığı,	Var	34 (82.93)	24 (100)	-	0.041^a
n (%)	Yok	7 (17.07)	0 (0)		
Tuvalet eğitimi (ay),		42 (24-84)	24 (18-36)	U= 768.5	<0.001**
Ortanca, (ED-EY)					

ED-EY: En düşük- en yüksek, χ^2 : Ki Kare testi katsayısı, t: t-testi istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği,

^aFisher'in kesin testi, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, *p<0.05, **p<0.001

4.5 OSB ve Kontrol Gruplarında Genel Tıbbi Özellikler

OSB ve kontrol gruplarının genel tıbbi özellikleri karşılaştırılmış ve Tablo 4.5'de sunulmuştur. OSB ve kontrol gruplarında kafa travması, fiziksel hastalık ve psikiyatrik olmayan ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05). OSB grubunda 1 çocuğun kabızlık sebebiyle laksatif kullandığı görülmüştür.

Tablo 4.5. OSB ve Kontrol Gruplarının Genel Tıbbi Özellikleri

		OSB (n=41), n (%)	Kontrol (n=24), n (%)	p değeri
Kafa travması	Var	8 (19.51)	1 (4.17)	<i>0.137^a</i>
	Yok	33 (80.49)	23 (95.83)	
Fiziksel hastalık	Var	1 (2.44)	0 (0)	<i>1^a</i>
	Yok	40 (97.56)	24 (100)	
Psikiyatrik olmayan ilaç	Var	1 (2.44)	0 (0)	<i>1^a</i>
	Yok	40 (97.56)	24 (100)	

^aFisher'in kesin testi, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, n: sayı, %: yüzde

4.6 OSB Grubunda Klinik Özellikler ve Eş tanıları

OSB grubunda belirtilerin fark edilme yaşının ortanca 24 (12-48) ay, tanı alma yaşının ortalama 32.83 ± 10.47 ay olduğu tespit edilmiştir. OSB grubunda 39 çocuğun ortanca 36 (18-72) ayda özel eğitime başladığı ve değerlendirme sırasında da devam ettiği, 2 çocuğun özel eğitim almadığı görülmüştür.

OSB grubunda genel psikiyatrik eş tanı oranı %61 (n=25) olarak tespit edilmiştir. Eş tanıların görülme sıklıkları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. OSB Grubunda Klinik Özellikler ve Eş Tanılar

Tanılar*	OSB (n=41)	
	Sayı	%
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	23	56.1
Bilişsel Yetersizlik	12	29.3
Enürezis	4	9.8
Karşı olma Karşıt Gelme Bozukluğu	3	7.3
Enkoprezis	2	4.9
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	2	4.9
Tik Bozukluğu	1	2.4

*Depresyon, bipolar bozukluk, yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu, psikotik bozukluklar, sosyal anksiyete, özgül fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, post travmatik stres bozukluğu, selektif mutizm, davranım bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu, yeme bozukluğu belirti/tanısı olan katılımcı olmadığı için tabloya eklenmemiştir. ÇDSG-ŞY-DSM-5-T'de yer almayan bilişsel yetersizlik tanısı klinik görüşmede DSM-5 kriterlerine göre tanılanmıştır.

OSB grubunda eş tanıların tedavisi için; 5 hastanın risperidon, 6 hastanın aripiprazol, 2 hastanın metilfenidat, 2 hastanın haloperidol monoterapilerini almakta olduğu, 1 hastanın metilfenidat + risperidon, 1 hastanın metilfenidat + sitalopram, 1 hastanın risperidon + aripiprazol, 1 hastanın haloperidol + metilfenidat, 1 hastanın aripiprazol + metilfenidat kombinasyon tedavisi olmak üzere 20 hastanın (%48.8) psikiyatrik ilaç kullanmakta olduğu görülmüştür.

4.7 OSB ve Kontrol Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB ve kontrol grubuna klinisyen tarafından ÇODÖ uygulanmış, ebeveynler SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ ölçeklerini doldurmuşlardır. Ölçeklerden alınan yüksek puanlar daha fazla davranış sorunu ile ilişkili olup, OSB grubunda kontrol grubuna göre tüm ölçek puanlarında daha yüksek skorlar tespit edilmiştir ($p<0.001$). Sonuçlar Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. OSB ve Kontrol Gruplarında ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	OSB (n=41)	Kontrol (n=24)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortalama (ED-EY)		36 (21-68)	15 (15-16.5)	$U=984$	<0.001
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ort. (SS)	13.58 (8.64)	3.46 (2.92)	$t(53.571)=-6.861$	<0.001
	Uyuşukluk (Letarji),	9.02 (6.84)	0.72 (0.83)	$t(41.976)=-7.671$	<0.001

	ort. (SS)				
	Stereotipik Davranışlar , ortanca (ED-EY)	3 (0-14)	0 (0-3)	$U=882.5$	<0.001
	Aşırı Hareketlilik , ortanca (ED-EY)	14 (1-37)	2 (0-14)	$U=914.5$	<0.001
	Uyumsuz Konuşma , ort. (SS)	3.82 (2.65)	0.83 (0.96)	$t(55.159)=-6.518$	<0.001
ODKL	Duyusal , ortanca (ED-EY)	4 (0-19)	0 (0-0)	$U=852$	<0.001
	İlişki Kurma , ortanca (ED-EY)	5 (0-25)	0 (0-4)	$U=861$	<0.001
	Beden- Nesne Kullanımı , ortanca (ED-EY)	7 (0-26)	0 (0-6)	$U=856.5$	<0.001
	Dil Becerileri , ortanca (ED-EY)	12 (0-23)	0 (0-6)	$U=920$	<0.001
	Sosyal- Özbakım Becerileri , ortanca (ED-EY)	10 (0-23)	0 (0-5)	$U=893.5$	<0.001
CADÖ-YK	Karşı Gelme , ort. (SS)	7.09 (4.74)	2.39 (2.05)	$t(59.182)=-5.526$	<0.001
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik , ort. (SS)	10.29 (4.06)	1.84 (2.28)	$t(62.942)=-10.747$	<0.001
	Hiperaktivite , ortanca (ED-EY)	8 (0-17)	0 (0-6)	$U=902.5$	<0.001
	DEHB indeksi , ort. (SS)	18.82(7.71)	3.47 (3.22)	$t(58.407)= -11.189$	<0.001
	Toplam Puan , ortanca (ED-EY)	39 (7-76)	5 (0-24)	$U=950$	<0.001
SCÖ	Sosyal Farkındalık , ort. (SS)	17.54 (5.79)	4.91 (2.99)	$t(62.286)=-11.578$	<0.001
	Sosyal Biliş , ort. (SS)	11.9 (5.02)	3.38 (2.01)	$t(57.485)=-9.616$	<0.001
	Sosyal İletişim , ort. (SS)	24.63 (10.34)	6.21 (3.39)	$t(52.929)=-10.493$	<0.001
	Sosyal Motivasyon , ort. (SS)	15.5 (4.28)	6.7 (3.5)	$t(63)=-8.529$	<0.001
	Otistik Manyerizm , ort. (SS)	16.23 (6.73)	6.41 (3.22)	$t(61.156)=-7.916$	<0.001
	Toplam Puan , ort. (SS)	85.81 (28.23)	27.62 (12.27)	$t(59.260)=-11.475$	<0.001

ED-EY: En düşük- en yüksek, ort.: ortalama, t: t-testi istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği

4.8 OSB ve Kontrol Gruplarında Gastrointestinal Semptom Profilleri

Hastalar ve sağlıklı kontrollerdeki GİS semptomları QPGS-RIII ve Bristol Dışkı Skalası'na verilen puanlara göre gruplandırılmıştır. Buna göre ÜGA, AGA, GŞ, FK,

diyare grubu olmak üzere beş ayrı semptom profili oluşturulmuştur. Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmalarda ÜGA, AGA ve FK ve diyare açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), hastalardaki GŞ ($p=0.022$) ve GİS+ ($p=0.006$) oranlarının sağlıklı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Gruplardaki semptom dağılımları Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. OSB ve Kontrol Gruplarında GİS Semptomlarının Karşılaştırılması

GİS semptomları		OSB (n=41), n (%)	Kontrol (n=24) n (%)	İstatistik	p değeri
ÜGA	Var	4 (9.76)	0 (0)	-	0.288 ^a
	Yok	37 (90.24)	24 (100)		
AGA	Var	8 (19.51)	2 (8.33)	-	0.301 ^a
	Yok	33 (80.49)	22 (91.67)		
GŞ	Var	12 (29.27)	1 (4.17)	-	0.022^{a,*}
	Yok	29 (70.73)	23 (95.83)		
FK	Var	8 (19.51)	1 (4.17)	-	0.137 ^a
	Yok	33 (80.49)	23 (95.83)		
Diyare	Var	4 (9.76)	1 (4.17)	-	0.644 ^a
	Yok	37 (90.24)	23 (95.83)		
GİS+	Var	21 (51.22)	4 (16.67)	$\chi^2=7.636$	0.006^{b,*}
	Yok	20 (48.78)	20 (83.33)		

χ^2 : Ki Kare testi katsayısı, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ^aFisher’in kesin testi, ^bPearson ki kare testi, n: sayı, %: yüzde, *p<0.05

4.9 ÜGA+ ve ÜGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB grubunda ÜGA+ ve ÜGA- gruplarda; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları karşılaştırılmış ve Tablo 4.9’da özetlenmiştir. ÜGA+ grubunda ÇODÖ puanları ÜGA- grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (U=26; p=0.035). Diğer ölçek puanları açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.9. ÜGA+ ve ÜGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	ÜGA+ (n=4)	ÜGA- (n=37)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortanca (ED-EY)		30 (21-32.5)	36.5 (21-68)	U=26	0.035*
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortanca (ED-EY)	11.5 (4-31)	11 (1-34)	U=70	0.860
	Uyuşukluk (Letarji), ortanca (ED-EY)	7 (0-15)	7 (1-24)	U=66	0.725
	Stereotipik Davranışlar, ortanca (ED-EY)	4 (0-9)	3 (0-14)	U=67	0.757
	Aşırı Hareketlilik, ortanca (ED-EY)	11.5 (4-37)	14 (1-36)	U=67	0.758
	Uygunsuz Konuşma, ortanca (ED-EY)	3 (0-5)	4 (0-11)	U=56	0.427
ODKL	Duyusal, ortanca (ED-EY)	2.5 (0-4)	4 (0-19)	U= 47.5	0.239
	İlişki Kurma, ortanca (ED-EY)	4 (0-14)	7 (0-25)	U=60	0.536
	Beden- Nesne Kullanımı, ortanca (ED-EY)	7.5 (0-17)	6 (0-26)	U=70.5	0.877
	Dil Becerileri, ortanca (ED-EY)	9.5 (2-18)	12 (0-23)	U=72.5	0.947
	Sosyal- Özbakım Becerileri, ortanca (ED-EY)	13.5 (9-17)	9 (0-23)	U=107	0.146
CADÖ-YK	Karşı Gelme, ortanca (ED-EY)	8 (4-18)	7 (0-17)	U=91.5	0.440
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik, ortanca (ED-EY)	10 (6-18)	10 (3-16)	U=79.5	0.808
	Hiperaktivite, ortanca (ED-EY)	9.5 (1-16)	8 (0-17)	U=81	0.758
	DEHB indeksi, ortanca (ED-EY)	16.5 (6-33)	20 (4-33)	U=69	0.826
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	39 (15-76)	39 (7-74)	U=77	0.895
SCÖ	Sosyal Farkındalık, ortanca (ED-EY)	19.43 (6-22)	17 (4-29)	U=76	0.930
	Sosyal Biliş, ortanca (ED-EY)	8 (0-14)	12 (2-22)	U=37	0.104
	Sosyal İletişim, ortanca (ED-EY)	25 (4-33)	24.85 (8-46)	U=69	0.826
	Sosyal Motivasyon, ortanca (ED-EY)	12.6 (8-22)	15 (8-25)	U=60.5	0.552
	Otistik Manyerizm, ortanca (ED-EY)	15 (5-21)	16.52 (5-35)	U=60	0.538
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	82.03 (23-108)	94 (35-136)	U=60	0.538

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği, *p<0.05

4.10 AGA+ ve AGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB grubunda AGA+ ve AGA- gruplarda; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.10'da özetlenmiştir. İki grup arasında ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.10. AGA+ ve AGA- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	AGA+ (n=8)	AGA- (n=33)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortanca (ED-EY)		34 (21-48.5)	36 (21-68)	$U=124$	0.792
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortanca (ED-EY)	14 (4-31)	11 (1-34)	$U=159$	0.374
	Uyuşukluk (Letarji), ortanca (ED-EY)	12 (0-21)	7 (1-24)	$U=152.5$	0.507
	Stereotipik Davranışlar, ortanca (ED-EY)	7.5 (0-12)	3 (0-14)	$U=172.5$	0.186
	Aşırı Hareketlilik, ortanca (ED-EY)	17 (4-37)	14 (1-36)	$U=159.5$	0.373
	Uygunsuz Konuşma, ortanca (ED-EY)	3.5 (0-7)	4 (0-11)	$U=126$	0.859
ODKL	Duyusal, ortanca (ED-EY)	3 (0-18)	0 (0-19)	$U=156$	0.447
	İlişki Kurma, ortanca (ED-EY)	12 (0-18)	3 (0-25)	$U=177$	0.146
	Beden- Nesne Kullanımı, ortanca (ED-EY)	6.5 (0-20)	3 (0-26)	$U=132$	1
	Dil Becerileri, ortanca (ED-EY)	5.5 (0-17)	4 (0-23)	$U=111$	0.507
	Sosyal- Özbakım Becerileri, ortanca (ED-EY)	11 (0-16)	3 (0-23)	$U=155.5$	0.447
CADÖ-YK	Karşı Gelme, ortanca (ED-EY)	9 (4-18)	7 (0-17)	$U=178$	0.137
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik, ortanca (ED-EY)	13 (6-18)	10 (3-16)	$U=165.5$	0.276
	Hiperaktivite, ortanca (ED-EY)	9 (1-16)	7 (0-17)	$U=143.5$	0.711
	DEHB indeksi, ortanca (ED-EY)	23 (6-33)	19 (4-33)	$U=172.5$	0.186
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	47 (15-76)	38 (7-74)	$U=173.5$	0.176

SCÖ	Sosyal Farkındalık, ortanca (ED-EY)	21 (6-26)	17 (4-29)	<i>U=141</i>	<i>0.767</i>
	Sosyal Biliş, ortanca (ED-EY)	14 (0-21)	11 (2-22)	<i>U=149.5</i>	<i>0.564</i>
	Sosyal İletişim, ortanca (ED-EY)	28.5 (4-44)	25 (8-46)	<i>U=161.5</i>	<i>0.331</i>
	Sosyal Motivasyon, ortanca (ED-EY)	18 (8-22)	15 (8-25)	<i>U=159</i>	<i>0.374</i>
	Otistik Manyerizm, ortanca (ED-EY)	19.5 (5-23)	15.5 (5-35)	<i>U=160.5</i>	<i>0.348</i>
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	107 (23-124)	92 (35-137)	<i>U=165</i>	<i>0.278</i>

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı
 ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği

4.11 GŞ+ ve GŞ- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB grubunda GŞ+ ve GŞ- gruplarında; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları karşılaştırılmış ve Tablo 4.11’de özetlenmiştir. İki grup arasında ölçek puanları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.11. GŞ+ ve GŞ- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	GŞ+ (n=12)	GŞ-(n=29)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortanca (ED-EY)		32 (21-53)	36.5 (21-68)	<i>U=129.5</i>	<i>0.202</i>
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortanca (ED-EY)	9 (4-18)	13 (1-34)	<i>U=131.5</i>	<i>0.223</i>
	Uyuşukluk (Letarji), ortanca (ED-EY)	8 (1-24)	6 (0-23)	<i>U=197.5</i>	<i>0.500</i>
	Stereotipik Davranışlar, ortanca (ED-EY)	4.5 (1-12)	3 (0-14)	<i>U=203.5</i>	<i>0.395</i>
	Aşırı Hareketlilik, ortanca (ED-EY)	14.5 (1-19)	14 (3-37)	<i>U=132.5</i>	<i>0.234</i>
	Uygunsuz Konuşma, ortanca (ED-EY)	3.5 (0-6)	4 (0-11)	<i>U=150</i>	<i>0.489</i>
ODKL	Duyusal, ortanca (ED-EY)	2 (0-14)	0 (0-19)	<i>U= 153.5</i>	<i>0.552</i>
	İlişki Kurma, ortanca (ED-EY)	4 (0-18)	3 (0-25)	<i>U=162.5</i>	<i>0.740</i>
	Beden- Nesne Kullanımı, ortanca (ED-EY)	8 (0-26)	0 (0-25)	<i>U=177</i>	<i>0.931</i>
	Dil Becerileri, ortanca (ED-EY)	5 (0-18)	3.5 (0-23)	<i>U=131.5</i>	<i>0.222</i>
	Sosyal- Özbakım Becerileri, ortanca (ED-EY)	12 (0-23)	3.5 (0-18)	<i>U=178</i>	<i>0.909</i>

CADÖ-YK	Karşı Gelme, ortanca (ED-EY)	6 (1-15)	7 (0-18)	U=158	0.646
	Bilişsel Problemler/Dikkatsizlik, ortanca (ED-EY)	12 (4-16)	10 (3-18)	U=193	0.585
	Hiperaktivite, ortanca (ED-EY)	7 (1-16)	9 (0-17)	U=163.5	0.763
	DEHB indeksi, ortanca (ED-EY)	22 (9-33)	20 (4-33)	U=195.5	0.537
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	45 (17-62)	38.18 (7-76)	U=186	0.731
SCÖ	Sosyal Farkındalık, ortanca (ED-EY)	19.5 (10-29)	17 (4-27)	U=191.5	0.616
	Sosyal Biliş, ortanca (ED-EY)	13.29 (5-22)	11 (0-20)	U=186.5	0.720
	Sosyal İletişim, ortanca (ED-EY)	25 (9-46)	24.85 (4-44.5)	U=202.5	0.414
	Sosyal Motivasyon, ortanca (ED-EY)	16.1 (8-22)	14 (8-25)	U=198.5	0.482
	Otistik Manyerizm, ortanca (ED-EY)	17 (5-23)	15.57 (5-35)	U=174	1
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	95 (40-134)	91.75 (23-137)	U=190	0.647

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği

4.12 FK+ ve FK- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB grubunda FK+ ve FK- gruplarında; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.12'de özetlenmiştir. İki grup arasında, FK+ OSB'li çocuklarda FK-'lere göre; ODKL sosyal-özbakım becerileri ($U=205.5$; $p=0.007$), CADÖ-YK karşı gelme ($U=214$; $p=0.003$), bilişsel problemler/dikkatsizlik ($U=187.5$; $p=0.043$) alt ölçek puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark gözlenmiştir. Belirtilen diğer ölçek ve alt ölçek puanları iki grup arasında benzerdir ($p>0.05$).

Tablo 4.12. FK+ ve FK- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	FK+ (n=8)	FK- (n=33)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortanca (ED-EY)		33 (25-38)	36.5 (21-68)	$U=82.5$	0.104
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortanca (ED-EY)	16 (9-31)	10 (1-34)	$U=179.5$	0.118
	Uyuşukluk (Letarji), ortanca (ED-EY)	12 (3-23)	6 (0-24)	$U=181.5$	0.103
	Stereotipik Davranışlar, ortanca (ED-EY)	5 (0-12)	3 (0-14)	$U=159$	0.372
	Aşırı Hareketlilik, ortanca (ED-EY)	15 (9-37)	14 (1-36)	$U=148.5$	0.587
	Uygunsuz Konuşma, ortanca (ED-EY)	4 (3-7)	3 (0-11)	$U=165.5$	0.268
ODKL	Duyusal, ortanca (ED-EY)	4 (0-11)	0 (0-19)	$U=162.5$	0.310
	İlişki Kurma, ortanca (ED-EY)	11 (0-18)	3 (0-25)	$U=152.5$	0.497
	Beden- Nesne Kullanımı, ortanca (ED-EY)	6 (5-21)	0 (0-26)	$U=149$	0.574
	Dil Becerileri, ortanca (ED-EY)	13 (0-19)	3 (0-23)	$U=172.5$	0.181
	Sosyal- Özbakım Becerileri, ortanca (ED-EY)	13 (5-18)	2 (0-23)	$U=192$	0.048^*
CADÖ-YK	Karşı Gelme, ortanca (ED-EY)	11 (6-18)	6 (0-17)	$U=217$	0.005^*
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik, ortanca (ED-EY)	13 (6-18)	10 (3-16)	$U=191.5$	0.05^*
	Hiperaktivite, ortanca (ED-EY)	8.5 (0-16)	7 (1-17)	$U=142.5$	0.729
	DEHB indeksi, ortanca (ED-EY)	22.5 (0-33)	20 (4-33)	$U=168$	0.236
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	46 (30-76)	36 (7-74)	$U=179.5$	0.118
SCÖ	Sosyal Farkındalık, ortanca (ED-EY)	21 (13-27)	17 (4-29)	$U=176$	0.147
	Sosyal Biliş, ortanca (ED-EY)	14 (7-21)	11 (0-22)	$U=157$	0.410
	Sosyal İletişim, ortanca (ED-EY)	29.5 (13-38)	25 (4-46)	$U=156$	0.429
	Sosyal Motivasyon, ortanca (ED-EY)	15 (12-22)	15 (8-25)	$U=149$	0.575
	Otistik Manyerizm, ortanca (ED-EY)	17.5 (8.5-24)	16 (5-35)	$U=151.5$	0.521
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	102 (55-118)	84 (23-137)	$U=159$	0.374

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği, *p<0.05

4.13 Diyare+ ve Diyare- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Diyare+ ve diyare- olan hastalarda; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.13’de özetlenmiştir. Gruplar arasında herhangi bir ölçek puanı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Diyare+ ve Diyare- Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	Diyare+ (n=4)	Diyare - (n=37)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortanca (ED-EY)		31 (28-46)	36 (21-68)	$U=57$	0.455
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortanca (ED-EY)	8 (6-31)	12 (1-34)	$U=67.5$	0.775
	Uyuşukluk (Letarji), ortanca (ED-EY)	4.5 (3-15)	7 (0-24)	$U=53.5$	0.367
	Stereotipik Davranışlar, ortanca (ED-EY)	3.5 (1-5)	3 (0-14)	$U=64.5$	0.675
	Aşırı Hareketlilik, ortanca (ED-EY)	8.5 (5-37)	15 (1-36)	$U=56.5$	0.441
	Uygunsuz Konuşma, ortanca (ED-EY)	3 (1-4)	4 (0-11)	$U=55$	0.401
ODKL	Duyusal, ortanca (ED-EY)	1.5 (0-4)	4 (0-19)	$U=40.5$	0.136
	İlişki Kurma, ortanca (ED-EY)	7.5 (0-14)	6 (0-25)	$U=71$	0.894
	Beden- Nesne Kullanımı, ortanca (ED-EY)	3.5 (0-17)	8 (0-26)	$U=52.5$	0.342
	Dil Becerileri, ortanca (ED-EY)	5.5 (0-16)	12 (0-23)	$U=46.5$	0.225
	Sosyal- Özbakım Becerileri, ortanca (ED-EY)	9.5 (0-14)	10 (0-23)	$U=66$	0.725
CADÖ-YK	Karşı Gelme, ortanca (ED-EY)	4.5 (4-18)	7 (0-17)	$U=73$	0.965
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik, ortanca (ED-EY)	6 (4-18)	11 (3-16)	$U=51$	0.311
	Hiperaktivite, ortanca (ED-EY)	5.5 (5-16)	9 (0-17)	$U=69$	0.826
	DEHB indeksi, ortanca (ED-EY)	11.5 (9-33)	21 (4-33)	$U=53$	0.256
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	24 (21-76)	39 (7-74)	$U=59.5$	0.524

SCÖ	Sosyal Farkındalık, 15 (10-22)	18 (4-29)	$U=56$	0.429
	ortanca (ED-EY)			
	Sosyal Biliş, 10 (6-11)	13 (0-22)	$U=34.5$	0.082
	ortanca (ED-EY)			
	Sosyal İletişim, 23 (19-33)	25 (4-46)	$U=71.5$	0.912
	ortanca (ED-EY)			
	Sosyal Motivasyon, 14 (9-22)	15 (8-25)	$U=65$	0.692
	ortanca (ED-EY)			
	Otistik Manyerizm, 12.5 (9-21)	17 (5-35)	$U=52.5$	0.344
	ortanca (ED-EY)			
	Toplam Puan, 69 (63-108)	96 (23-137)	$U=58$	0.482
	ortanca (ED-EY)			

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı
 ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği, *p<0.05

4.14 GİS+ ve GİS- Gruplarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB grubunda GİS+ ve GİS- gruplar arasında; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.14’de özetlenmiştir. GİS+ olan grupta GİS-’e göre ÇODÖ puanları istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir ($U=124.5$, $p=0.026$). SDKL, ODKL, CADÖ-YK ve SCÖ puanları iki grup arasında benzerdir ($p>0.05$).

Tablo 4.14. GİS+ ve GİS- Gruplarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	GiS+ (n=20)	GiS- (n=21)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortanca (ED-EY)		32 (21-53)	37 (26.5-68)	U=124.5	0.026*
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortanca (ED-EY)	10 (4-31)	12.5 (1-34)	U=221	0.774
	Uyuşukluk (Letarji), ortanca (ED-EY)	8 (0-24)	6.5 (2-22)	U=230	0.601
	Stereotipik Davranışlar, ortanca (ED-EY)	4 (0-12)	3 (0-14)	U=208.5	0.969
	Aşırı Hareketlilik, ortanca (ED-EY)	14 (1-37)	15 (3-36)	U=170.5	0.302
	Uygunsuz Konuşma, ortanca (ED-EY)	4 (0-7)	3.5 (0-11)	U=213.5	0.927
ODKL	Duyusal, ortanca (ED-EY)	2 (0-18)	0 (0-19)	U=197	0.732
	İlişki Kurma, ortanca (ED-EY)	4 (0-18)	1.5 (0-25)	U=204	0.875
	Beden- Nesne Kullanımı, ortanca (ED-EY)	6 (0-26)	0 (0-25)	U=202.5	0.844

	Dil Becerileri , ortanca (ED-EY)	8 (0-19)	1.5 (0-23)	<i>U</i> =182.5	0.472
	Sosyal- Özbakım Becerileri , ortanca (ED-EY)	11 (0-23)	2 (0-17)	<i>U</i> =253.5	0.255
CADÖ-YK	Karşı Gelme , ortanca (ED-EY)	7 (1-18)	6 (0-17)	<i>U</i> =265.5	0.146
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik , ortanca (ED-EY)	12 (4-18)	10 (3-16)	<i>U</i> =246	0.346
	Hiperaktivite , ortanca (ED-EY)	8 (0-16)	8 (1-17)	<i>U</i> =193	0.657
	DEHB indeksi , ortanca (ED-EY)	20 (6-33)	21 (4-33)	<i>U</i> =211.5	0.959
	Toplam Puan , ortanca (ED-EY)	44 (15-76)	38.5 (7-74)	<i>U</i> =231	0.584
SCÖ	Sosyal Farkındalık , ortanca (ED-EY)	19 (6-29)	17 (4-26)	<i>U</i> =224	0.715
	Sosyal Biliş , ortanca (ED-EY)	13 (0-22)	11 (2-20)	<i>U</i> =202	0.985
	Sosyal İletişim , ortanca (ED-EY)	25 (4-46)	25 (8-45)	<i>U</i> =215	0.886
	Sosyal Motivasyon , ortanca (ED-EY)	15 (8-22)	15.5 (9-25)	<i>U</i> =180.5	0.441
	Otistik Manyerizm , ortanca (ED-EY)	16.5 (5-24)	16 (5-35)	<i>U</i> =193	0.657
	Toplam Puan , ortanca (ED-EY)	94 (23-134)	94 (35-136)	<i>U</i> =204	0.876

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı
 ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği, *p<0.05

4.15 GİS+ ve GİS- Gruplarda Sosyodemografik Özellikler

OSB’de GİS+ ve GİS- gruplar arasında; yaş, cinsiyet, anne yaşı, baba yaşı, doğumda anne yaşı, doğumda baba yaşı, baba eğitim düzeyi, anne eğitim düzeyi, aile yapısı, kardeş sayısı ve anne-baba arasında akrabalık varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Sonuçlar Tablo 4.15’de sunulmuştur.

Tablo 4.15. GİS+ ve GİS- Gruplarında Sosyodemografik Özellikler

		GİS+ (n=21)	GİS- (n=20)	İstatistik	p değeri
Yaş (ay); ortalanca (ED-EY)		85 (53-108)	76.5 (51-116)	$U= 236$	0.497
Cinsiyet ; n (%)	Kız	4 (19.1)	5 (25)	-	0.719 ^a
	Erkek	17 (80.9)	15 (75)		
Anne yaşı ; ortalanca (ED-EY)		35 (25-48)	34 (24-45)	$U= 236.5$	0.145
Baba yaşı ; ortalanca (ED-EY)		41 (31-60)	35 (28-57)	$U= 273$	0.100
Doğumda anne yaşı ; ortalanca (ED-EY)		35 (25-48)	34 (24-45)	$U= 265.5$	0.315
Doğumda baba yaşı ; ortalanca (ED-EY)		28.25 (19.58-43.58)	27 (19.67-37.58)	$U= 263.5$	0.163
Baba eğitim düzeyi ; n (%)	İlköğretim ve altı	4 (19)	6 (30)	$\chi^2= 1.365$	0.524 ^a
	Lise	6 (28.6)	7 (35)		
	Lisans ve üstü	11 (52.4)	7 (35)		
Anne eğitim düzeyi ; n (%)	İlköğretim ve altı	10 (47.6)	6 (30)	$\chi^2= 3.234$	0.198
	Lise	4 (19)	9 (45)		
	Lisans ve üstü	7 (33.4)	5 (25)		
Aile yapısı ; n (%)	Çekirdek	18 (85.7)	18 (90)	$\chi^2 = 1.848$	0.605 ^a
	Geniş	3 (14.3)	1 (5)		
	Anne – baba ayrı	0 (0)	1 (5)		
Anne-babasında akrabalık ; n (%)	Var	17 (81)	17 (89.5)	-	0.664 ^a
	Yok	4 (19)	2 (10.5)		
Kardeş sayısı ; ortalanca (ED-EY)		1 (0-3)	1 (0-2)	$U= 255$	0.198

^aFisher'in kesin testi, ^bPearson ki-kare testi; ^cYates Ki-Kare testi, ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı.

4.16 GİS+ ve GİS- Grupların Ailelerinde Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları

GİS + ve GİS- gruplar arasında anne-babada kronik fiziksel hastalık varlığı, anne-babada ruhsal hastalık varlığı, 2-4. Derece akrabalarda kronik fiziksel hastalık varlığı, 2-4. Derece akrabalarda ruhsal hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuçlar Tablo 4.16'da sunulmuştur.

Tablo 4.16. GİS+ ve GİS- Grupların Ailelerinde Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumlarının Karşılaştırılması

		GİS+ (n=21)	GİS- (n=20)	İstatistik	p değeri
Annede kronik fiziksel hastalık; n (%)	Var	7 (33.3)	6 (30)	$\chi^2= 0.053$	0.819 ^b
	Yok	14 (66.7)	14 (70)		
Annede ruhsal hastalık; n (%)	Var	2 (9.5)	0 (0)	-	0.488 ^a
	Yok	19 (90.5)	20 (100)		
Babada kronik fiziksel hastalık; n (%)	Var	3 (14.3)	8 (40)	$\chi^2= 3.450$	0.063 ^b
	Yok	18 (85.7)	12 (60)		
Babada ruhsal hastalık; n (%)	Var	2 (9.5)	0 (0)	-	0.488 ^a
	Yok	19 (90.5)	20 (100)		
2-4. derece akrabalarda kronik fiziksel hastalık; n (%)	Var	10 (47.6)	6 (30)	$\chi^2= 1.336$	0.248 ^b
	Yok	11 (52.4)	14 (70)		
2-4.derece akrabalarda ruhsal hastalık; n (%)	Var	10 (47.6)	6 (30)	$\chi^2= 1.336$	0.248 ^b
	Yok	11 (52.4)	14 (70)		

^aFisher'in kesin testi, ^bPearson ki-kare testi, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı.

4.17 GİS+ ve GİS- Gruplarda Perinatal Özellikler

GİS+ ve GİS- gruplar perinatal özellikler açısından karşılaştırıldığında gebeliğin planlı olması, düşük riski, gebelikte annede fiziksel hastalık varlığı, gebelikte ilaç kullanımı, doğum zamanı, doğum şekli, perinatal komplikasyonlar ve fizyolojik sarılık oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). GİS+ ve GİS- grupların perinatal özellikleri Tablo 4.17'te verilmiştir.

Tablo 4.17. GİS+ ve GİS- Gruplarda Perinatal Özellikler

		GİS+(n=21)	GİS-(n=20)	İstatistik	p değeri
Gebelik planı; n (%)	Var	4 (19.1)	6 (31.6)	-	0.4739 ^a
	Yok	17 (80.9)	13 (68.4)		
Düşük riski; n (%)	Var	4 (19)	3 (15)	-	1 ^a
	Yok	17 (81)	17 (85)		
Gebelikte annede fiziksel hastalık; n (%)	Var	10 (47.6)	8 (40)	$\chi^2 = 0.031$	0.860 ^b
	Yok	11 (52.4)	12 (60)		

Gebelikte ilaç kullanımı; n (%)	Var	5 (23.8)	2 (10)	-	0.410
	Yok	16 (76.2)	18 (90)		
Doğum zamanı; n (%)	Term	17 (81)	16 (80)	-	1
	Term olmayan	4 (19)	4 (20)		
Doğum şekli; n (%)	NSVD	4 (19)	6 (31.6)	-	0.473
	CS	17 (81)	13 (68.4)		
Perinatal komplikasyonlar; n (%)	Var	9 (45)	4 (21.1)	$\chi^2 = 1.552$	0.213 ^b
	Yok	11 (55)	15 (78.9)		
Fizyolojik sarılık; n (%)	Var	5 (23.8)	2 (10)	-	0.410 ^a
	Yok	16 (76.2)	18 (90)		

^aFisher'ın kesin testi, ^bYates Ki-Kare testi, ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı.

4.18 GİS+ ve GİS- Gruplarda Gelişimsel Özellikler

Gruplar gelişimsel özellikler açısından karşılaştırıldığında kelime varlığı, cümle varlığı, kelimelerin başladığı ay, cümlelerin başladığı ay, yürüme zamanı, tuvalet eğitimi varlığı, tuvalet eğitiminin başladığı ay her iki grupta benzer bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.18. OSB Grubunda GİS Belirtisi Olan ve Olmayanlarda Gelişimsel Özellikler

		GİS+ (n=21)	GİS- (n=20)	İstatistik	p değeri
Kelime varlığı, n (%)	Var	20 (95.2)	20 (100)	-	1
	Yok	1 (4.8)	0 (0)		
Cümle varlığı, n (%)	Var	18 (85.7)	14 (70)	-	0.277
	Yok	3 (14.3)	6 (30)		
Kelime zamanı (ay), ortanca (ED-EY)		16 (9-60)	36 (8-60)	$U=151.5$	0.192
Cümle zamanı (ay), ortanca (ED-EY)		42 (14-112)	48 (13-72)	$U=101$	0.357
Yürüme zamanı (ay), ortanca (ED-EY)		15 (10-36)	14 (8-24)	$U=218.5$	0.823
Tuvalet eğitimi, n (%)	Var	17 (81)	17 (85)	-	1
	Yok	4 (19)	3 (15)		
Tuvalet eğitimi zamanı (ay), ortanca (ED-EY)		42 (30-84)	42 (24-54)	$U=121$	0.433

^aFisher'ın kesin testi, ^bYates Ki-Kare testi, ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı.

4.19 GİS+ ve GİS- Gruplarda Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

GİS+ ve GİS- gruplar klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında psikiyatrik tedavi alma durumu ($\chi^2=0.216$, $p = 0.642$) açısından fark bulunmamıştır. Ek tanı açısından değerlendirildiğinde GİS+ grubun %71.4'ünde ($n=15$), GİS- grubun %50'sinde ($n=10$) en az bir psikiyatrik ek tanı olduğu görülmekle birlikte, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=1.179$, $p = 0.208$). Her iki grupta da en sık psikiyatrik ek tanının DEHB olduğu (GİS+ grupta %61.9, $n=13$; GİS- grupta %50, $n=10$) görülmüştür. Bununla birlikte gruplar arasında DEHB sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=205$, $p = 0.443$). Aynı zamanda kafa travması öyküsü ($p=1$) ve fiziksel hastalık varlığı ($p=0.488$) açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

4.20 OSB ve Kontrol Gruplarında Anti-klaudin-5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması

OSB ve sağlıklı kontrollerde anti-klaudin-5 ve anti- β katenin IgG otoantikoru düzeyleri ile ELISA indeks değerleri karşılaştırılmış, sonuçlar tablo-6.20'de sunulmuştur. Anti-klaudin 5 IgG otoantikoru konsantrasyonu ve ELISA indeks değerlerine bakıldığında, OSB grubunda sırasıyla ortalama 147.2 (0 - 4781.69) ng/ml ve ortalama 1.69 (0.03 - 3.37) iken, kontrol grubunda ortalama 0.2445 (0 - 1093.5) ng/ml ve ortalama 0.35 (0.04 - 3.23)'dir. OSB grubunun anti-klaudin-5 IgG otoantikoru seviyesi ($U=544.5$, $p=0.013$) ve ELISA indeks ($U=598$, $p=0.02$) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anti- β katenin IgG otoantikoru konsantrasyonu ve ELISA indeks değerlerinin, OSB grubunda sırasıyla ortalama 99.01 (0 - 1531.97) ng/ml ve ortalama 1.02 (0.08 - 3.56) olduğu, kontrol grubunda ortalama 4.42 (0 - 934.97) ng/ml ve ortalama 0.37 (0.05 - 3.12) olduğu görülmektedir. OSB ve kontrol grubunda anti- β katenin IgG otoantikorları ($U=424$, $p=0.067$) ve ELISA indeksi ($U=448$, $p=0.063$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4.19. OSB ve Kontrol Gruplarında Anti-klaudin 5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması

	OSB	Kontrol	İstatistik	p değeri
Anti-klaudin 5 IgG				
	n=39	n=20		
Konsantrasyon (ng/ml), ortanca (ED-EY)	147.2 (0- 4781.69)	0.2445 (0- 1093.5)	U=544.5	0.013*
	n=40	n=22		
ELISA indeks, ortanca (ED-EY)	1.69 (0.03-3.37)	0.35 (0.04-3.23)	U=598	0.020*
Anti-β katenin IgG				
	n=36	n=18		
Konsantrasyon, (ng/ml) ortanca (ED-EY)	99.01 (0- 1531.97)	4.42 (0-934.97)	U=424	0.067
	n=38	n=18		
ELISA indeks, ortanca (ED-EY)	1.02 (0.08-3.56)	0.37 (0.05-3.12)	U=448	0.063

n: sayı, ED-EY: en düşük-en yüksek, p: istatistiksel anlamlılık katsayısı, U: Mann Whitney U testi, *p<0.05

4.21 GİS+ ve GİS- Gruplarda Anti-Klaudin 5 ve Anti- β -Katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması

OSB grubunda GİS+ ve GİS- gruplarda anti-klaudin-5 ve anti- β katenin IgG otoantikor ve her iki antikorun ELISA indeks düzeyleri karşılaştırılmış, sonuçlar tablo-4.20’de sunulmuştur. OSB’de GİS+ ve GİS- gruplar arasında, her iki otoantikor ve ELISA indeksleri benzer düzeyde gözlenmiştir (p>0.05).

Tablo 4.20. GİS+ ve GİS- Gruplarda Anti-Klaudin 5 ve Anti- β -Katenin IgG Otoantikor Düzeylerinin Karşılaştırılması

	GİS+	GİS-	İstatistik	p değeri
Anti-klaudin 5 IgG				
	n=20	n=19		
Konsantrasyon (ng/ml), ortanca (ED-EY)	104.66 (0- 4781.69)	147.2 (0.01- 4126.11)	U=166	0.500
	n=21	n=19		
ELISA index, ortanca (ED-EY)	1.24 (0.03- 3.37)	1.9517 (0.011- 3.22)	U=179	0.579

Anti- β katenin IgG

	n=19	n=17		
Konsantrasyon (ng/ml), ortanca (ED-EY)	66.3650 (0- 1531.97)	191.9920 (0.58- 1163.07)	<i>U=135</i>	<i>0.401</i>
	n=20	n=18		
ELISA indeks, ortanca (ED-EY)	0.7735 (0.08- 3.56)	1.38 (0.09-3.33)	<i>U=156</i>	<i>0.483</i>

GİS+: Herhangi bir gastrointestinal semptomu olanlar, GİS-: Herhangi bir gastrointestinal semptomu olmayanlar, n: sayı, ED-EY: en düşük-en yüksek, p: istatistiksel anlamlılık katsayısı, U: Mann Whitney U testi

Aynı zamanda ÜGA, AGA, FK, diyare ve GŞ yakınmalarına sahip olma durumuna göre oluşturulan gruplarda yakınması olan ve olmayan hastalar arasında, her iki antikor serum seviyesi ve ELISA indeks düzeyleri açısından herhangi anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.22 OSB Grubunda Anti-klaudin-5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikoru ELISA İndeksleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

OSB grubunda anti-klaudin-5 ve anti- β katenin IgG otoantikoru ELISA indekslerinin; ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ skorlarıyla ilişkisine bakılmış ve sonuçlar tablo-6.22’de sunulmuştur. OSB grubunda anti-klaudin-5 IgG ELISA indeks değerlerinin, ölçek skorlarıyla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Öte yandan, anti- β -katenin IgG ELISA indeks değerlerinin OSB grubundaki SDKL uyumsuzluk alt ölçeği ($r=-0.359$, $p=0.027$), ODKL beden-nesne kullanımı ($r=-0.453$, $p=0.004$), dil becerileri ($r=-0.331$, $p=0.043$) sosyal-özbakım becerileri ($r=-0.322$, $p=0.048$) alt ölçekleri, SCÖ sosyal biliş ($r=-0.352$, $p=0.030$) alt ölçekleri ve SCÖ toplam skoru ($r=-0.358$, $p=0.027$) ile istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde negatif yönlü ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.21. OSB Grubunda Anti-klaudin-5 ve Anti- β katenin IgG Otoantikoru ELISA İndeksleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

Ölçekler	Alt Ölçekler	Anti-klaudin 5 IgG ELISA İndeks		Anti- β -katenin IgG ELISA İndeks	
		r	p	r	p
ÇODÖ		-0.243	0.131	-0.211	0.204
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik	-0.060	0.713	-0.089	0.594
	Uyuşukluk (Letarji)	-0.192	0.235	-0.359	0.027*
	Stereotipik Davranışlar	0.102	0.531	-0.110	0.511
	Aşırı Hareketlilik,	0.114	0.484	0.026	0.878
	Uygunsuz Konuşma	0.142	0.383	-0.009	0.956
ODKL	Duyusal	-0.200	0.215	-0.315	0.054
	İlişki Kurma	-0.184	0.256	-0.275	0.094
	Beden- Nesne Kullanımı	-0.227	0.159	-0.453	0.004**
	Dil Becerileri	-0.108	0.505	-0.331	0.043*
	Sosyal- Özbakım Becerileri	-0.109	0.505	-0.322	0.048*
CADÖ-YK	Karşı Gelme	0.134	0.411	0.029	0.864
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik	0.024	0.884	-0.071	0.672
	Hiperaktivite	0.146	0.370	0.026	0.877
	DEHB indeksi	0.069	0.670	-0.012	0.943
	Toplam Puan	0.091	0.576	-0.028	0.867
SCÖ	Sosyal Farkındalık	-0.194	0.231	-0.316	0.054
	Sosyal Biliş	-0.139	0.391	-0.352	0.030*
	Sosyal İletişim	-0.149	0.358	-0.308	0.060
	Sosyal Motivasyon	-0.129	0.426	-0.202	0.223
	Otistik Manyerizm	-0.008	0.960	-0.202	0.223
	Toplam Puan	-0.186	0.252	-0.358	0.027*

r: Pearson korelasyon katsayısı, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği, *p<0.05

4.23 OSB Grubunda Belirlenen Klinik Alt Gruplarda GİS Şikayetlerinin Karşılaştırılması

OSB’de patofizyolojiyi aydınlatmakta zorluk yarattığı düşünülen klinik heterojenitenin azaltılması amacıyla, klinik ve ölçek verileri ışığında kümeleme analizi yapılmış; OSB’li çocuklar arasında duysal hipo/hipersensitivite, stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar, DEHB belirtileri, sosyal ilişki/iletişim becerisi açısından daha yüksek ve daha düşük skorlamalara sahip olan alt gruplar belirlenmiştir. Belirlenen bu alt gruplarda, GİS belirti gruplarında bulunma oranları karşılaştırılmıştır. Yapılan ki-kare testi analizlerine göre klinik belirti gruplarında GİS semptom gruplarında

bulunma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

6.24 OSB Grubunda Belirlenen Klinik Alt Gruplarda Anti-Klaudin-5 IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması

OSB grubunda DEHB belirtileri yüksek olanlarda düşük olanlara göre anti-klaudin-5 IgG otoantikor konsantrasyonları anlamlı düzeyde yüksek ($U=110$, $p=0.035$), iki grubun ELISA indeks değerleri benzer ($p=0.334$) bulunmuştur. Duyusal hipo/hipersensitivite, stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar, sosyal ilişki/iletişim becerisi yüksek ve düşük olan OSB'liler arasında anti-klaudin-5 IgG otoantikor seviyeleri ve ELISA indeksi açısından anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.22. OSB Klinik Alt Gruplarında Anti-klaudin-5 IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması

		Anti-Klaudin 5 IgG kons.(ng/ml) Ortanca (ED-EY)	İstatistik	p değeri		ELISA İndeks, Ortanca (ED- EY)	İstatistik	p değeri
SH-Tİ	Yüksek (n=12)	170.79 (0.01 – 4126.11)	U= 172	0.761	Yüksek (n=13)	1.24 (0.03 - 3.37)	U= 152	0.497
	Düşük, (n=27)	128.71 (0 - 4126.11)			Düşük, (n=27)	1.76 (0.1 - 3.22)		
DH/H	Yüksek (n=8)	544.62 (0 – 1658.02)	U= 116.5	0.794	Yüksek (n=8)	1.64 (0.1 - 2.45)	U= 152	0.417
	Düşük, (n=31)	138.95 (0 - 4781.69)			Düşük (n=32)	1.69 (0.03 - 3.37)		
Sİ/İ	Yüksek (n=27)	138.95 (0 - 4781.69)	U= 177	0.648	Yüksek (n=28)	1.35 (0.03 - 3.37)	U= 218	0.140
	Düşük, (n=12)	275.66 (0.08-902.53)			Düşük, (n=12)	1.21 (0.16 – 3.07)		
DEHB belirtileri	Yüksek (n=23)	210.85 (0 - 4781.69)	U= 110	0.035*	Yüksek (n=24)	2.04 (0.03 - 3.37)	U= 157	0.334
	Düşük, (n=16)	6.09 (0 - 808.68)			Düşük, (n=16)	0.87 (0.1 - 3.07)		

U= Mann Whitney U testi, p: İstatistiksel anlamlılık katsayısı, n: sayı, ED-EY: en düşük-en yüksek, ng/ml: nanogram/mililitre, kons.: konsantrasyon, * $p<0.05$. SH-Tİ: stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar grubu, DH/H: duyusal hipo/hipersensitivite grubu, Sİ/İ: sosyal ilişki/iletişim grubu.

4.25 OSB Grubunda Belirlenen Klinik Alt Gruplarda Anti- β katenin IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması

OSB'li çocuklarda duyuşal hipo/hipersensitivite, stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar, sosyal ilişki/iletişim becerisi, DEHB belirtileri yüksek ve düşük olan alt gruplar arasında anti- β -katenin IgG otoantikorları ve ELISA indeksleri karşılaştırılmış sonuçlar Tablo 4.23'te sunulmuştur. Stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar puanları yüksek olan alt grupta anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeks değeri düşük olan alt gruba göre anlamlı derecede düşüktür ($U=90.5$, $p=0.040$). Diğer klinik alt gruplar arasında anti- β katenin IgG otoantikor seviyeleri ve ELISA indeksi açısından anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.23. OSB Klinik Alt Gruplarında Anti- β katenin IgG Otoantikor Konsantrasyonları ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması

		Anti- β katenin IgG kons.(ng/ml) Ortanca (ED-EY)	İstatistik	p değeri		ELISA İndeks, Ortanca (ED-EY)	İstatistik	p değeri
SH-Tİ	Yüksek (n=12)	91.72 (0 - 743.94)	$U= 112.5$	0.290	Yüksek, (n=12)	0.66 (0.08 - 2.02)	$U= 90.5$	0.040*
	Düşük, (n=24)	102.99 (0.01 - 1531.97)			Düşük, (n=26)	1.39 (0.09 - 2.93)		
DH/H	Yüksek (n=8)	156.99 (0 - 1531.97)	$U= 117.5$	0.834	Yüksek, (n=8)	0.84 (0.08 - 1.6)	$U= 167.5$	0.089
	Düşük (n=28)	71.19 (0.20 - 1467.93)			Düşük, (n=30)	1.40 (0.1 - 3.56)		
Sİ/İ	Yüksek (n=25)	122.01 (0 - 1531.96)	$U= 167$	0.311	Yüksek, (n=27)	0.79 (0.08 - 2.93)	$U= 201$	0.091
	Düşük, (n=11)	76.02 (2.67- 1467.93)			Düşük, (n=11)	1.44 (0.25 - 3.56)		
DEHB belirtileri	Yüksek (n=21)	191.99 (0 - 1531.97)	$U= 136$	0.490	Yüksek, (n=23)	1.39 (0.08 - 2.93)	$U= 175$	0.940
	Düşük, (n=15)	37.22 (0.01 - 1467.93)			Düşük, (n=15)	0.78 (0.11 - 3.56)		

$U=$ Mann Whitney U testi, $p=$ İstatistiksel anlamlılık katsayısı, $n=$ sayı, ED-EY: en düşük-en yüksek, ng/ml: nanogram/mililitre, kons.: konsantrasyon, * $p<0.05$. SH-Tİ: stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar grubu, DH/H: duyuşal hipo/hipersensitivite grubu, Sİ/İ: sosyal ilişki/iletişim grubu.

4.26 Otoantikor ELISA İndeksi Yüksek ve Düşük Olan Gruplarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB grubu, kümeleme analizi kullanılarak anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeksleri yüksek ve düşük olan alt gruplara ayrılmıştır. Alt gruplar

arasında ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK ve SCÖ puanları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.24 ve Tablo 4.25'te sunulmuştur. Anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeks düzeyi yüksek olan hastalarda, ODKL beden nesne kullanımı ($U=80$, $p=0.026$) ve dil becerileri ($U=68$, $p=0.009$) puanları anlamlı düzeyde daha düşüktür. Otoantikor ELISA indekslerine göre yüksek ve düşük olan OSB alt gruplarında diğer ölçek puanları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.24. OSB Grubunda Anti-klaudin-5 IgG ELISA İndeksi Yüksek ve Düşük Olanlarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	Yüksek anti-klaudin-5 IgG ELISA İndeksi (n=19)	Düşük anti-klaudin-5 IgG ELISA İndeksi (n=21)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortanca (ED-EY)		35.5 (21-51)	37 (21-68)	$U=238.5$	0.290
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortanca (ED-EY)	12 (1-31)	10 (3-34)	$U=212.5$	0.725
	Uyuşukluk (Letarji), ortanca (ED-EY)	7 (0-22)	9 (1-24)	$U=235.5$	0.329
	Stereotipik Davranışlar, ortanca (ED-EY)	4 (0-12)	3 (0-14)	$U=171$	0.438
	Aşırı Hareketlilik, ortanca (ED-EY)	16 (3-36)	12 (1-37)	$U=170.5$	0.431
	Uygunsuz Konuşma, ortanca (ED-EY)	4 (0-8)	3 (0-11)	$U=150.5$	0.182
ODKL	Duyusal, ortanca (ED-EY)	3 (0-19)	5 (0-18)	$U=229$	0.420
	İlişki Kurma, ortanca (ED-EY)	4 (0-25)	8 (0-23)	$U=233.5$	0.353
	Beden- Nesne Kullanımı, ortanca (ED-EY)	6 (0-21)	9 (0-26)	$U=247$	0.195
	Dil Becerileri, ortanca (ED-EY)	12 (0-23)	12 (0-23)	$U=201.5$	0.957
	Sosyal- Özbakım Becerileri, ortanca (ED-EY)	9 (0-18)	12 (0-23)	$U=219.5$	0.587
CADÖ-YK	Karşı Gelme, ortanca (ED-EY)	7 (2-17)	6 (0-18)	$U=160$	0.283
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik, ortanca (ED-EY)	10 (3-16)	11 (3-18)	$U=207$	0.839
	Hiperaktivite, ortanca (ED-EY)	9 (1-17)	7 (0-17)	$U=175$	0.506
	DEHB indeksi, ortanca (ED-EY)	21 (6-33)	16 (4-33)	$U=185.5$	0.704

	Toplam Puan, ortalanca (ED-EY)	43 (15-74)	38 (7-76)	<i>U=180.5</i>	<i>0.607</i>
SCÖ	Sosyal Farkındalık, ortalanca (ED-EY)	18 (4-27)	17 (12-29)	<i>U=250</i>	<i>0.171</i>
	Sosyal Biliş, ortalanca (ED-EY)	12 (0-21)	11 (4-22)	<i>U=201</i>	<i>0.968</i>
	Sosyal İletişim, ortalanca (ED-EY)	24.5 (4-44)	25 (9-46)	<i>U=229</i>	<i>0.424</i>
	Sosyal Motivasyon, ortalanca (ED-EY)	14.5 (8-22)	16 (8-25)	<i>U=231.5</i>	<i>0.385</i>
	Otistik Manyerizm, ortalanca (ED-EY)	17 (5-35)	16 (5-29)	<i>U=188</i>	<i>0.755</i>
	Toplam Puan, ortalanca (ED-EY)	94 (23-137)	92 (40-134)	<i>U=231</i>	<i>0.393</i>

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği, *p<0.05

Tablo 4.25. OSB Grubunda Anti- β -katenin IgG ELISA İndeksi Yüksek ve Düşük Olanlarda Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçekler	Alt Ölçekler	Yüksek anti- β - katenin IgG ELISA İndeks Puanı (n=11)	Düşük anti- β - katenin IgG ELISA İndeks Puanı (n=27)	İstatistik	p değeri
ÇODÖ, ortalanca (ED-EY)		34.5 (21-51)	36.5 (21-53)	<i>U=114.5</i>	<i>0.273</i>
SDKL	Huzursuzluk/Sinirlilik, ortalanca (ED-EY)	12 (1-31)	9 (3-34)	<i>U=143</i>	<i>0.859</i>
	Uyuşukluk (Letarji), ortalanca (ED-EY)	7 (0-22)	8 (1-24)	<i>U=104.5</i>	<i>0.156</i>
	Stereotipik Davranışlar, ortalanca (ED-EY)	3 (0-9)	4 (0-14)	<i>U=123.5</i>	<i>0.418</i>
	Aşırı Hareketlilik, ortalanca (ED-EY)	15 (4-37)	14 (1-34)	<i>U=167.5</i>	<i>0.540</i>
	Uygunsuz Konuşma, ortalanca (ED-EY)	3 (0-8)	4 (0-11)	<i>U=148</i>	<i>0.987</i>
ODKL	Duyusal, ortalanca (ED-EY)	3 (0-7)	5 (0-19)	<i>U=112.5</i>	<i>0.241</i>
	İlişki Kurma, ortalanca (ED-EY)	4 (0-25)	8 (0-23)	<i>U=101</i>	<i>0.124</i>
	Beden- Nesne Kullanımı, ortalanca (ED-EY)	5 (0-10)	10 (0-26)	<i>U=80</i>	0.026*
	Dil Becerileri, ortalanca (ED-EY)	4 (0-14)	13 (0-23)	<i>U=68</i>	0.009**
	Sosyal- Özbakım Becerileri, ortalanca (ED-EY)	4 (0-14)	12 (0-23)	<i>U=94</i>	<i>0.078</i>

CADÖ-YK	Karşı Gelme, ortanca (ED-EY)	7 (1-18)	7 (0-15)	<i>U=162</i>	<i>0.663</i>
	Bilişsel Problemler/ Dikkatsizlik, ortanca (ED-EY)	10 (4-18)	10 (3-15)	<i>U=171</i>	<i>0.467</i>
	Hiperaktivite, ortanca (ED-EY)	9 (1-17)	7 (0-17)	<i>U=167.5</i>	<i>0.540</i>
	DEHB indeksi, ortanca (ED-EY)	21 (6-33)	20 (4-33)	<i>U=169</i>	<i>0.509</i>
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	43 (15-76)	38 (7-70)	<i>U=165.5</i>	<i>0.584</i>
SCÖ	Sosyal Farkındalık, ortanca (ED-EY)	19 (4-22)	17 (9-29)	<i>U=126.5</i>	<i>0.479</i>
	Sosyal Biliş, ortanca (ED-EY)	10 (0-17)	14 (4-22)	<i>U=101</i>	<i>0.126</i>
	Sosyal İletişim, ortanca (ED-EY)	24 (4-40)	25 (9-46)	<i>U=124.5</i>	<i>0.439</i>
	Sosyal Motivasyon, ortanca (ED-EY)	16 (8-23)	15 (8-25)	<i>U=166</i>	<i>0.573</i>
	Otistik Manyerizm, ortanca (ED-EY)	17 (5-23)	16 (5-35)	<i>U=121.5</i>	<i>0.384</i>
	Toplam Puan, ortanca (ED-EY)	94 (23-118)	98 (40-139)	<i>U=115</i>	<i>0.281</i>

ED-EY: En düşük- en yüksek, U: Mann-Whitney U test istatistiği, n: sayı, %: yüzde, p=istatistiksel anlamlılık katsayısı, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği, SDKL: Sorun Davranış Kontrol Listesi, ODKL: Otizm Davranış Kontrol Listesi, CADÖ-YK: Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu, SCÖ: Sosyal Cevaplılık Ölçeği, *p<0.05

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 4-10 yaşları arasında 41 OSB tanılı çocuk ve 24 sağlıklı çocuk araştırılmış, katılımcı çocukların GİS belirtisi olup olmadığı QPGS-RIII ve Bristol Dışkı Skalası'na göre belirlenmiş ve çocuklar GİS belirti çeşitleri açısından sınıflandırılmıştır. Çalışmaya katılan çocuklar sosyodemografik veriler, gelişim öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, psikiyatrik öykü, eş tanılar, belirti şiddeti ve klinik seyir açısından değerlendirilmiştir. Anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor serum konsantrasyonları ve ELISA indeks değerleri, hastalar içinde klinik semptomlara göre oluşturulan kümeler, GİS belirti grupları ve hasta-kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastalarda otoantikor ELISA indekslerine göre oluşturulan kümeler arasında ölçek puanları (ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ) karşılaştırılmıştır. Ek olarak hasta grubunda ELISA indeksleri ile ölçek puanları arasındaki korelasyonlar hesaplanmıştır.

5.1 OSB ve Kontrol Grubunda Anti-Klaudin-5 IgG Otoantikor Konsantrasyon ve ELISA İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

Klaudin-5, KBB'nin oluşması ve geçirgenliğinin sınırlanmasında merkezi öneme sahiptir. Bunun yanında, bağırsak bariyerinde de özellikle lenfatik endotel hücrelerinde klaudin-5 ekspresyonu mevcuttur (84). OSB'de KBB ve bağırsak bariyerinin bütünlüğünün bozulduğuna dair çalışmalardan yola çıkılarak çalışmamızda OSB grubunda kontrol grubuna göre anti-klaudin-5 IgG otoantikor düzeyleri ve ELISA indeksinin yüksek olacağı hipotezi kurulmuştur. Hipotezimizle uyumlu olacak şekilde, OSB grubunda kontrol grubuna göre serum anti-klaudin-5 IgG otoantikor düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla OSB tanılı çocuklarda anti-klaudin-5 IgG otoantikor düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Yazında güncel olarak psikiyatrik hastalıklarda KBB bozukluklarının araştırıldığı görülmektedir. Klinik ve prelinik araştırmalarda klaudin-5; şizofreni, OSB ve depresyonla ilişkilendirilmiştir (123). OSB'li bireylerin postmortem korteks ve serebellum doku örneklerinde, klaudin-5 ve -12 ekspresyon seviyelerinde

artış, kladin-5 protein düzeyinde artış, kladin-12 protein düzeyinde azalma tespit edilmiş; araştırmacılar, artan kladin-5 düzeylerini KBB'yi korumaya yönelik dengeleyici bir artış, azalan kladin-12 düzeylerini yıkım yönünde değerlendirmiştir (106). Bu çalışmanın bulguları çalışmamızın sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde, anti-kladin-5 IgG otoantikorlarının kladin-5 homo/ heterodimer oluşumunu engellemesi ile komşu endotel hücreleri arasında bir bariyer defekti yaratabileceği, sonuç olarak OSB KBB'sinde işlevi korumaya yönelik kladin-5 ekspresyon artışı meydana getiriyor olabileceği yorumu yapılabilir. Daha net çıkarımlarda bulunabilmek için serebral kladin-5 protein düzeyi ve anti-kladin-5 IgG otoantikor düzeyinin beraber değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2 OSB Grubunda Anti-Kladin-5 IgG Otoantikor ELISA İndeks Değerleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

OSB grubunda anti-kladin-5 IgG otoantikor ELISA indeksi ile ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Anti-kladin-5 IgG otoantikor ELISA indeksi ile herhangi bir ölçek puanı arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmamıştır. OSB ve kontrol grubunda anti-kladin-5 IgG otoantikor seviyelerinin farklı olmasına rağmen hastalarda ölçek puanları ile ilişki bulunmaması, anti-kladin-5 otoantikor yüksekliğinin hastalığın oluşumunda rol almaktan çok hastalığın oluşumuyla ilişkili immünolojik ortak bir mekanizmanın sonucu ortaya çıkan ikincil bir bulgu olduğunu düşündürebilir.

5.3 OSB ve Kontrol Grubunda Anti- β -Katenin IgG Otoantikor Konsantrasyon ve ELISA İndeks Değerlerinin Karşılaştırılması

B-katenin (CTNNB1) hücre bağlantı proteinleri, sinyal molekülleri ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek önemli hücresel işlevlerde rol oynayan bir proteindir. Kanonik Wnt sinyal yolağında temel görev almakta ve Wnt bağımlı gen transkripsiyonunda rol oynamaktadır. Ekzom sekanslama çalışmalarından elde edilen veriler ışığında CTNNB1 de-novo mutasyonlarının OSB'de rol oynadığı gösterilmiştir (149). B-katenin aynı zamanda plazma membranında hücre bağlanmasında aldığı rol

ile hem KBB, bağırsak bariyeri oluşumunda hem de sinaps düzenlemesi ve yeniden yapılanmasında rol almaktadır (150,151). B-katenin, kaderinlerle etkileşime girerek dendritik spine büyümesi ve postnatal dönemde dendritik budanma sırasındaki sinaps yarışmasında rol oynar (152). Dominant CTNNB1 mutasyonunda, hemisferler arası bağlantıların azaldığı, dendritik dallanma, uzun süreli güçlendirme (long-term potentiation, LTP) ve bilişsel fonksiyonda bozukluklar görülmüştür (153). B-kateninin hem nörogelişimsel süreçler hem de KBB ve bağırsak bariyeri sürekliliğindeki rolü sebebiyle çalışmamızda anti- β -katenin otoantikorlarının OSB patofizyolojisinde rol oynayabileceği hipotezi kurulmuştur. Çalışmamızda OSB ve kontrol grupları arasında anti- β -katenin IgG otoantikor serum düzeyleri açısından anlamlılığa yaklaşmasına rağmen fark tespit edilmemiştir. Çalışmamız OSB’de anti- β -katenin IgG otoantikoru ile ilişkili bilginiz dahilindeki ilk çalışmadır. Çalışmamızdaki katılımcı sayısının az olması sebebiyle olası farkın tespit edilememiş olduğu düşünülmüştür. Ayrıca serumda bulunması muhtemel IgG dışındaki otoantikor tiplerinin veya daha yüksek affiniteli ve yüksek konsantrasyonda bulunabilecek, çalışmada değerlendirilmemiş başka otoantikorların, hedef antijene bağlanmada IgG tipi otoantikor ile yarışması sebebiyle ELISA sinyali azaltmış olabileceği veya yanlış negatif sonuca yol açmış olabileceği düşünülmüştür (154).

5.4 OSB Grubunda Anti- β -Katenin IgG Otoantikor ELISA İndeks Değerleri ile Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

OSB grubunda anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeksi ile ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları arasındaki ilişki analiz edilmiştir. SDKL uyumsuzluk, ODKL beden-nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal-öz bakım; SCÖ sosyal biliş ve SCÖ toplam puanları ile anti- β -katenin IgG otoantikor seviyeleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur. Negatif yönlü ilişkili olması beklentimizin aksi yönünde bir bulgudur fakat bu negatif ilişki çalışmanın diğer sonuçları ile tekrar etmiştir. OSB’de SH-TI yüksek olan alt grupta, anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeksi anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir. Ayrıca anti- β -katenin ELISA indeksi yüksek olan hasta grubunda ODKL beden-nesne kullanımı ve dil becerisi alt ölçek puanları daha düşük

bulunmuştur. Yazında bulgumuzda gösterdiğimiz ilişkiye benzer şekilde; anti-folat reseptör alfa otoantikörleri ile ilişkili OSB alt grubunda iletişim becerilerinin otoantikör negatif gruba göre daha iyi olduğu, stereotipik hareket ve otistik manyerizm şiddetinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (155). Bu bulgulardan hareketle düşünüldüğünde; otoantikör ilişkili OSB’de antikör tarafından bloklanmış olsa da işlev gören bir protein üretilebilmektedir; protein yapısını ve işlevini tamamen bozabilecek şiddette genetik mutasyona ikincil bir etiyolojide ise işlev gören bir protein üretilemeyecek ve etkilenim daha fazla olacaktır. Çalışma sonuçlarından yola çıkılarak, otoantikör ilişkili OSB’de genetik mutasyon ilişkili OSB’ye göre fenotip olarak daha düşük semptom şiddeti beklenebileceği akla gelmektedir. Ayrıca otoantikör oluşumu sürecinin patogenezin ilk aşaması değil, bir sonucu olarak saptanıyor olması da mümkündür. Otoantikör pozitifliği olan OSB’li hasta alt gruplarında, otoantikörlerin hastalık etiyopatogenezindeki rolünün anlaşılması için, hastalık şiddeti ve işlevsellik düzeyleriyle ilişkisi hakkında doku değerlendirmesi de içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.5 OSB/Kontrol Gruplarında GİS Belirtilerinin ve GİS+/GİS- Gruplarda Otoantikör Konsantrasyon ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması

OSB’de sağlıklı çocuk ve ergenlere göre GİS belirtilerinde artış bildirilmiştir (68,70–72). OSB’de sızdıran bağırsak hipotezi aynı zamanda OSB’deki GİS belirtileri ile ilişkilendirilmektedir (71). Bununla ilişkili olarak çalışmamızda kurulan hipotez, OSB grubunda GİS belirtilerinin kontrol grubuna göre fazla olacağı; anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikoru miktarı ve ELISA indeksi arttıkça OSB hastalık şiddeti ve GİS belirtilerinin artacağıdır. (68,70–72). Çalışmamızda, OSB grubunda 4 çocukta ÜGA, 8 çocukta AGA, 12 çocukta GŞ, 8 çocukta FK, 4 çocukta diyare olduğu görülmüş ve toplam 21 çocukta herhangi bir GİS belirtisinin olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise ÜGA olan çocuk olmadığı, 2 çocukta AGA, 1 çocukta GŞ, 1 çocukta FK, 1 çocukta diyare olduğu toplam 4 çocukta herhangi bir GİS belirtisi olduğu tespit edilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında hipotezimizle uyumlu olarak, OSB grubunda GŞ ve toplam GİS şikayetlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu

görülmüştür. Yapılan çalışmaların metodolojik farklılıkları sebebiyle yazında verilen GİS semptomu oranlarının %9-91 arasında değiştiği görülmekle birlikte (70), OSB’de GİS belirtileri sıklıkla ifade edilen bir sorundur ve çalışmamızla uyumlu şekilde, GİS belirtilerinin değerlendirildiği 15 çalışmanın incelendiği bir meta analiz çalışmasına göre OSB’de diyare, kabızlık, karın ağrısı gibi GİS belirtilerinin sağlıklı yaşlılarına göre 4 kat daha sıklıkla bildirildiği görülmektedir (68). Daha yakın zamanda yapılan geniş örneklemli bir çalışmada da OSB’li çocukların %38’inde en az bir GİS belirtisi olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada en sık GİS belirtileri kabızlık ve diyare olarak belirlenmiştir (156). Buna karşın hipotezimizle uyumsuz olarak, GİS+ ve GİS- grup arasında anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikoru miktarı ve ELISA indeksleri açısından anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir. Küçük örneklem büyüklüğü ve GİS+ hastaların gastroenteroloji polikliniğinde fonksiyonel GİS bulguları sebebiyle takipli, şiddetli belirti gösteren hastalar arasından seçilmemesi olası bir farkın yakalanamamasına neden olmuş olabilir. GİS belirtilerine kategorik bir yaklaşımdan ziyade boyutsal yaklaşım semptom şiddeti ile otoantikor düzeyleri arasındaki korelasyonların değerlendirilmesine olanak verebilir. Buna karşın çalışmamızda GİS belirtilerini değerlendirmek için kullandığımız ölçeğin sürekli bir değişken olarak semptom şiddetini vermemesi böyle bir ilişkinin incelenmesine imkan vermemiştir.

5.6 GİS Belirtileri Alt Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB’de inflamatuvar süreçlerde artışa bağlı olarak bağırsak ve KBB geçirgenliğinde artış olduğu düşünülmektedir (104,105,123). Artmış inflamasyon GİS semptomları ve OSB etiyopatogenezinin ortaklaştığı bir boyut olabilir. Bu nedenle GİS semptomları ile OSB şiddeti arasında bir ilişki olabilir. Çalışmamızın bir hipotezi de GİS belirtisi olan OSB’li çocuklarda olmayanlara göre belirti şiddetinin daha fazla olacağıdır. Öte yandan yapılan analizlerde beklentimizin tersi bir bulgu olarak ÜGA+ ve GİS+ grubun ÇODÖ toplam puanı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu sonuca göre, ÜGA+ veya GİS+ olan OSB’li çocukların genel OSB şiddetinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. AGA, GŞ, diyare ve FK olan hastalar ile olmayanlar arasında ÇODÖ ölçek puanları açısından farklılığa rastlanmamıştır. Yazında OSB şiddeti ile GİS semptomları

arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (13,157), güçlü derecede ilişki gösteren çalışmalar da mevcuttur (14,158). Bu açıdan yazındaki bilgiler açısından fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızda şikayetlerini sözel iletişim yoluyla aktarma becerisi daha yüksek olan hafif dereceli OSB olgularının, yaşadıkları GİS şikayetlerini ebeveynlerine daha fazla aktarmış olabilecekleri, bu sebeple iletişim sorunu olan çocuklara göre GİS şikayetlerinin daha fazla raporlanmış olabileceği düşünülmüştür. OSB'li çocuklarda GİS belirtilerinin tanınması için daha hassas klinik araçlara ihtiyaç vardır.

OSB grubunda ÜGA, AGA, GŞ, FK, diyare ve herhangi bir GİS semptomu olan ve olmayanlarda SDKL, ODKL, CADÖ-YK ve SCÖ puanları karşılaştırılmıştır. FK olan hastaların, olmayanlara göre; ODKL sosyal- özbakım becerileri, CADÖ-YK karşı gelme ve bilişsel problemler/dikkatsizlik alt ölçek puanları istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Karşı gelme, kaka tutma davranışında artış yoluyla kabızlığa neden olabilir. Kabızlık %90 oranında fonksiyoneldir ve kaka tutma davranışı, anorektal disfonksiyon, diyet, fiziksel aktivite, genetik yatkınlık ve psikolojik etkenler etiolojide rol oynamaktadır. En önemli etkenin kaka tutma davranışı olduğu görülür. Tuvalet eğitiminde yaşanan sorunlar, ağırlı dışkılama ve sık rektal lavman uygulamaları, dışkılama ile ilgili korku duymaya ve sonuç olarak kaka tutma davranışına sebep olmaktadır (159). Çalışmamızla uyumlu olarak konstipasyon etiyojisi için kolon manometrisi yapılan çocuklarda, fonksiyonel kaka tutma sebebiyle fonksiyonel konstipasyon tanısı alanların, yüksek oranda bilişsel yetersizlik, öğrenme güçlüğü, DEHB, post travmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik ek tanılarının olduğu görülmüştür (160). Konstipasyon aynı zamanda KOKGB ile ilişkilendirilen bir durumdur (161,162).

5.7 OSB'de Klinik Alt Gruplarda Otoantikör Konsantrasyon ve ELISA İndekslerinin Karşılaştırılması

OSB'de etiyojik ve klinik heterojenite çalışma sonuçlarını yorumlamayı zorlaştırmakta, çalışmaların tekrarlanabilirliği ve genellenebilirliği açısından sorun yaratmaktadır (9). Bu sebeple son yıllarda heterojenite sorununa çözüm bulmak

amacıyla OSB’de daha homojen alt tipler belirleme üzerine çalışmaların hız kazandığı görülmektedir. Davranışsal fenotip (163), geniş otizm fenotipi (164), cinsiyete bağlı fenotip (165), bilişsel fenotip (166), tekrarlayıcı davranış (167), duyuşal işlemelemeye bağlı fenotipler (168) hakkında çalışmalar yapılmakta ve OSB’de patofizyolojiyi anlamaya dair yapılan çalışma sonuçlarının daha uygun şekilde yorumlanabileceği, etiyolojiyle daha uyumlu homojen gruplar oluşturulmaya çalışılmaktadır. Çalışmamızda SDKL, ODKL, CADÖ-YK ve SCÖ ile ölçülen fenotipik klinik veriler küme analizi ile alt gruplara bölünerek, SH-Tİ, DH/H, Sİ/İ ve DEHB belirtileri yüksek ve düşük olan daha homojen alt gruplar oluşturulmuş, bu alt gruplarda anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikoru seviyeleri karşılaştırılmıştır. DEHB belirtileri yüksek grupta düşük olan gruba göre anti-klaudin-5 IgG otoantikor konsantrasyonları anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Buna karşın, ELISA indeksleri açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. OSB grubundaki 1 örneğin, kontrol grubundaki 2 örneğin anti-klaudin-5 IgG konsantrasyonları ölçülebilir eğri dışında çıktığı için konsantrasyonları belirlenememiştir. Bu durumun yanlışlık yaratacağı düşünüldüğü için, tüm örneklerde ELISA indeks değerleri hesaplanarak standardize edilmiş ve tüm örnekler analiz edilmiştir. Dolayısıyla konsantrasyon ve ELISA indeks karşılaştırmalarındaki farklı sonuçların buna bağlı olduğu düşünülmüştür.

5.8 OSB’de Anti- β -Katenin IgG Otoantikor ELISA İndeksi Alt Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Klinik dataya ilişkili alt tipler yapılılabildiği gibi, moleküler verilere dayalı alt tipler de yapılabilmektedir. Örneğin Parkinson hastalığında araştırmacılar klinik alt tiplerin etiyolojik verilerle yeterince örtüşmediğini bu sebeple moleküler alt tiplerin heterojen hastalıkları anlama konusunda daha çok bilgi sağlayacağını öne sürmüşlerdir (169). Bu fikirden yola çıkılarak çalışmamızda anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeksleri açısından yüksek ve düşük ELISA indeksi alt gruplarına ayrılmıştır. Her iki otoantikor için yüksek ELISA indeksi ve düşük ELISA indeksi gruplarında ölçek puanları karşılaştırılmıştır. Anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeksi yüksek olan grupta ODKL beden-nesne kullanımı ve dil becerileri alt

ölçek puanları anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yani anti- β -katenin IgG otoantikör ELISA indeksi yüksek olan alt grupta beden-nesne kullanımı ve dil becerileri daha iyidir. Bu bulgu OSB’de otoimmün etiyolojiye bağlı daha hafif klinik fenotiplerin bulunabileceğini düşündürmektedir. Yazında benzer şekilde OSB’li çocuklarda periferik kan mononükleer hücrelerin stimülasyonu sonrası sergiledikleri immün profiller kümeleme analizine göre alt gruplara ayrılmış ve proinflamatuvar profile sahip olan grubun gelişimsel olarak daha geriden geldikleri, sosyal becerilerinin daha düşük olduğu, daha sık uyku sorunu ve agresyon semptomları yaşadıkları gösterilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonuçlarından yola çıkarak OSB’de immün endofenotiplerin olabileceği öne sürmüşlerdir (66). Ayrıca çalışma sonucumuz anti-folat reseptör alfa otoantikörleri ile ilişkili OSB alt grubunda iletişim becerilerinin otoantikör negatif gruba göre daha iyi olduğu, stereotipik hareket ve otistik manyerizm şiddetinin daha düşük olduğu gösterilen çalışma ile uyumludur (155).

5.9 OSB’de Anti-Klaudin-5 IgG Otoantikör ELISA İndeksi Alt Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Anti-klaudin-5 IgG otoantikör ELISA indeksi yüksek ve düşük olan alt gruplar arasında ölçek puanları açısından bir fark bulunmamıştır. Bu durum anti-klaudin-5 otoantikör yüksekliğinin hastalığın oluşumunda rol almaktan çok hastalığın oluşumuyla ilişkili immünolojik ortak bir mekanizmanın sonucu ortaya çıkan ikincil bir bulgu olduğunu düşündürebilir. Aynı zamanda ebeveyn bildirim ölçekleri OSB’li çocukların davranış fenotiplerini yeterince hassas ölçemeyebilir. Bunun sonucu olarak klinik fenotip açısından farklılık ortaya konamamış olabilir. Klinisyen görüşmesine dayalı yapılandırılmış değerlendirmelerin kullanılması davranışsal fenotip belirlemek açısından daha uygun olabilir.

5.10 OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Ruhsal ve Fiziksel Sağlık Durumları

Otizm spektrum bozukluğu psikiyatrik hastalıklar arasında en fazla kalıtsallık gösteren hastalıklar arasındadır (27). Aynı zamanda, OSB tanısı olan çocukların ailelerinde diğer psikiyatrik hastalıkların da oranında artış olduğu gösterilmiştir

(170,171). Çalışmamızda da OSB tanılı hastaların 2-4. dereceli akrabalarında herhangi bir ruhsal ve kronik fiziksel hastalık bulunma oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. OSB'li çocukların anne-babalarında ruhsal hastalık ve kronik fiziksel hastalık oranları kontrol grubu ile benzerdir. Çalışmamızda anne ve babalarda bildirilen ruhsal hastalık sayıları düşüktür. Anne ve babaların ruhsal hastalıklarını bildirme konusunda damgalanma korkusu yaşıyor olmalarının bildirimin az olmasına yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

5.11 OSB ve Kontrol Gruplarında Gelişimsel Özellikler

OSB'de dil gelişim sorunları temel semptom olarak görülebilmekte ve erken dönemde konuşamama, konuşmada gecikme, dili pragmatik açıdan uygun şekilde kullanamama gibi sorunlara yol açabilmektedir (172). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak OSB grubunda kontrol grubuna göre kelime ve cümle başlangıç süreleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda cümle varlığı OSB grubunda anlamlı derecede daha azdır.

OSB'de temel belirti kümesinde olmasa da motor becerilerde bozukluk ve motor gelişim basamaklarında gecikme görülebilmektedir (173). Çalışmamızda yürüme başlangıcının OSB grubunda kontrol grubuna göre daha geç olduğu görülmüştür. OSB, YGB-BTA ve atipik gelişim gösteren çocuklarla yapılan bir çalışmada OSB'li çocuklarda ince ve kaba motor becerilerinin atipik gelişim gösteren çocuklara göre daha geri olduğu bulunmuştur (174). OSB tanılı çocukların 4-6 aylıkken çekilmiş ev videolarının incelendiği bir çalışmada sonradan OSB tanısı alan çocukların gecikmiş oturma, emekleme, yürüme ve dönme becerileri sergiledikleri tespit edilmiştir (175).

Gelişimsel süreçte motor, sözel ve genel bilişsel becerilerle ilişkisi olan davranışsal bir kazanım tuvalet eğitimidir. Yazında OSB'li çocukların 5 yaşına kadar %79.3'ünün gündüz kuru kalma becerisi kazandığı, bu oranın nörotipik yaşlılarında %95 olduğu belirlenmiştir (176). Bazı OSB'li çocukların ise hiçbir zaman tuvalet eğitimi becerisi geliştiremediği, tuvalet becerisi kazanmanın, zeka ve sözel beceriler ile ilişkili

olduğu belirtilmektedir (177). Çalışmamızda da tuvalet eğitimi kazanma zamanının OSB grubunda kontrol grubuna göre belirgin geciktiği bulunmuştur.

5.12 OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler

Nörogelişimsel bir bozukluk olarak OSB'nin etiyopatogenezinde genetik etkenlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Perinatal komplikasyonlar, doğum şekli, gebelikte ilaç kullanımı, preterm doğum, gebelikte enfeksiyonlar ve yüksek baba yaşı gibi etkenlerin OSB riskini arttırdığı gösterilmiştir (178). Çalışmamızda perinatal özellikler, gebelikte ilaç kullanımı ve doğum şekli açısından gruplar arasında farklılık saptanmıştır. OSB tanılı çocuklarda sezeryan ile doğum oranı normal spontan vajinal doğuma kıyasla sağlıklı çocuklardan daha yüksek bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde de sezeryan ile doğumun OSB riskini 1.3 kat arttırdığı ortaya konmuştur (179). Literatürde konu ile ilgili yapılan bir popülasyon tabanlı doğum kohortunda, genel anestezi altında sezeryan doğum yapılan çocuklarda OSB insidansının, vajinal doğum ve rejyonel anestezi ile sezeryan doğum yapılan çocuklara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve OSB gelişiminde genel anestezi maruziyetinin bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (180). Konu ile ilgili yapılan 5 milyon doğumun araştırıldığı bir çoklu milletli kohort çalışmasında da 36-42 haftalıkken yapılan sezeryan doğumda vajinal doğuma göre hafif dereceli bir OSB insidans artışı olduğu belirtilmiştir (181). Aynı zamanda çalışmamızda gebelikte annenin ilaç kullanımının OSB riskini arttırdığı bulunmuştur. Örneklemimizde OSB'li çocukların annelerinin sağlıklı çocukların annelerinden farklı olarak progesteron kullanımının mevcut olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yapılan yüksek örneklem büyüklüğüne sahip toplum tabanlı bir çalışmada oral progesteron kullanımının artmış OSB riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (182). Yakın zamanda sıçanlarda yapılan bir çalışmada maternal 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) maruziyeti otizm-benzeri davranışlara neden olduğu bulunmuştur. Otizm benzeri davranışlardan ise 17-OHP'nin intestinal hücrelerde klauudin-1 düzeyinde azalmaya bağlı gastrointestinal disfonksiyon sorumlu tutulmuştur (183). Çalışmamızda doğumdaki anne ve baba yaşının gruplar arasında

farklılık göstermemesinin yaş ortalamalarının literatürde riskle ilişkilendirilen yaş sınırından yüksek olmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

5.13 OSB’de Klinik Özellikler

OSB grubu ile kontrol grubu arasında kafa travması, fiziksel hastalık ve psikiyatrik olmayan ilaç kullanımı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmaya kronik rahatsızlığı olan çocuklar dahil edilmemiştir, bu sebeple fiziksel hastalık ve psikiyatrik olmayan ilaç kullanımı açısından fark beklenmemektedir. Yazında OSB ile kafa travması arasında ilişkinin travmatik beyin hasarına bağlı olduğu görülmektedir (184,185). Çalışmamızda hasta ve kontroller arasında kafa travması açısından fark bulunmamasının, kafa travması bulunan hastaların hiçbirinde travmatik beyin hasarı gelişmemiş olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

OSB grubunda belirtilerin fark edilme ortanca yaşının 24 (12-72) ay, tanı alma ortanca yaşının 36 (18-84) ay olduğu tespit edilmiştir. Yapılan zamanda yapılan ve 40 ülkeden 56 çalışmanın incelendiği meta analiz çalışmasında 10 yaşında küçük çocuklarda tanı alma yaşının ortalama 43.18 (30.9-74.7) ay olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda tüm çocuklar 10 yaşın altında olup ortalama tanı alma yaşının yazında bildirilen sonuca yakın olduğu görülmektedir. Belirtilerin fark edilme zamanı ile ilgili çalışmalara göre, ailelerin doğumdan itibaren ve sıklıkla 18 aylık civarında bebeklerinde endişe duydukları farklılıkların olduğunu belirttikleri, OSB tanısı almış çocukların geriye dönük videoları incelendiğinde 10-12 aylıktan itibaren farklılıkların belirgin olduğu, OSB’nin klinisyenlerce 20-24 aylıktan itibaren güvenilir şekilde tanılanabildiği, buna karşın ÇODÖ ve ADI-R gibi tanısız araçların bu yaşlarda yanlış tanılamalar yaptığı bilinmektedir (186). Sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmamıza dahil edilen katılımcıların belirtilerin fark edilme yaşı ve tanı alma zamanlarının yazında belirtilen sürelerle uygun olduğu görülmektedir. OSB grubunda 39 çocuğun ortanca 36 (18-72) ayda özel eğitime başladığı ve değerlendirme sırasında da devam ettiği, 2 çocuğun ise özel eğitim almadığı görülmüştür. Tanı alma yaşı ile özel eğitime başlama yaşlarının oldukça yakın olması 3. basamak olarak hizmet veren kuruma olan güvenin sonucu olduğu düşünülmüştür.

5.14 OSB’de Eş Tanılar

Otizm spektrum bozukluğunda yüksek eş tanı oranı tedavi ve prognoz açısından önemli bir sorundur. Eş tanımlar açısından bakıldığında, hastaların %61’inin (n=25) en az bir eş tanısı olduğu görülmüştür. Çalışmada OSB’ye %56.1 (n=23) ile en sık DEHB’nin eşlik ettiği tespit edilmiştir. Vakalara %29.3 (n=12) oranında bilişsel yetersizlik, %9.8 oranında (n=4) enürezis, %7.3 oranında (n=3) KOKGB, %4.9 oranında (n=2) enkoprezis, %4.9 oranında (n=2) ayrılık anksiyetesi bozukluğu, %2.4 oranında (n=1) tik bozukluğunun eşlik ettiği saptanmıştır. Literatürde K-SADS kullanılarak OSB’de eş tanımların araştırıldığı bir çalışmada sonuçlarımızla uyumlu olarak, OSB olan gençlerin %95’inin 3 veya daha fazla psikiyatrik komorbiditesi olduğu, %74’ünün ise 5 ve daha fazla komorbiditesinin olduğu görülmüştür (187). OSB’de ek tanı olarak DEHB, anksiyete, afektif bozukların sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (188). Literatürde de çalışmamızla uyumlu olarak OSB’li çocuklarda DEHB’nin %57-85 oranında eşlik ettiği gösterilmiştir (189). Çalışmamızdaki sonuçlardan farklı olarak yazında OSB’li çocuklarda en sık basit fobiler olmak üzere anksiyete bozukluklarının %84 oranında eşlik ettiği belirtilmektedir (190). Çalışmamızda daha düşük anksiyete bozukluğu oranlarının tespit edilmesinin, OSB tanılı çocuklarda anksiyete belirtilerinin hem aileler hem klinisyenler tarafından fark edilmesi ve tanımlanmasındaki zorlukla ilgili ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Zira yapılan bir çalışmada OSB şiddeti arttıkça anksiyete şiddetinin azaldığı yönündeki bulgular araştırmacılar tarafından, artan iletişim problemlerinin OSB’li çocukların anksiyete semptomlarını tariflemelerini zorlaştırdığı şeklinde yorumlanmıştır (191).

5.15 OSB’de Psikiyatrik İlaç Kullanımı

OSB’de eş tanımların varlığı ve davranışsal semptomlar psikiyatrik ilaç kullanımını gerektirebilir (192). Çalışmamızda da OSB grubunda çocukların %48.8’inin (n=20) en az bir psikiyatrik ilaç kullandığı, en sık kullanılan ilaç grubunun %41.5 (n=12) ile antipsikotikler olduğu bulunmuştur. Bunu %7.3 (n=3) metilfenidatin, %2.5 (n=1) ile antidepresanların takip ettiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ilaç gruplarının

kullanım sıklıkları ve sıraları farklılık göstermektedir. İngiltere’de yapılan geniş örneklemli bir kohort çalışmasına göre (n=6529) en sık kullanılan ilaçlar arasında antidepresanlar, metilfenidat ve antipsikotikler yer almaktadır (193). Yaklaşık 3 milyon OSB tanılı hastanın dahil edildiği bir izlem çalışmasında çocukların %65’inin en az bir psikotrop olmak üzere %39’unun antipsikotik, %29.4’ünün antidepresan, %25’inin psikostimulan kullandığı ortaya konmuştur (194). Yazında antidepresanların etkinliklerinin ve tolere edilebilirliklerinin OSB’li çocuklarda erişkinlere göre daha düşük olduğu, OSB’deki irritabilitenin tedavisinde en etkili ilaçların antipsikotikler olduğu, psikostimülanların hiperaktivite ve dikkatsizlik yönünden bir miktar fayda sağlasa da yalnızca DEHB olan çocuklara göre yararlanımlarının daha düşük ve yan etkilerinin daha yüksek gözlemlendiği belirtilmiştir (195). İlaç kullanımı ile ilgili bulgulara göre çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde antipsikotiklerin en fazla kullanılan ilaç grubu konumunda olması yazındaki bilgilerle uyumaktadır. Hasta grubunda 23 kişinin DEHB tanısı almasına karşın 3 çocuğun metilfenidat kullanması da düşük etkinlik ve daha yüksek yan etki ile açıklanabilir.

5.16 OSB ve Kontrol Gruplarında Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

OSB’de sosyal, davranışsal ve duyuşsal belirtilerin yanı sıra dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerinde artış olduğu bilinmektedir (35). OSB ve kontrol gruplarında ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ puanları karşılaştırılmış ve tüm ölçek puanlarında OSB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan belirgin yüksek değerler saptanmıştır ($p<0.001$). Otizmi derecelendirmek, hastalıkla ve komorbiditelerle ilişkili sorun davranışları belirlemek, iletişim becerilerini ölçmek açısından verilen bu ölçeklerin OSB grubunda belirgin yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

5.17 GİS+ ve GİS- Gruplarda Sosyodemografik, Gelişimsel, Klinik Özellikler ve Eş Tanıların Karşılaştırılması

Çalışmada OSB grubunda GİS+ ve GİS- gruplar arasında sosyodemografik, gelişimsel, klinik özellikler ve eş tanıları açısından fark bulunmamıştır. GİS belirtilerinin gelişiminde beslenme, hijyen, bakıma bağlı da belirgin değişiklikler görülebileceği için,

araştırmamızda bu gruplar arasında fark bulunmaması gruplarda diğer parametrelerin karşılaştırılmasının uygun olduğu düşünülmüştür. Yazında OSB’de GİS belirtileri ile dil gelişimi arasında negatif yönlü ilişki gösteren (196), GİS belirtileri ile regresyon arasında pozitif yönlü ilişki gösteren (197) çalışmalar olduğu gibi, iki durum arasında ilişki göstermeyen çalışmalar da mevcuttur (198).

5.18 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birinci olarak, örneklemin küçük olması olası farkların saptanamamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca sağlıklı kontrollerde GİS şikayeti bulunduranların sayısının düşük olması ve bu nedenle ileri analiz yöntemleri için gerekliliklerin sağlanamaması nedeniyle GİS şikayetlerinin etkisi sadece hasta grubunda analiz edilebilmiştir. İkinci olarak, OSB’li çocuklar çocuk psikiyatri polikliniğinde takipli olan çocuklardan seçilmiş, şiddetli fonksiyonel GİS belirtileri olduğu bilinen gastroenteroloji poliklinik takibinde olan çocuklardan seçilmemiştir. İleride yapılacak benzer çalışmalarda özellikle şiddetli fonksiyonel GİS şikayetiyle gastroenteroloji polikliniğinde takip edilmekte olan OSB hastaları ve kontrollerin dahil edilmesi, OSB’de fonksiyonel GİS şikayetlerinin semptomatoloji ve otoantikör düzeyleriyle ilişkisinin daha net ortaya konmasını sağlayabilir. Üçüncü olarak, GİS semptomlarını ölçmek için kullanılan QPGS-RIII ölçeğinin semptom şiddeti belirlemeye olanak vermemesi sebebiyle GİS şikayeti şiddetinin klinik belirtilerle korelasyonları analiz edilememiştir. Dördüncü olarak, klinik verilerin elde edilmesi için kullanılan ebeveyn öz bildirim ölçekleri davranışsal fenotipin yeterince hassas tespit edilememesine yol açmış olabilir.

5.19 Çalışmanın Güçlü Yanları

OSB’de anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikörlerinin araştırıldığı ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yanlarındanıdır. Aynı zamanda değişkenlerin karşılaştırılması için hem klinik belirtiler hem otoantikörler açısından kümeleme analizi yöntemiyle homojen alt gruplar oluşturulmuştur. OSB gibi klinik ve etiyoloji açısından heterojen hastalıklarda bu yaklaşımın değerli olduğu düşünülmektedir. Ek

olarak hasta grubuna seçilen katılımcıların çocuk psikiyatri polikliniğinde OSB tanısıyla izlenen hastalar olması hasta grubunun tanı güvenilirliğini arttıran bir durumdur. Çalışmamızın diğer bir güçlü tarafı ÇODÖ ve K-SADS gibi klinisyen görüşmesine dayalı yarı yapılandırılmış ölçeklerin kullanılmış olmasıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda temel olarak OSB’de immün etkenlere bağlı klinik fenotiplerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla; OSB ve kontrol grubu arasında sosyodemografik veriler, özgeçmiş, soygeçmiş verileri, gelişim basamakları, anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikor konsantrasyon ve ELISA indeksleri, ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ ölçek puanları ve GİS şikayetleri karşılaştırılmıştır. Daha genellenebilir ve homojen alt grupların oluşturulabilmesi için klinik ölçek puanları, otoantikor ELISA indeks düzeyleri ve GİS şikayetlerine dayalı alt gruplar belirlenmiştir. Aynı zamanda otoantikor konsantrasyon ve ELISA indeksleri ile ölçek puanları arasında korelasyonlar hesaplanmıştır.

1) OSB grubunda kontrol grubuna göre:

2-4. derece akrabalarda ruhsal ve kronik fiziksel hastalık görülme oranı, annenin gebelikte ilaç kullanma oranı, sezaryen ile doğum oranı, kelime başlangıç zamanı, cümle varlığı, cümle başlangıç zamanı, yürüme başlangıç zamanı, tuvalet eğitimi varlığı, tuvalet eğitimi alma zamanı, ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ değerleri, gaz şikayeti ve en az bir GİS şikayeti olma oranı, anti-klaudin-5 IgG otoantikor konsantrasyon ve ELISA indeks değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

2) ÜGA+ ve GİS+ gruplarda, ÜGA- ve GİS- gruplara göre:

ÇODÖ değerlerinin anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

3) FK+ grubunda FK- gruba göre:

ODKL sosyal-özbakım, CADÖ-YK karşı gelme, bilişsel problemler/dikkatsizlik alt ölçek puanları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

4) DEHB belirtileri yüksek olan OSB alt grubunda, düşük olanlara göre:

Anti-klaudin-5 IgG otoantikor konsantrasyon düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

5) Stereotipik hareket ve tekdüzelikte ısrar OSB alt grubunda, olmayanlara göre:

Anti- β -katenin ELISA indeks değeri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

6) Anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeks düzeyi yüksek olan OSB alt grubunda, olmayanlara göre:

ODKL beden-nesne kullanımı ve dil becerileri alt ölçek puanları anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

7) OSB'li çocuklarda:

Anti- β -katenin IgG otoantikor ELISA indeksinin, SDKL uyusukluk; ODKL beden-nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal-öz bakım; SCÖ sosyal biliş alt ölçek puanları ve SCÖ toplam puanı ile negatif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır.

OSB'de GİS şikayetleri daha sık görülmektedir. OSB şiddeti azaldıkça hastalar GİS şikayetlerini daha fazla aktarıyor olabilir. Klinikte sözel iletişim becerisi iyi olmayan hastalarda GİS şikayetlerini tanılamak için farklı klinik araçlara ihtiyaç vardır. Fonksiyonel kabızlığı olan OSB'li hastalarda sosyal-özbakım becerileri daha düşük, karşı gelme ve dikkatsizlik belirtileri daha yüksektir. OSB'li hastalarda GİS belirtilerinin klinikte sorgulanması ve gerekli olduğu halde pediatrik gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, bu hasta grubunda anlaşılamayan davranış sorunları ve klinik belirtilerde değişmeye, mutlaka fiziksel hastalık ayırıcı tanısı yapılarak yaklaşılmalıdır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre OSB'de GİS belirtilerinde anti-klaudin-5 ve anti- β -katenin IgG otoantikorlarının rol oynadığına ilişkin bir kanıt bulunamamıştır. OSB'de anti-klaudin-5 IgG otoantikor konsantrasyon ve ELISA indeksleri daha yüksektir. Öte yandan antikor seviyesi ile belirti düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle anti-klaudin-5 otoantikorlarının hastalığın oluşumuna neden olmaktan çok, hastalığa neden olan mekanizmaları paylaşan başka bir yolun ürünü olduğu düşünülebilir. Anti- β -katenin IgG otoantikoru ile ilgili bulgularımız, bu antikorun OSB'de immun kaynaklı daha hafif bir hastalık fenotipine sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Konunun ileri çalışmalarla aydınlatılması hem etiyopatogenezin anlaşılmasında rol oynayacak hem de bireysel tedavi yöntemleriyle ilgili yeni seçenekler sağlayacaktır. Doku protein düzeyi de gösterebilen hayvan çalışmalarıyla otoantikörlerin patogenezdaki rolü daha detaylı olarak belirlenmelidir. Klinik alışmalar ile de otoantikör mevcudiyeti ve fenotipik özelliklerin yinelendiğinin gösterilmesi gerekmektedir. Büyük örneklemlili ve makine öğrenmesi algoritmalarına dayanan kümeleme yöntemlerinin kullanıldığı alışmalar OSB araştırmalarında klinisyenlere fenotipik grupları oluştururken pek çok parametreyi data üzerinden değerlendirerek heterojeniteyi azaltmaya yardımcı olabilir. Aynı zamanda KBB bütünlüğünde olası bir bozulmayı saptayabilen Gadolinium-DTPA enhanced manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerin ve otoantikör analizlerinin bir arada kullanıldığı çalışmalar etiyopatogeneze dair daha net bilgiler sağlayacaktır. OSB'li ocukların OSB tanısı olmayan akrabalarını da içeren çalışmalar ile endofenotip belirlenmesi mümkün olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Council on Children With Disabilities Sodabp, Kuo DZ, Apkon S, vd. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 01 Ocak 2020;145(1):e20193447.
2. Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. *Autism*. Temmuz 2014;18(5):583-97.
3. Solmi M, Song M, Yon DK, Lee SW, Fombonne E, Kim MS, vd. Incidence, prevalence, and global burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019 across 204 countries. *Mol Psychiatry*. 29 Haziran 2022;1-9.
4. Mandell DS, Novak MM, Zubritsky CD. Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. Aralık 2005;116(6):1480-6.
5. Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., ... & Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries*, 70(11), 1.
6. Trost B, Thiruvahindrapuram B, Chan AJS, Engchuan W, Higginbotham EJ, Howe JL, vd. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell*. 10 Kasım 2022;185(23):4409-4427.e18.
7. Estes ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. Ağustos 2015;16(8):469-86.
8. Meltzer A, Van de Water J. The role of the immune system in autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. Ocak 2017;42(1):284-98.
9. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neurosci Bull*. 01 Nisan 2017;33(2):183-93.

10. Lombardo MV, Lai MC, Baron-Cohen S. Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Mol Psychiatry*. Ekim 2019;24(10):1435-50.
11. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2019 Jul 17;10:473.
12. Holingue C, Newill C, Lee LC, Pasricha PJ, Daniele Fallin M. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018 Jan;11(1):24-36.
13. Mazefsky CA, Schreiber DR, Olin TM, Minshew NJ. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism*. 2014;18(5):493-501.
14. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 16 Mart 2011;11:22.
15. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Experimental Biology and Medicine*. 2003;228(6):639-49.
16. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217-50.
17. Frankl, G (1943) Language and affective contact. *Nervous Child* 2(3): 251–262.
18. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry*. 1971 Apr;118(545):381-4.
19. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The diagnosis of autism: from Kanner to DSM-III to DSM-5 and beyond. *J Autism Dev Disord*. 01 Aralık 2021;51(12):4253-70.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders*, text revision (DSM-IV-TR®). 2010.

21. Georgiades S, Szatmari P, Boyle M, Hanna S, Duku E, Zwaigenbaum L, vd. Investigating phenotypic heterogeneity in children with autism spectrum disorder: a factor mixture modeling approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(2):206-15.
22. Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Molecular Autism*. 15 Mayis 2013;4(1):12.
23. Bettelheim B. *The Empty Fortress: Infantile Autism And The Birth Of The Self*. Oxford. England: Free Press of Glencoe. 1967.
24. St. Petersburg-USA Orphanage Research Team. The effects of early social-emotional and relationship experience on the development of young orphanage children. The St. Petersburg-USA Orphanage Research Team. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2008;73(3):vii-viii, 1-262, 294-5.
25. Eisenberg L, Kanner L. Childhood schizophrenia; symposium, 1955. VI. Early infantile autism, 1943-55. *Am J Orthopsychiatry*. Temmuz 1956;26(3):556-66.
26. Ann Katrin Sauer MSC, Janelle Stanton MSC, Sakshi Hans MSC, Andreas Grabrucker PHD. *Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology*. Exon Publications. 20 Ağustos 2021;1-15.
27. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(5):585-95.
28. Gurrieri F. Working up autism: The practical role of medical genetics. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2012;160C(2):104-10.
29. Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. Kasım 2016;19(11):1408-17.
30. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, vd. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23

Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. 09 Haziran 2011;70(5):863-85.

31. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, vd. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 20 Nisan 2007;316(5823):445-9.
32. Clarke TK, Lupton MK, Fernandez-Pujals AM, Starr J, Davies G, Cox S, vd. Common polygenic risk for autism spectrum disorder (ASD) is associated with cognitive ability in the general population. *Mol Psychiatry*. Mart 2016;21(3):419-25.
33. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V, Kosmicki JA, Bulik-Sullivan B, Grove J, vd. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nat Genet*. Mayıs 2016;48(5):552-5.
34. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, vd. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*. 01 Kasım 2011;68(11):1095-102.
35. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, vd. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. *JAMA Psychiatry*. 01 Eylül 2020;77(9):936-43.
36. Herbert MR, Russo JP, Yang S, Roohi J, Blaxill M, Kahler SG, vd. Autism and environmental genomics. *Neurotoxicology*. Eylül 2006;27(5):671-84.
37. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*. Ocak 2009;20(1):84-90.
38. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism occurrence by mmr vaccine status among us children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 21 Nisan 2015;313(15):1534-40.
39. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, vd. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular psychiatry*. 2016;21(5):693-700.

40. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, vd. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(7):e017248.
41. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci*. 01 Nisan 2019;76(7):1275-97.
42. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Current opinion in pediatrics*. 2010;22(2):219-25.
43. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Bjørklund G, vd. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional neuroscience*. 2016;19(8):346-51.
44. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, vd. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *BMC Psychiatry*. 04 Haziran 2013;13(1):161.
45. Currenti SA. Understanding and determining the etiology of autism. *Cell Mol Neurobiol*. 01 Mart 2010;30(2):161-71.
46. Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y, Tsutsui T. Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders. *Sci Rep*. 03 Kasım 2011;1(1):129.
47. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA, vd. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Medicine*. 22 Ekim 2009;7(1):62.
48. Nguyen A, Rauch TA, Pfeifer GP, Hu VW. Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *The FASEB Journal*. 2010;24(8):3036-51.

49. Wong C, Meaburn EL, Ronald A, Price T, Jeffries AR, Schalkwyk L, vd. Methyloomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular psychiatry*. 2014;19(4):495-503.
50. Chess S. Autism in children with congenital rubella. *Journal of autism and childhood schizophrenia*. 1971;1(1):33-47.
51. Sweeten TL, Posey DJ, McDougle CJ. Brief report: autistic disorder in three children with cytomegalovirus infection. *Journal of autism and developmental disorders*. 2004;34(5):583-6.
52. Lintas C, Altieri L, Lombardi F, Sacco R, Persico AM. Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. *Journal of neurovirology*. 2010;16(2):141-9.
53. 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):e1447-54.
54. Careaga M, Murai T, Bauman MD. Maternal immune activation and autism spectrum disorder: from rodents to nonhuman and human primates. *Biological Psychiatry*. 01 Mar 2017;81(5):391-401.
55. Shi L, Smith SE, Malkova N, Tse D, Su Y, Patterson PH. Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(1):116-23.
56. Ehninger D, Sano Y, de Vries PJ, Dies K, Franz D, Geschwind DH, vd. Gestational immune activation and Tsc2 haploinsufficiency cooperate to disrupt fetal survival and may perturb social behavior in adult mice. *Molecular psychiatry*. 2012;17(1):62-70.
57. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(40):10695-702.

58. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, Behavior, and Immunity*. 01 Ocak 2011;25(1):40-5.
59. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(1):64-74.
60. Mazur-Kolecka B, Cohen IL, Gonzalez M, Jenkins EC, Kaczmarek W, Brown WT, vd. Autoantibodies against neuronal progenitors in sera from children with autism. *Brain and Development*. 2014;36(4):322-9.
61. Piras I, Haapanen L, Napolioni V, Sacco R, Van de Water J, Persico A. Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:91-9.
62. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. Mart 2013;18(3):369-81.
63. Zou T, Liu J, Zhang X, Tang H, Song Y, Kong X. Autoantibody and autism spectrum disorder: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 01 Temmuz 2020;75:101568.
64. Bashir S, Al-Ayadhi L. Endothelial antibody levels in the sera of children with autism spectrum disorders. *Journal of the Chinese Medical Association*. 01 Temmuz 2015;78(7):414-7.
65. Singh VK, Warren RP, Odell JD, Warren WL, Cole P. Antibodies to myelin basic protein in children with autistic behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*. 01 Mart 1993;7(1):97-103.

66. Careaga M, Rogers S, Hansen RL, Amaral DG, Van de Water J, Ashwood P. Immune endophenotypes in children with autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry*. 01 Mart 2017;81(5):434-41.
67. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, Developmental Delays or Typical Development. *J Autism Dev Disord*. 01 Mayıs 2014;44(5):1117-27.
68. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 01 Mayıs 2014;133(5):872-83.
69. Peters B, Williams KC, Gorrindo P, Rosenberg D, Lee EB, Levitt P, vd. Rigid-compulsive behaviors are associated with mixed bowel symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. Haziran 2014;44(6):1425-32.
70. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ III, Furuta GT, Levy J, VandeWater J, vd. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with asds: A consensus report. *Pediatrics*. 01 Ocak 2010;125(Supplement_1):S1-18.
71. Shindler AE, Hill-Yardin EL, Petrovski S, Cunningham AC, Bishop N, Franks AE. Potential determinants of gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorders. *Rev J Autism Dev Disord*. 01 Haziran 2020;7(2):182-96.
72. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyn A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr*. Kasım 1999;135(5):559-63.
73. Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, vd. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr*. Mart 2001;138(3):366-72.
74. Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, vd. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):375-82, 334.

75. Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol.* 2011 Sep 5;2:180.
76. Hummel S, Veltman K, Cichon C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Differential targeting of the E-Cadherin/ β -Catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function. *Appl Environ Microbiol.* 2012 Feb;78(4):1140-7.
77. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, Troost F, Cani PD, vd. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* Mart 2017;312(3):G171-93.
78. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, vd. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature.* Ekim 2008;455(7216):1109-13.
79. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011;108(supplement_1):4615-22.
80. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, vd. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity.* 2010;32(6):815-27.
81. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnner C, vd. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* Kasım 2011;479(7374):538-41.
82. Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, Marasco G, Stanghellini V. Inflammatory and microbiota-related regulation of the intestinal epithelial barrier. *Front Nutr.* 2021 Sep 13;8:718356.
83. Spadoni I, Pietrelli A, Pesole G, Rescigno M. Gene expression profile of endothelial cells during perturbation of the gut vascular barrier. *Gut Microbes.* 01 Kasım 2016;7(6):540-8.

84. Scalise AA, Kakogiannos N, Zanardi F, Iannelli F, Giannotta M. The blood–brain and gut–vascular barriers: from the perspective of claudins. *Tissue Barriers*. 03 Temmuz 2021;9(3):1926190.
85. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci*. 01 Şubat 2013;70(4):631-59.
86. Lu Z, Ding L, Lu Q, Chen YH. Claudins in intestines: Distribution and functional significance in health and diseases. *Tissue barriers*. 2013;1(3):e24978.
87. Mineta K, Yamamoto Y, Yamazaki Y, Tanaka H, Tada Y, Saito K, vd. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Letters*. 18 Şubat 2011;585(4):606-12.
88. Capaldo CT, Nusrat A. Claudin switching: Physiological plasticity of the Tight Junction. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 01 Haziran 2015;42:22-9.
89. Lameris AL, Huybers S, Kaukinen K, Mäkelä TH, Bindels RJ, Hoenderop JG, vd. Expression profiling of claudins in the human gastrointestinal tract in health and during inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2013;48(1):58-69.
90. Al-Sadi R, Khatib K, Guo S, Ye D, Youssef M, Ma T. Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011;300(6):G1054-64.
91. Luettig J, Rosenthal R, Barmeyer C, Schulzke J. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue barriers*. 2015;3(1-2):e977176.
92. Barmeyer C, Schulzke JD, Fromm M. Claudin-related intestinal diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 01 Haziran 2015;42:30-8.
93. Tunggal JA, Helfrich I, Schmitz A, Schwarz H, Günzel D, Fromm M, vd. E-cadherin is essential for in vivo epidermal barrier function by regulating tight junctions. *The EMBO Journal*. 23 Mart 2005;24(6):1146-56.

94. Singh R, Lei P, Andreadis ST. PKC- δ binds to E-cadherin and mediates EGF-induced cell scattering. *Experimental Cell Research*. 15 Ekim 2009;315(17):2899-913.
95. Angst BD, Marcozzi C, Magee AI. The cadherin superfamily: diversity in form and function. *Journal of Cell Science*. 15 Şubat 2001;114(4):629-41.
96. Ivanov AI, Hunt D, Utech M, Nusrat A, Parkos CA. Differential roles for actin polymerization and a myosin II motor in assembly of the epithelial apical junctional complex. *MBoC*. Haziran 2005;16(6):2636-50.
97. Fevr T, Robine S, Louvard D, Huelsken J. Wnt/ β -Catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Molecular and Cellular Biology*. 01 Kasım 2007;27(21):7551-9.
98. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatrica*. 2005;94(4):386-93.
99. Watts T, Berti I, Sapone A, Gerarduzzi T, Not T, Zielke R, vd. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 22 Şubat 2005;102(8):2916-21.
100. Turpin W, Lee SH, Raygoza Garay JA, Madsen KL, Meddings JB, Bedrani L, vd. Increased intestinal permeability is associated with later development of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. Aralık 2020;159(6):2092-2100.e5.
101. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1165(1):195-205.
102. Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Vodjani A. Upregulation of the intestinal paracellular pathway with breakdown of tight and adherens junctions in deficit schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 01 Ekim 2019;56(10):7056-73.
103. Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology*. 01 Mayıs 1995;108(5):1566-81.

104. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, vd. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.* Eylül 1996;85(9):1076-9.
105. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, vd. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* Ekim 2010;51(4):418.
106. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, vd. Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Molecular Autism.* 29 Kasım 2016;7(1):49.
107. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease.* 01 Ocak 2010;37(1):13-25.
108. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids and Barriers of the CNS.* 29 Ocak 2019;16(1):3.
109. Ohtsuki S, Yamaguchi H, Katsukura Y, Asashima T, Terasaki T. mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting. *Journal of Neurochemistry.* 2008;104(1):147-54.
110. Paul D, Cowan AE, Ge S, Pachter JS. Novel 3D analysis of Claudin-5 reveals significant endothelial heterogeneity among CNS microvessels. *Microvascular Research.* 01 Mart 2013;86:1-10.
111. Shin Y, Choi SH, Kim E, Bylykbashi E, Kim JA, Chung S, vd. Blood–brain barrier dysfunction in a 3D in vitro model of Alzheimer's Disease. *Advanced Science.* 2019;6(20):1900962.
112. Mandel I, Paperna T, Glass-Marmor L, Volkowich A, Badarny S, Schwartz I, vd. Tight junction proteins expression and modulation in immune cells and multiple sclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2012;16(4):765-75.

113. Lee S, Kang BM, Kim JH, Min J, Kim HS, Ryu H, vd. Real-time in vivo two-photon imaging study reveals decreased cerebro-vascular volume and increased blood-brain barrier permeability in chronically stressed mice. *Sci Rep.* 30 Ağustos 2018;8(1):13064.
114. Sun ZY, Wei J, Xie L, Shen Y, Liu SZ, Ju GZ, vd. The CLDN5 locus may be involved in the vulnerability to schizophrenia. *European Psychiatry.* 2004;19(6):354-7.
115. Morita K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S. Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. *The Journal of cell biology.* 1999;147(1):185-94.
116. Kumar H, Sharma BM, Sharma B. Benefits of agomelatine in behavioral, neurochemical and blood brain barrier alterations in prenatal valproic acid induced autism spectrum disorder. *Neurochem Int.* Aralık 2015;91:34-45.
117. Kumar H, Sharma B. Memantine ameliorates autistic behavior, biochemistry & blood brain barrier impairments in rats. *Brain Res Bull.* Haziran 2016;124:27-39.
118. Memis I, Mittal R, Furar E, White I, Eshraghi RS, Mittal J, vd. Altered blood brain barrier permeability and oxidative stress in Cntnap2 knockout rat model. *Journal of Clinical Medicine.* Ocak 2022;11(10):2725.
119. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun.* Mart 2012;26(3):383-92.
120. Abdallah MW, Pearce BD, Larsen N, Greaves-Lord K, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, vd. Amniotic fluid MMP-9 and neurotrophins in autism spectrum disorders: an exploratory study. *Autism Res.* Aralık 2012;5(6):428-33.
121. Bhandari R, Kuhad A. Resveratrol suppresses neuroinflammation in the experimental paradigm of autism spectrum disorders. *Neurochem Int.* Şubat 2017;103:8-23.
122. Yoo MH, Kim TY, Yoon YH, Koh JY. Autism phenotypes in ZnT3 null mice: Involvement of zinc dyshomeostasis, MMP-9 activation and BDNF upregulation. *Sci Rep.* 29 Haziran 2016;6(1):28548.

123. Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neuroscience Letters*. 01 Mayıs 2020;726:133664.
124. Caracci MO, Avila ME, Espinoza-Cavieres FA, López HR, Ugarte GD, De Ferrari GV. Wnt/ β -Catenin-dependent transcription in autism spectrum disorders. *Front Mol Neurosci*. 11 Kasım 2021;14:764756.
125. Mohn JL, Alexander J, Pirone A, Palka CD, Lee SY, Mebane L, vd. Adenomatous polyposis coli protein deletion leads to cognitive and autism-like disabilities. *Mol Psychiatry*. Ekim 2014;19(10):1133-42.
126. Wexler EM, Rosen E, Lu D, Osborn GE, Martin E, Raybould H, vd. Genome-wide analysis of a Wnt1-regulated transcriptional network implicates neurodegenerative pathways. *Sci Signal*. 04 Ekim 2011;4(193):10.1126/scisignal.2002282.
127. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, vd. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 13 Kasım 2014;515(7526):209-15.
128. Bernier R, Golzio C, Xiong B, Stessman HA, Coe BP, Penn O, vd. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell*. 17 Temmuz 2014;158(2):263-76.
129. Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex*. Ocak 2015;62:158-81.
130. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BWM, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, vd. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*. 15 Kasım 2012;367(20):1921-9.
131. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. Mart 1980;10(1):91-103.

132. Gassaloğlu Sİ, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2016;27(4):266-74.
133. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi. 1996;4(2):116-21.
134. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. Journal of gastrointestinal and liver diseases. 2006;15(3):237.
135. Akaslan A. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar tanısında kullanılan Roma III Kriterlerinin Türkçeye uyarlanması ve geçerlik güvenilirliği. Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir. 2011;
136. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. J Abnorm Child Psychol. Ağustos 1998;26(4):257-68.
137. Kaner, S., Büyüköztürk, S., & Iseri, E. (2013). Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa: Türkiye Standardizasyon Çalışması/Conners Parent Rating Scale-Revised Short: Turkish Standardization Study. Noro-Psikiyatri Arsivi, 50(2), 100.
138. Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines. 1980;21(3):221-9.
139. Irmak TY, Sütçü ST, Aydın A, Sorias O. Otizm davranış kontrol listesinin (ABC) geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. 2007.
140. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. American journal of mental deficiency. 1985.

141. Karabekiroglu K, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child psychiatry and human development*. 2009;40(1):99-110.
142. Constantino JN, Davis SA, Todd RD, Schindler MK, Gross MM, Brophy SL, vd. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J Autism Dev Disord*. 01 Ağustos 2003;33(4):427-33.
143. Constantino J, Gruber C. Social responsive scale (SRS) manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services. 2005.
124. Ünal S, Güler AS, Dedeoğlu C, Taşkın B, Yazgan Y. Dikkat eksikliği hiperaktivite tanısı olan klinik grup ile normal popülasyonun Sosyal Karşılıklılık Ölçeği ile karşılaştırılması. 19. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı, April 14-17, Antakya, Turkey 2009. s. 116.
145. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, vd. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 01 Temmuz 1997;36(7):980-8.
146. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, vd. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2019;30(1).
147. Lewis, S. J., & Heaton, K. W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 32(9), 920-924.
148. Hair J, Hult GTM, Ringle C, Sarstedt M. A Primer on Partial Least Squares Structural Equation Modeling (PLS-SEM). 2022.

149. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, vd. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. Mayıs 2012;485(7397):246-50.
150. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, vd. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science*. 13 Kasım 2015;350(6262):830-4.
151. Maguschak KA, Ressler KJ. The dynamic role of beta-catenin in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 01 Ocak 2012;62(1):78-88.
152. Bian WJ, Miao WY, He SJ, Qiu Z, Yu X. Coordinated spine pruning and maturation mediated by inter-spine competition for Cadherin/Catenin complexes. *Cell*. 13 Ağustos 2015;162(4):808-22.
153. Tucci V, Kleefstra T, Hardy A, Heise I, Maggi S, Willemsen MH, vd. Dominant β -catenin mutations cause intellectual disability with recognizable syndromic features. *J Clin Invest*. 01 Nisan 2014;124(4):1468-82.
154. Terato K, Do CT, Cutler D, Waritani T, Shionoya H. Preventing intense false positive and negative reactions attributed to the principle of ELISA to re-investigate antibody studies in autoimmune diseases. *Journal of Immunological Methods*. 01 Mayıs 2014;407:15-25.
155. Frye RE, Delhey L, Slattery J, Tippet M, Wynne R, Rose S, Kahler SG, Bennuri SC, Melnyk S, Sequeira JM, Quadros E. Blocking and binding folate receptor alpha autoantibodies identify novel autism spectrum disorder subgroups. *Front Neurosci*. 2016 Mar 9;10:80.
156. Neuhaus E, Bernier RA, Tham SW, Webb SJ. Gastrointestinal and Psychiatric Symptoms Among Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9:515.
157. Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, McCracken JT, McDougle CJ, Tierney E, Vitiello B, Arnold LE, Shah B, Posey DJ, Ritz L, Scahill L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with

- pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009 Mar;39(3):405-13.
158. Wang LW, Tancredi DJ, Thomas DW. The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Dev Behav Pediatr*. Haziran 2011;32(5):351-60.
 159. Tran DL, Sintusek P. Functional constipation in children: What physicians should know. *World J Gastroenterol*. 28 Şubat 2023;29(8):1261-88.
 160. Gertken JT, Cocjin J, Pehlivanov N, Danda C, Hyman PE. Comorbidities associated with constipation in children referred for colon manometry may mask functional diagnoses. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Eylül 2005;41(3):328.
 161. Wagner C, Niemczyk J, Gontard A von. Toilet phobia and toilet refusal in children. *Klin Padiatr*. Ocak 2017;229(1):27-31.
 162. Equit M, Niemczyk J, Kluth A, Thomas C, Rubly M, von Gontard A. Central nervous system processing of emotions in children with fecal incontinence and constipation. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. Ocak 2019;47(1):67-71.
 163. Stevens E, Dixon DR, Novack MN, Granpeesheh D, Smith T, Linstead E. Identification and analysis of behavioral phenotypes in autism spectrum disorder via unsupervised machine learning. *International Journal of Medical Informatics*. 01 Eylül 2019;129:29-36.
 164. Billeci L, Calderoni S, Conti E, Gesi C, Carmassi C, Dell’Osso L, vd. The broad autism (endo) phenotype: neurostructural and neurofunctional correlates in parents of individuals with autism spectrum disorders. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:346.

165. Stroth S, Tauscher J, Wolff N, Küpper C, Poustka L, Roepke S, vd. Phenotypic differences between female and male individuals with suspicion of autism spectrum disorder. *Molecular Autism*. 2022;13(1):11.
166. Charman T, Jones CRG, Pickles A, Simonoff E, Baird G, Happé F. Defining the cognitive phenotype of autism. *Brain Research*. 22 Mart 2011;1380:10-21.
167. Uljarević M, Cooper MN, Bebbington K, Glasson EJ, Maybery MT, Varcin K, vd. Deconstructing the repetitive behaviour phenotype in autism spectrum disorder through a large population-based analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020;61(9):1030-42.
168. Lane AE, Young RL, Baker AEZ, Angley MT. Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behavior. *J Autism Dev Disord*. 01 Ocak 2010;40(1):112-22.
169. Espay AJ, Marras C. Clinical Parkinson disease subtyping does not predict pathology. *Nat Rev Neurol*. Nisan 2019;15(4):189-90.
170. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, vd. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*. Mayıs 2008;121(5):e1357-1362.
171. Yirmiya N, Shaked M. Psychiatric disorders in parents of children with autism: a meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. Ocak 2005;46(1):69-83.
172. Vogindroukas I, Stankova M, Chelas EN, Proedrou A. Language and speech characteristics in autism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 14 Ekim 2022;18:2367-77.
173. West KL. Infant motor development in autism spectrum disorder: a synthesis and meta-analysis. *Child Dev*. Kasım 2019;90(6):2053-70.
174. Matson JL, Mahan S, Kozlowski AM, Shoemaker M. Developmental milestones in toddlers with autistic disorder, pervasive developmental disorder—not otherwise specified and atypical development. *Developmental Neurorehabilitation*. 01 Ağustos 2010;13(4):239-47.

175. Teitelbaum P, Teitelbaum O, Nye J, Fryman J, Maurer RG. Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis of autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 10 Kasım 1998;95(23):13982-7.
176. Faulkner VJ, Schanding Jr GT, Fan W, Harris GE. Individuals with autism spectrum disorder: a study of the age of attaining daytime dryness. *Consultant*. 2017;57(7):394-8.
177. Dalrymple NJ, Ruble LA. Toilet training and behaviors of people with autism: Parent views. *J Autism Dev Disord*. 01 Haziran 1992;22(2):265-75.
178. Cheng J, Eskenazi B, Widjaja F, Cordero JF, Hendren RL. Improving autism perinatal risk factors: A systematic review. *Medical Hypotheses*. 01 Haziran 2019;127:26-33.
179. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Mayıs 2017;96(18):e6696.
180. Chien LN, Lin HC, Shao YHJ, Chiou ST, Chiou HY. Risk of autism associated with general anesthesia during cesarean delivery: a population-based birth-cohort analysis. *J Autism Dev Disord*. 01 Nisan 2015;45(4):932-42.
181. Yip BHK, Leonard H, Stock S, Stoltenberg C, Francis RW, Gissler M, vd. Cesarean section and risk of autism across gestational age: a multi-national cohort study of 5 million births. *International Journal of Epidemiology*. 01 Nisan 2017;46(2):429-39.
182. Li L, Li M, Lu J, Ge X, Xie W, Wang Z, Li X, Li C, Wang X, Han Y, Wang Y, Zhong L, Xiang W, Huang X, Chen H, Yao P. Prenatal progestin exposure is associated with autism spectrum disorders. *Front Psychiatry*. 2018 Nov 19;9:611.
183. Xiao L, Feng J, Zhang W, Pan J, Wang M, Zhang C, vd. Autism-like behavior of murine offspring induced by prenatal exposure to progestin is associated with gastrointestinal dysfunction due to claudin-1 suppression. *FEBS J*. 28 Şubat 2023;

184. Chang HK, Hsu JW, Wu JC, Huang KL, Chang HC, Bai YM, vd. Traumatic brain injury in early childhood and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a nationwide longitudinal study. *J Clin Psychiatry*. 16 Ekim 2018;79(6):17m11857.
185. Singh R, Turner RC, Nguyen L, Motwani K, Swatek M, Lucke-Wold BP. Pediatric traumatic brain injury and autism: elucidating shared mechanisms. *Behav Neurol*. 2016;2016:8781725.
186. Rogers, S. J. (2000). Diagnosis of autism before the age of 3. *International review of research in mental retardation* (Vol. 23, pp. 1-31). Academic Press.
187. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, vd. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*. 01 Kasım 2010;40(11):1361-70.
188. Wozniak J, Biederman J, Faraone SV, Frazier J, Kim J, Millstein R, vd. Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 01 Kasım 1997;36(11):1552-9.
189. Yoshida Y, Uchiyama T. The clinical necessity for assessing Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning Pervasive Developmental Disorder (PDD). *European Child & Adolescent Psychiatry*. 01 Ekim 2004;13(5):307-14.
190. Muris P, Steerneman P, Merckelbach H, Holdrinet I, Meesters C. Comorbid anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Anxiety Disorders*. 01 Temmuz 1998;12(4):387-93.
191. Davis III TE, Moree BN, Dempsey T, Reuther ET, Fodstad JC, Hess JA, vd. The relationship between autism spectrum disorders and anxiety: The moderating effect of communication. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(1):324-9.

192. Poling, A., Ehrhardt, K., & Li, A. (2017). Psychotropic Medications As Treatments For People With Autism Spectrum Disorder. Handbook Of Treatments For Autism Spectrum Disorder, 459-476.
193. Alfageh BH, Man KKC, Besag FMC, Alhawassi TM, Wong ICK, Brauer R. Psychotropic medication prescribing for neuropsychiatric comorbidities in individuals diagnosed with autism spectrum disorder (ASD) in the UK. J Autism Dev Disord. 01 Şubat 2020;50(2):625-33.
194. Schubart JR, Camacho F, Leslie D. Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. Autism. 01 Ağustos 2014;18(6):631-7.
195. Doyle CA, McDougale CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. Dialogues in Clinical Neuroscience. 30 Eylül 2012;14(3):263-79.
196. Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. Autism Research. 2012;5(2):101-8.
197. Valicenti-McDermott MD, McVicar K, Cohen HJ, Wershil BK, Shinnar S. Gastrointestinal symptoms in children with an autism spectrum disorder and language regression. Pediatric Neurology. 01 Aralık 2008;39(6):392-8.
198. Dalton N, Chandler S, Turner C, Charman T, Pickles A, Loucas T, vd. Gut permeability in autism spectrum disorders. Autism Res. Haziran 2014;7(3):305-13.

8. EKLER

EK-1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

Olgu NO __ Kontrol NO __

1. Demografik Bilgi

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Kardeş Sayısı:

Ailenin yapısı: Çekirdek __ Geniş __ A-B ayrı __ A-B kaybı __

Baba Anne

Yaş: Yaş:

Eğitimi: Eğitimi:

İşi: İşi:

Sağlık Durumu: Sağlık Durumu:

2. Özgeçmiş Bilgileri

Planlı bir gebelik mi?:

Akrabalık:

Gebelik/Doğum öncesi (döküntülü hastalık, ateşli hastalık, tansiyon, şeker, kalp, röntgen, ilaç, kanama...):

Doğum: NSVD __ C/S __ Manipülasyon __ Prematur __ Postnator __

Doğum sonrası (morarma, ağlama, sarılık...):

Havale- Nöbet öyküsü:

Yürüme:

Konuşma (Kelime __ Cümle __)

Tuvalet Eğitimi:

Anaokulu/Kreş:

Okula başlama yaşı:

Okumayı sökme (zamanı)

Sene kaybı (kaç yıl)

Kaçıncı sınıf:

Okul Başarısı (okuma/matematik/yazılı anlatım):

Medikal Öykü

Hastalık:

Hastaneye yatış: Nedeni:

Travma öyküsü:

Sürekli tedavi:

Psikiyatrik öykü:

Hastalık Belirtilerinin Fark edilme Yaşı

Tanı alma yaşı:

Özel eğitime ne zaman başlandı:

Psikiyatrik ilaç öyküsü:

3. Soygeçmiş Bilgileri

Ailede fiziksel hastalığı olan var mı? var __ yok __ Varsa belirtiniz:

Ailede ruhsal hastalığı olan var mı? Var __ yok __ Varsa belirtiniz:

EK-2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Adı-Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Değerlendirme Tarihi:

Değerlendiren:

Yönerge: Her bir kategori için, ölçeğin her maddesinin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, ölçeğin maddelerinde yer alan davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1.5, 2.5 ya da 3.5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her madde için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir.

Kategorileri Dereceleme Puanları

Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.

I. İnsanlarla ilişki

II. Taklit

III. Duygusal tepkiler

IV. Bedenin kullanımı

V. Nesne kullanımı

VI. Değişikliğe uyum

VII. Görsel tepki

VIII. Dinleme tepkisi

IX. Tatma, Koklama, Dokunma Tepkisi ve Kullanımı

X. Korku ya da Sinirlilik

XI. Sözel iletişim

XII. Sözel olmayan iletişim

XIII. Etkinlik Düzeyi

XIV. Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı

XV. Genel İzlenimler

TOPLAM

15-29: Otizm yok

30-36: Hafif-Orta Derecede Otistik

37-60: Aşırı Derecede Otistik

I-İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok: Çocuğun davranışı yaşına uygundur. Bir şey yapması istendiğinde utangaçlık, mızımlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.

1,5

2 Hafif derecede anormal ilişki: Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlanabilir, çok utangaç olabilir, yetişkine tipik tepkiler vermeyebilir ya da yaşlılarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal ilişki: Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş (yetişkinin farkında değilmiş) gibi gözükür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.

3,5

4 Ağır derecede anormal ilişki: Çocuk sürekli bir şekilde çevreden kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen hemen hiçbir zaman yetişkine tepki vermez ya da

yetişkinle ilişki başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı girişimlerin bir etkisi olabilir.

GÖZLEMLER:

II-TAKLİT

1 Uygun taklit: Çocuk beceri düzeyine uygun ses, kelime ve hareketleri taklit edebilir.

1,5

2 Hafif derecede anormal taklit: Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkarma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.

2,5

3 Orta derecede anormal taklit: Çocuk ancak ara sıra taklit eder ve bu, yetişkinin yoğun yardım ve ısrarını gerektirir; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.

3,5

4 Ağır derecede anormal taklit: Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da hiç etmez.

GÖZLEMLER:

III-DUYGUSAL TEPKİLER

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler: Çocuk duygusal tepkilerini, uygun tarz ve derecede, yüz ifadesi, duruş ve davranış değişikliği ile gösterir.

1,5

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler: Ara sıra çocuk, kısmen uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen, tepkileri çevreleyen nesneler ve olaylarla ilişkili değildir.

2,5

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler: Çocuk belirgin olarak uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış ya da abartılı ya da durumla bağlantısız olabilir; duygu uyandıran belirgin olaylar ve nesneler olmasa bile 'grimas', gülme ya da kaskatı kesilme görülebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal duygusal tepkiler: Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.

GÖZLEMLER:

IV-BEDENİN KULLANIMI

1 Bedenin yaşa uygun kullanımı: Çocuk normal yaşlıları ile aynı rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1,5

2 Bedenin hafif derecede anormal kullanımı: Hantallık, yineleyici hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü tuhafliklar olabilir ya da seyrek olarak alışılmadık beden hareketlerine rastlanabilir.

2,5

3 Bedenin orta derecede anormal kullanımı: Bu yaştaki bir çocuk için alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri, tuhaf parmak ve vücut duruşu, bedenin bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak oynatma, ayakta durma gibi davranışlar görülebilir.

3,5

4 Bedenin ağır derecede anormal kullanımı: Yukarıda sıralanan hareketlerin sık ya da yoğun görülmesi, bedenin ağır derecede anormal kullanımının belirtileridir. Bu davranışlar, bunları engelleme ya da çocuğu başka etkinlikler içine sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir devamlılık gösterebilir.

GÖZLEMLER:

V-NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım: Çocuk, kendi beceri düzeyine uygun oyuncaklar ve diğer nesnelere normal ilgi gösterir ve bu oyuncakları normal şekilde kullanır.

1,5

2 Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk bir oyuncakla atipik bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeksi biçimde oynar (örneğin; oyuncakla vurma, emme).

2,5

3 Oyuncak ve diğer nesnelere orta derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk oyuncaklara ve diğer nesnelere çok az ilgi gösterebilir ya da bir oyuncak ya da nesneyi tuhaf bir şekilde kullanmaya kendini kaptırmış olabilir. Oyuncakın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncakın bazı kısımlarını hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.

3,5

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ağır derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk yukarıdaki davranışları daha sık ve yoğun olarak gösterebilir. Bu uygun olmayan etkinliklere kendini kaptırdığında, çocuğun dikkatini bir başka tarafa çekmek zordur.

GÖZLEMLER:

VI-DEĞİŞİKLİĞE UYUM

1 Değişikliğe yaşa uygun uyum: Çocuk alıştığı düzendeki değişiklikleri fark edebilir ya da bunları (sözel olarak) belirtebilir ise de yersiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri kabul eder.

1,5

2 Değişikliğe hafif derecede anormal uyum: Yetişkin yapılan etkinliği değiştirmeye kalktığı zaman çocuk aynı etkinliğe ya da aynı araç-gereci kullanmaya devam eder.

2,5

3 Değişikliğe orta derecede anormal uyum: Çocuk alıştığı düzendeki değişikliklere etkin olarak direnir, eski etkinliğe devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.

3,5

4 Değişikliğe ağır derecede anormal uyum: Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da işbirliği yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

GÖZLEMLER:

VII-GÖRSEL TEPKİ

1 Yaşa uygun görsel tepki: Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyarlarla birlikte kullanılır.

1,5

2 Hafif derecede anormal görsel tepki: Çocuğa zaman zaman nesnelere bakması hatırlatılmalıdır. Arkadaşları yerine ışığa ya da aynaya bakmakla daha çok ilgilenilebilir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan kaçınabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal görsel tepki: Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesneleri gözlerine çok yakın tutabilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal görsel tepki: Çocuk ısrarlı bir şekilde insanlara ya da belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda tanımlanan diğer görsel tepkilerin aşırı biçimlerini sergiler.

GÖZLEMLER:

VIII-DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşa uygun dinleme tepkisi: Çocuğun dinleme davranışı normal ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duylarla birlikte kullanılır.

1,5

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi: Belirli seslere karşı hafif tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkiler gecikebilir, çocuğun dikkatini çekebilmek için sesin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı (dıştan gelen) seslerle dağılır.

2,5

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defada duymazlıktan gelebilir, bazı günlük sesleri işittiği zaman ürkebilir ya da kulaklarını kapatabilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuk, sesin türünden bağımsız olarak, seslere karşı aşırı derecede tepkisel ya da tepkisiz davranabilir.

GÖZLEMLER:

IX-TATMA, KOKLAMA, DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

1 Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım: Çocuk yeni nesneleri yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duylarını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.

1,5

2 Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk nesneleri ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yenmeyen nesneleri koklayabilir, tadabilir, normal çocukların rahatsızlık ifade ettikleri orta şiddetli ağrıları fark etmiyor gibi davranabilir ya da aşırı tepki verebilir.

2,5

3 Tatma, koklama ve dokunmaya orta derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk insanlara ya da nesnelere dokunma, koklama ve tatmaya yönelik orta derecede bir eğilim gösterebilir, çok az ya da çok fazla tepki verebilir.

3,5

4 Tatma, koklama ve dokunmaya ağır derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk normal kullanım ve keşfetme yerine, sadece duyumsama amacıyla nesneleri koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı (acıyı) tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlarda çok aşırı tepki verir.

GÖZLEMLER:

X-KORKU YA DA SİNİRLİLİK

1 Normal korku ya da sinirlilik: Çocuğun davranışları hem yaşına hem duruma uygundur.

1,5

2 Hafif derecede anormal korku ya da sinirlilik: Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, ara sıra çok az ya da çok fazla korku ve sinirlilik gösterir.

2,5

3 Orta derecede anormal korku ya da sinirlilik: Çocuk, benzer durumdaki daha küçük bir çocuk için bile tipik olandan biraz daha az ya da biraz daha fazla korku gösterir.

3,5

4 Ağır derecede anormal korku ya da sinirlilik: Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yineleyici deneylerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yaştaki diğer çocukların kaçındığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte başarısızdır.

GÖZLEMLER:

XI-SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaşa ve duruma uygun sözel iletişim

1,5

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim: Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir. Bazı özel sözcükler ve jargon kullanılabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal sözel iletişim: Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, 'anamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, zamir değiştirme gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarla durma gibi özellikler görülebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal sözel iletişim: Anamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer sesler konuşmaya yakın karmaşık sesler çıkarabilir ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.

GÖZLEMLER:

XII-SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı

1,5

2 Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı: Sözel olmayan iletişimin olgunlaşmamış kullanımı; yaşitlarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.

2,5

3 Sözel olmayan iletişimin orta derecede anormal kullanımı: Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade edemez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimini anlayamaz.

3,5

4 Sözel olmayan iletişimin ağır derecede anormal kullanımı: Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.

GÖZLEMLER:

XIII-ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi: Çocuk benzer koşuldaki normal bir yaşitından ne daha fazla ne daha az hareketlidir.

1,5

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hafif derecede huzursuzdur ya da biraz 'tembelce' ve yavaş hareket edebilir. Çocuğun etkinlik düzeyi performansını hafifçe etkiler.

2,5

3 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk oldukça aktiftir ve onu zaptetmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, çocuk oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçirebilmek için oldukça fazla çaba gerekebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğerine geçebilir.

GÖZLEMLER:

XIV-ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI

1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka: Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1,5

2 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2,5

3 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

GÖZLEMLER:

XV-GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.

1,5

2 Hafif otizm: Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.

2,5

3 Orta derecede otizm: Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.

3,5

4 Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

GÖZLEMLER:

EK-3. Otizm Davranış Kontrol Listesi

ABC KAYIT FORMU

YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan ifadenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız. İfade çocuğu tanımlamıyorsa boş bırakınız.

	Duyusal	İşki kurma	Beden ve nesne kullanımı	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel uyarılara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyüklük, renk ya da pozisyon gibi bir özelliğe takılır kalır)	2				
Sosyal gülümsemesi yoktur		2			
Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
Belirli nesneleri bırakmamak için ısrar eder			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusunu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
Kendisine uzatıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürütme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
“Evet” veya “ben” sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez (“topu kutunun üstüne koy” ya da “topu kutunun içine koy” gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürmesine “irkilme” tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyarılara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İstedığı şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		

EK-4. Sorun Davranış Kontrol Listesi

Anormal/Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuğun adı/soyadı: _____ Formun doldurulduğu

tarikh: ____/____/____

Formu dolduran/yakınlığı: _____

Aşağıda, çocuğunuzda gözlenebilecek çeşitli davranışlar listelenmektedir. Çocuğunuz, sözü geçen davranışı göstermiyorsa “böyle bir sorun yok (0)” seçeneğini işaretleyiniz. Okuduğunuz cümlede bahsedilen davranış çocuğunuzda gözlemediğiniz bir davranış ise rahatsızlık derecesine göre 1-2-3 seçeneklerinden karşılık gelen kutucuğu işaretleyiniz.

Özellikle çocuğunuzun son bir ayını düşünerek yanıtlayınız, her madde üzerinde fazla zaman harcamayın- aklınıza ilk gelen genellikle doğru olanıdır!

	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
1. Evde, okulda, işte ya da başka yerlerde aşırı derecede hareketlidir.				
2. Amaçlı olarak kendine zarar verir.				
3. Halsiz, tembel, hareketsizdir.				
4. Diğer çocuklara ve büyüklere karşı saldırgandır (sözel ya da fiziksel olarak).				
5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır.				
6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır.				
7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı).				

8. Uygunsuz bir şekilde çılgılık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızımsızdır.				
15. Huzursuzdur, yerinde duramaz.				
16. İnsanlardan uzaktır, yalnız yapılan etkinlikleri tercih eder.				
17. Garip, tuhaf davranışları vardır.				
18. İtaatsiz, asidir; kontrol edilmesi zordur.				
19. Uygunsuz zamanlarda haykırıışları /bağırmları olur.				
20. Sabit/ değışmez bir yüz ifadesi vardır; duygusal anlamlılık içermey.				
21. Başkalarını rahatsız eder.				
22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır.				
23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler				
24. İşbirliğinde bulunmaz.				
	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
25. Keyfi bozuktur; moralsizdir.				
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı direnç gösterir.				
27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir.				
28. Komutlara dikkat etmez / komutları				

umursamaz.				
29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir.				
30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder.				
31. Grup etkinliklerini bozar.				
32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur.				
33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur.				
34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar.				
35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır.				
36. Keyfi/ morali çabucak değişir.				
37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez).				
38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında)				
39. Belli bir süre dahi hareketsiz kalamaz.				
40. Ona yaklaşmak, onunla ilişki kurmak ya da onu anlamak zordur.				
41. Uygunsuz bir şekilde bağırır.				
42. Yalnız kalmayı tercih eder.				
43. Kelime veya vücut hareketleriyle iletişim kurma çabası göstermez.				
44. Kolaylıkla dikkati çelinebilir.				
45. Kollarını, bacaklarını tekrar tekrar sallar veya oynatır.				
46. Belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler.				
47. Eşyalara tekme atar, vurur ya da kapıları çarpar.				

48. Sürekli olarak odanın içinde koşar veya zıplar.				
49. Vücudunu ileri-geri durmadan sallar.				
50. Bile bile kendine zarar verir/ kendini yaralar.				
51. Kendine herhangi bir şey söylenildiğinde hiç dikkate almaz.				
52. Kendi kendine fiziksel şiddet uygular.				
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.				
54. Aşırı derecede hareketli olmaya meyillidir.				
55. Sevmeye/ ilgilenmeye karşı ters tepkiler verir.				
56. Bile bile komutlara uymaz.				
57. İstedikleri engellendiğinde öfke patlamaları yaşar.				
58. Başkalarına kısıtlı sosyal karşılıklar verir.				

EK-5. Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Kısa (3-17 yaş)

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize 'Son bir ay içinde' bu sorunun ne kadar görüldüğü sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0'ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3 u işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1'i ya da 2'yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

	HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık sık)
1 Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
2 Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
3 Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker.	0	1	2	3
4 Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
5 Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
6 Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
7 Ürkektir, kolayca korkar.	0	1	2	3
8 Ödevlerini tamamlamayı başaramaz.	0	1	2	3
9 Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur.	0	1	2	3
10 Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir.	0	1	2	3
11 Hiddetlenir.	0	1	2	3
12 Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir.	0	1	2	3
13 Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.	0	1	2	3
14 Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tımanır.	0	1	2	3
15 Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
16 Sinirlidir.	0	1	2	3
17 Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır.	0	1	2	3
18 Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
19 Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır.	0	1	2	3
20 Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
21 Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
22 Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
23 Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
24 Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
25 Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil).	0	1	2	3
26 Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
27 Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3

EK-6. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)

Her cümle için, çocuğunuzun **son altı aydaki davranışlarını** en iyi tarif eden seçeneği işaretleyiniz.

* **Uygun değil seçeneği:** İlgili maddede anlatılan durumun çocuğunuz için gözlenmesi mümkün değil ise işaretleyiniz. Örneğin, yaşı gereği anlatılan durumu gözlemeniz mümkün değilse..Davranışın gözlenmesinin mümkün olduğu ancak çocuğunuzda gözlemediğiniz durumlarda ise “**doğru değil**” seçeneğini işaretleyiniz.

	A	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
1	Başkalarıyla birlikte olduğunda yalnız olduğu ortamlara oranla daha kıpır kıpır, huzursuz görünür.					
2	Yüz ifadesi sözleriyle pek uyusmaz					
3	Başkalarıyla ilişkilerinde kendine güveni var gibi görünür.					
4	Stres altındayken otomatik pilota bağlanmış gibi davranır; yapacakları konusunda değişkenlik göstermeye ikna olmaz; kafasına koyduğunu yapar.					
5	Birileri bir zaafından yararlanmak istediğinde pek farkına varmaz.					
6	Yalnız kalmayı başkalarıyla oynamaya tercih eder.					
7	Başkalarının ne düşündüğünün ya da ne hissettiğinin farkındadır.					
8	Başkaları tarafından ilginç ya da tuhaf olarak karşılanabilecek hareketleri vardır.					
9	Erişkinlere yapışır, onlara bağımlı gibi görünür.					
10	Konuşmalarda kelimelerin altında yatabilecek farklı manaları anlamakta güçlük çeker; fazla mecazi konuşmalardan anlamaz.					
11	Kendine güveni tamdır.					
12	Başkalarıyla hislerini paylaşabilir.					

	B	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
13	Birileriyle beraberce bir şeyler yaparken (konuşurken, bir oyun oynarken) kendi sırasının ne zaman olduğunu kestirmekte zorlanır. (örneğin, konuşma esnasında karşıdakinin bir yanıt beklediğini anlayamaz.)					
14	Fiziksel aktivitelerde pek başarılı değildir; ellerini, ayaklarını düzgün ve uyumlu bir şekilde kullanamaz.					
15	İnsanların ses tonlarından ve yüz ifadelerinden ne ifade etmeye çalıştıklarını anlar.					
16	İnsanlarla göz göze gelmekten kaçınır ya da alışılmadık bir şekilde göz göze iletişim kurar.					
17	Bir konuda haksızlık yapıldığını hemen fark eder.					
18	Çok çabalasa da arkadaşlık kurmada zorlanır.					
19	Karşılıklı konuşmalarda oluşan fikirleri almakta güçlük yaşar.					
20	Oyuncaklarla oynayıp tarzı alışlagelmişin dışındadır.					
21	Taklit yeteneği kuvvetlidir.					

	C	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
22	Yaşlılarıyla uygun oyunlar oynar.					
23	Zorunlu olmadıkça, grup aktivitelerine katılmaz.					
24	Alışkın olduğu düzende değişiklik olduğunda diğer çocuklara göre daha çok zorlanır.					
25	Başkalarıyla aynı frekansta (paralel düşünmek, hissetmek, davranmak gibi..) olmamaktan rahatsızlık duymaz.					
26	Üzüntülü olanları rahatlatmaya çalışır.					
27	Yeni biriyle sosyal bir ilişkiyi					

	başlatan taraf olmaktan kaçınır.					
28	Dönüp dolaşıp aynı şey üstüne konuştuğu ya da düşündüğü olur.					
29	Başka çocuklar tarafından tuhaf/garip bulunur.					
30	Birçok şeyin aynı anda olduğu ortamlarda rahatsız olur.					

	D	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
31	Bir şey hakkında düşünmeye başladığı zaman kendini onu düşünmekten alı koyamaz.					
32	Kişisel bakımı iyidir.					
33	Nazik olmaya çalışsa bile sosyal ortamlarda garip kaçan davranışları olur.					
34	Yakın arkadaş olmak isteyen kişilerden kaçınır.					
35	Karşılıklı konuşmalarda konunun akışını takip etmekte zorlanır.					
36	Kendinden büyük olanlarla ilişki kurmakta zorlanır.					
37	Yaşlılarıyla ilişki kurmakta zorlanır.					
38	Karşısındaki kişinin duygusal durumundaki değişikliği anlayışla karşılayarak ona uygun şekilde davranır. (örneğin; oyun arkadaşının mutlu bir anda hüznünlendiğini hissederse)					
39	Sadece belirli alanlara ilgi duyar. Bunların sayısı etrafındakilerle kıyaslandığında azdır.					

	E	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
40	Hayal gücü kuvvetlidir; iyi rol yapar. (gerçeklikten kopmadan)					
41	Bir aktiviteden diğerine amaçsızca geçtiği olur.					
42	Ses, dokunma veya kokuya karşı aşırı hassasiyeti vardır					
43	Ailesinden ya da bakıcısından					

	ayrılmakta zorluk çekmez.					
44	Olayların birbirlerine nasıl ve ne şekilde bağlı olduğunu anlamakta yaşlılarına oranla daha fazla güçlük çeker.					
45	Başkalarının nereye baktığı ya da neyi dinlediğine dikkatini verebilir.					
46	Çok ciddi bir yüz ifadesi vardır.					
47	Uygun olmayan yerlerde gülmekten kendini alamadığı olur.					
48	İyi bir espri anlayışı vardır					
49	Çok iyi olduğu birkaç konu vardır ama geri kalan işlerde pek becerikli değildir.					

	F	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
50	Sık sık tekrar ettiği garip hareketleri vardır. (El çırpma ya da sallanma gibi) Evet ise belirtiniz:					
51	Soruları doğrudan cevaplama da güçlük çeker; konunun etrafında dönüp durduğu olur.					
52	Gereksiz yere çok yüksek sesli konuştuğunun ya da çok ses çıkardığının farkına varır.					
53	Ses tonu gariptir (robot gibi ya da ders verir gibi konuştuğu söylenebilir)					
54	İnsanlara değersiz nesnelermiş gibi davranır.					
55	Bir kişiye çok yakınlaştığı, kişisel sınırlarını zorladığı anı hemen fark eder.					
56	Konuşan iki kişinin arasına girer.					
57	Çevresindekiler tarafından sık sık kızdırılır.					
58	Bir konunun belirli noktaları üzerine çok yoğun eğildiği için bütünü görmekte zorlanır. (örneğin, bir hikayede neler olduğunu anlatması istendiğinde,					

	sadece kahramanların kıyafetlerini anlatır.)					
59	Çok şüphelidir.					

	G	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
60	Duygularını belli etmez, duygusal olarak uzaktır.					
61	Sabit fikirlidir; düşüncesini değiştirmek zordur.					
62	Yaptığı bazı şeyler için açıklamaları karşısındaki insana mantıksız gelebilir					
63	Alışılmamış şekilde insanlara dokunur (örneğin, sadece temas etmek için birine dokunur ve bir şey söylemeden yanından uzaklaşır..)					
64	Sosyal ortamlarda çok gergin olur.					
65	Zaman zaman boş bakar.					

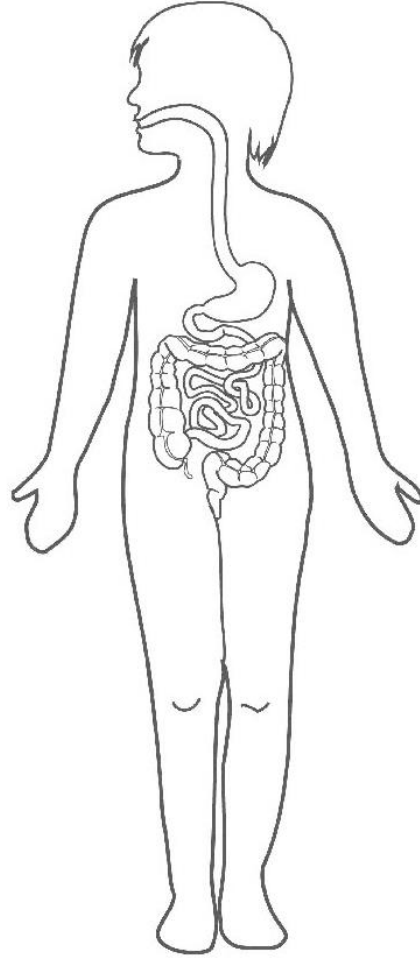
EK-7. Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi Roma III Versiyon (QPGS-RIII)

Pediatrik Gastrointestinal Semptomlar Anketi

Roma III Versiyon (QPGS-RIII)

(Çocuk Gastrointestinal Semptomlar Anketinden Uyarlanmıştır.

Walker, Caplan-Dover & Rasquin-Weber, 2000)

**Açıklamalar**

Bu anket çocuğunuzun sindirim sistemi (yemek borusu, mide, ince ve kalın bağırsak) ve bu sistemin olası sorunları ile ilgilidir.

Bazı sorunlar çocuğunuzda bulunurken bazıları bulunmayabilir.

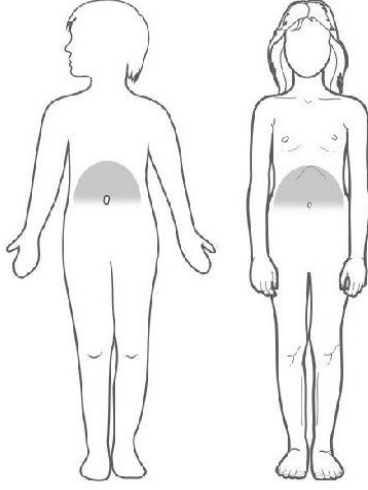
Lütfen tüm sorulara en doğru şekilde cevap veriniz.

Eğer herhangi bir soruya cevap veremiyorsanız lütfen "Bilmiyorum" seçeneğini işaretleyiniz.

Herhangi bir sorunuz varsa araştırma görevlisi size yardımcı olmaktan memnun olacaktır!

Bölüm A. Göbek Deliği Üzerinde (Üst Karında) Ağrı ve Rahatsızlık Hissi

Aşağıdaki resimlerde gösterilen taralı alan, çocuğunuzun göbek deliği ÜZERİNDEKİ alanı belirtmektedir. Çocuklar bu bölgede bazen acı, ağrı veya rahatsızlık hissederler. Bu rahatsızlık hissi; mide ağrısı, bulantı, şişkinlik, dolgunluk hissi ve çok az yemek yedikten sonra çabuk doyma şeklinde olabilir.



Bu bölümdeki sorular, son 2 ayda çocuğunuzun göbek deliği ÜZERİNDEKİ bölgede hissetmiş olabileceği ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilgilidir.

Çocuklar, karınlarının farklı bölgelerinde (üstünde, altında ve her iki yanında) ağrı ve rahatsızlık hissedebilirler.

Bu anketin diğer bölümlerinde karın diğer bölgeleri (göbek altı ve her iki yanı) ile ilgili Sorular sorulacaktır.

Göbek Deliği Üzeri (Üst Karın)

1. Çocuğunuz son 2 ay içerisinde göbek deliği

üzerinde kalan bölgede (üst karında) ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık hissetti?

- 0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen **Bölüm B'**ye geçiniz)
- 1. ___ Ayda 1-3 kez
- 2. ___ Haftada bir kez
- 3. ___ Haftada birkaç kez
- 4. ___ Her gün

*Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede (üst karında) herhangi bir ağrı ve rahatsızlık hissetmediyse lütfen **Bölüm B'**ye geçiniz.*

2. Çocuğunuz göbek deliğinin üzerinde kalan bölgesinde (üst karında) aşağıdakilerden hangilerini hissetti?

(Bir veya birden fazla şıkki işaretleyebilirsiniz.)

- | | | |
|------------|--------------|-------------|
| a. Ağrı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| b. Bulantı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |

- c. Şişkinlik 0. ____ Hayır 1. ____ Evet
 d. Dolgunluk hissi 0. ____ Hayır 1. ____ Evet
 e. Çok az yedikten sonra doyma hissi 0. ____ Hayır 1. ____ Evet

3. Çocuğunuz, son 2 ay içerisinde göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne kadar acı veya rahatsızlık hissetti?

1. ____ Az
 2. ____ Biraz (Çok ile Az arasında)
 3. ____ Çok
 4. ____ Oldukça çok
 5. ____ Bilmiyorum

4. Çocuğunuzun göbek deliğinin üzerinde kalan bölgesinde hissettiği acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ____ Bir saatten daha az
 2. ____ 1-2 saat
 3. ____ 3-4 saat
 4. ____ Günün büyük bölümünde
 5. ____ Sürekli (Tüm gün)

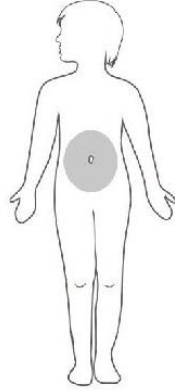
5. Çocuğunuz, göbek deliğinin üzerinde kalan bölgede ne zamandan beri acı veya rahatsızlık hissediyor?

1. ____ 1 ay (veya daha az)
 2. ____ 2 ay
 3. ____ 3 ay
 4. ____ 4 - 11 ay
 5. ____ 1 yıl (veya daha fazla)

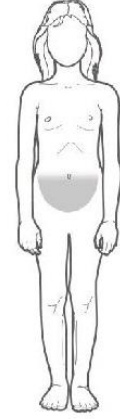
Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız.	Hayır	Evet					Bilmiyorum
Son 2 ay içerisinde, göbek deliği üzerinde kalan bölgesinde acı veya rahatsızlık hissettiğinde	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)	
6. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra acı veya rahatsızlık hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
8. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
10. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
11. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
12. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
13. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
14. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
15. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
16. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	

Bölüm B. Göbeğin Çevresi ve Altındaki Karın Ağrıları

Bu bölümdeki sorular, çocuğunuzun göbek deliğinin ÇEVRESİ ve göbek deliğinin ALTINDAKİ alanlarla ilgilidir. Bu alanlar, aşağıdaki resimlerde taralı olarak gösterilmiştir. Çocuklar bazen bu bölgelerde sancı veya ağrı hissederler. Sancılar ağrıdan daha hafiftir. Bazı çocuklar bu ağrılarını “mide ağrısı” veya “karın ağrısı” olarak tanımlarlar.



Göbek deliğinin çevresi



Göbek deliğinin altı

1. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede ne sıklıkta sancı veya ağrı hissetti?

- 0. ___ Hiçbir zaman
- 1. ___ Ayda 1-3 kez
- 2. ___ Haftada bir kez
- 3. ___ Haftada birkaç kez
- 4. ___ Her gün

*Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede HERHANGİ bir sancı veya ağrı hissetmediyse lütfen **Bölüm C**'ye geçiniz.*

2. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede ne kadar acı hissetti?

1. ___ Az
2. ___ Biraz (Az ile Çok arasında)
3. ___ Çok
4. ___ Oldukça çok
- ___ Bilmiyorum

3. Çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgede hissettiği acı veya rahatsızlık ne kadar sürdü?

1. ___ Bir saatten daha az
2. ___ 1-2 saat
3. ___ 3-4 saat
4. ___ Günün büyük bölümünde
5. ___ Sürekli (Tüm gün)

4. Çocuğunuz, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgedeki sancısı veya ağrısı ne zamandan beri var?

1. ___ 1 ay (veya daha az)
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay
4. ___ 4 - 11 ay
5. ___ 1 yıl (ve daha fazla)

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. Son 2 ay içerisinde, göbek deliğinin çevresinde ve göbek deliğinin altında kalan bölgesinde sancı veya ağrı hissettiğinde	Hayır	Evet					Bilmiyorum
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)	
5. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra sancı veya ağrı hissi düzeldi mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
6. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha yumuşak kıvamda, lapa gibi ya da daha sulu muydu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
7. Çocuğunuzun kakası her zaman yaptığından daha sert ya da daha topak topak (keçi pisliği gibi) miydi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
8. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha fazla miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
9. Çocuğunuz kakası her zamankinden daha az miktarda mıydı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
10. Çocuğunuz göbeğinde şişkinlik hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
11. Çocuğunuzun baş ağrısı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
12. Çocuğunuz uyumada zorlandı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
13. Çocuğunuzun kollarında, bacaklarında ya da sırtında ağrı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
14. Çocuğunuz hâlsizlik ya da baş dönmesi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	
15. Çocuğunuzun okula gidemediği veya günlük işlerini yapamadığı oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐	

16. Son bir yıl içinde, çocuğunuzun göbek deliğinin çevresinde **2 saat veya daha uzun** süren ve çocuğunuzun yaptığı **her şeyi bırakmasına neden olan şiddetli ağrı** kaç kez oldu?

0. ___ Hiçbir zaman (*lütfen sonraki bölüme geçiniz*)
 1. ___ 1
 2. ___ 2
 3. ___ 3-5
 4. ___ 6 veya daha çok

16 a. Bu şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlarda, çocuğunuzda aşağıdaki durumlardan herhangi biri oldu mu?

- | | | |
|------------------------------------|--------------|-------------|
| a. İştahsızlık | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| b. Mide rahatsızlığı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| c. Kusma (çıkarma) | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Soluk cilt | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| e. Baş ağrısı | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |
| d. Gözlerde ışığa karşı duyarlılık | 0. ___ Hayır | 1. ___ Evet |

16 b. Şiddetli ağrıların görüldüğü zamanlar arasında çocuğunuz *-birkaç hafta veya daha uzun süre-* sağlıklı mıydı?

0. ___ Hayır
 1. ___ Evet

Bölüm C. Bağırsak Hareketleri (kaka, dışkı, büyük abdest, büyük tuvalet vb.)

Bu bölümdeki sorular çocuğunuzun bağırsak hareketleri ile ilgilidir.

Bağırsak hareketleri için birçok farklı kelime kullanılabilir. Örneğin; “kaka”, “dışkı”, “büyük abdest” ve “büyük tuvalet” vb. Aileniz “**kaka**”dan bahsederken başka bir özel kelime de kullanıyor olabilir.

1. Son 2 ay içerisinde çocuğunuz genellikle hangi sıklıkta kaka yaptı?

1. ___ Haftada 2 kez veya daha az
2. ___ Haftada 3-6 kez
3. ___ Günde 1 kez
4. ___ Günde 2-3 kez
5. ___ Günde 3 kereden daha fazla
- ___ Bilmiyorum

2. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun kakasının kıvamı genellikle nasıldı?

1. ___ Çok sert
2. ___ Sert
3. ___ Ne çok sert ne de çok yumuşak
4. ___ Çok yumuşak veya lapa gibi
5. ___ Sulu
6. ___ Duruma göre değişir (Çocuğumun kakası her zaman aynı değildir).
- ___ Bilmiyorum

2a. Çocuğunuzun kakası genellikle sert kıvamda ise bu sertlik ne zamandan beri sürüyor?

0. ___ 1 aydan daha az
1. ___ 1 ay
2. ___ 2 ay
3. ___ 3 ay veya daha fazla

3. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun kaka yaparken canı yandı mı?

0. ___ Hayır
1. ___ Evet
- ___ Bilmiyorum

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. <i>Ne sıklıkta?</i> Son 2 ay içerisinde	Hayır	Evet				Bilmiyorum
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)
4. Çocuğunuz, kakasını kaçırmamak için acele ile tuvalete gitti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
5. Çocuğunuzun kaka yapmak için zorlandığı (ıkındığı) oldu mu? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
6. Çocuğunuz kakasını yaparken makatından sümük veya balgam (beyazımsı-sarımsı kaygan bir şey) çıkardı mı? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐
7. Çocuğunuz kaka yaptıktan sonra kakası bitmemiş, daha çıkmayan kakası varmış gibi hissetti mi? <i>Ne sıklıkta?</i>	0	1	2	3	4	☐

8. Çocuğunuzun son 2 ay içerisinde tuvaleti tıkayacak kadar büyük miktarda kaka yaptığı oldu mu?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

9. Bazı çocuklar uygun tuvalet olsa bile kakalarını tutarlar. Çocuklar bunu yaparken vücutlarını kasar veya bacaklarını çapraz yaparlar.

Son 2 ay içerisinde çocuğunuz evdeyken ne sıklıkta yukarıdaki gibi kakasını tutmaya çalıştı?

0. ___ Hiçbir zaman

1. ___ Ayda 1-3 kez

2. ___ Haftada 1 kez

3. ___ Haftada birkaç kez

4. ___ Her gün

10. Bir doktor veya hemşire çocuğunuzu muayene edip bağırsaklarında çok miktarda kakası olduğunu hiç söyledi mi?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

11. Son 2 ay içerisinde çocuğunuzun iç çamaşırı ne sıklıkta kaka ile lekelenmiş veya kirlenmişti?

0. ___ Hiçbir zaman (*Lütfen Bölüm D'ye geçiniz*)

1. ___ Ayda 1 kereden az

2. ___ Ayda 1-3 kez

3. ___ Haftada 1 kez

4. ___ Haftada birkaç kez

5. ___ Her gün

11a. Çocuğunuzun iç çamaşırı lekелendiğinde ya da kirlendiğinde miktarı ne kadardı?

1. ___ İç çamaşırı lekeliydi (kaka yoktu)

2. ___ İç çamaşırında az miktarda kaka vardı (tüm kakasından daha az)

3. ___ İç çamaşırında büyük miktarda kaka vardı (kakasının tümü)

11b. Çocuğunuzun iç çamaşırı ne kadar zamandan beri lekeleniyor veya kirleniyor?

1. ___ 1 ay veya daha az

2. ___ 2 ay

3. ___ 3 ay

4. ___ 4-11 ay

5. ___ 1 yıl veya daha uzun

Bölüm D. Diğer Semptomlar

Aşağıdaki her bir sorunun cevabı için tabloda verilen numaralardan birini yuvarlak içine alınız. Son 2 ay içerisinde	Hayır	Evet				Bilmiyorum
	% 0 Hiçbir zaman	%25 Nadiren (Arada bir)	%50 Bazen	%75 Çoğu zaman	%100 Her zaman	(kutuyu işaretleyiniz)
1. Çocuğunuz ne sıklıkta istemediği hâlde tekrar tekrar geçirdi?	0	1	2	3	4	☐
2. Çocuğunuz ne sıklıkta osurdu?	0	1	2	3	4	☐
3. Gün içinde çocuğunuzun karnı ne sıklıkta (gözünüzle görebildiğiniz) bariz biçimde şişti?	0	1	2	3	4	☐
4. Çocuğunuz ne sıklıkta fazladan hava yuttu veya içine çekti (çocuğunuz hava yuttuğunda bir gurklama sesi duyabilirsiniz)?	0	1	2	3	4	☐

5. SON 1 YILDA çocuğunuz, 2 saat veya daha uzun süre tekrar tekrar hiç durmadan kaç kez kustu?

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen 6. soruya geçiniz.)

1. ___ 1

2. ___ 2

3. ___ 3

4. ___ 4 veya daha fazla

5a. Çocuğunuz ne kadar zamandır tekrar tekrar hiç durmadan kusuyor?

1. ___ 1 ay veya daha az

2. ___ 2 aydır

3. ___ 3 aydır

4. ___ 4-11 ay

5. ___ 1 yıl veya daha uzun

5b. Çocuğunuzun tekrar tekrar hiç durmadan kusmaları olduğunda mide bulantısı da oldu mu?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

5c. Çocuğunuz tekrar tekrar hiç durmadan kusmaların görüldüğü zamanlar arasında -birkaç hafta veya daha uzun süre- sağlıklı mıydı?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6. Son 2 ayda, yemek yedikten sonra çocuğunuzun yedikleri ne sıklıkta ağzına geri geldi?

0. ___ Hiçbir zaman (Lütfen 7. soruya geçiniz.)

1. ___ Ayda 1-3 kez

2. ___ Haftada 1 kez

3. ___ Haftada birkaç kez

4. ___ Her gün

6a. Bu durum, genellikle çocuğunuz yemek yedikten sonraki ilk bir saat içinde mi olur?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6b. Çocuğunuz uyurken yedikleri ağzına geri gelir mi?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6c. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle bulantı ve kusma hisseder mi?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6d. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuzun genellikle canı acır mı?

0. ___ Hayır

1. ___ Evet

6e. Yedikleri ağzına geri geldiğinde çocuğunuz genellikle ne yapar?

0. ___ Yutar

1. ___ Tükürür

7. Anket bitmiştir. İlginize teşekkür ederiz.

EK-8. Bristol Dışkı Skalası

